



UNIVERSIDAD DE LAS PALMAS  
DE GRAN CANARIA

**Tesis Doctoral**

**Universidad de Las Palmas de Gran Canaria**

**Facultad de Ciencias de la Salud. Departamento de Ciencias Clínicas.**

**Perspectivas actuales en la investigación en Perinatología, Ginecología y Pediatría.**

**EVALUACIÓN DE LA VALIDEZ DE LOS ÍNDICES  
DE FIBROSIS HEPÁTICA EN PACIENTES  
PEDIÁTRICOS Y ADOLESCENTES OBESOS CON  
Y SIN HÍGADO GRASO NO ALCOHÓLICO**

**Tesis doctoral presentada por Dña. Beatriz Ruiz Derlinchán para optar al grado  
de Doctor en Medicina.**

**Dirigida por los doctores D. Luis Peña Quintana, Dña. Concepción María Aguilera  
García**

**Fdo. Los Directores**

**Fdo. La Doctoranda**

**Fdo. Luis Peña Quintana, Concepción María Aguilera García, Beatriz Ruiz Derlinchán.**

**Las Palmas de Gran Canaria, Octubre 2015**



**D. LUIS PEÑA QUINTANA**, Profesor Titular de Pediatría de la Universidad de Las Palmas de Gran Canaria adscrito al Departamento de Ciencias Clínicas, Jefe de Sección de Pediatría y Jefe de la Unidad de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica del Complejo Hospitalario Universitario Insular Materno-Infantil de Las Palmas,

CERTIFICA:

Que Beatriz Ruiz Derlinchán, licenciada en Medicina y especialista en Pediatría y sus Áreas específicas, ha realizado bajo mi dirección y supervisión el trabajo de Tesis Doctoral titulado: "Evaluación de la validez de los índices de fibrosis hepática en pacientes pediátricos y adolescentes obesos con y sin hígado graso no alcohólico". La aportación más relevante de dicho trabajo es la contribución al conocimiento de la aplicación de métodos diagnósticos no invasivos en pacientes pediátricos con enfermedad de hígado graso no alcohólico, para poder identificar aquellos pacientes con mayor riesgo de presentar una fase avanzada, siendo de gran valor pronóstico para la enfermedad.

Dado que la presente memoria reúne las condiciones para ser defendida como Tesis Doctoral ante tribunal y, en cumplimiento de las disposiciones vigentes, firmo el presente certificado en Las Palmas, Octubre 2015.

A handwritten signature in blue ink, consisting of stylized initials and a long horizontal stroke.

**Fdo. Luis Peña Quintana**



**DÑA. CONCEPCIÓN MARÍA AGUILERA GARCÍA**, Profesora Titular de Bioquímica y Biología Molecular, Facultad de Farmacia de la Universidad de Granada. Secretaria del Instituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos de la Universidad de Granada. Investigadora de la red CIBEROBN.

CERTIFICA:

Que Beatriz Ruiz Derlinchán, licenciada en Medicina y especialista en Pediatría y sus Áreas específicas, ha realizado bajo mi dirección y supervisión el trabajo de Tesis Doctoral titulado: "Evaluación de la validez de los índices de fibrosis hepática en pacientes pediátricos y adolescentes obesos con y sin hígado graso no alcohólico". La aportación más relevante de dicho trabajo es la contribución al conocimiento de la aplicación de métodos diagnósticos no invasivos en pacientes pediátricos con enfermedad de hígado graso no alcohólico, para poder identificar aquellos pacientes con mayor riesgo de presentar una fase avanzada, siendo de gran valor pronóstico para la enfermedad.

Dado que la presente memoria reúne las condiciones para ser defendida como Tesis Doctoral ante tribunal y, en cumplimiento de las disposiciones vigentes, firmo el presente certificado en Las Palmas, Octubre 2015.



**Fdo. Concepción María Aguilera García**



*"Always look on the bright side of life"*

*Eric Idle.*



## **AGRADECIMIENTOS:**

A mis directores de tesis, Concepción María Aguilera García y Luis Peña Quintana. En especial a Luis por sus conocimientos, su orientación en este largo trabajo, su persistencia y su motivación, que es lo que ha hecho posible todo esto. Por inculcarme el sentido del rigor académico y científico derivado de su gran profesionalidad.

A Pedro Saavedra por su sabiduría, su buen hacer y por brindarme su tiempo de forma desinteresada.

A mi querida amiga Blanca, por ser la gran persona que es y haberme ayudado cada vez que lo necesité. Porque con sus nervios y mi tranquilidad hemos hecho el equipo perfecto. Porque al final solo quedan las risas.

A Andrea, Sășă e Ione porque son parte de este trabajo, sin los que no se habría podido llevar a cabo.

A mis padres, a quienes por su amor, trabajo y sacrificio les debo todo lo que soy, por confiar siempre en mí y haberme enseñado el valor del esfuerzo y el no rendirse nunca; y a mi hermana, mi verdadera amiga, por quererme incondicionalmente.

A Paco, por ser mi apoyo, por estar conmigo en los buenos y malos momentos de todo este largo camino, por la paciencia y el amor con el que ha hecho que esto no haya sido tan duro.

A mi perra Nestlé, por su fidelidad y compañía gracias a la cual este camino ha sido más llevadero. No existe ser más bueno.

A toda mi familia, familia política y mis amigos, por su apoyo.

A todas las personas que de una u otra forma han formado parte de este trabajo.

A todos los niños y padres que han participado y confiado en mí para formar parte de este proyecto.



# ÍNDICE

---



<b>ÍNDICE GENERAL.....</b>	<b>I</b>
<b>ÍNDICE DE TABLAS.....</b>	<b>VII</b>
<b>ÍNDICES DE FIGURAS.....</b>	<b>XV</b>
<b>LISTADO DE ABREVIATURAS.....</b>	<b>XXI</b>

## **ÍNDICE GENERAL**

<b>I. INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>1</b>
-----------------------------	----------

### **1. OBESIDAD:**

- 1.1. Historia de la obesidad.
- 1.2. Generalidades.
- 1.3. Prevalencia.
- 1.4. Fisiología de la obesidad.
  - 1.4.1. Gasto energético y obesidad.
  - 1.4.2. Ingesta energética.
- 1.5. Clasificación etiológica de la obesidad.
  - 1.5.1. Obesidad exógena o común.
  - 1.5.2. Obesidad monogénica.
  - 1.5.3. Obesidad secundaria.
- 1.6. Definición.
- 1.7. Valoración de la obesidad.
  - 1.7.1. Datos anamnésticos.
  - 1.7.2. Exploración antropométrica.
    - 1.7.2.1. Medidas antropométricas básicas.
    - 1.7.2.2. Índices para categorizar el estado de nutrición
    - 1.7.2.3. Valoración antropométrica de la composición corporal.

- 1.7.3. Exploración física.
- 1.7.4. Pruebas complementarias.
- 1.8. Comorbilidades.

## 2. HÍGADO GRASO NO ALCOHÓLICO:

- 2.1. Definición.
- 2.2. Prevalencia y factores demográficos.
- 2.3. Histología.
- 2.4. Patogenia.
- 2.5. Clínica.
- 2.6. Diagnóstico.
  - 2.6.1. Marcadores analíticos
  - 2.6.2. Riesgo de síndrome metabólico.
  - 2.6.3. Pruebas de imagen.
  - 2.6.4. Biopsia hepática.
  - 2.6.5. Test de <sup>13</sup>C-Metacetina.

## 3. ÍNDICES DE FIBOSIS HEPÁTICA:

- 3.1. Marcadores directos de fibrogénesis.
- 3.2. Marcadores indirectos de fibrosis hepática.
  - 3.2.1. Modelos predictivos simples para fibrosis avanzada.
  - 3.2.2. Modelos predictivos complejos usando marcadores de fibrosis.
- 3.3. Experiencia de marcadores directos e indirectos de fibrosis hepática en niños.
  - 3.3.1. Ácido hialurónico.
  - 3.3.2. Índice AST/ALT.
  - 3.3.3. APRI.
  - 3.3.4. FIB4, NFS e índice Forns.
  - 3.3.5. Fibrotest.
  - 3.3.6. ELF.

- 3.3.7. PNFI.
- 3.3.8. NFS pediátrico (PNFS)
- 3.3.9. Combinación del PNFI y ELF.

#### 4. AFECTACIÓN CARDÍACA EN NAFLD.

#### 5. ADIPOSIDAD ABDOMINAL EN NAFLD.

<b>II. JUSTIFICACIÓN.....</b>	<b>153</b>
<b>III.OBJETIVOS.....</b>	<b>159</b>
<b>IV.PACIENTES Y MÉTODOS.....</b>	<b>165</b>

#### 1. SUJETOS A ESTUDIO:

- 1.1. Población a estudio.
- 1.2. Diseño y procedimiento de estudio.
- 1.3. Comité de ética. Consentimiento informado.

#### 2. MÉTODOS:

- 2.1. Antropometría.
- 2.2. Exploración física.
- 2.3. Medida de la presión arterial (PA)
- 2.4. La impedancia bioeléctrica.
- 2.5. Pruebas de imagen.
- 2.6. Test de la <sup>13</sup>C-metacetina.
- 2.7. Recogida de muestras analíticas.
- 2.8. Datos analíticos.
- 2.9. Análisis de datos.

**1. ESTUDIO DESCRIPTIVO:**

1.1. Estudio descriptivo de las variables antropométricas:

1.1.1. En la población total.

1.1.2. Por grados de esteatosis.

1.2. Estudio descriptivo de las variables clínicas:

1.2.1. En la población total.

1.2.2. Por grados de esteatosis.

1.3. Estudio descriptivo de las variables analíticas:

1.3.1. En la población total.

1.3.2. Por grado de esteatosis.

1.4. Estudio descriptivo de las variables ecográficas:

1.4.1. En la población total.

1.4.2. Por grado de esteatosis.

1.5. Estudio descriptivo de las variables del test de la

<sup>13</sup>C-Metacetina.

**2. ANÁLISIS DE LOS ÍNDICES DE FIBROSIS HEPÁTICA:**

2.1. Estudio descriptivo de los índices de fibrosis hepática.

2.2. Índices de fibrosis hepática en los diferentes grupos según estadio puberal.

2.3. Correlaciones de los diferentes índices de fibrosis hepática.

2.3.1. Correlaciones con variables antropométricas.

2.3.2. Correlaciones con variables analíticas.

2.3.3. Correlaciones con variables ecográficas.

2.3.4. Correlaciones con test de la <sup>13</sup>C-Metacetina.

3. UTILIZACIÓN DE PUNTO DE CORTE DEL ÍNDICE PNFI.

4. ANÁLISIS CLUSTER.

**VI. DISCUSIÓN.....257**

1. Diferencias en las variables antropométricas, clínicas, analíticas y ecográficas entre niños obesos con y sin hígado graso.

2. Diferencias en las variables antropométricas, clínicas, analíticas y ecográficas entre los diferentes grados de esteatosis.

3. Relación de los índices de fibrosis hepática con las variables antropométricas, clínicas, analíticas y ecográficas.

4. Diferencias en el test de la Metacetina.

5. Limitaciones.

**VII. CONCLUSIONES.....291**

**VIII. BIBLIOGRAFÍA.....297**

**IX. ANEXO I.....323**

**X. ANEXO II.....363**







## ÍNDICE DE TABLAS

<b>Tabla 1.</b> IMC en población adulta según ENSE 2011-2012.....	16
<b>Tabla 2.</b> Prevalencia de obesidad y sobrepeso en España por grupo de edad y sexo según SEEDO´2000. Tomada de Aranceta y cols. <sup>20</sup> .....	17
<b>Tabla 3.</b> Prevalencia de sobrepeso y obesidad en población infantil y juvenil española. Estudio enKid 1998-2000. Tomada de Serra Majem y cols. <sup>30</sup> .....	23
<b>Tabla 4.</b> IMC de la población infantil de 2-17 años según la ENS 2011-12. <sup>36</sup> .....	29
<b>Tabla 5.</b> Tendencia en el percentil (p) 95 del índice de masa corporal en España, 1980-2000. Tomada de Serra Majem y cols. <sup>30</sup> .....	31
<b>Tabla 6.</b> Clasificación del estado nutricional en base al Índice de Masa Corporal (IMC) y el riesgo que ello comporta (OMS, 1995).....	54
<b>Tabla 7.</b> Detección precoz de la población en riesgo. Tomada de Lama More y cols. <sup>31</sup> .....	59
<b>Tabla 8.</b> Historia clínica y exploración física básicas en la obesidad infantil. Tomada de Ruiz Jiménez. <sup>17</sup> .....	60
<b>Tabla 9.</b> Criterios diagnósticos de obesidad y sobrepeso en niños menores de 2 años.....	66
<b>Tabla 10.</b> Criterios diagnósticos de sobrepeso y obesidad en población infantil mayor a 2 años según la Guía de Práctica Clínica del Ministerio de Sanidad y Política Social.....	67

<b>Tabla 11.</b> Ecuaciones para la estimación del % de MG a partir de los pliegues cutáneos en mujeres. Tomada de Lama More. <sup>40</sup> .....	73
<b>Tabla 12.</b> Ecuaciones para la estimación del % de MG a partir de los pliegues cutáneos en hombres. Tomada de Lama More. <sup>40</sup> .....	74
<b>Tabla 13.</b> Comorbilidades asociadas a la obesidad y síntomas más característicos.....	87
<b>Tabla 14.</b> Enfermedades que pueden cursar con esteatosis hepática. Tomada de Lama More. <sup>40</sup> .....	91
<b>Tabla 15.</b> Prevalencia de NAFLD estimada en población adulta y pediátrica.....	92
<b>Tabla 16.</b> Tasa de esteatosis en la serie pediátrica Schwimmer y cols. <sup>62</sup> .....	93
<b>Tabla 17.</b> Prevalencia en poblaciones pediátricas en distintas series publicadas.....	94
<b>Tabla 18.</b> Diferencias histológicas de NAFLD/NASH entre niños y adultos.....	98
<b>Tabla 19.</b> Tipos de NASH. Schwimmer y cols. <sup>69</sup> .....	98
<b>Tabla 20.</b> Hallazgos de la biopsia hepática en los diferentes grados de ecogenicidad hepática en el estudio de El-Koofy y cols. <sup>80</sup> .....	109
<b>Tabla 21.</b> Métodos no invasivos para el diagnóstico de fibrosis hepática.....	127
<b>Tabla 22.</b> Valores medios del APRI para los diferentes grados de fibrosis según METAVIR score en el estudio de De Lédinghen y cols. <sup>131</sup> .....	131

<b>Tabla 23.</b> Valores de APRI en la serie de Alkhoury y cols. <sup>100</sup> .....	132
<b>Tabla 24.</b> Valores de las medias del índice FIB-4 en el estudio de Alkhoury y cols. <sup>100</sup> .....	133
<b>Tabla 25a.</b> Resultados de los estudios más relevantes sobre métodos no invasivos de fibrosis hepática en población pediátrica.....	140
<b>Tabla 25b. Continuación.</b> Resultados de los estudios más relevantes sobre métodos no invasivos de fibrosis hepática en población pediátrica.....	141
<b>Tabla 26.</b> Reactivos y materiales necesarios para la medición cuantitativa in vitro de PIIINP.....	182
<b>Tabla 27.</b> Material necesario para la medición cuantitativa in vitro del TIMP1.....	189
<b>Tabla 28.</b> Preparado del tampón de lavado para solución de lavado.....	191
<b>Tabla 29.</b> Preparado del tampón de lavado para el tampón de ensayo.....	191
<b>Tabla 30.</b> Dilución de la solución de concentrado de biotina.....	191
<b>Tabla 31.</b> Dilución de la solución de concentrado de estreptavidina-HRP.....	192
<b>Tabla 32.</b> Materiales y reactivos necesarios para la medición cuantitativa in vitro del ácido hialurónico.....	197
<b>Tabla 33.</b> Diseños de mezcla para la dilución de los estándar de ácido hialurónico.....	198

<b>Tabla 34.</b> Diseños de mezcla para la detección de ácido hialurónico.....	199
<b>Tabla 35.</b> Comparación de las variables antropométricas en la población de niños obesos con hígado graso, niños obesos sin hígado graso y controles sanos. Los valores están expresados en medias ( $\pm$ SD) y medianas (centil 25 ; centil 75).....	205
<b>Tabla 36a.</b> Comparación de las variables antropométricas en la población de niños obesos con hígado graso según los grados de esteatosis. Los valores están expresados en medias ( $\pm$ SD) y medianas (centil 25 ; centil 75).....	207
<b>Tabla 36b. Continuación:</b> Comparación de las variables antropométricas en la población de niños obesos con hígado graso según los grados de esteatosis. Los valores están expresados en medias ( $\pm$ SD) y medianas (centil 25 ; centil 75).....	208
<b>Tabla 37.</b> Comparación de las variables antropométricas en la población de niños obesos divididos en los subgrupos esteatosis 0-1 vs esteatosis 2-3. Los valores están expresados en medias ( $\pm$ SD) y medianas (centil 25 ; centil 75).....	210
<b>Tabla 38.</b> Comparación de las variables clínicas en la población de niños obesos con hígado graso, niños obesos sin hígado graso y controles sanos. Los valores están expresados en frecuencias (%) y medianas (centil 25 ; centil 75).....	211
<b>Tabla 39.</b> Comparación de las variables clínicas en la población de niños obesos con hígado graso según los grados de esteatosis. Los valores están expresados en frecuencias (%) y medianas (centil 25 ; centil 75).....	212
<b>Tabla 40.</b> Comparación de las variables clínicas en la población de niños obesos divididos en los subgrupo esteatosis 0-1 vs esteatosis 2-3. Los valores están expresados en frecuencias (%) y medianas (centil 25 ; centil 75).....	213

**Tabla 41a.** Comparación de las variables analíticas en la población de niños obesos con hígado graso, niños obesos sin hígado graso y controles sanos. Los valores están expresados en medias ( $\pm$ SD) y medianas (centil 25 ; centil 75).....214

**Tabla 41b. Continuación:** Comparación de las variables analíticas en la población de niños obesos con hígado graso, niños obesos sin hígado graso y controles sanos. Los valores están expresados en medias ( $\pm$ SD) y medianas (centil 25 ; centil 75).....215

**Tabla 42.** Comparación de las variables analíticas en la población de niños obesos con hígado graso según los grados de esteatosis. Los valores están expresados en medias ( $\pm$ SD) y medianas (centil 25 ; centil 75).....217

**Tabla 43.** Comparación de las variables analíticas en la población de niños obesos divididos en los subgrupo esteatosis 0-1 vs esteatosis 2-3. Los valores están expresados en medias ( $\pm$ SD) y medianas (centil 25 ; centil 75).....219

**Tabla 44.** Comparación de las variables ecográficas en la población de niños obesos con hígado graso, niños obesos sin hígado graso y controles sanos. Los valores están expresados en medias ( $\pm$ SD) y medianas (centil 25 ; centil 75).....220

**Tabla 45.** Comparación de las variables ecográficas en la población de niños obesos con hígado graso según los grados de esteatosis. Los valores están expresados en medias ( $\pm$ SD).....221

**Tabla 46.** Comparación de las variables ecográficas en la población de niños obesos divididos en los subgrupo esteatosis 0-1 vs esteatosis 2-3. Los valores están expresados en medias ( $\pm$ SD).....223

<b>Tabla 47.</b> Comparación de las variables del test de la metacetina en la población de niños obesos con hígado graso, niños obesos sin hígado graso y controles sanos. Los valores están expresados en medianas (centil 25 ; centil 75).....	223
<b>Tabla 48.</b> Comparación de las variables del test de la metacetina en la población de niños obesos con hígado graso según los grados de esteatosis. Los valores están expresados en medianas (centil 25 ; centil 75).....	224
<b>Tabla 49.</b> Comparación de las variables del test de la metacetina en la población de niños obesos divididos en los subgrupo esteatosis 0-1 vs esteatosis 2-3. Los valores están expresados en medianas (centil 25 ; centil 75).....	224
<b>Tabla 50.</b> Comparación de los índices de fibrosis hepática en la población de niños obesos con hígado graso, niños obesos sin hígado graso y controles sanos. Los valores están expresados en medianas (centil 25 ; centil 75).....	226
<b>Tabla 51.</b> Comparación de los índices de fibrosis hepática en la población de niños obesos con hígado graso según los grados de esteatosis. Los valores están expresados en medianas (centil 25 ; centil 75).....	227
<b>Tabla 52.</b> Comparación de los índices de fibrosis hepática en la población de niños obesos divididos en los subgrupo esteatosis 0-1 vs esteatosis 2-3. Los valores están expresados en medianas (centil 25 ; centil 75).....	228
<b>Tabla 53.</b> Medias de los índices de fibrosis hepática ajustadas por edad y sexo, y según estadio de Tanner.....	230
<b>Tabla 54a.</b> Correlaciones de los índices de fibrosis hepática con las variables antropométricas.....	232
<b>Tabla 54b. Continuación:</b> Correlaciones de los índices de fibrosis hepática con las variables antropométricas.....	232

<b>Tabla 55a.</b> Correlaciones de los índices de fibrosis hepática con las variables analíticas.....	234
<b>Tabla 55b. Continuación:</b> Correlaciones de los índices de fibrosis hepática con las variables analíticas.....	235
<b>Tabla 56a.</b> Correlaciones de los índices de fibrosis hepática con las variables ecográficas.....	236
<b>Tabla 56b. Continuación:</b> Correlaciones de los índices de fibrosis hepática con las variables ecográficas.....	236
<b>Tabla 57a.</b> Correlaciones de los índices de fibrosis hepática con las variables del test de la metacetina.....	238
<b>Tabla 57b Continuación:</b> Correlaciones de los índices de fibrosis hepática con las variables del test de la metacetina.....	238
<b>Tabla 58.</b> Clasificación según punto de corte del PNF1 en 9 y comparación de las variables relacionadas con fibrosis hepática.....	249
<b>Tabla 59.</b> Clasificación según punto del corte del PNF1 en 6 y la comparación de las variables relacionadas con fibrosis hepática.....	250
<b>Tabla 60.</b> Análisis cluster en relación a diversas variables.....	253







## ÍNDICE DE FIGURAS

<b>Figura 1.</b> Venus de Laussel.....	3
<b>Figura 2.</b> Los cuatro humores.....	5
<b>Figura 3.</b> Canon medicinae de Avicenna.....	6
<b>Figura 4.</b> La mesa de los siete pecados capitales, obra de El Bosco.....	7
<b>Figura 5.</b> Monografía <i>Gordos y flacos</i> , de Gregorio Marañón.....	10
<b>Figura 6.</b> Distribución de la prevalencia de obesidad por región geográfica y por sexo. SEEDO´2000. IC: intervalo de confianza. Tomada de Aranceta y cols. <sup>20</sup> .....	18
<b>Figura 7.</b> Prevalencia de obesidad en población mayor de 15 años en diferentes países según la OECD. Tomada y adaptada de OECD. <sup>37</sup> .....	20
<b>Figura 8.</b> Percentil 50 del IMC en población española de 2 a 24 años. Estudio enKid 1998-2000. Datos suavizados. Tomada de Serra Majem y cols. <sup>30</sup> .....	24
<b>Figura 9.</b> Prevalencia de sobrepeso y obesidad en la población española de 2 a 24 años por región. Estudio enKid 1998-2000. Estudio enKid 1998-2000. <sup>30</sup> .....	24
<b>Figura 10.</b> Situación ponderal en función del sexo. Según estándares de crecimiento de la OMS. Estudio Aladino 2011. <sup>32</sup> .....	25
<b>Figura 11.</b> Resultados del Estudio Aladino 2011 según los diferentes criterios aplicados. <sup>32</sup> .....	26
<b>Figura 12.</b> Resultados del Estudio Aladino 2013 en función del sexo. <sup>33</sup> .....	27

<b>Figura 13.</b> Resultados del Estudio Aladino 2013 según los diferentes criterios aplicados. <sup>33</sup> .....	28
<b>Figura 14.</b> Algunas moléculas implicadas en la regulación del apetito y la saciedad. Tomada de Salvador y cols. <sup>43</sup> <i>NPY: neuropéptido Y; AgRP: proteína relacionada con agouti; MCH: hormona concentradora de melanina; MSH: hormona estimuladora del melanocito; CART: transcriptor regulado por cocaína y anfetamina; PYY (3-36): péptido tirosina-tirosina; CCK: colecistocinina; PP: polipéptido pancreático; CRH: hormona liberadora de corticotropina</i> .....	38
<b>Figura 15.</b> Conexiones funcionales entre los tejidos periféricos y el sistema nervioso central en la regulación de la ingesta. Tomada de Salvador y cols. <sup>43</sup> <i>MCH: hormona concentradora de melanina; CART: transcriptor regulado por cocaína y anfetamina; NPY: neuropéptido Y; AgRP: proteína relacionada con agouti; PP: polipéptido pancreático; GLP-1: péptido análogo del glucagón tipo 1; PYY (3-36): péptido tirosina tirosina; CCK: colecistocinina; OXM: oxintomodulina</i> .....	40
<b>Figura 16.</b> El sistema constituido por NPY/AgRP y el formado por MSH/CART del núcleo arcuato del hipotálamo forman el núcleo central de las vías orexiantes y anorexiantes centrales. Tomada de Salvador y cols. <sup>43</sup> <i>NPY: neuropéptido Y; AgRP: proteína relacionada con agouti; CART: transcriptor regulado por cocaína y anfetamina</i> .....	41
<b>Figura 17.</b> Índice de masa corporal en varones de 0-18 años. Curvas de Hernández, 1988. <sup>29</sup> .....	55
<b>Figura 18.</b> Índice de masa corporal en mujeres de 0-18 años. Curvas de Hernández, 1988. <sup>29</sup> .....	56
<b>Figura 19.</b> Plano de Frankfort.....	64
<b>Figura 20.</b> Punto de medición del pliegue tricipital.....	70

<b>Figura 21.</b> Punto de medición del pliegue bicipital.....	71
<b>Figura 22.</b> Punto de medición de pliegue subescapular.....	71
<b>Figura 23.</b> Punto de medición de pliegue suprailíaco.....	72
<b>Figura 24.</b> <i>Acantosis nígricans</i> .....	76
<b>Figura 25.</b> Algoritmo del diagnóstico diferencial de la obesidad infantil. Tomada de Ruiz Jiménez. <sup>17</sup> .....	78
<b>Figura 26.</b> Esteatosis macrovacuolar.....	96
<b>Figura 27.</b> Acino hepático.....	97
<b>Figura 28.</b> Teoría de los dos impactos. Tomada de Giorgio y cols. <sup>67</sup> .....	101
<b>Figura 29.</b> Paciente con Esteatosis. Se puede apreciar que el parénquima hepático es más ecogénico que la corteza del riñón derecho.....	108
<b>Figura 30.</b> Principio general de test de alientos no invasivos que utilizan sustratos marcados con <sup>13</sup> C. Tomada de Lock y cols. <sup>85</sup> .....	112
<b>Figura 31.</b> Probabilidad de fibrosis hepática detectada por los niveles de HA en plasma. Tomada de Nobili y cols. <sup>107</sup> .....	129
<b>Figura 32.</b> Algoritmo utilizando PNF1 y ELF para predecir la presencia o ausencia de fibrosis hepática en niños con NAFLD según Alkhouri y cols. <sup>99</sup> .....	139
<b>Figura 33.</b> Mecanismos de la disfunción cardíaca en la obesidad en niños. Tomada de Cote y cols. <sup>136</sup> .....	145

<b>Figura 34.</b> Puntos de referencia anatómicos para la estimación ecográfica del grosor intraabdominal.....	178
<b>Figura 35.</b> Esquema para la realización de las diluciones dobles en serie en el proceso de cuantificación del PIINP.....	184
<b>Figura 36.</b> Esquema de micropocillo con anticuerpo de recubrimiento.....	187
<b>Figura 37.</b> Esquema de unión de la TIMP-1 Biotina conjugado al TIMP-1 humano.....	187
<b>Figura 38.</b> Esquema de unión de la Estreptavidina-HRP con los TIMP-1 Biotina conjugados.....	188
<b>Figura 39.</b> Esquema de micropocillos con sustrato reactivo.....	188
<b>Figura 40.</b> Esquema de proceso de coloreado.....	189
<b>Figura 41.</b> Esquema de realización de curva estándar.....	193
<b>Figura 42.</b> Esquema de preparación de dilución estándar.....	194
<b>Figura 43.</b> Correlaciones del índice AST/ALT.....	239
<b>Figura 44.</b> Correlaciones del índice APRI.....	240
<b>Figura 45.</b> Correlaciones del índice FIB4.....	241
<b>Figura 46a.</b> Correlaciones del índice de Forns.....	242
<b>Figura 46b. Continuación:</b> Correlaciones del índice de Forns.....	243
<b>Figura 47a.</b> Correlaciones del índice ELF.....	244

<b>Figura 47b. Continuación:</b> Correlaciones del índice ELF.....	245
<b>Figura 48a.</b> Correlaciones del índice PNFI.....	246
<b>Figura 48b. Continuación:</b> Correlaciones del índice PNFI.....	247
<b>Figura 49.</b> Correlaciones del índice PNFS.....	248
<b>Figura 50.</b> Análisis cluster.....	252







## LISTADO DE ABREVIATURAS

- AAAS:** Asociación Americana para el Avance de la Ciencia.
- ACT:** Agua corporal total.
- ACTH:** Hormona adrenocorticotropa.
- AESAN:** Asociación Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición.
- AFI:** Índice de grasa abdominal.
- AGL:** Ácidos grasos libres.
- AgrP:** Proteína r-Agouti.
- APRI:** Índice AST/plaquetas.
- $\alpha$ -MSH:** Fracción alfa de la hormona estimulante de melanocitos.
- BAT:** Brown Adipose Tissue.
- CART:** Transcriptasa relacionada con la cocaína-anfetamina.
- CCK:** Colecistokinina.
- CDC:** Centers for Disease Control and Prevention.
- CK18:** Citoqueratina-18.
- COSI:** European Childhood Obesity Surveillance Initiative.
- CRH:** Hormona liberadora de corticotrofina.
- CTFG:** Factor de crecimiento fibrogénico.
- DE:** Desviaciones estándar.
- DM:** Diabetes mellitus.
- DRECE:** Dieta y Riesgo de Enfermedades Cardiovasculares en España.
- DXA:** Absorciometría dual por rayos-X
- EC:** Edad cronológica.
- ECOG:** Grupo Europeo de Obesidad Infantil.
- ECV:** Enfermedad cardiovascular.
- ELF:** Enhanced Liver Fibrosis.
- ENSE:** Encuesta Nacional de Salud de España.
- EO:** Edad ósea.
- GCT:** Grasa corporal total.
- GE:** Gasto energético.
- GEB:** Gasto energético basal.
- GH:** Hormona del crecimiento.

**GIP:** Polipéptido inhibidor gástrico.

**GLP-1:** Péptido análogo a glucagón 1.

**GWAS:** Genome Wide Association Studies.

**HC:** Hidratos de carbono.

**HDL:** Lipoproteínas de alta densidad.

**HHA:** Eje hipotálamo-hipofisario-adrenal.

**HSCs:** Células hepáticas estrelladas.

**HTA:** Hipertensión arterial.

**IB:** Impedancia bioeléctrica.

**ICC:** Índice cintura/cadera.

**IDF:** Federación Internacional de Diabetes.

**IE:** Ingesta energética.

**IGFBP-3:** Proteína transportadora de IGF número 3.

**IGF-1:** Factor de crecimiento similar a la insulina número 1

**IHC:** Intolerancia a los hidratos de carbono.

**IL:** Interleuquinas.

**IMC:** Índice de masa corporal.

**IOTF:** International Obesity Task Force.

**LCR:** Líquido cefalorraquídeo.

**LDL:** Lipoproteínas de baja densidad.

**LEPR:** Receptor de leptina.

**LM:** Lactancia materna.

**LV:** Ventrículo izquierdo.

**MC3 y MC4:** Melanocortina3 y melanocortina4.

**MCR:** Receptores de melanocortina.

**MCR4:** Receptor 4 de melanocortina.

**MGRS:** Estudio multicéntrico sobre el patrón de crecimiento.

**MG:** Masa grasa.

**MNG:** Masa no grasa

**MSSSI:** Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad.

**NAFLD:** Hígado graso no alcohólico.

**NAOS:** Nutrición, Actividad Física, prevención de la Obesidad y Salud.

**NAS:** Score de actividad del NAFLD.

**NASH:** Esteatohepatitis no alcohólica.

**NASH CRN:** Nonalcoholic Steatohepatitis Clinical Research Network.

**NCEP-ATPIII:** Programa Nacional de Educación para el colesterol del Panel de Tratamiento de Adultos.

**NCHS:** National Center for Health Statistics.

**NFS:** NAFLD fibrosis score.

**NHANES:** National Health and Nutrition Examination Survey.

**NPY:** Neuropeptido Y.

**OCDE:** Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económicos.

**OELF:** ELF original.

**OMS:** Organización Mundial de la Salud.

**p:** Percentil.

**PA:** Presión arterial.

**PAD:** Presión arterial diastólica.

**PAF:** Factor activador plaquetario.

**PAL:** Physical activity level.

**PAS:** Presión arterial sistólica.

**PCR:** Proteína C reactiva.

**POMC:** Proopiomelanocortina.

**PCSK1:** Convertasa de proproteínas tipo subtilisina/hexina 1.

**PDGF:** Factor de crecimiento derivado de plaquetas.

**PNHS:** Pediatric NAFLD Histological Score.

**PPARG:** Receptor gamma para sustancias proliferadoras de peroxisomas.

**PPP1R3A:** Receptor gamma para sustancias proliferadoras de peroxisomas-subunidad 3 músculo-específica, de la fosfatasa 1.

**QTL:** Quantitative trait loci.

**RI:** Resistencia a la insulina.

**RM:** Resonancia magnética.

**ROS:** Especies reactivas de oxígeno.

**SEEDO:** Española para el Estudio de la Obesidad.

**SDS:** Desviación estándar score.

**SM:** Síndrome metabólico.

**SOP:** Síndrome de ovario poliquístico

**TA:** Tensión arterial.

**TAE:** GE por actividad física por ejercicio.

**TANE:** GE por actividad física sin ejercicio.

**TNF- $\alpha$ :** Factor de necrosis tumoral-alfa.

**TSH:** Tirotropina.

**TTOG:** Tolerancia oral de glucosa.

**UCP :** UnCoupling Protein o proteína desacopladora.

**VLDL:** Lipoproteínas de muy baja densidad.





# I. INTRODUCCIÓN

---



## 1. OBESIDAD:

### 1. 1. Historia de la obesidad:

En la actualidad la palabra "obeso", según la Real Academia Española, significa "dicho de una persona excesivamente gorda". Si acudimos a los orígenes de la palabra "obeso" encontramos que procede del latín "*obedĕre*" formado de las raíces *ob* (sobre, o que abarca todo) y *edere* (comer), es decir "alguien que come demasiado". "Obeso" es el participio pasado de la voz pasiva del verbo *obedĕre*, que de acuerdo con el *A New Latin Dictionary*, significa «to eat, eat away, devour», pero también «wasted away, lean, meagre» y finalmente, con otro sentido, «fat». Para el pueblo romano, *obedĕre*, significaba consumido o desgastado, o bien: flaco o desnutrido. Por lo que ahora sabemos que la palabra "obeso" era usada por los romanos esbeltos para referirse a los romanos gordos. Es decir, burlándose de los gordos diciéndoles flacos. Finalmente acabó por imponerse, debido al uso de los hablantes, el nuevo sentido de "gordo".

La obesidad, que ha existido probablemente desde los inicios de la humanidad, se ha convertido en una enfermedad prototípica de nuestro tiempo siendo considerada por la OMS como la "epidemia del siglo XXI".

El ser humano posee el equipamiento genético que le permite una gran eficiencia en la acumulación de grasa en los períodos de bonanza alimenticia: gran facilidad para engordar. Esta condición le permitió sobrevivir en las condiciones de vida en las que evolucionó nuestra especie: la escasez crónica de alimentos, el enorme esfuerzo físico necesario para conseguirlos y el elevado precio energético de nuestra reproducción. El ser humano durante el 95-99% del tiempo de su existencia en la Tierra ha vivido como cazador y recolector, y ha



**Figura 1. Venus de Laussel**

debido resistir los frecuentes períodos de carencia de alimentos. Este hecho produjo, a través de un proceso de selección, el progresivo predominio en el genoma humano de aquellos «genes ahorradores» que favorecían el depósito de energía y permitían que estos individuos tuvieran una mayor supervivencia y alcanzaran la edad de la reproducción. Las mujeres quedaban en "casa" esperando al hombre, en ocasiones durante largo tiempo, agotándose el alimento. Sólo las que habían acumulado más grasa lograban sobrevivir a los periodos de hambruna.<sup>1</sup> Prueba de la existencia de obesidad en esta era prehistórica es la Venus de Willendorf, pequeña estatua de la edad de piedra que tiene una antigüedad aproximada de 25.000 años.<sup>2</sup> Otras figuras representativas son la Venus de Lespugues y Laussel (Francia) (Figura 1), Venus de Savignano (Italia), Venus de Dolni Vestonice (Chequia) y Venus de Kunska y Gagarino (Rusia), todas ellas figuras maternas obesas con adiposidad mórbida. Vemos que en estos tiempos el excesivo tejido adiposo se veía de alguna manera como una señal divina de salud, de longevidad y como una necesidad de supervivencia. Posteriormente, éste hábito "cazador-recolector" cambia, naciendo la revolución neolítica, época en la cual se inicia la producción de alimentos y domesticación de plantas y animales.<sup>3</sup> Este momento puede ser considerado como el antecedente más importante de las sociedades modernas que favorecen la obesidad, ya que esta revolución neolítica permitió el crecimiento poblacional y la evolución hacia sociedades complejas y civilizadas.

De diferentes épocas encontramos escrituras que hacen apología a la obesidad como, por ejemplo, en Egipto en el Antiguo Testamento donde el Faraón, agradecido, promete a José «toda la grasa de la Tierra» o se señala que «el virtuoso florecerá como el árbol de la palma... ellos traerán abundante fruto en la edad avanzada: ellos serán gordos y florecientes» (Salmos XCII, 13). Aunque ya, en el Imperio Medio egipcio (siglos XXI-XVII a.C.), aparecen las primeras connotaciones negativas sobre la obesidad en las enseñanzas del Kagemni, escritas por el más alto funcionario del Antiguo Egipto después del faraón, donde puede leerse por primera vez en la historia una asociación de la glotonería con la obesidad y una condena y estigmatización del comer con exceso. «La glotonería es grosera y censurable. ...Es despreciable aquel cuyo vientre sigue codiciando después de que pasó la hora de comer. Se olvida de aquellos que viven en la casa cuando devora.

Cuando te sientes con un obeso glotón, come una vez que se le haya pasado el apetito».4

Ya en la antigua Grecia, en el siglo V a.C., Hipócrates relaciona la obesidad con la muerte súbita y la infertilidad,<sup>2</sup> comenzando a dar consejos como «Los obesos y aquellos que desean perder peso deberían llevar a cabo unos fuertes ejercicios antes de la comida». Al igual, en el siglo V-IV a.C., Platón señala que la dieta equilibrada es la que contiene todos los nutrientes en cantidades moderadas y que la obesidad se asocia con la disminución de la esperanza de vida. Hipócrates establece, con respecto a la fisiología, que el cuerpo humano está constituido por cuatro humores: bilis amarilla, bilis negra, flema y sangre en perfecto equilibrio (Figura 2). Según esta teoría, uno de estos elementos predominaba en cada ser humano y determinaba su temperamento y, si estos humores corporales se descompensaban, la persona caía enferma. Los médicos hipocráticos de la época piensan que la obesidad es un tipo de inflamación que resulta de una alteración, tanto cuantitativa como cualitativa, de la sangre.<sup>5</sup>



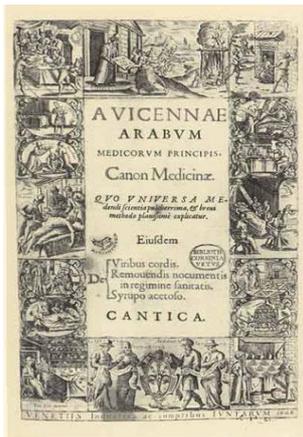
**Figura 2. Los cuatro humores.**

Galeno en el siglo II d.C. y en tiempos del Imperio Bizantino en el siglo IV d.C., ya se dan descripciones muy acertadas sobre la obesidad y sus consecuencias, aunque el enfoque científico fuese erróneo en muchos aspectos. Galeno preserva el principio fisiológico básico de Hipócrates. Para Galeno la digestión transforma los alimentos en sangre y la obesidad es consecuencia del “exceso de malos humores”, en concreto, sangre, y a mayor ingesta de alimentos, mayor producción de sangre y más obesidad. Éste ya separa también la masa magra de la grasa y señala que el estilo de vida condiciona la aparición de obesidad, así las personas perezosas y ociosas tienen muchas posibilidades de engordar.<sup>6</sup>

En la antigüedad la obesidad era considerada más un estigma que una enfermedad. La glotonería de Adán y la pérdida del Paraíso se equipararon al pecado de orgullo. San Agustín en el siglo V y Gregorio I en el siglo VII de nuestra era incorporaron la

glotonería a los siete pecados capitales. La obesidad era infrecuente en esta época y, por tanto, no se solía relacionar con la glotonería durante este periodo, pero esta conexión se estableció posteriormente a medida que la disponibilidad de alimentos aumentó.<sup>7</sup>

En los siglos X-XI d.C., Avicenna, médico árabe más prestigioso de la Edad Media,

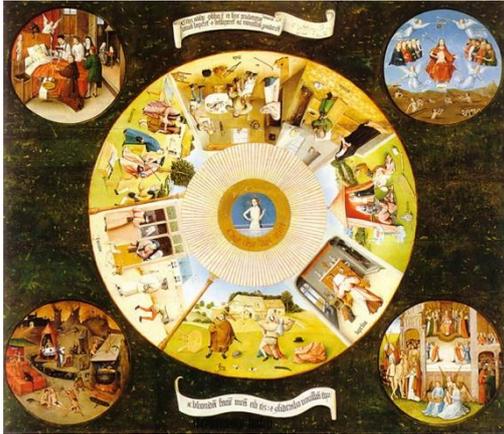


**Figura 3. Canon medicinae de Avicenna.**

en su enciclopedia médica *Canon Medicinae* (Figura 3), describe las recomendaciones para tratar la obesidad entre los que se encuentran tomar alimentos voluminosos pero poco nutritivos y realizar ejercicio intenso. El médico bizantino Aetius (siglo XIV d.C.) atribuye la obesidad a la dieta abundante, falta de ejercicio y *crasis* del cuerpo (“temperamento”, según las teorías galénicas). Los médicos bizantinos de la época prescribían vegetales, fruta, pescado y pollo, pero no mantequilla, carnes y sus despojos, marisco, queso o vino.<sup>1</sup>

En el Japón medieval el budismo consideraba la obesidad un “efecto kármico” o castigo a la opulencia que permite comer más de lo necesario. Existía un gran interés por la clasificación de las enfermedades y en la representación de los síntomas específicos. Este interés está ricamente documentado en un pergamino del siglo XII y que originalmente representaba 22 enfermedades con un texto de unas pocas frases para explicar cada proceso. Unos pergaminos, expuestos en el museo de Fukuoka, muestra a una mujer prestamista que alcanzó tal grado de obesidad que necesitaba ayuda para moverse.<sup>7</sup> En esta época en el Japón se relacionaba claramente la obesidad con la ingesta excesiva de alimentos y se conocían las graves consecuencias que tenía para la salud.

Al comienzo de la Edad Moderna, a fines del siglo XV, había mayor disponibilidad de comida y la glotonería ya se relacionaba claramente con la obesidad. En esta época la obesidad continua siendo estigmatizada perteneciendo, como anteriormente dijimos, a los siete pecados capitales desde el siglo V y siendo representada en algunas obras como la *Mesa de los siete pecados capitales* de El Bosco (Figura 4) o *La divina Comedia* de Alighieri.



**Figura 4. La mesa de los siete pecados capitales, obra de El Bosco.**

A finales del siglo XVI y durante el siglo XVII se publican las primeras monografías cuyo tema principal es la obesidad. Aunque estos textos todavía estaban influenciados por el pensamiento de Hipócrates y de Galeno, introducían ya nuevas ideas sobre aspectos físicos y químicos, de las cuales uno de los máximos difusores fue Giovanni Alfonso Borelli (1608-1679) creador de la escuela yatro mecánica y

Jan Baptiste Helmon (1577-1644) perteneciente a la escuela yatroquímica. En esta época, como en otras anteriores de la humanidad, el sobrepeso y la obesidad eran símbolos de fecundidad y de atractivo sexual, así como de salud y bienestar, quedando representado en diversas obras de la época como en la del famoso pintor flamenco Peter Paulus Rubens (1577-1640)<sup>8</sup> o en algunos textos de William Shakespeare (1564-1616) y John Dryden (1613-1700).<sup>4</sup> Este hecho resulta muy significativo para definir la valoración positiva, cultural y social de la obesidad en esta época.

En la primera mitad del siglo XVIII destacamos al médico holandés Herman Boerhaave (1668-1738) cuyas enseñanzas mezclan ideas de la escuela yatro mecánica y yatroquímica, de Galeno y de Hipócrates. Creía que la salud depende de una adecuada interacción de los vasos y los fluidos mientras que la enfermedad, por el contrario, dependía de una inadecuada interacción. Cada persona es responsable del control de diferentes factores: tipo de aire respirado, tipo y cantidad de alimento y fluidos que ingerimos, tipo de evacuaciones, cantidad de reposo y ejercicio, estado emocional de la mente y cantidad del sueño. Por lo tanto creía que la glotonería era una alteración con una responsabilidad individual.<sup>1</sup> Durante este siglo se publican al menos 34 tesis doctorales sobre obesidad y en 1727 Thomas Short publica la primera monografía en inglés (*Discourse on the causes and effects of corpulency together with the method for its prevention and cure*). Short considera la obesidad como un estado mórbido. Éste

describe como causa de obesidad el sedentarismo y la ingesta de algunos alimentos: dulces, grasas y sustancias ricas en aceite.<sup>2</sup>

En la segunda mitad del siglo XVIII, en el 1760 Malcolm Flemyng de la escuela de Escocia publica la segunda monografía sobre la obesidad (*A discourse on the nature, causes and cure of corpulency*). También éste consideraba la obesidad severa como una enfermedad, limitando las funciones del cuerpo y acortando la vida. Señala que la obesidad se debe a cuatro causas. Una de ellas es el exceso de comida, aunque describe, con acierto, que no todos los obesos son grandes comedores (aquí podemos apreciar un conato de la idea de obesidad endógena que se desarrollaría mucho más tarde). Señala que se debe seguir una dieta moderada en cantidad y que los individuos deberían levantarse de la mesa sin haberse saciado totalmente. Hace distinción entre los alimentos, no recomendando alimentos grasos como la mantequilla y aconsejando pan moreno, raíces y verduras. Otras de las cuatro causas de obesidad que describe se encuentran la alteración de la membrana celular, el anormal estado de la sangre y una "evacuación defectuosa". Sobre ésta última, aun siendo una teoría absurda, los consejos para corregir este defecto eran parcialmente válidos, ya que, junto a otras inadecuadas recomendaciones, aconsejaba fuertemente el ejercicio.<sup>2</sup> En 1765, Joannes Baptista Morgagni, publica su gran obra en cinco tomos *De Sedibus et Causis Morborum per Anatomen Indagata*. En ésta existen dos descripciones de obesidad visceral con comorbilidades asociadas que podían ser consideradas un antecedente histórico de la obesidad androide o central (antecedente de lo que posteriormente se describiría como síndrome metabólico).<sup>9</sup>

A finales del siglo XVIII ya se hace referencia al equilibrio calórico (E. Rigby en 1785), se habla sobre el hecho de que la obesidad se deba a un defecto en la oxidación de la grasa recomendándose el incremento de aporte de oxígeno durante el ejercicio para facilitar la utilización de la grasa (T. Beddoes en 1793) y se delimita el concepto de enfermedad para la obesidad mórbida (J. Tweedie en 1799).<sup>1</sup>

En la Edad Contemporánea a principios del siglo XIX, destaca la Escuela Clínica de París durante las tres primeras décadas con figuras como Bichat y Laennec. Durante esta época aumenta el número de monografías sobre obesidad notándose

así el interés que dicho tema producía. Referencia de este momento sería *Textbook of Medicine* de Hufteland (1842) donde las ideas sobre obesidad de este periodo quedan resumidas. Aquí la obesidad también se entiende como "...excesiva acumulación de grasa en todo el organismo o en alguna de sus partes...Los efectos son impedir las funciones de la parte afecta y, cuando la afección es generalizada, dificulta la locomoción por sobrecarga del sujeto, altera la función general del organismo, dificulta la circulación, ...Inmoderado uso de los alimentos... mientras que el ejercicio y la eliminación son escasos... aparición en las mujeres después de la cesación de las menstruaciones. ...una disposición genética tiene una gran influencia..."<sup>2</sup>

Pasadas las tres primeras décadas, el máximo prestigio de la Medicina se trasladó a Alemania la cual contaba con un potente sistema universitario que favoreció un intenso ambiente competitivo e investigador. En este periodo nace la teoría celular de la mano de Matthias Jakob Schleiden (1838) y Theodor Schwann (1839). Poco después en (1849), A. Hassall publica en *The Lancet* el trabajo titulado *Observations on the development of the fat vesicle*, en el que defiende la teoría de que algunos tipos de obesidad podían depender de un aumento del número de células adiposas.<sup>10</sup> Otra aportación importante de este momento es la de la teoría de la conservación de la energía por el fisiólogo y físico Hermann Helmholtz (1847).

En 1835 el estadístico, matemático y sociólogo belga Adolphe Quételet (1796-1874) publicó la obra *Sur l'homme et le développement de ses facultés: essai de physique sociale*. En ésta establece la curva antropométrica de distribución de la población belga y propone que el peso corporal debe ser corregido en función de la estatura ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ), lo que se llamaría índice de Quételet. Hoy este índice lo conocemos como índice de masa corporal (IMC) y está absolutamente generalizado, aunque tras la descripción por su autor fue olvidado hasta muy avanzado el siglo XX.

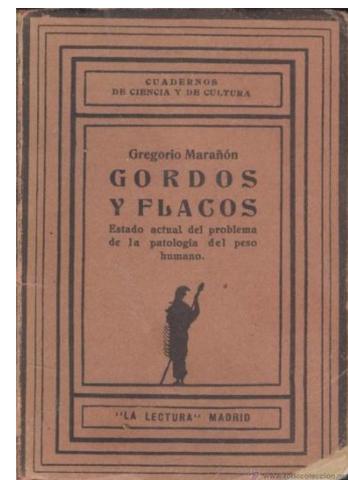
En este siglo, en la lengua inglesa, se publica el libro *Corpulence, or excess of fat in the human body* (1850), original de T.I. Chambers donde el autor desarrolla ideas interesantes. Entre ellas, discute el concepto de «normalidad» y de «sobrepeso» a través de los valores obtenidos en 2.560 varones sanos. Chambers afirma que «si

un hombre excede considerablemente el promedio de peso en relación a otros de la misma estatura, nosotros nunca debemos juzgar que este excesivo peso depende del músculo o del hueso sino del tejido adiposo». Otros de los conceptos que desarrolla es el de que el origen de la grasa humana depende de las partes oleaginosas de los alimentos ingeridos, siendo posible que otros componentes no oleaginosos de la dieta puedan convertirse en grasa dentro del cuerpo, aunque esto último no desempeñaría un papel importante en la génesis de la acumulación adiposa. Otra de las ideas que cabría destacar de Chambers sería el concepto que da del desequilibrio calórico aunque de forma muy básica. Finalmente en el área clínica el autor clasifica la obesidad según la edad de aparición y define certeramente que en la mayoría de los casos la obesidad en los primeros años de vida es reversible, pero no así en la edad prepuberal.<sup>2</sup>

A lo largo del siglo XIX el ideal de belleza femenina continua vinculado a formas redondeadas, aunque a finales de este siglo se inicia una cierta preocupación por la imagen corporal.

Ya en la primera mitad del siglo XX la obesidad suele ser clasificada en endógena o exógena, aunque los factores genéticos eran aún poco conocidos. También en esta época se empieza a distinguir tipos de obesidad especiales como sería el síndrome de Cushing y el hipotiroidismo. En España, Gregorio Marañón, en su monografía «*Gordos y flacos*» (1926) (Figura 5), repasa los conocimientos etiopatogénicos acerca de la obesidad de la época y admite la multifactorialidad. Hace casi una descripción del síndrome metabólico (diabetes, gota, arteriosclerosis), enfatiza la importancia para

la salud de perder unos pocos kilos e insiste en la importancia de la prevención de la obesidad. En Francia destacamos a Jean Vague quien por primera vez, en 1947, describe el síndrome metabólico vinculado a la distribución topográfica androide. Aun teniendo amplia difusión y siendo aceptado por los clínicos europeos, no es hasta 1989 cuando es ampliamente reconocida por la comunidad científica



**Figura 5. Monografía *Gordos y flacos*, de Gregorio Marañón.**

internacional dada su aceptación por los *National Institutes of Health* de Estados Unidos.

Tras la II Guerra Mundial el auge de la investigación es de EEUU quienes inician el estudio de la obesidad experimental, la profundización en los estudios metabólicos, la investigación en relación a la ingesta alimentaria y a su control, y empiezan a desarrollarse los métodos de modificación de la conducta alimentaria para el tratamiento de la obesidad. Durante la segunda mitad del siglo XX se mantuvo un creciente esfuerzo para mejorar los resultados terapéuticos para tratar la obesidad aunque con resultados muy modestos. Los consejos alimentarios y el ejercicio siguen siendo las recomendaciones principales. La cirugía bariátrica alcanza un gran auge a finales de siglo XX y en este inicio de siglo XXI.

En 1994 el grupo liderado por J. Friedman de la Rockefeller University,<sup>11</sup> describe el gen *ob* en el ratón, la leptina (proteína que dicho gen codifica) y el gen homólogo en el ser humano. El descubrimiento de la leptina causó un avalancha de publicaciones, lo que permitió avanzar en su conocimiento tanto de su función en la regulación del apetito del hombre como de su función sobre el eje hipotálamo-hipófiso-gonadal en la pubertad. En los últimos diez años, desde el año 1994 en que se descubrió el gen *ob* y la leptina, se han producido enormes avances en nuestro conocimiento sobre la genética de la obesidad, conociéndose en la actualidad más de cuatrocientos genes vinculados a ésta.<sup>12</sup>

En cuanto a la imagen corporal, ya a finales del siglo XIX y sobre todo durante el siglo XX, se produce un súbito cambio del ideal de belleza femenino entronizándose figuras femeninas andróginas, sin formas, de extrema delgadez. Ahora, la imagen corporal no solo se muestra a los demás, sino que la existencia de espejos hace que el sujeto se observe en su totalidad. De pronto se muestra lo que antes estaba oculto. La cultura de comienzos del siglo XX asociaba la obesidad con un determinado comportamiento o una inadaptación a la vida.<sup>13</sup>

En este siglo XXI, la prevalencia de obesidad es preocupante lo que ha llevado a la OMS a considerarla como al principio dijimos, "una epidemia del siglo XXI".<sup>14</sup> Una esperanza en estos inicios del siglo XXI es que los avances científicos, especialmente en genética, puedan contribuir en el futuro a la indispensable lucha

contra la obesidad. Quizás el conocimiento de la alteración génica pueda facilitar la elección de las mejores estrategias terapéuticas.

## **1.2. Generalidades:**

La obesidad afecta a un gran porcentaje de la población de países desarrollados como el nuestro, abarcando todas las edades, sexos y condiciones sociales.<sup>15</sup> Desde 1980 la obesidad se ha más que doblado en todo el mundo. En 2014, más de 1900 millones de adultos (39%) tenían sobrepeso, de los cuales 600 millones (13%) eran obesos,<sup>14</sup> lo que hace temer que esta malnutrición supere en poco tiempo al tabaco como principal factor del estilo de vida causante de cardiopatía coronaria.<sup>17</sup> En cuanto a la población infantil, en 2013, más de 42 millones de niños menores de cinco años tenían sobrepeso.<sup>16</sup> La obesidad aumenta sustancialmente no sólo el riesgo de diabetes y de enfermedad cardiovascular, sino también ciertos tipos de cáncer y otras enfermedades altamente prevalentes, de tal manera que ha convertido a la obesidad en la segunda causa de mortalidad prematura y evitable.<sup>15</sup> Podemos hablar por tanto de una verdadera epidemia del siglo XXI.

La obesidad es una enfermedad crónica multifactorial fruto de la interacción entre genotipo y ambiente.<sup>15</sup> Entre las causas que motivan este hecho, sobresalen las ambientales, pues el entorno desanima la actividad física y fomenta hábitos alimenticios poco saludables. En el mundo se ha producido un aumento en la ingesta de alimentos hipercalóricos que son ricos en grasa, sal y azúcares pero pobres en vitaminas, minerales y otros micronutrientes, y un descenso en la actividad física como resultado de la naturaleza cada vez más sedentaria de muchas formas de trabajo, modos de desplazamiento y de una creciente urbanización.<sup>16</sup> En una investigación publicada en 2011 por la Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición (AESAN) se observa una desviación en el perfil energético recomendado, siendo la contribución porcentual de proteínas y grasas mayor a los valores recomendados y el de los hidratos de carbono menor. Sólo el 37.8% de la población refiere consumir fruta a diario, sólo el 43% hortalizas y, en

cuanto a la actividad física, el 46% declara no realizar ningún tipo de deporte.<sup>18</sup> La obesidad constituye un verdadero reto sanitario para los países desarrollados y también empieza a serlo en otros en vías de desarrollo que están iniciando su industrialización y al mismo tiempo están empezando a adoptar los hábitos de vida típico de las sociedades desarrolladas del mundo occidental.<sup>19</sup> En los países en desarrollo (clasificados por el Banco Mundial en países de ingresos bajos y medianos) el incremento porcentual del sobrepeso y la obesidad en los niños ha sido un 30% superior al de los países desarrollados.<sup>16</sup> Muchos de los países en desarrollo están afrontando una doble carga de morbilidad. En un mismo país, en una misma ciudad e incluso en un mismo hogar, no es raro encontrar coexistiendo la desnutrición y la obesidad. En estos países los niños son propensos a recibir una nutrición desde la etapa prenatal hasta los primeros años de vida insuficiente pero, al mismo tiempo, están expuestos a alimentos hipercalóricos poco costosos. Estos hábitos junto con el sedentarismo tienen como resultado un crecimiento brusco de la obesidad infantil, al tiempo que los problemas de desnutrición continúan.<sup>16</sup>

La contribución de la obesidad a la aparición de enfermedades crónicas y, por tanto, su impacto en la mortalidad prematura, en la discapacidad y en el deterioro de la calidad de vida, junto con el gasto sanitario directo e indirecto que genera y las importantes dimensiones que está adquiriendo en las sociedades desarrolladas desde la edad infantil y juvenil, han hecho que sea un importante problema de salud pública.<sup>20</sup> Esto ha hecho que incluso las autoridades políticas tomen cartas en el asunto. En una ocasión él ex-presidente norteamericano George W. Bush realizó un llamamiento a sus compatriotas a combatir la obesidad, adoptando dietas sanas y practicando deporte con el fin de vivir "más tiempo y más sanamente". Bush afirmaba: "Si usted quiere mejorar el país comience por cuidar su propio cuerpo. Las pruebas son claras, un país sano es un país fuerte". Este llamamiento encierra no sólo un mensaje de favorecer la salud norteamericana sino también la de reducir los cuantiosos costes que la obesidad supone para todos los sistemas sanitarios.<sup>17</sup> El Gabinete de Estudios Sociológicos Bernard Krief realizó un estudio para conocer los costes económicos y sociales de la obesidad en nuestro país y de sus patologías asociadas. Según este trabajo, la obesidad de los sujetos de 35 a 60 años supone un coste sanitario en España de 2.500 millones de euros anuales lo que supone casi el 7% del gasto sanitario.<sup>21</sup> Este coste sanitario se

ve incrementado al incluir a la población infantojuvenil obesa. Estudios realizados por epidemiólogos de los Centers for Disease Control and Prevention (CDC) de Estados Unidos indican que durante los últimos 20 años han aumentado considerablemente los ingresos hospitalarios de niños estadounidenses por trastornos relacionados con la obesidad, más concretamente estos ingresos se han triplicado desde principios de los ochenta.

La obesidad se ha perfilado como un problema de salud prioritario en todo el mundo. Debido a esto, los gobiernos se han visto obligados a adoptar a lo largo de los últimos años estrategias tanto internacionales como nacionales y regionales para la prevención y tratamiento de esta patología de gran impacto.<sup>22</sup> En 2004 la Organización Mundial de la Salud (OMS) expone la "Estrategia Mundial sobre Régimen Alimentario, Actividad Física y Salud". La Declaración Política de la Reunión de Alto Nivel de la Asamblea General de las Naciones Unidas sobre la Prevención y el Control de las Enfermedades No Transmisibles adoptada en septiembre de 2011 manifiesta el compromiso de promover dicha Estrategia de la OMS. Entre las metas que este Plan propone, cabe mencionar una reducción relativa de un 25% en la mortalidad prematura debida a enfermedades no transmisibles y la contención de los índices mundiales de obesidad en los correspondientes a 2010.<sup>16</sup> Fruto de la iniciativa propuesta por la OMS en 2004, nace en 2005 en nuestro país la Estrategia NAOS (Nutrición, Actividad Física, prevención de la Obesidad y Salud), un plan global con una especial atención en los niños y jóvenes. En nuestra comunidad autónoma a finales de 2005, la Consejería de Sanidad puso en marcha el Proyecto DELTA de educación nutricional, y ha participado en el Programa PERSEO, ambos orientados a fomentar la alimentación saludable y la actividad física desde los primeros años de vida.<sup>22</sup>

Pero el interés de esta patología no sólo lo determina las consecuencias médicas de la misma, sino también las repercusiones de carácter emocional y social que produce. Vivimos en el siglo de la imagen. La aceptación social viene unida a la equiparación con los arquetipos de moda, incluidos los de tipo morfológicos. Ser obeso es en sí mismo un factor crónico de estrés, dadas las implicaciones personales, profesionales y sociales que tiene. Estar delgado es el requisito exigido para ser normal, para ser uno más, para tener éxito en la vida. Desde esta

perspectiva se comprende hasta qué punto el obeso representa una transgresión de estos valores y convicciones y se hace acreedor del repudio y discriminación de sus semejantes. Esta condición muchas veces no es considerada como una verdadera enfermedad. Este rechazo adquiere en determinadas etapas de la vida una importancia vital, como ocurre en adolescentes obesos que ven dificultada su integración en el grupo por su imagen corporal. La interiorización de la delgadez como un valor y de la obesidad como un fracaso, la realiza el individuo muy pronto, en la infancia. De esta manera, desde esta etapa, el rechazo provoca una incidencia muy elevada de pérdida de autoestima y un número considerable de situaciones conflictivas que pueden conllevar un mayor fracaso escolar.<sup>17,23</sup>

La obesidad plantea un problema similar al de la aterosclerosis. Sabemos que se trata de una afectación multifactorial en la que existe un acúmulo familiar y una evidente transmisión intrafamiliar. Estamos comenzando a conocer los mecanismos fisiopatológicos que la determinan, las bases genéticas que la sustentan y las posibilidades farmacológicas que se vislumbran para su tratamiento. La prevención de la obesidad, iniciada precozmente ya desde la lactancia, es prioritaria para minimizar las consecuencias de la misma.<sup>17</sup> Afortunadamente, en los últimos tiempos, la sociedad, en especial los estratos de población más joven, ha empezado a considerar la obesidad como un verdadero problema de salud en lugar de considerarlo mayoritariamente un problema estético. Contrastando con este elevado nivel de percepción de la obesidad entre la población en general, cabe destacar que una parte, por fortuna, minoritaria de los profesionales de la salud todavía no entienden que la obesidad no es culpa de los pacientes, sino que se trata de una enfermedad de patogenia muy compleja y en parte no bien conocida. Es responsabilidad de todos, desde el personal sanitario, investigadores, industria farmacéutica hasta agentes sociales y autoridades sanitarias, trabajar para conseguir avanzar en el campo de la investigación, prevención y tratamiento de la obesidad.<sup>23</sup>

### 1.3. Prevalencia:

La obesidad es la enfermedad metabólica más prevalente en el mundo occidental y constituye una causa muy importante del incremento de la morbimortalidad en los países desarrollados.<sup>17</sup> En España disponíamos hasta el momento de estimaciones de la prevalencia de la obesidad realizadas a partir de los datos de la Encuesta Nacional de Salud. La Encuesta Nacional de Salud de España (ENSE) es un estudio periódico realizado por primera vez en 1987 por el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad (MSSSI). Desde hace años recoge información sanitaria relativa a toda la población sobre el estado de salud, los determinantes

Población adulta (18+ años)	Ambos sexos	Mujeres	Hombres
Peso insuficiente (>18,5 Kg/m <sup>2</sup> )	2.2	3.4	0.9
Normopeso (18,5-24,9 Kg/m <sup>2</sup> )	44.2	52.4	3.9
Sobrepeso (25,0-29,9 Kg/m <sup>2</sup> )	36.7	28.1	45.1
Obesidad (≥30,0 Kg/m <sup>2</sup> )	17.0	16.0	18.0

**Tabla 1. IMC en población adulta según ENSE 2011-2012.**

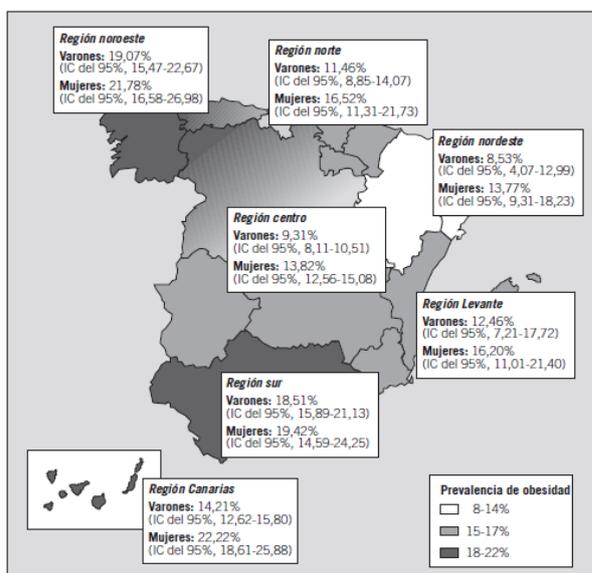
personales, sociales y ambientales que determinan la salud y el uso de los servicios sanitarios. Según los datos que nos reporta la última ENSE de 2011-2012, en la población de ≥18 años, la prevalencia de obesidad es del 17%, 18% en varones y 16% en mujeres (Tabla 1). Si comparamos con las encuestas previas, podemos ver cómo la prevalencia en los últimos 25 años se ha incrementado de un 7.4% en 1984 a un 17% en esta última encuesta. La prevalencia de sobrepeso en la misma población es de un 37%. Por lo que se estima que el 53.7% de la población presenta sobrepeso u obesidad. En la última Encuesta Europea de Salud de 2009, la prevalencia de obesidad en la población ≥18 años es de un 16%, siendo mayor en los grupos de edad más avanzados. El sobrepeso en la misma población es de un 37.7%, por lo que parece que ha habido una estabilización en los últimos años.<sup>24</sup> En estas encuestas se contemplan el peso y la talla autorreferidos por el encuestado, procedimiento que subestima su magnitud real. Por esto, la Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad (SEEDO) promovió el estudio SEEDO'97, realizado en cuatro comunidades autónomas (Madrid, País Vasco, Cataluña y Comunidad Valenciana), que permitió realizar una aproximación al problema a

partir de algunas encuestas nutricionales llevadas a cabo en diversas comunidades autónomas que consideraron el peso y la talla obtenidos por medición antropométrica individuales en población de 25 a 60 años. Se utilizó el índice de masa corporal (IMC) como indicador para la tipificación ponderal, situando el punto de corte para definir la obesidad en  $IMC \geq 30$ . A partir de estos datos se estimó una prevalencia de obesidad para este grupo de edad del 13.4%, 15.2% en varones frente a un 11.5% en mujeres.<sup>25</sup> La sobrecarga ponderal global (sobrepeso + obesidad, o un  $IMC \geq 25$ ) se encontró en el 58.9% en los varones y el 46.8% en las mujeres.<sup>23</sup> Se observó un aumento en la proporción de obesos con la edad, desde el 5.3% entre los 25-34 años hasta el 26.3% en el grupo de 55-60 años.<sup>17</sup> Aquí también encontramos que el nivel de educación al igual que el nivel socioeconómico están inversamente relacionados con la prevalencia de obesidad tanto en varones como en el colectivo femenino. El grupo que mayor prevalencia de obesidad obtuvo fue el de mujeres de más de 45 años con nivel educacional bajo. En cuanto a zona geográfica encontramos que en el grupo de las mujeres la prevalencia de obesidad es mayor en regiones del norte (16.5%) y en regiones del sureste del país (16.4%). En el grupo de varones, ésta fue mayor en regiones del sureste.<sup>25</sup> La prevalencia de obesidad es inferior en las grandes ciudades en relación con las tasas observadas en las zonas rurales o en ciudades con una población inferior 100.000 habitantes, tanto en varones como en mujeres.

Sexo y grupos de edad (años)	n	Sobrepeso ( $IMC = 25-29.9$ )	Obeso ( $IMC \geq 30$ )
		Porcentaje (IC del 95%)	Porcentaje (IC del 95%)
<b>Varones</b>	4.707	45.0 (43.30-4.74)	13.39 (11.84-14.94)
25-34	1.629	35.59 (32.97-38.21)	7.52 (5.47-9.57)
35-44	1.307	47.65 (45.01-50.29)	12.94 (11.25-14.63)
45-54	1.042	51.48 (49.58-53.38)	17.57 (16.03-19.11)
55-60	729	52.26 (47.28-57.24)	21.58 (18.68-24.48)
<b>Mujeres</b>	5.178	32.0 (30.51-33.49)	15.75 (14.89-16.61)
25-34	1.628	20.39 (17.80-22.98)	4.82 (4.43-5.21)
35-44	1.491	31.69 (30.39-32.99)	11.33 (10.13-12.53)
45-54	1.242	42.85 (41.67-44.03)	25.99 (23.33-28.65)
55-60	817	42.07 (40.89-43.25)	33.90 (32.73-35.07)

**Tabla 2. Prevalencia de obesidad y sobrepeso en España por grupo de edad y sexo según SEEDO 2000. Tomada de Aranceta y cols.<sup>20</sup>**

Posteriormente, en el estudio SEEDO 2000<sup>20</sup>, se incorporaron al pool de datos muestras aleatorias representativas de la población de las comunidades autónomas de Andalucía, Baleares, Canarias y Galicia, permitiendo así configurar una muestra con una distribución geográfica más amplia (Tabla 2). En ésta, encontramos que la prevalencia de obesidad está en un 14.5%, con un 15.7% en el grupo femenino y un 13.3% en el de varones. En cuanto a la población con sobrepeso, la prevalencia es de un 39%, con un 32% en el grupo de las mujeres y un 45% en el de varones. Si comparamos con el estudio anterior del mismo grupo (SEEDO'97) parece que en el grupo de mujeres la prevalencia tiende a mantenerse con una mínima subida, mientras que en el grupo de varones el incremento es más acusado. Al igual que en el anterior se puede apreciar que la prevalencia de obesidad aumentaba significativamente con la edad tanto en varones como en mujeres, observándose las proporciones más elevadas de varones y de mujeres obesas en el grupo de 55 a 60 años, el 21.58% en los varones y el 33.9% las mujeres. En cuanto a los datos sociodemográficos, la tendencia sigue siendo la misma.<sup>20</sup> En este caso el patrón de distribución geográfica evidenció una mayor prevalencia hacia el sur-sureste (Andalucía, Canarias y Comunidad Valenciana), especialmente significativa en varones<sup>17</sup> (Figura 6).



**Figura 6. Distribución de la prevalencia de obesidad por región geográfica y por sexo. SEEDO'2000. IC: intervalo de confianza. Tomada de Aranceta y cols.<sup>20</sup>**

Otros estudios a nivel nacional, como el DORICA, realizado a partir de datos obtenidos entre el año 1990 y 2000 de nueve comunidades autónomas en una población de entre 25-60 años, establece la prevalencia de obesidad en un 15.5%, siendo de un 17.5% en mujeres y de un 13.2% en hombres. Estos datos son ligeramente superiores a los encontrados en el estudio SEEDO 2000 tanto en la obesidad total como la encontrada en el grupo

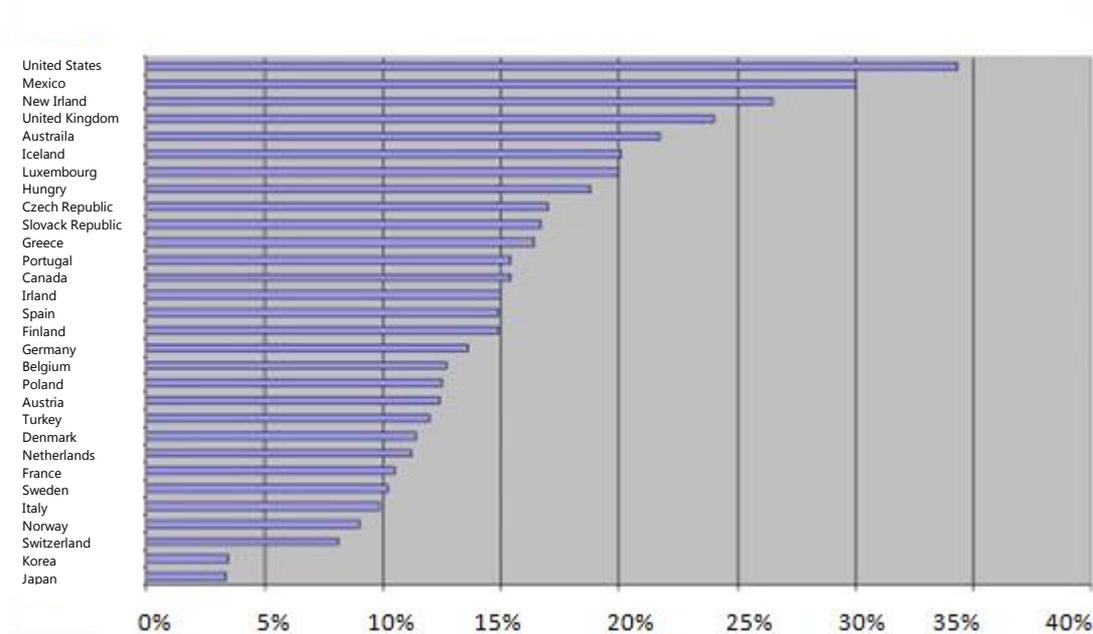
femenino. La obesidad mórbida la estima en un 0.3% en hombres y en un 0.9% en mujeres. Datos del estudio DRECE (Dieta y Riesgo de Enfermedades Cardiovasculares en España) han puesto de manifiesto un incremento del 34.5% en la prevalencia de obesidad en 14 años, pasando de un 17.4% en 1992 a un 24% en 2006. Estos datos coincidían con los obtenidos en la Encuesta Nacional de Salud de 2001 en la que se describe un incremento absoluto de un 6% en las tasas de obesidad en 14 años de evolución (de un 7.7% en 1987 a un 13.6% en 2001).

En la mayoría de estudios realizados en adultos en España, la prevalencia de obesidad es más elevada en el subgrupo femenino y aumenta a medida que avanza la edad, especialmente en las mujeres con menor nivel de instrucción. De otra parte, la multiparidad, un bajo nivel socioeconómico y cultural, y residir en las comunidades autónomas del sureste del país, Canarias y del noreste son factores asociados a una prevalencia superior de obesidad en comparación al resto.<sup>15</sup>

La prevalencia de obesidad a nivel mundial no cesa de aumentar, como demuestran reciente estudios que estiman un aumento medio del IMC de 0.4 kg/m<sup>2</sup> por década desde 1980. Nuestro país no es una excepción en esta tendencia, sino más bien lo contrario. La obesidad en España está alcanzando cada vez cifras más preocupantes, y en estudios comparativos con otros países europeos de nuestro entorno se nos sitúa a la cabeza con cifras de prevalencia de alrededor del 25% (Figura 7). Un informe de la Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económicos (OCDE) sobre la situación de la obesidad en Europa llegaba a la siguiente conclusión en el caso de nuestro país: "... la tasa de obesidad para los adultos españoles es mayor que la media de la OCDE y la tasa para niños es de las más altas de la OCDE. En España, dos de cada tres hombres tienen sobrepeso y una de cada seis personas padece obesidad. Uno de cada tres niños de edades comprendidas entre los 13 y los 14 años tiene sobrepeso. La OCDE prevé que la proporción de adultos con sobrepeso (en España) aumente un 10% más en los próximos 10 años".<sup>18</sup>

Mediante el análisis de los datos procedentes del proyecto MONICA (1983-1986) se observó una prevalencia mayor de obesidad en los países mediterráneos y del este de Europa en comparación con los países del norte y centro-oeste europeo. También se apuntó esta tendencia tras el análisis de los datos del estudio de los

Siete Países (1985), con una prevalencia del 13% en los varones del norte de Europa, frente al 23.1% obtenido en los países del sur. Posteriormente, en países



**Figura 7. Prevalencia de obesidad en población mayor de 15 años en diferentes países según la OECD. Tomada y adaptada de OECD.<sup>37</sup>**

como Japón, Suecia o los Países Bajos se han estimado prevalencias de obesidad (IMC  $\geq 30$ ) inferiores a las observadas en los estudios realizados en España. En Finlandia, datos referidos a 1992 estimaban la proporción de varones obesos (IMC  $\geq 30$ ) en un 19% y en un 18% para las mujeres. El análisis de estos datos permite situar la prevalencia de obesidad en España en un punto intermedio entre los países del norte de Europa, Francia y Japón, con las proporciones de obesos más bajas, y los EEUU y los países del este europeo, que presentan las mayores prevalencias.<sup>23</sup> En Europa, en los países de la cuenca mediterránea, la prevalencia oscila entre el 20 y el 40% (sobrepeso más obesidad), mientras que en los países del Norte se sitúa entre el 10 y el 20%.<sup>22</sup>

A nivel internacional, la OMS, en los datos publicados actualizados de 2015, indica que la obesidad a nivel mundial se ha más que duplicado desde el 1980. Refiere que en 2014 más de 1.900 millones de adultos de 18 años o mayores tiene sobrepeso (lo que supone un 39% de la población mundial), de los cuales 600 millones son obesos (lo que supone un 13% de la población mundial). Estos datos

parecen acercarse aquellos que esta misma organización en 2006 estimó para el 2015: "de seguir las tendencias actuales, en 2015 habrá aproximadamente 2.300 millones de personas adultas con sobrepeso y más de 700 millones con obesidad, lo que supondrá el 42,8% de la población mundial".<sup>16</sup> Datos presentados en el año 2002 en la Reunión Anual de la Asociación Americana para el Avance de la Ciencia (AAAS), celebrada en Boston, ponen de manifiesto que la epidemia de la obesidad se está extendiendo rápidamente por todo el mundo y que está azotando de forma particularmente grave a países considerados como pobres. La adopción de estilos de vida occidentales es probablemente la causa de que la obesidad sea cada vez más frecuente en el mundo. Estudios realizados en diferentes países desde los años ochenta hasta la actualidad, han revelado una tendencia al incremento de la obesidad, destacando en Europa, el Reino Unido. Datos de países no Europeos, Brasil, Canadá, EEUU y Australia, señalan la misma tendencia.<sup>17</sup>

En relación a la prevalencia de la obesidad infantil, la OMS en 2013 estima que aproximadamente 42 millones de niños menores de cinco años de edad en todo el mundo tienen sobrepeso u obesidad.<sup>16</sup> Los estudios epidemiológicos proporcionan información alarmante. Así, la Organización Internacional de la Salud, el International Obesity Task Force (IOTF) y el grueso de los países occidentales (Alemania, Francia, Inglaterra, España, Japón, Estados Unidos, Canadá y México, entre otros) no indican sino un incremento sostenido y gradual del sobrepeso y la obesidad infantil. En 2007 se estimó una cifra en torno a 22 millones de niños con sobrepeso en el mundo en edades inferiores a los 5 años. El National Health and Nutrition Examination Survey declaraban en 2009 una incidencia muy preocupante de obesidad en niños y adolescentes norteamericanos. Datos del ministerio de Salud de nuestro país indicaban la existencia de sobrepeso y obesidad en torno a un 27.6% de nuestros niños y adolescentes en el informe del 13 de marzo de 2008. El último estudio publicado por el CDC en julio de 2009, además, advertía de que la obesidad ya no era preferencial de ciertas razas ni patrimonio de los más pobres carentes de formación. Ya en 2005 el International Obesity Task Force señalaba de forma clara a España e Inglaterra como los dos países desarrollados en donde más ha crecido y más crecerá la obesidad infantojuvenil en los próximos años.<sup>26</sup> En la población infantil y juvenil de los EEUU y Brasil también se ha observado un aumento de la prevalencia de obesidad. Por el

contrario, la de Japón, Suecia y Finlandia se mantiene estable.<sup>23</sup> Según los datos actualizados de la CDC en EEUU la obesidad infantil se ha más que duplicado en los últimos 30 años y cuadruplicado en adolescentes. La prevalencia de obesidad en niños entre 6 y 11 años ha pasado de un 7% en 1980 a un 18% en 2012. De forma parecida, en el grupo de edad de 12 a 19 años se ha observado un aumento de un 5% a casi un 21% en el mismo periodo. En 2012, más de un tercio de los niños y adolescentes tenían sobrepeso y obesidad.<sup>27</sup> La prosperidad económica de los países está asociada a este aumento, como se aprecia en los datos referentes a Rusia. Este país ha sido afectado por una gran crisis económica desde la caída de la Unión Soviética, lo cual puede relacionarse con la reducción observada del 50% en la población de niños y adolescentes con sobrepeso (el 6% de los niños rusos son obesos y el 10% presentan sobrepeso).

En España a lo largo de los últimos 30 años se han realizado estudios en la población infantojuvenil, cuyos resultados difieren de los datos obtenidos de otros países, probablemente por diferir en los criterios que definen la obesidad en estas etapas de la vida. El estudio PAIDOS'84, realizado en 1984 en niños con edades comprendidas entre los 6 y 13 años residentes en distintas regiones españolas, clasificó como obesos a los niños con valores para el pliegue tricípital por encima de la media en más 2 desviaciones estándar. Dicho estudio describía una prevalencia de obesidad de 4.9% siendo del 5.1% en niños y del 4.6% para las niñas.<sup>17</sup> Los estudios posteriores de la época realizados en diferentes rangos de la edad pediátrica (estudios RICARDIN en 1992 o PECNA entre 1987-1993) constatan una progresiva tendencia ascendente. El estudio PECNA fue desarrollado en la comunidad foral de Navarra, demostrando un incremento en la prevalencia de obesidad desde 1987 a 1993 del 5% siendo las cifras de 9.7% y el 14.7% en varones y mujeres, respectivamente.

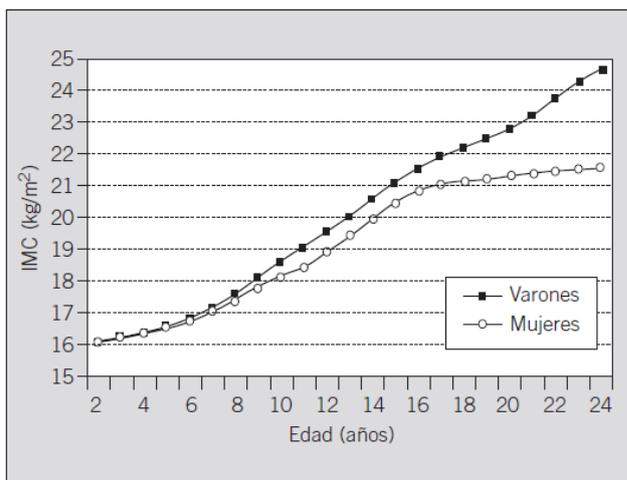
Posteriormente, el estudio enKid, diseñado para evaluar los hábitos alimentarios y el estado nutricional de la población infantil y juvenil española, fue desarrollado de forma multicéntrica entre los años 1998 y 2000 en 3534 individuos con edades comprendidas entre los 2 y los 14 años, arrojando cifras de prevalencia de obesidad infantil del 13.9%, el 12% y el 15.6% en niñas y niños, respectivamente, así como del 12.4% referentes a sobrepeso.<sup>28</sup> De esta manera este estudio permitió

estimar una prevalencia de sobrecarga ponderal de 26.3% de la población española entre 2 y 24 años (Tabla 3). Estas estimaciones están basadas en la definición del sobrepeso como valores del IMC comprendidos entre los percentiles 85 y 97- específicos por edad y sexo- de los valores de referencia en las tablas de Orbegozo y la obesidad para valores del IMC iguales o mayores al percentil 97.<sup>29,19</sup>

Edad (años)	Prevalencia		
	Sobrepeso $\geq p85$ - $< p97$	Obesidad $\geq p97$	Sobrepeso y obesidad $\geq p85$
<b>Total</b>			
2-5	9.9 (6.8-13.0)	11.1 (7.9-14.3)	21.0 (16.8-25.2)
6-9	14.5 (11.1-17.9)	15.9 (12.4-19.4)	30.4 (26.0-34.8)
10-13	14.6 (11.7-17.5)	16.6 (13.5-19.7)	31.2 (27.3-35.1)
14-17	9.3 (7.1-11.5)	12.5 (10.0-15.0)	21.8 (18.7-24.9)
18-24	13.2 (11.5-14.9)	13.7 (11.9-15.5)	26.9 (24.6-29.2)
<b>Total</b>	12.4 (11.3-13.5)	13.9 (12.7-15.1)	26.3 (24.8-27.8)
<b>Varones</b>			
2-5	9.3 (5.2-13.4)	10.8 (6.4-15.2)	20.1 (14.4-25.8)
6-9	16.0 (11.0-21.0)	21.7 (16.1-27.3)	37.7 (31.1-44.3)
10-13	20.0 (15.3-24.7)	21.9 (17.0-26.8)	41.9 (36.1-47.7)
14-17	10.4 (7.1-13.7)	15.8 (11.9-19.7)	26.2 (21.5-30.9)
18-24	14.9 (12.0-17.8)	12.6 (9.9-15.3)	27.5 (23.9-31.1)
<b>Total</b>	14.3 (12.6-16.0)	15.6 (13.8-17.4)	29.9 (27.7-32.1)
<b>Mujeres</b>			
2-5	10.4 (5.9-14.9)	11.5 (6.8-16.2)	21.9 (15.8-28.0)
6-9	13.1 (8.5-17.7)	9.8 (5.8-13.8)	22.9 (15.8-28.0)
10-13	9.1 (5.7-12.5)	10.9 (7.2-14.1)	20.0 (15.3-24.7)
14-17	8.0 (5.1-10.9)	9.1 (6.0-12.2)	17.1 (13.1-21.1)
18-24	11.3 (9.2-13.4)	14.9 (12.5-17.3)	26.2 (23.3-29.1)
<b>Total</b>	10.5 (9.1-11.9)	12.0 (10.5-13.5)	22.5 (20.6-24.4)

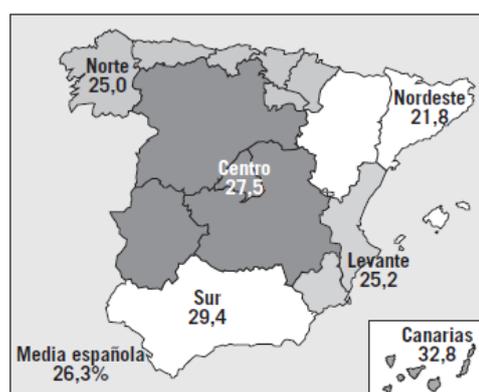
**Tabla 3. Prevalencia de sobrepeso y obesidad en población infantil y juvenil española. Estudio enKid 1998-2000. Tomada de Serra Majem y cols.<sup>30</sup>**

En diversos estudios no publicados, más que en informes o documentos gubernamentales que describen la prevalencia de obesidad en países europeos, se utiliza frecuentemente el p97 como definitorio de obesidad, y por este motivo se adoptó también este criterio en el Estudio enKid.<sup>30</sup> En los varones, el IMC mediano aumenta de 16.4 kg/m<sup>2</sup> a los 4 años hasta 24.1 kg/m<sup>2</sup> a los 24, y en mujeres de 16.3 hasta 21.5 kg/m<sup>2</sup>. En varones el IMC aumenta progresivamente con la edad, mientras que en las mujeres la mediana del IMC se estabiliza a partir de los 16 años, y de los 7 a los 10 años, con una fase de intenso crecimiento de los 10 a los 16 años (Figura 8). Hasta los 8 años, los valores de IMC son parecidos en ambos sexos.<sup>30</sup> Si comparamos los resultados del estudio PAIDOS'84 y enKid 2000 vemos un importante aumento de la obesidad infantojuvenil española a lo largo de 16 años. Los resultados del estudio enKid pusieron de manifiesto que la obesidad en la población española en edad infantil y juvenil está adquiriendo dimensiones que merecen una atención especial. La prevalencia de obesidad según este estudio es



**Figura 8. Percentil 50 del IMC en población española de 2 a 24 años. Estudio enKid 1998-2000. Datos suavizados. Tomada de Serra Majem y cols.<sup>30</sup>**

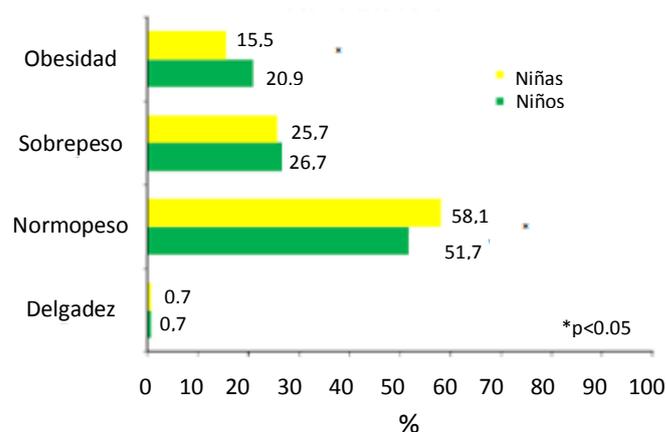
más importante en la población en edad escolar, especialmente en los años que preceden al brote puberal.<sup>15</sup> El estudio enKid puso de manifiesto que un bajo nivel educativo materno, un bajo nivel socioeconómico familiar y la residencia habitual en la región sur y en Canarias aumentaban la probabilidad de ser obeso.<sup>19</sup> Este estudio establecía para Canarias una prevalencia total entre obesidad y sobrepeso de un 32.8%, siendo el de la obesidad del 18% y para el sobrepeso de un 14.8%<sup>22</sup> (Figura 9). Datos referidos en el V Congreso Nacional de la Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad (SEEDO), celebrado en Palma de Mallorca en 2001, determinó que Canarias y el sur de Andalucía son las zonas que presentan mayor número de casos de obesidad infantil, mientras que el Levante es la que menor proporción de obesos. Por su parte, el norte y el centro de España se encuentran en torno a la media.<sup>17</sup> Durante el periodo 1979-2001, el estudio GALINUT demostró un incremento significativo de la media del IMC, que alcanzó en los niños 2.2 kg/m<sup>2</sup> (12.4%) y en las niñas 1.7 kg/m<sup>2</sup> (9.4%). Para la media + 2 DE, este incremento se duplicó, alcanzando en los niños 4.2 kg/m<sup>2</sup> (18.7%) y en las niñas 3.9 kg/m<sup>2</sup> (16.9%). La circunferencia de la cintura también aumentó en los niños de 10 años entre 1991 y 2001, con una ganancia de 4.2 cm (64.1 cm frente a 68.3 cm) en los niños y de 5.8 cm (51.9 cm frente a 67.5 cm) en



**Figura 9. Prevalencia de sobrepeso y obesidad en la población española de 2 a 24 años por región. Estudio enKid 1998-2000.<sup>30</sup>**

las niñas.<sup>31</sup> Las provincias españolas donde se produce una mayor mortalidad por enfermedad cardiovascular son las que tienen el índice más alto de obesidad infantil, según las conclusiones de un estudio dirigido por el profesor de la Universidad Autónoma de Madrid Manuel de Oya en el año 2002. Los responsables del estudio analizaron la dieta, la presencia de grasa y algunos factores genéticos de 1297 niños de entre 6 y 7 años de Murcia, Cádiz, Madrid y Ourense. Las dos primeras provincias representan dos zonas con una tasa alta de mortalidad cardiovascular, mientras que las dos últimas registran un bajo nivel de mortalidad coronaria. Los resultados muestran que los niños de las cuatro provincias siguen dieta moderadamente hipercalórica, con una ingesta excesiva de lípidos, en particular grasas saturadas, proteínas, azúcares y colesterol, y una baja ingesta de hidratos de carbono complejos y fibra. Así, entre el 29 y 34% de los niños analizados tenían sobrepeso y entre el 8 y el 16% eran obesos. No obstante, los índices más elevados de obesidad infantil se detectaron en las provincias de Murcia y de Cádiz, las zonas con mayor mortalidad cardiovascular. El índice de sobrepeso en los niños de estas provincias llega a doblar el de Ourense y Madrid.<sup>17</sup>

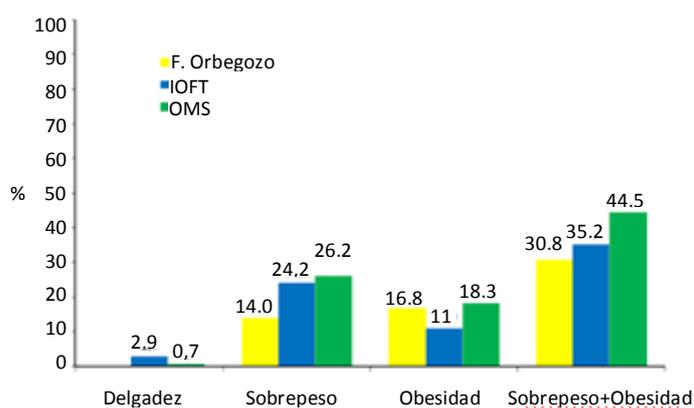
Para frenar este problema de salud pública en la infancia es necesario poner en marcha estrategias de prevención, y no limitarse simplemente a tratar de controlar el sobrepeso y la obesidad en los niños cuando ya se ha instaurado el problema. Para ello el primer paso es la valoración objetiva y previa del problema, y es



**Figura 10. Situación ponderal en función del sexo. Según estándares de crecimiento de la OMS. Estudio Aladino 2011.<sup>32</sup>**

necesario, por lo tanto, disponer de datos actuales, objetivos y representativos a nivel nacional, que permitan poner en marcha las actuaciones necesarias para frenar esta epidemia. En este contexto se planteó la Iniciativa COSI (WHO European Childhood Obesity Surveillance Initiative), promovida y

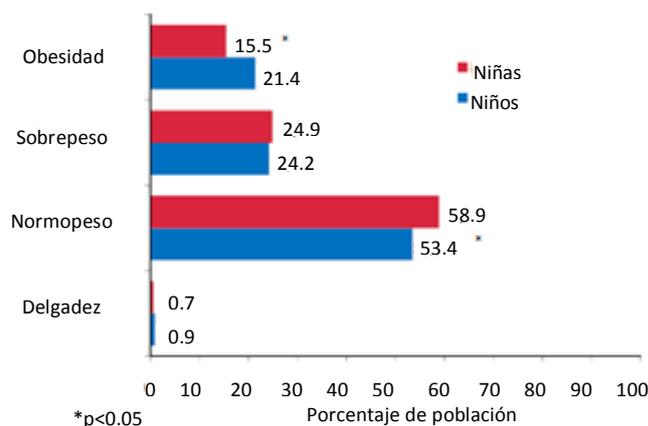
liderada por la Oficina para la Región Europea de la OMS, con el objetivo de realizar un seguimiento de las cifras de sobrepeso y obesidad en escolares de educación primaria en los países participantes, empleando para ello una metodología similar, de manera que los datos de los diferentes países fueran comparables entre sí. Se trata de un programa de vigilancia epidemiológica de la población, que recoge información, además, sobre diferentes factores familiares, ambientales y de estilo de vida de los escolares. España participó, desde su comienzo, en el diseño en la Iniciativa COSI, y se incorporó a la segunda ronda de recogida de datos, lo que dio como resultado el Estudio ALADINO, en el 2011. El estudio se realizó en población escolar española de 6 a 9 años de edad, que cursaba sus estudios en colegios de educación primaria elegidos al azar, de entre 19 comunidades autónomas. La información se recogió entre Octubre de 2010 y Mayo



**Figura 11. Resultados del Estudio Aladino 2011 según los diferentes criterios aplicados.<sup>32</sup>**

de 2011. En total participaron 7.659 escolares (314 de Canarias) de 144 colegios. En población adulta están bien establecidos los puntos de corte que identifican el sobrepeso y la obesidad. Sin embargo, en el caso de los niños y niñas no hay un criterio universalmente aceptado para identificar los valores de IMC normales. Los estándares de la OMS de 2007 que se aplican a niños y niñas entre 5 y 18 años de edad, son una reconstrucción de las referencias del National Center for Health Statistics (NCHS)/OMS de 1977, y que emplean los datos originales del NCHS complementados con datos de la OMS de crecimiento de menores de 5 años.<sup>32,33</sup> La IOTF, la OMS, las sociedades científicas, entre ellas la SEEDO, y los grupos de expertos aceptan en la actualidad como criterio para la definición de obesidad valores para el IMC iguales o superiores a 30 o por encima del p97.<sup>23</sup> Por ello, se consideraron como referencia los estándares de crecimiento de la OMS, hallándose un 26.2% de niños (25.7% de las niñas y 26.7% de los niños) con sobrepeso y

18.3% de obesos (15.5% de las niñas y 20.9% de los niños) (Figura 10). En Canarias, 21.2% y 28.4% respectivamente. Los resultados pusieron de relieve una mayor prevalencia de sobrepeso y obesidad en los valores, especialmente a partir de los 7 años de edad. Entre los factores asociados con el exceso de peso son de destacar el menor nivel de estudios de los padres y los bajos ingresos familiares, que los progenitores fueran fumadores, que el niño o niña no desayunase habitualmente, durmiese menos de 8 horas al día o que dispusiera de medios de

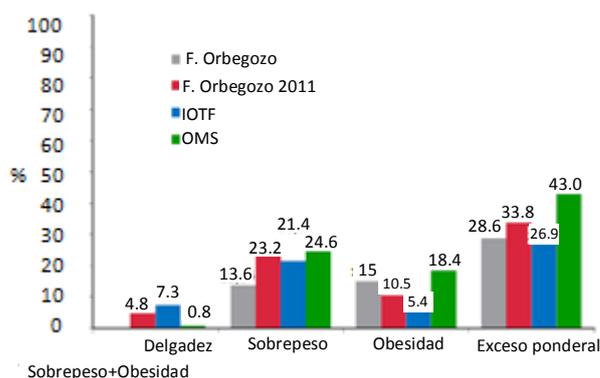


**Figura 12. Resultados del Estudio Aladino 2013 en función del sexo.**<sup>33</sup>

de ocio pasivo en su propia habitación, así como que las instalaciones deportivas estuvieran lejos del domicilio familiar. Aunque ese estudio se realizó en el marco de la Iniciativa COSI, además de analizar la situación ponderal de los escolares empleando los estándares de crecimiento de la OMS se consideraron las tablas de la Fundación Orbegozo y los valores de referencia de la IOFT, con el objeto de que los presentes resultados puedan ser comparados con otros que apliquen estos últimos criterios. Las cifras más bajas de sobrepeso y obesidad se observan al emplear las tablas de referencia para la población española, mientras que las más elevadas se obtienen al considerar los estándares de crecimiento de la OMS, tanto en niños como en niñas<sup>32-34</sup> (Figura 11).

Posteriormente se realizó una tercera ronda en la Iniciativa COSI del que surge el estudio ALADINO 2013. En este último, se estudió a 3.426 niños (1.682 niños y 1.744 niñas) de entre 7 y 8 años en 71 centros escolares. Esta muestra es representativa del conjunto de la población española para esos grupos de edad. El trabajo de campo se realizó entre Octubre y Diciembre de 2013. La prevalencia de sobrepeso hallada fue del 24.6% (24.2% en niños y 24.9% en niñas), y la prevalencia de obesidad fue del 18.4% (21.4% en niños y 15.5% en niñas),

utilizando los estándares de crecimiento de la OMS (Figura 12). Las cifras de sobrepeso y obesidad en niños y niñas de 7 y 8 años son ligeramente menores en 2013 que en los resultados para los mismos grupos de edad y sexo que en el estudio ALADINO 2011, por lo que parece verse una estabilización de las prevalencias, con una tendencia a la baja. Esta tendencia deberá confirmarse con posteriores recogidas de información. La prevalencia de sobrepeso es similar en niños y niñas, pero la prevalencia de obesidad es mayor en los niños. Las prevalencias de sobrepeso y obesidad son mayores en los 8 años que en los 7. De entre los posibles factores asociados a la obesidad, se relacionaron de forma significativa el no desayunar a diario, el disponer de televisión o DVD en su habitación, el ver la televisión durante más de 2 horas diarias, el dormir menos horas, el hecho de que los padres sean fumadores (especialmente si fuman ambos), así como el bajo nivel de ingresos económicos de la familia y el bajo nivel educativo de los padres y madres.



**Figura 13. Resultados del Estudio Aladino 2013 según los diferentes criterios aplicados.**<sup>33</sup>

Al igual que en la ronda anterior, en este estudio se compararon los resultados utilizando diferentes estándares de crecimiento. De nuevo se vuelve a observar que las cifras más bajas de sobrepeso y obesidad se observan al emplear las tablas de referencia para la población española, en concreto las más antiguas, mientras que las cifras más elevadas se obtienen al considerar los estándares de crecimiento de la OMS, tanto en niños como en niñas (Figura 13). Otros estudios coinciden con nuestros resultados al observar que se obtienen mayor prevalencia de sobrepeso y obesidad al emplear criterio de la OMS frente a otros.<sup>33</sup>

En el estudio ALADINO 2013 realizado en la población canaria de 6 a 9 años en 32 centros escolares de la Comunidad Autónoma de Canarias en los años 2013 y 2014,

donde se incluyeron un total de 1.611 niños, teniendo en cuenta el criterio de la OMS, se observa que un 44.2% de los escolares estudiados presentan exceso de peso (sobrepeso + obesidad). Además, se halló un 24.3% de sobrepeso (24.0% de los niños y 24.7% de las niñas) y 19.9% de obesidad (22.2% de los niños y 17.7% de las niñas). Se observan un porcentaje superior de varones en la categoría de obesidad. El análisis de los resultados por grupo de edad indica que a partir de los 7 años aumenta la prevalencia de obesidad en los escolares estudiados. La relación cintura/talla promedio fue de  $0.5 \pm 0.1$  (tanto en niños como en niñas). El 38.7% (39% de los niños y 38.5% de las niñas) presentan una relación cintura/talla de 0.5 o más, indicadora de adiposidad central.<sup>33</sup>

Población infantil (2-17 años)	Ambos sexos	Niñas	Niños
Normopeso/peso insuficiente	72,2	73,5	71,0
Sobrepeso	18,3	16,9	19,5
Obesidad	9,6	9,6	9,6

**Tabla 4. IMC de la población infantil de 2-17 años según la ENSE 2011-2012.**<sup>36</sup>

En la Encuesta Nacional de Salud de 2012 se señala que la prevalencia de obesidad infantil (2 a 17 años), se ha mantenido de manera relativamente estable

desde 1987 (Tabla 4). Un 27.8% de esta población padecía obesidad o sobrepeso (donde el 18.3% es debido al sobrepeso y el 9.6% sería a la obesidad). De cada 10 niños uno tenía obesidad y dos sobrepeso, con proporción similar en ambos sexos. No había diferencias sustanciales respecto a 2006.<sup>35-36</sup>

Como hemos dicho anteriormente, la estimación de la obesidad en la infancia y la adolescencia a partir del IMC es un hecho aceptado tanto desde el punto de vista clínico como epidemiológico. A la hora de establecer puntos de corte para el IMC que definan la prevalencia de obesidad en los estudios epidemiológicos se han barajado diversos métodos. En 1996 un comité del Grupo Europeo de Obesidad Infantil (ECOG) publicó una propuesta de utilización de IMC relativo (ajustado por la edad) para la definición de la obesidad infantil. Entonces se utilizaba el p90 como defensorio de sobrepeso y el p97 como defensorio de obesidad. En la actualidad existe un consenso razonable en definir la obesidad con el p95 y el sobrepeso con el p85 (porcentaje del p85 al p95), sobre todo en EE.UU; en Europa

y Asia se continúa utilizando el p97. Existen distintas tablas de referencia internacionales que pueden ser de utilidad para este propósito. Las tablas más aceptadas y todavía recomendadas son las de la OMS.<sup>30</sup> En 1993, la OMS llevó a cabo un examen exhaustivo de las aplicaciones y la interpretación de los patrones antropométricos. Este examen llegó a la conclusión de que el patrón de crecimiento del NCHS y de la OMS (NCHS/OMS), que había sido recomendado para su uso internacional desde finales de los años setenta, no representaba adecuadamente el crecimiento en la primera infancia y se necesitaban nuevas curvas de crecimiento. La Asamblea Mundial de la Salud apoyó esta recomendación en 1994. En consecuencia, la OMS llevó a cabo el estudio multicéntrico sobre el patrón de crecimiento (MGRS) entre 1997 y 2003, a fin de generar nuevas curvas para evaluar el desarrollo y el crecimiento de los niños en todo el mundo.<sup>38</sup> Otros puntos de referencia serían los desarrollados por Cole. Éste publica en el año 2000 unas tablas de referencia de IMC para comparaciones internacionales que, a diferencia de las anteriores, proponen definir la obesidad no a partir de un percentil determinado, sino que los puntos de corte del sobrepeso se definen como tener un IMC equivalente a 25 kg/m<sup>2</sup> a los 18 años y hasta el equivalente a 30 kg/m<sup>2</sup>, y el punto de corte de la obesidad como un IMC equivalente a 30 kg/m<sup>2</sup> a los 18 años.<sup>39</sup>

Es difícil determinar cuál de los dos métodos es el más adecuado, aunque probablemente ninguno de los dos sea del todo. Lo ideal sería definir la obesidad en la infancia comparando los valores del IMC con otros métodos de referencia que permitan evaluar la composición corporal o la grasa subcutánea, pero también en este ejercicio existirían problemas metodológicos, por ello, probablemente lo más adecuado para definir la obesidad en la infancia sea combinar un valor de IMC superior al p95 en unas tablas de referencia adecuadas junto con un pliegue tricípital anormalmente alto. Sin duda, llegar a un acuerdo internacional sobre la definición de obesidad en estas edades facilitaría el desarrollo de programas preventivos adecuados a las necesidades de cada país o región.<sup>30</sup>

Cuando en el estudio enKid se utilizan los criterios propuestos por Cole y cols. y recomendados por la IOTF para la definición del sobrepeso y la obesidad con fines de comparaciones internacionales, la prevalencia de la obesidad en España en este

grupo de edad es del 6.4% y sigue siendo más elevada en varones (7.98%) que en mujeres (4.65%). El sobrepeso se estima en un 18.1% mucho más elevado en varones (21.53%) que en mujeres (14.42%) y en conjunto el 24.4% del colectivo presenta sobrecarga ponderal (el 29.5% de los varones y el 19.1% de las mujeres).<sup>19</sup>

Comparando la evolución del p95 por edades con los datos aportados por Hernández y cols. y el estudio enKid (1998-2000), se observa un incremento incluso del 14.6% en función del grupo de edad, superior en niños de 6 y 10 años y en niñas de 18 años (Tabla 5). Cuando comparamos con el estudio RICARDIN (1992), observamos un incremento muy importante de los valores en varones a los 6 años y a los 14.<sup>30</sup>

Tendencia 1980-2000						
Edad (años)	Varones p95			Mujeres p95		
	Hernández y cols. 1980	EnKid 1998-00	Incremento (%)	Hernández y cols. 1980	EnKid 1998-00	Incremento (%)
2	19,2	20,0	4,0	19,2	18,8	-2,1
6	18,7	21,4	12,6	19,7	21,1	6,6
10	21,0	24,6	14,6	21,7	23,3	6,9
14	24,3	27,6	12,0	25,5	25,7	0,8
18	27,0	29,3	7,8	24,3	27,0	10,0

**Tabla 5. Tendencia en el percentil (p) 95 del índice de masa corporal en España, 1980-2000. Tomada de Serra Majem y cols.<sup>30</sup>**

Con los datos que manejamos en la actualidad podemos decir que la prevalencia de la obesidad está aumentando. Este incremento es algo mayor en varones y se relaciona de forma muy significativa con el bajo consumo de fruta, verduras y hortalizas, así como el incremento del sedentarismo y el número de horas de televisión al día que se observa en la población infantil española.<sup>17</sup> Los cambios demográficos y culturales, como el incremento de familias monoparentales o la reducción del número de hermanos han afectado el comportamiento de los niños en múltiples aspectos, incluidos el comportamiento alimentario y la actividad física. La obesidad en la infancia, sobre todo en la segunda década de la vida, es un potente predictor de la obesidad en el adulto. En general, la obesidad infantil en los países desarrollados suele ser más frecuente en los niveles socioeconómicos más desfavorecidos, con peor nivel nutricional y formativo, que consideran todavía la obesidad infantil como un indicador de salud y posición social.<sup>30</sup>

El riesgo que tiene un niño para convertirse en un adulto obeso se asocia a dos tipos de factores de riesgo familiar: el vínculo genético y el hecho de compartir un mismo ambiente. Diversos estudios epidemiológicos han demostrado que la mayoría de adultos con obesidad muy intensa ya presentaban obesidad en la infancia, incluso temprano. La posibilidad de que un niño obeso se convierta en un adulto obeso se estima en un 21-34%, aunque también se ha comprobado que una tercera parte de los niños delgados se convierte en adultos de peso normal y un porcentaje similar de niños delgados se convierten en adultos obesos sin que exista por el momento ninguna explicación satisfactoria para estos hechos. Los estudios Rolland-Cachera en 1987 evidenciaron que el riesgo de obesidad en la edad adulta crece con la precocidad de la adiposidad o, dicho de otra manera, con la velocidad con la que la proporción de masa grasa de un niño vuelve a aumentar tras el paso por un mínimo, normalmente alcanzado hacia los 6 años. Este rebote adiposo se refleja mediante la evolución del IMC, de donde proviene el interés de estas curvas.

Evidentemente, el riesgo de hacerse obesos en la edad adulta está condicionado por factores genéticos, pero el gran incremento experimentado en la prevalencia de la obesidad infantil en la actualidad, hace pensar que son los factores ambientales los que determinan este fenómeno. En efecto, factores tales como el aumento del nivel socioeconómico, emigración de la población desde el ambiente rural a la ciudad, cambios en los hábitos dietéticos, ser hijo único o el último de la serie, pertenecer a una familia con un solo progenitor, el exceso de horas de televisión, etc., podrían contribuir al enorme incremento de la obesidad infantil. Dado el aumento actual de la prevalencia de la obesidad en la población general es esperable que se intensifique este fenómeno de persistencia de la obesidad infantil a lo largo de la vida adulta.<sup>17</sup>

Los datos epidemiológicos y clínicos reseñados indican que es necesario tomar medidas serias destinadas a la prevención, diagnóstico temprano y tratamiento del sobrepeso/obesidad en la infancia, profundizando en el análisis etiológico de éstos y, en definitiva, dejando de considerar que toda obesidad tiene una causa y una patogenia común: nada más lejos de la realidad.<sup>26</sup>

## 1.4. Fisiología de la obesidad:

La obesidad consiste en un desajuste del control del balance entre la energía ingerida y la consumida en los procesos metabólicos. Para mantener el peso corporal estable se requiere un balance preciso entre la ingesta y el gasto energético. Considerando la clásica ecuación del balance energético = ingesta energética (IE) - gasto energético (GE), en la obesidad nutricional o exógena encontramos que el GE es inferior a la IE, lo que determina un balance energético positivo. Sin embargo, balances energéticos positivos inicialmente no producen aumentos significativos del peso corporal, pues tras un ligero aumento de las reservas energéticas, especialmente en la masa magra, el correspondiente aumento del consumo energético hace retornar el organismo al equilibrio energético. Por tanto, si consideramos a la obesidad como un problema termodinámico, es improbable que su causa resida en pequeñas diferencias en la IE o en el GE, sino más bien se deba a un desequilibrio dinámico y crónico entre ambos hechos, de forma que una persona pueda engordar por alguno de los motivos siguientes: 1) por una disminución del GE, 2) por un aumento de la IE, y 3) por una disminución del GE y un aumento de la IE.<sup>17</sup>

Los cambios en los depósitos de grasa suponen una amortiguación entre el flujo energético de entradas y salidas durante el balance energético. Cuando la ingesta es mayor se produce una expansión del tejido graso, el cuál es el órgano protagonista del desorden. El tejido graso no es un tejido simple desde el punto de vista histológico. Éste no solo contiene adipocitos maduros (estas células constituyen no más del 50% del tejido), además tiene preadipocitos, fibroblastos, células endoteliales y macrófagos. Actualmente coge fuerza la idea de la posible contribución de los macrófagos en el control local del crecimiento del tejido adiposo, así como en la génesis y progresión de la patología asociada a la obesidad. Por otro lado, el tejido adiposo es complejo desde el punto de vista metabólico ya que expresa hasta 8 tipos de transportadores de glucosa. Además es un tejido productor de hormonas, que a su vez son sustancias clave en la consecución del balance energético, tal como la leptina que actúa en múltiples vías orexígenas y anorexígenas. Así mismo, este tejido produce numerosos factores implicados en

gran cantidad de procesos metabólicos y fisiológicos, algunos de ellos implicados en la obesidad.<sup>40</sup>

#### 1.4.1. Gasto energético y obesidad:

El GE diario es la suma de un GE basal, del GE que comporta la actividad física y de la termogénesis.

- El *gasto energético basal* (GEB) es aquel GE necesario para mantener el metabolismo o reacciones metabólicas esenciales. Representa entre el 50-70% del GE diario. Los estudios que han intentado confirmar la hipótesis de que los niños obesos presenta un menor consumo energético basal que los niños no obesos de igual edad han resultado contradictorios. Algunos trabajos demuestran menor GEB en hijos de padres obesos, considerados como una población de riesgo para el desarrollo de obesidad, respecto a los hijos de padres no obesos. Sin embargo, otros no confirman esta hipótesis. Posiblemente esta disminución del GEB pudiera explicar el origen de la obesidad en ciertas poblaciones, junto a otros factores por determinar. El estudio del GE en poblaciones infantiles con riesgo de desarrollar obesidad, tanto en reposo como el que determina la actividad física, indican que el GEB está determinado genéticamente, relacionándose con el porcentaje de tejido magro (masa libre de grasa) del sujeto, tejido que, por otra parte, es el metabólicamente activo. Recientemente se ha comunicado que el bajo GEB que presentan algunos obesos podría relacionarse con una menor capacidad para la oxidación de los ácidos grasos y con una termogénesis disminuida. Estos datos podrían relacionarse con mutaciones genéticas de las proteínas desacopladoras de la fosforilación oxidativa mitocondrial.<sup>17</sup>
- El *GE condicionado por la actividad física* es el componente más variable del GE diario. Éste está estrechamente vinculado al estilo de vida, al estadio puberal, al grado de autonomía, a la edad y al sexo. Entre los 18 meses y 6 años de edad, las actividades para las que son aptos permiten multiplicar su GE en reposo sólo por 2.4 durante el ejercicio, mientras que entre los 7 y 12 años de edad, la evolución de las aptitudes para el esfuerzo, permiten alcanzar casi 4 veces el

GE en reposo. Antes de la pubertad, ambos sexos presentan un GE en reposo similar, mientras que en cuanto al esfuerzo aparece una diferencia del 16% a favor de los varones. En la pubertad, en promedio, los adolescentes queman en reposo un 24% de calorías más que las adolescentes, y entre un 26-28% más en el esfuerzo. Actualmente el nivel de actividad física en los niños y adolescentes en países desarrollados ha disminuido. Uno de los motivos por lo que la prevalencia de obesidad en estos países ha aumentado.<sup>17</sup> A partir de los estudios internacionales de gasto energético total diario realizados con agua doblemente marcada la OMS ha realizado unas recomendaciones y a partir de este gasto deducen el factor PAL (physical activity level) que se refieren al nivel de actividad física.<sup>40</sup> Ferraro y cols. demuestran en 1991 una relación negativa entre el GE por la actividad física y el grado de obesidad. Otros trabajos sugerían que la actividad física guarda una relación inversa tanto con la edad como con la adiposidad. Los juegos y las actividades a las que los niños se dedican son un determinante mayor de su nivel de gasto de energía, por lo que en la patogénesis de la obesidad podrían tener importancia las diferencias en el grado de actividad física.<sup>17</sup>

El GE por actividad física podemos dividirlo en dos: GE por actividad física por ejercicio (TAE), que es aquella actividad realizada para desarrollar y mantener la forma física, de forma extra (deporte, gimnasio, etc.); y el GE por actividad física sin ejercicio (TANE) que es aquella que supone toda actividad física diferente a la actividad extra para mantener la forma física (actividad durante el trabajo y durante el periodo de "reposo"). Se han hecho estudios acerca de la participación del TANE en el GE total demostrándose que individuos obesos de una población estudiada están en movimiento 152 minutos al día menos que los de una población magra. Del mismo modo, la población obesa se sentaba 164 minutos más que la población magra. Durante la edad pediátrica el tiempo libre es corto ya que fuera del horario escolar tienen tiempo de estudio, por ello la diferencia va a venir marcada por el aumento de la TANE durante el horario escolar (asistencia a la escuela, salida de la escuela, durante el recreo escolar, durante la actividad docente, etc.). En el estudio Framingham en niños preescolares refieren una relación indirecta entre el nivel de actividad física y la adiposidad corporal. En el estudio enKid se pudo ver que en la población

española el tiempo dedicado a actividades sedentarias era mayor en los niños con mayor prevalencia de obesidad.<sup>40</sup>

- En relación al otro componente del GE diario, *la termogénesis*, se puede definir como un aumento del índice metabólico en reposo en respuesta a diferentes estímulos (fármacos, alimentos, frío, estrés, miedo, etc.). A esta termogénesis se la denomina termogénesis facultativa o adaptativa para diferenciarla de la termogénesis obligatoria, es decir, la asociada a las reacciones metabólicas (el GE basal). Esta termogénesis adaptativa representa el 65-75% de la termogénesis total. El responsable de la termogénesis adaptativa es el tejido adiposo marrón o BAT (Brown Adipose Tissue). Antes se pensaba que el BAT sólo existía en animales hibernantes, pero se sabe que también aparece en mamíferos recién nacidos incluido el hombre. Éste tejido se encuentra recubriendo la mayoría de órganos vitales (corazón, riñón, aorta y vías circulatorias) pues su objetivo primigenio es calentar la sangre del animal hibernante. El BAT, a diferencia del tejido adiposo blanco, posee capacidad termogénica, función que se produce cuando la termogénesis basal es insuficiente para cubrir los requerimientos termogénicos (exposición al frío, hambre o ingesta hipercalórica). La capacidad de producir calor por parte del BAT se debe a una proteína abundante en la membrana interna mitocondrial, llamada termogénica o UCP (UnCoupling Protein o proteína desacopladora). Esta proteína posteriormente se ha aislado en el tejido adiposo blanco y en el músculo. La misión de dicha proteína es desacoplar el ciclo de producción del ATP en la fosforilización oxidativa, disipándose en forma de calor parte de la energía que se hubiera almacenado como ATP, independientemente de la oxidación del ATP. La UCP1 como es llamada actualmente, es específica del BAT y se induce por el frío o por efecto de la dieta, aumentando el consumo de oxígeno. El mecanismo íntimo por el que la UCP1 reduce la fuerza de los protones no es bien conocido y se sabe que el principal combustible de este proceso son los ácidos grasos que activan a la UCP-1, mientras que los nucleótidos de adenosina y guanina (ADP, GDP y GTP) inhiben su actividad termogénica. El sistema nervioso simpático es el principal modulador de la actividad del BAT mediante la norepinefrina. El interés que suscita el BAT se

basa en su destacado papel en el balance energético ya que su inactivación produciría obesidad. Las pequeñas cantidades de BAT en el hombre podrían contribuir en un 10-15% al balance energético, lo cual sería suficiente para lograr importantes diferencias en los depósitos de grasa entre los individuos con distintos niveles de actividad termogénica.

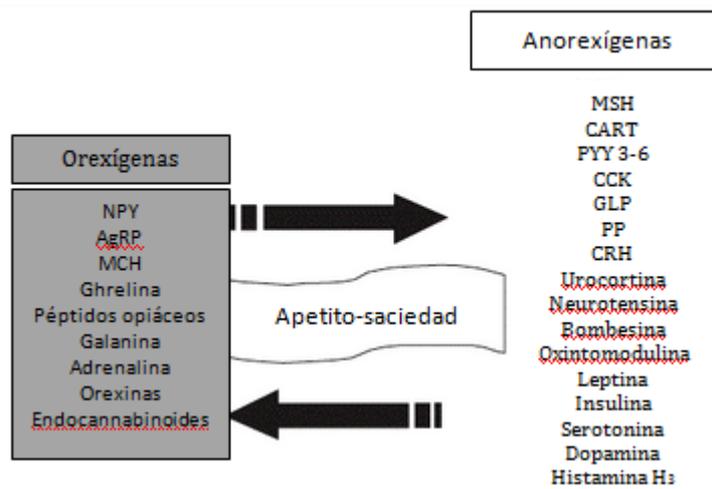
Desde 1997 se han encontrado diversos genes de proteínas desacoplantes, como UCP2 y la UCP3, situados en el cromosoma 11 humano. La UCP3 es expresada selectivamente en el músculo esquelético y en menor cantidad en el músculo cardíaco, mientras que la UCP2 es expresada en muchas células del sistema autoinmune, cerebro y células  $\beta$  pancreáticas. Se ha propuesto que la UCP3 juegue un papel de facilitador de la oxidación grasa. Se ha visto que UCP2 y UCP3 pueden jugar un papel en la importancia del calcio mitocondrial. Actualmente se discute si la termogénesis postprandial en los obesos es inferior a la de los normopesos. Sin embargo, al ser la termogénesis postprandial un componente muy reducido del GE diario, no podemos invocar a su disminución como la única causa de la obesidad. De hecho se calcula que una alteración en este componente del GE diario representaría un incremento ponderal de 3 Kg/año. Por lo tanto alteraciones en la termogénesis postprandial explicarían quizás la obesidad de instauración lenta pero no los aumentos bruscos de la grasa corporal.<sup>17,40</sup>

#### **1.4.2. Ingesta energética:<sup>40</sup>**

Sin duda alguna, la alimentación de los niños obesos aporta necesariamente más calorías que la cantidad que será oxidada o eliminada. En el origen de muchas de las obesidades infantiles de carácter nutricional encontramos ingestas energéticas excesivas. Los niños obesos además de consumir más calorías que los no obesos, tienden a consumir alimentos con alto contenido energético. Por otro lado se ha visto que el umbral de saciedad en estos niños está más elevado.<sup>17</sup>

Los mecanismos que regulan la ingesta alimentaria son numerosos. El apetito es parte fundamental de la homeostasis nutricional. El apetito es un término general que engloba tres conceptos: hambre, satisfacción y saciedad. El hambre es la

sensación fisiológica o psicológica que induce a comer, satisfacción es el estado de plenitud que obliga a dejar de comer, y saciedad, el período durante el cual la sensación de satisfacción se mantiene hasta que aparece nuevamente el hambre. Cada uno de estos aspectos del apetito es multifuncional y está controlado estrechamente por factores neuroendocrinos (Figura 15). El sistema nervioso central integra señales provenientes del balance almacenamiento-gasto energético.



**Figura 14. Algunas moléculas implicadas en la regulación del apetito y la saciedad. Tomada de Salvador y cols.<sup>43</sup>** NPY: neuropéptido Y; AgRP: proteína relacionada con agouti; MCH: hormona concentradora de melanina; MSH: hormona estimuladora del melanocito; CART: transcriptor regulado por cocaína y anfetamina; PYY (3-36): péptido tirosina-tirosina; CCK: colecistocinina; PP: polipéptido pancreático; CRH: hormona liberadora de corticotropina.

endocrino ya que segrega numerosas moléculas implicadas en el control de la ingesta y del metabolismo energético, así como, el sistema digestivo elabora una variedad de péptidos reguladores. Independientemente de su origen, los neuropéptidos y hormonas implicados en el control de la ingesta se pueden clasificar según su actividad en promotores de apetito (orexígenos) o en inhibidores de la ingesta (anorexígenos)<sup>40</sup> (Figura 14).

Desde que en 1953 Kennedy hablara del "factor de saciedad" en su teoría lipostática, se buscó una sustancia en el plasma que a nivel hipotalámico regularía la homeostasis nutricional. En la década de los 90 se descubre ese factor y se le denomina leptina. La **leptina** es una hormona proteica anorexígena sintetizada principalmente por el tejido adiposo. Ésta proporciona información nutricional a los centros reguladores claves situados en el hipotálamo compuesto por 6

Estas señales son moduladas por indicadores endocrinos y neuronales que se producen en el tejido adiposo, el sistema endocrino, nervioso y gastrointestinal. El equilibrio energético se alcanza por la interacción estrecha de estos sistemas, teniendo en cuenta que el tejido adiposo actualmente es considerado un órgano

receptores específicos, gracias a la cual el peso se mantiene dentro de unos estrechos márgenes. Fue descubierta en 1994 al aislar y clonar el gen *ob* de los ratones obesos e identificar su análogo en el hombre. En el hombre este gen está situado en el cromosoma 7 (región 7q31,3) expresándose en el tejido adiposo blanco independientemente de su localización anatómica. Las mayores concentraciones se encuentran en sangre aunque también podemos encontrarla en LCR y leche. En la sangre encontramos dos formas de leptina, una libre y otra unida a una proteína de transporte aunque desconocemos las funciones biológicas de cada una de estas formas. Los valores plasmáticos de la leptina parecen indicar un patrón de secreción circadiano, estando afectado por la ingesta alimentaria. Sin embargo este ritmo circadiano desaparece tras dos días y medio de ayuno total en sujetos con normopeso previo y en situaciones de malnutrición prolongada. De esta manera se confirma la regulación de la secreción de leptina por el aporte de nutrientes. Los niveles de leptina son siempre mayores en la mujer que en el varón desde el periodo fetal. Los niveles de leptina descienden con el envejecimiento especialmente en mujeres. El riñón constituye el órgano principal en la aclaración de la leptina.

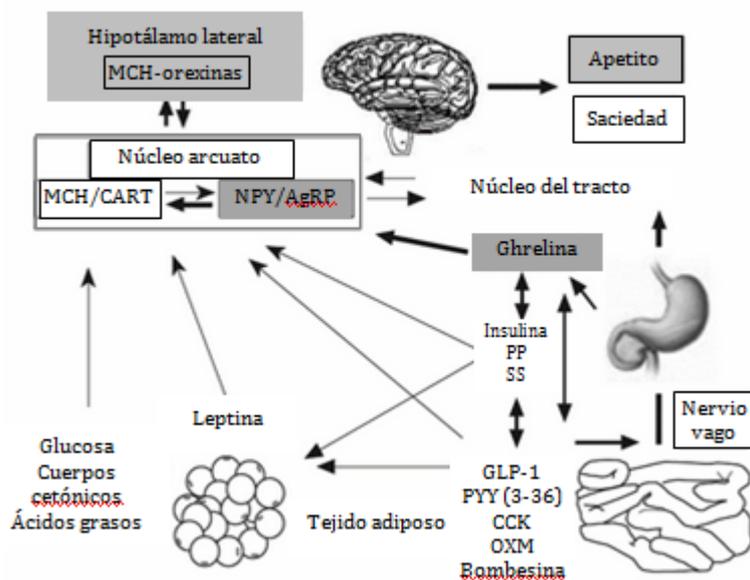
La leptina atraviesa la barrera hematoencefálica y se une a sus receptores específicos en los núcleos hipotalámicos, produciendo una señal de saciedad e inhibe la producción de los factores orexígenos de los que posteriormente hablaremos. La leptina que encontramos en el líquido cefalorraquídeo (LCR) representa el 5% de la cantidad total plasmática tanto en los niños como en los adultos. En los obesos el índice leptina LCR/leptina plasmática está disminuido respecto a sujetos normopesos. Por otro lado, dicho cociente es mayor en niños delgados, lo que sugiere que la regulación del peso corporal está más influenciada por los niveles de leptina en el LCR que en el plasma. Los niveles sanguíneos de leptina están elevados en la obesidad, guardando relación con la adiposidad.

La leptina actúa generando una serie de efectos estimuladores o inhibidores sobre neuropéptidos, fundamentalmente hipotalámicos. Uno de los neuropéptidos más importantes es el **neuropéptido Y (NPY)**, descubierto en 1982 y sintetizado por el núcleo arcuato. Es considerado como el más potente inductor del apetito (orexígeno). Es una molécula de señalización anabólica. La administración central

del NPY aumenta la ingesta energética, la lipogénesis y disminuye el GE. La privación alimentaria y la actividad física continuada estimulan la síntesis de NPY por las neuronas del núcleo arcuato. Existen 5 receptores del NPY conocidos, de los cuales el Y1 y el Y5 son los más importantes. Al unirse a ellos inducen el apetito, la ingesta de nutrientes, la disminución de la termogénesis y, en definitiva, un conjunto de mecanismos tendentes a incrementar las reservas energéticas, disminución del GE y a favorecer el aumento del peso corporal.<sup>17,40</sup>

Otro neuropéptido implicado en la ingesta es la proteína **r-Agouti (AgrP)** descrita a finales de los 90. Es un potente antagonista de los receptores de melanocortina MC3 y MC4 produciendo un efecto orexígeno al unirse a éstos, es decir, estimulando el apetito. Este neuropéptido se encuentra en el hipotálamo y sus niveles están elevados en los sujetos obesos (Figura 16).

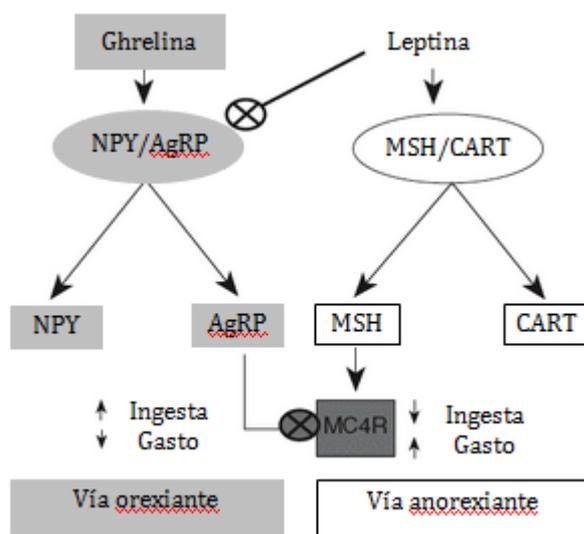
La leptina, una vez en el sistema nervioso central, influye sobre el control del apetito al inhibir la producción de los factores orexígenos: AgrP y NPY, en el núcleo arcuato del hipotálamo. Pero la leptina no solo regula el peso corporal a través de sus mecanismos hipotalámicos o centrales, sino



**Figura 15. Conexiones funcionales entre los tejidos periféricos y el sistema nervioso central en la regulación de la ingesta. Tomada de Salvador y cols.<sup>43</sup>** MCH: hormona concentradora de melanina; CART: transcriptor regulado por cocaína y amfetamina; NPY: neuropéptido Y; AgRP: proteína relacionada con agouti; PP: polipéptido pancreático; GLP-1: péptido análogo del glucagón tipo 1; PYY (3-36): péptido tirosina tirosina; CCK: colecistocinina; OXM: oxintomodulina.

también a través de la regulación periférica del metabolismo energético de los lípidos y glucosa. En el sistema gastrointestinal, páncreas, tejido adiposo y tejido muscular, se han encontrado receptores para la leptina, y en todos ellos se están identificando sus acciones biológicas. En el tejido gastrointestinal la leptina podría

retardar la absorción de azúcares y triglicéridos. La leptina podría inhibir la secreción de insulina basal y la estimulada por la glucosa. En el hígado la leptina ejerce un efecto estimulador sobre la captación de lactato, la neoglucogénesis y la glucogenólisis, así como sobre la beta-oxidación de los ácidos grasos. Favorecería las vías metabólicas tendentes a facilitar la liberación hepática de la glucosa para que pueda ser reutilizada por los tejidos periféricos. En el tejido adiposo promueve la lipólisis e inhibe la lipogénesis. En el tejido muscular estimula la captación y la oxidación de la glucosa. El adipocito, modificando su tasa de secreción de leptina en función de las reservas energéticas, sería el elemento controlador e integrador de las funciones centrales y periféricas de la leptina.<sup>17</sup>



**Figura 16.** El sistema constituido por NPY/AgRP y el formado por MSH/CART del núcleo arcuato del hipotálamo forman el núcleo central de las vías orexiantes y anorexiantes centrales. Tomada de Salvador y cols.<sup>43</sup> NPY: neuropéptido Y; AgRP: proteína relacionada con agouti; CART: transcriptor regulado por cocaína y anfetamina.

corto y largo plazo del apetito y el peso corporal. Los niveles circulantes aumentan en los modelos de equilibrio energético negativo como las dietas reducidas en calorías, ejercicio crónico y anorexia nerviosa entre otros.

Por otra parte, la **Galanina**, que es un péptido que fue originalmente aislado de intestino de cerdo, es otra sustancia orexígena ya que inicia la conducta de la alimentación en parte activando la dopamina mesolímbica y suprimiendo la

De entre otras sustancias orexígenas, encontramos una hormona llamada **ghrelina** (Figura 15 y 16) que es la única hormona conocida capaz de estimular el apetito. Los niveles de esta hormona en sangre aumentan antes de las comidas y disminuyen después de ésta, considerándose que es un antagonista de la leptina. Es secretada principalmente por el estómago, circula en la sangre y activa las neuronas NPY y AgrP en el núcleo arcuato. La ghrelina está implicada en la regulación a

actividad colinérgica intrínseca en el núcleo arcuato. Otras sustancias que estimulan el apetito ejerciendo su actividad orexígena son las **hipocretinas/orexinas A y B** que además de estimular la hiperfagia intervienen en la regulación de los ciclos de sueño y vigilia.

De entre los neuropéptidos anorexígenos o supresores del apetito se conocen dos: la **proopiomelanocortina (POMC)** y la **transcriptasa relacionada con la cocaína-anfetamina (CART)**. La POMC, constituida por una red específica de neuronas productoras de dicho neuropéptido, localizada en el núcleo arcuato del hipotálamo primordialmente, ejerce su efecto anorexígeno uniéndose a los receptores de melanocortina MC3 y MC4 y, por lo tanto inhibiendo la acción de la proteína Agouti. La leptina envía información aferente de la energía almacenada periféricamente a la POMC que la integra y la señala mediante los productos derivados por la acción de la proconvertasa 1 (que son cinco: ACTH,  $\alpha$ -MSH,  $\beta$ -MSH,  $\gamma$ -MSH y  $\beta$ -endorfina), principalmente la fracción alfa de la hormona estimulante de melanocitos ( $\alpha$ -MSH). La  $\alpha$ -MSH actúa sobre receptores de melanocortina (MCR) cuya isoforma MCR4 es el principal transductor de los impulsos anorexígenos.<sup>28</sup> La CART se sintetiza en el hipotálamo y tiene un efecto supresor del apetito uniéndose a algún receptor aún no caracterizado (Figura 16).

Entre los neuropéptidos anorexígenos producidos por neuronas de segundo orden se encuentra la **hormona liberadora de corticotrofina (CRH)**. Su expresión está muy estimulada por la leptina e insulina. La CRH incrementa la actividad del sistema nervioso simpático y consecuentemente la termogénesis, el gasto energético y la lipólisis. Es el activador más conocido del eje hipotálamo-hipofisario-adrenal (HHA). Muchas **citoquinas** estimulan la liberación hipotalámica de CRH, activando el eje HHA, la anorexia y pérdida de peso. Acciones similares sobre CRH y la ingesta ejercen las **interleuquinas** IL-1, IL-2, IL-6, factor de necrosis tumoral-alfa (TNF- $\alpha$ ), interferón gamma y factor activador plaquetario (PAF).

Otra de las señales anorexígenas, y quizás de las primeras que se producen, viene de parte del aparato digestivo con la distensión gástrica producida por la llegada de alimentos al estómago. Ésta distensión induce la secreción de una serie de péptidos que colaboran para crear saciedad y finalizar la ingesta. Entre ellos se

encuentran la **colecistokinina (CCK)**, la gastrina, la bombesina, el péptido liberador de gastrina, la neuromedina B, el polipéptido inhibidor gástrico (GIP), el péptido análogo a glucagón 1 (GLP-1) y hormonas pancreáticas como la insulina, el glucagón y el péptido pancreático. Otras segregadas a nivel gástrico son la leptina gástrica y la ghrelina ya nombrada anteriormente. La CCK secretada por células duodenales, sobre todo por la presencia de grasas, actúa inhibiendo el vaciado gástrico para así producir saciedad. Ésta estimula la liberación de otras como insulina, glucagón, calcitonina, y somatostatina, y estimula la secreción enzimática del páncreas. Debido a todo esto se la considera la hormona de la saciedad. El **GIP** y el **GLP-1** son hormonas incretinas y se secretan en el tracto gastrointestinal, a nivel de células K (en duodeno y yeyuno proximal) y de células L (en íleo y colon), respectivamente. Se liberan en respuesta a la ingestión de alimentos y participan en el control de la glucosa, liberando insulina del páncreas y reduciendo la producción de glucagón. Esta acción contribuye aproximadamente al 60-70% de la acción insulínica total postprandial. La **neuromedina B** (un tipo de bombesina) tiene acciones similares, inhibiendo el vaciamiento gástrico, controla la glucoregulación y aumenta la sensación de saciedad.<sup>40</sup>

## **1.5. Clasificación etiológica de la obesidad:<sup>28,40</sup>**

La obesidad es un síndrome de causa multifactorial donde interaccionan factores genéticos, ambientales y comportamentales.

### **1.5.1 Obesidad exógena o común:**

Este tipo de obesidad es la más frecuente de las englobadas en la obesidad infantil. La coexistencia de una nutrición hipercalórica e inadecuadamente estructurada y de unos niveles reducidos de actividad física, propios del estilo de vida occidental actual, determinan la acumulación del exceso de energía en forma de tejido adiposo.<sup>28</sup>

Aquí se incluyen los factores dietéticos, el sedentarismo, la nutrición fetal, los socioeconómicos y los psicológicos entre otros.

· Factores dietéticos: La dieta es un determinante mayor del tamaño y la composición corporal. La hiperfagia es un hecho común en la experimentación con animales obesos pero en el hombre es difícil cuantificar la ingesta energética. Al igual que ocurre en adultos obesos, los adolescentes obesos subestiman su consumo de energía. Por lo tanto, los datos de encuestas dietéticas deben ser evaluados con prudencia. En obesos observamos desequilibrios nutricionales fundamentalmente en el sentido de un excesivo consumo de alimentos de alta densidad energética, es decir, grasos y dulces, o grasos y salados. Esto trae consigo una situación de hiperinsulinismo crónico con la consiguiente estimulación y auto perpetuación del apetito lo que determinará sobreingesta de nutrientes y almacenamiento en el tejido adiposo.<sup>17</sup> Los cambios en los hábitos nutricionales están en relación con una serie de factores entre los que destacan los nuevos tipos de familia, la incorporación masiva y legítima de la mujer al trabajo fuera del hogar, el progreso económico y la creciente urbanización. La progresiva globalización del comercio alimentario y el extraordinario desarrollo de la industria alimentaria, gracias al progreso de la tecnología y la biotecnología, posibilita la oferta al mercado permanentemente de un número cada vez más elevado de alimentos con gran atractivo organoléptico y social para niños y adultos. La falta de tiempo de los padres para atender y controlar adecuadamente a sus hijos, junto a la disponibilidad de una nevera y despensa llenas de alimentos manufacturados, y un microondas para su puesta a punto y consumo inmediato, son factores a tener en cuenta. En la actual situación familiar y ambiental no se hace necesario el saber cocinar, dada la gran oferta para consumir comida precocinada o comer fuera del hogar, por lo que disminuye progresivamente el tipo y la preparación de las comidas tradicionales y el comer en familia. El comer en familia ayuda a mejorar la calidad de la dieta con un mayor consumo de frutas, verduras y fibra, mientras que comer fuera del hogar la empeora con mayor consumo de energía, grasas y azúcares. Todo esto propicio el llamado ambiente obesogénico.<sup>40</sup> Una característica frecuente en niños obesos es que no desayunan. Esto normalmente se acompaña de una sobrecompensación durante la jornada del 10-15% a favor de los lípidos. Las grasas son los macronutrientes con mayor

rendimiento energético y una menor capacidad de atenuar su exceso. Otros hechos que relacionan la ingesta excesiva de grasa con la obesidad es que los alimentos ricos en grasas poseen mejor palatabilidad. La dieta rica en grasa suele ser menos rica en fibra y más blanda por lo que requiere menor tiempo para su masticación y deglución. Además el máximo poder saciante lo tienen los alimentos ricos en proteínas y el mínimo de grasas.<sup>17</sup> Una dieta que es alta en contenido graso favorece, por su escaso poder saciante una ingesta pasiva excesiva de energía en relación con las necesidades. Es importante destacar que, más que la cantidad de grasa en la dieta, lo más relevante es la proporción de ácidos grasos saturados, trans, monoinsaturados y poliinsaturados. Son manifiestos los beneficios de un consumo adecuado de grasa monoinsaturada y poliinsaturada. En las últimas décadas se han experimentado importantes cambios en la alimentación que ha ido paralelos al desarrollo económico. Los cambios más notables han sido en el aumento del consumo de pan, patatas y leguminosas, así como el aumento del consumo de productos manufacturados tanto sólidos como bebidas. Las bebidas y alimentos manufacturados (comida rápida, bebidas azucaradas, colas, zumos...) presentan un gran atractivo sensorial y social, así como una fuerte promoción televisiva que facilita la preferencia y el gusto hacia ellos. También el tamaño de las raciones de estos alimentos manufacturados ha aumentado en los últimos 30 años, presentando, esta oferta de raciones "super-size", hasta 2-3 veces más calorías que las de tamaño regular. El consumo de estos alimentos manufacturados en la actualidad representa el 20-30% total de la energía. El aumento de prevalencia parece relacionarse con un mayor consumo de este tipo de alimentos. En el estudio enKid cuando se valora el riesgo nutricional, se demuestra que un 20% tiene un nivel nutricional bajo necesitando cambios importantes en su dieta y un 51% precisa cambios puntuales, mientras que sólo el 29% de los niños consumen una dieta saludable.<sup>40</sup>

La alimentación durante el primer año de vida parece estar relacionada con la probabilidad de desarrollar obesidad en años posteriores. El peso del recién nacido y la alimentación en esta etapa tienen influencia en el exceso de peso durante la infancia y la adolescencia. Los niños alimentados con lactancia materna (LM) tienen menor riesgo de desarrollar obesidad que los lactados artificialmente y este efecto protector podría incrementarse con la duración de la LM.<sup>31</sup> La leche

materna contiene leptina. Por lo tanto los lactantes alimentados con leche de su madre tiene niveles más elevados de leptina que los que son alimentados con leche de fórmula. Esto podría explicar el hecho de que el lactante alimentado al pecho es más capaz de autoregular su alimentación que el que recibe fórmula, con repercusión a corto y largo plazo.<sup>40</sup> También se demuestra una mayor ganancia ponderal en los lactantes en los que se introduce la alimentación complementaria antes de los 4-6 meses de vida, que además se correlaciona con una menor duración de la LM. Por otra parte, la ingesta proteica es considerablemente superior en los lactantes que consumen fórmula y en aquellos en los que hay una introducción precoz de la alimentación complementaria. Esto favorece una mayor ganancia ponderal (*early protein hypothesis*). Normalmente, las cifras del IMC disminuyen a partir del primer año de vida hasta los 5 ó 6 años de edad en que aumentan de nuevo. A este aumento del IMC se le denomina rebote adiposo. Numerosos estudios han relacionado el adelanto de éste con el desarrollo de obesidad.<sup>31</sup> Sin embargo estudios muy recientes cuestionan la importancia biológica y el valor predictivo de la asociación del rebote adiposo con la obesidad.<sup>40</sup>

· Factores de actividad física: En cuanto a la disminución del nivel de actividad física como factor de obesidad, podemos decir que es un hecho constatable en los países industrializados. 4.5 horas al día de sedentarismo entre televisión, juegos electrónicos y ordenadores, equivalen, en términos de gasto energético, a cinco años de sueño suplementario. Datos del “National Health Examination Survey” han demostrado que el número de horas de TV tiene una relación directa con el riesgo de obesidad. La TV es el factor predictor más importante de obesidad en adolescentes. Pueden encontrarse varias explicaciones a este hecho, ya que, la TV anuncia alimentos con alto contenido calórico (aperitivos), los personajes de la TV en general muestran unos hábitos alimentarios malos, la visión continua de televisión lleva frecuentemente asociado la ingesta de productos hipercalóricos, y además, la TV reemplaza otras actividades al aire libre que consumen más energía, como los juegos o deportes. Estudios demuestran que a una corpulencia equivalente, la masa grasa parece ampliamente modulada por la cantidad de actividad física practicada por los niños.

· Factores de nutrición fetal: El riesgo de desarrollar obesidad en la niñez o en la edad adulta comienza en el periodo fetal. El exceso de transferencia de nutrientes de la madre al feto puede inducir cambios en la función endocrina y en el metabolismo energético, que afectará al peso y a otros parámetros de composición corporal del recién nacido con repercusión a largo plazo o permanente. El estudio de madres diabéticas tipo 1 durante el embarazo pone de manifiesto claramente el papel del ambiente diabético intrauterino como responsable no sólo de más peso del hijo al nacimiento y de más riesgo de desarrollar obesidad, sino también de presentar cuando adulto alteraciones en la tolerancia a la glucosa y deficiente respuesta secretora de insulina.<sup>40</sup> Por otro lado se ha descrito que retraso del crecimiento intrauterino o el bajo peso al nacer puede relacionarse con un mayor riesgo de desarrollar obesidad, ya que la desnutrición fetal produce cambios metabólicos, de producción hormonal y de redistribución del flujo sanguíneo, que obligan al feto a derivar prioritariamente el limitado aporte de nutrientes a órganos esenciales como el cerebro, pero la consecuencia es el un menor desarrollo de otros órganos y el enlentecimiento del crecimiento. Si después de nacer el niño aumenta rápidamente de peso, esto se produce más a expensas del tejido graso que del tejido muscular, favoreciendo el desarrollo de obesidad. La mayoría de la forma de ganancia de peso tras el nacimiento en forma de J se ha relacionado con una mayor prevalencia de factores de alto riesgo cardiovascular en la edad adulta, como obesidad, diabetes tipo 2, enfermedad cardíaca coronaria e hipertensión arterial. Así, por cada 100 g/mes de incremento de peso ganado entre 0 y 4 meses el riesgo de sobrepeso los 7 años se incrementa en un 29%.<sup>40</sup> Para muchos autores esta asociación refleja preferentemente tendencias familiares y genéticas en vez de interferencias con la nutrición fetal durante el último mes de embarazo. Algunos trabajos han relacionado el peso al nacer y la distribución de la grasa en el organismo en niñas adolescentes, hallando que el bajo peso al nacer iba asociado con una tendencia a presentar un almacenamiento central de grasa. Esta disposición central de la grasa se ha asociado con resistencia a la insulina y aumento de riesgo de padecer diabetes tipo 2 en las mujeres. Posiblemente las alteraciones que aparecen en la regulación de los sistemas endocrinos centrales, sobre todo en los primeros momentos de la gestación, puedan contribuir al desarrollo de la obesidad de predominio central en la edad adulta. Este hecho es lo

que mucho autores llaman "programación", entendiendo por la misma el efecto tardío de acciones permanentes sobre las estructuras en un periodo sensible o crítico del desarrollo humano.<sup>17</sup> Esto se basa en la hipótesis de Barker del origen fetal de las enfermedades del adulto donde se establece que una agresión *in utero* produce una programación anormal del desarrollo de órganos y aparatos que se manifestará en etapas tardías de la vida.<sup>31</sup> En todo caso, hay que ser prudentes a la hora de establecer relaciones entre el retraso del crecimiento intrauterino y patología en el adulto, ya que el bajo peso al nacer por prematuridad, en general, no va asociado a una mayor susceptibilidad a padecer enfermedades crónicas en la madurez. Por lo tanto, habría que establecer diferencias entre las diversas formas de retraso del crecimiento intrauterino y sus consecuencias a corto y largo plazo.<sup>17</sup> Por ejemplo, hay estudios que documentan la asociación del tabaquismo durante el embarazo y el sobrepeso en la infancia, explicada por la pérdida de apetito materna causada por la nicotina, un compromiso en la circulación útero-placentaria por el efecto vasoconstrictor de ésta o la exposición a niveles mayores de CO<sub>2</sub>, que disminuyen el aporte de oxígeno al feto y, por tanto, su crecimiento y desarrollo, con impronta metabólica y efectos sobre su salud a corto, medio y largo plazo.<sup>31</sup> Por lo tanto una nutrición y estilos de vida saludables en la mujer embarazada se convierten en una prioridad sanitaria por su efecto intergeneracional.<sup>40</sup>

· Factores socioeconómicos: estos factores son determinantes de los estilos de vida y salud. En los países desarrollados existe una relación inversa en la población adulta entre el nivel socioeconómico y la prevalencia de obesidad, que es más manifiesta en mujeres. Esta situación está relacionada con el hecho de que cuanto mayor sea el nivel socioeconómico, más oportunidades de seguir guías dietéticas y estilos de vida saludables. Por el contrario, cuanto más bajo nivel, menos oportunidades de vida saludable, desde dietéticas, de atenciones y cuidados, de higiene personal, etc. En este sentido, los niños pertenecientes a ambientes de privación social y pobreza tienen más riesgo de obesidad. La relación causal sin embargo es compleja y en muchas ocasiones son varios factores a actuar concomitantemente. Es importante destacar el nivel educacional de la madre, ya que cuanto más bajo, mayor riesgo de obesidad en sus hijos tanto en la infancia como en edad adulta. Si además de bajo nivel socioeconómico y educacional

materno, éstas son obesas, el riesgo de obesidad en los hijos se incrementa significativamente.<sup>40</sup>

- Factores psicológicos: Entre otros factores que influyen en la obesidad exógena están los psicológicos. La obesidad es más frecuente en niños y adolescentes con inestabilidad emocional, como ocurre con la ansiedad, estrés, depresión, hijos de padres divorciados, familias disfuncionales, etc. La hiperfagia debida al estrés se aplica aproximadamente al 80% de la población general. El niño obeso padece su exceso de peso corporal, de forma que sufre y es objeto de burlas por parte de sus iguales. Esta estigmatización lleva a un círculo vicioso psicológico y social que empuja al niño a aislarse. Durante esta situación de soledad es frecuente el sedentarismo y el picoteo que aumentan más la obesidad. Una disminución de la autoestima y trastornos de imagen corporal parecen vinculados al grado de obesidad.<sup>17</sup>

- Factores genéticos: Sin embargo, no todos los sujetos expuestos al mismo ambiente obesogénico donde confluyen los factores ambientales y limitación de actividad física anteriormente citados, desarrollan obesidad o lo hacen en similar grado. Esto es debido a que estos factores externos actúan sobre una base endógena o genética propia de cada individuo. En los últimos años, los estudios de GWAS (Genome Wide Association Studies) han perseguido hallar nuevos genes, QTL (quantitative trait loci) o haplotipos que permitan una mejor identificación del riesgo individual para el desarrollo de dicha enfermedad. En una de las últimas actualizaciones del mapa genético de la obesidad publicada en 2006, el número de genes y QTL asociados a fenotipos con afectación de la adiposidad en modelos murinos alcanzaba los 244 y 408 respectivamente. Por lo tanto este tipo de obesidad exógena o común debería denominarse obesidad poligénica, pues es ésta base genética la que determina la susceptibilidad del paciente ante los estímulos ambientales. Hasta el momento, existe constancia de variantes poligénicas en, al menos, 17 regiones genómicas independientes y 15 nuevos *loci* asociados con el IMC. La función de estos genes candidatos se encuentran asociada a regiones que sugieren una función relevante del hipotálamo en el control del peso.

Por consiguiente, el desarrollo de la obesidad en la mayoría de los niños afectados tiene una etiología multifactorial, sobre una base poligenética. Esto es, dicha base

poligénica tiene por sí misma un efecto limitado sobre el fenotipo y únicamente su combinación con otras variantes predisponentes y, sobre todo, la concurrencia de factores ambientales favorecedores del desarrollo de obesidad, determinarán finalmente el desarrollo del fenotipo obeso.<sup>40</sup>

### **1.5.2. Obesidad monogénica:**

Este tipo de obesidad es consecuencia de la alteración de un único gen, ya sea por deficiencia, deleción o mutación. Estos pacientes constituyen una minoría respecto al total de la población con obesidad. Todos tienen en común una obesidad muy intensa y de inicio precoz.

La alteración funcional de los genes implicados en algún punto del circuito de control de balance energético del eje leptina-melanocortina, determinará obesidad en el niño.

- La deficiencia de leptina es una anomalía infrecuente que se hereda siguiendo un patrón mendeliano autosómico recesivo como consecuencia de mutaciones en homocigosis del gen leptina 7q31.3. La primera descripción en humanos fue en 1997 y desde entonces se han descrito un total de 12 individuos en el mundo que han sido tratados con leptina biosintética. Estos pacientes tiene un peso normal al nacer, incrementándose de forma importante durante los 3 primeros meses de vida, así como ausencia de desarrollo puberal o retraso puberal simplemente, consecuencia de su hipogonadismo hipogonadotropo, señalando la importancia de la leptina en el inicio de la pubertad. Se diagnostica por los niveles séricos muy bajos de leptina para la masa grasa del paciente, pudiéndose tratar con éxito mediante la administración diaria de leptina, y sobre todo por la secuenciación directa del gen de la leptina.

- Por otro lado, se han descrito 11 casos de deficiencia del receptor de leptina (LEPR) por mutación en homocigosis del gen que lo transcribe 1p31. Los 3 primeros casos fueron de 3 hermanas con obesidad muy intensa de inicio temprano (antes de los 6 meses de edad), acompañado de deficiencia de hormona del crecimiento (GH), deficiencia de tirotrópina (TSH) y ausencia de caracteres

sexuales en la pubertad. Los niveles de leptina se encontraban elevados en proporción a la masa grasa de las pacientes.

- Otra mutación genética de parte de este eje leptina-melanocortina, es la de la molécula POMC en el 2p23.3. Todos ellos mostraron peso normal al nacimiento, con ganancia ponderal rápida en los primeros 6 meses. Estos pacientes requieren tratamiento con corticoesteroides para prevenir crisis de insuficiencia suprarrenal debido a la deficiencia completa de hormona adrenocorticotropa (ACTH) de la que la POMC es precursora.

- En este eje podemos ver también afectado el gen de la convertasa de proproteínas tipo subtilisina/hexina 1 (PCSK1) que es la encargada de la fragmentación de la POMC, ejerce acción lítica sobre la proinsulina y el proglucagón pancreáticos. El primer caso descrito en 1997 y presentaba obesidad extrema en etapas tempranas, acompañada de alteraciones en el metabolismo de los hidratos de carbono, hipogonadismo, hipocortisolismo y concentraciones elevadas de POMC y proinsulina así como hipoinsulinemia.

- Por último, en este circuito de leptina-melanocortina, podemos ver afectado el gen del receptor 4 de melanocortina (MCR4), siendo la causa más frecuente de obesidad monogénica. La prevalencia mundial de obesidad asociada a mutaciones en MCR4 se estima en torno a un 2.5%, mientras que las raras mutaciones de los genes de leptina, LEPR, POMC y PCSK1, se han descrito en torno a 40 casos en todo el mundo. La mayoría de mutaciones de MCR4 son heterocigotas heredadas de forma dominante. Por ahora, no existe ningún tratamiento médico apropiado para estas anomalías.

Otros genes que pueden verse afectados fuera del eje leptina-melanocortina:

- Receptor gamma para sustancias proliferadoras de peroxisomas (PPARG)-subunidad 3 músculo-específica, de la fosfatasa 1 (PPP1R3A). El PPARG está relacionado con la diferenciación del adipocito y la sensibilidad de la insulina, así como con la transcripción de los genes de las proteínas desacopladoras, por lo que desempeña una función relevante en el mecanismo de la termogénesis adaptativa.

· Gen SIM1, gen BDNF y NTRK2. El SIM1, al igual que el BDNF y el NTRK2, son genes asociados al desarrollo del hipotálamo. Datos recientes sugieren que SIM1 pudiera ejercer su función en la señalización de MCR4, reguladora de la ingesta. En 2010 se comunicó la existencia de 14 nuevas mutaciones en SIM1 asociadas con obesidad y rasgos fenotípicos de síndrome Prader-Willis-like. El factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) y su receptor TRKB (tropomiosina relacionada con la quinasa B), regulan la proliferación, supervivencia y diferenciación de las neuronas durante el desarrollo. La afectación de estos genes originan obesidad e hiperfagia. La expresión de BDNF está regulada por la señalización de MCR4 en el hipotálamo ventromedial, donde se une a su receptor. De esta manera, la vía de señalización de MCR4 podría estar implicada en el mecanismo de génesis de obesidad en los casos de mutaciones BDNF/NTRK2.

· Síndromes polimalformativos: En muchos de los pacientes con síndromes polimalformativos encontramos obesidad asociada. Debido a las limitaciones intelectuales y físicas que presentan la mayor parte de los pacientes afectados por estos síndromes, así como debido a los tratamientos farmacológicos que reciben, el desarrollo de obesidad en estos pacientes puede deberse, en gran medida, a factores ambientales. En el síndrome de Prader-Willi encontramos hipotonía neonatal y dificultad para la succión con el subsiguiente fallo de medro. Pero esta dificultad en la alimentación mejora hacia los 6 meses, desarrollándose entre los 12 y 18 meses una hiperfagia incontrolable. Esta hiperfagia, unida al retraso mental e hipotonía muscular, causa obesidad en estos pacientes. Sin embargo, aún se desconoce con exactitud el mecanismo por el que se ocasiona la obesidad en estos pacientes. Otros síndromes asociados a obesidad son el síndrome de Bardet-Biedl, síndrome de Laurence-Moon, síndrome de Alström y síndrome de Carpenter.

### **1.5.3. Obesidad secundaria:**

Independientemente del sustrato genético individual y del balance entre la ingesta y gasto energético, la presencia de obesidad en el niño puede ser consecuencia de distintas enfermedades, entre las que destacan las enfermedades endocrinológicas,

procesos patológicos o procedimientos terapéuticos que afectan al área hipotálamo-hipofisaria y los tratamientos farmacológicos.<sup>28</sup>

## 1.6. Definición:

La obesidad puede definirse como un aumento exagerado del peso corporal a expensas fundamentalmente de la masa grasa.<sup>17</sup> La OMS define la obesidad como la "acumulación anormal o excesiva de grasa que puede ser perjudicial para la salud y que se manifiesta por un exceso de peso y volumen corporal".<sup>22</sup> Este concepto, aparentemente sencillo, entraña una mayor complejidad en el periodo infanto-juvenil, debido a que, el retraso en la aparición de las comorbilidades hasta la vida adulta dificulta una definición precisa de la obesidad en función de riesgos futuros.<sup>28</sup> Esta definición no nos dice dónde se sitúa la línea divisoria entre normalidad y obesidad. Para definir la normalidad podemos utilizar diversos criterios. El criterio biológico se basa en la asociación existente entre obesidad y algunas de sus consecuencias. Algunas compañías de seguros llegaron a establecer tablas de peso ideal respecto a una mayor longevidad, debido a las mayores tasas de morbilidad y mortalidad en la población obesa. Otro criterio de normalidad es el estético, que basado en factores sociales y culturales establecen como "normales" a los sujetos delgados. Sin embargo, el criterio que más usamos para establecer los límites de la normalidad es el estadístico. Por lo tanto es fundamental establecer en la población determinados índices que nos valgan para definir o no como obeso a un individuo.<sup>17</sup> El índice de masa corporal o índice de Quetelet ( $IMC = \text{peso}[\text{Kg}] / \text{talla}[\text{m}]^2$ ) es un índice antropométrico que se relaciona bien con el grado de adiposidad ya que tiene en cuenta los cambios de peso para cada talla y edad. Quetelet astrónomo belga, biólogo y estadístico, presenta este índice en la Academia de Ciencias de Bruselas en 1832 pero no es hasta hace aproximadamente 30 años cuando se llamó IMC a este índice y se comenzó a utilizar en la práctica clínica por su facilidad y fiabilidad.<sup>40</sup> Aunque su formulación original estaba referida a individuos adultos y durante el periodo de desarrollo se proponía una modificación de la misma ( $\text{kg}^2/\text{m}^5$ ) para referirse a la población

pediátrica, se extendió internacionalmente el empleo de la fórmula original para todos los rangos etarios.<sup>28</sup> El IMC es muy sensible para el registro de aumentos de masa corporal que, en determinadas edades, refleja principalmente los incrementos de la masa magra en lugar de los de la masa grasa.<sup>40</sup> Una de sus limitaciones es su incapacidad para discernir el grado de desarrollo de masa muscular y para informar respecto a la distribución del contenido graso entre los distintos depósitos corporales.<sup>28</sup> Pese a todo, el IMC es útil para la detección o cribado poblacional de individuos con exceso de grasa corporal, a nivel universal y, consecuentemente, la definición de obesidad, tanto en el adulto como en el niño, se ha formulado en base a este índice.<sup>40</sup>

La OMS clasificó en 1995 el estado nutricional según el IMC en las siguientes categorías: 1) delgadez o desnutrición, 2) normalidad y 3) sobrenutrición, subdividida a su vez en: sobrepeso y obesidades grados I a III (Tabla 6).

Clasificación	IMC	Riesgo de comorbilidad
<b>DELGADEZ O DESNUTRICIÓN CALÓRICA</b>	< 18,5	Bajo (pero existe riesgo de otros problemas clínicos)
<b>NORMAL</b>	18,5-24,9	Medio
<b>SOBRENUTRICIÓN</b>	≥25	
<b>Sobrepeso</b>	25-29,9	Aumentado
<b>Obesidad grado I</b>	30-34,9	Moderado
<b>Obesidad grado II</b>	35-39,9	Severo
<b>Obesidad grado III</b>	≥40	Muy severo

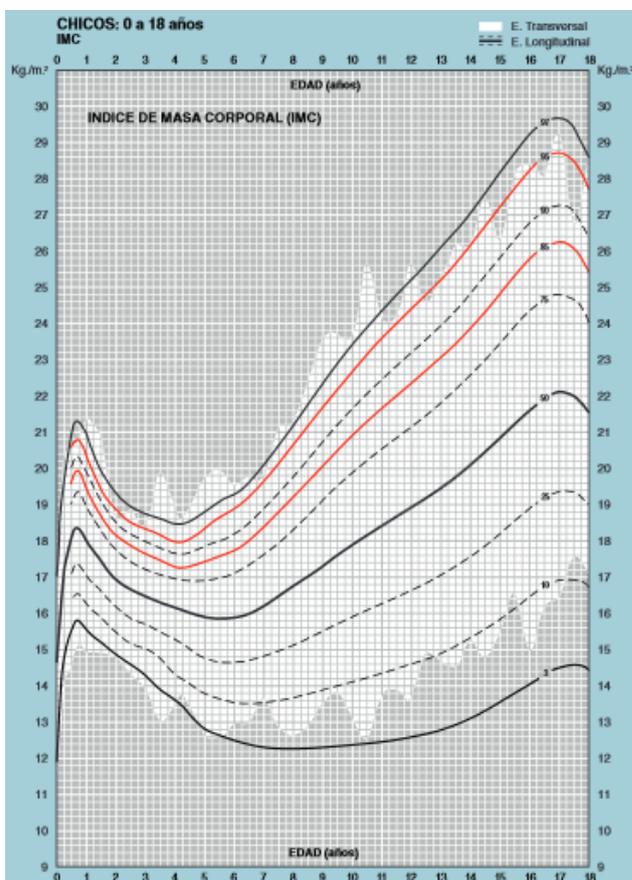
**Tabla 6. Clasificación del estado nutricional en base al Índice de Masa Corporal (IMC) y el riesgo que ello comporta (OMS, 1995).**

Aunque en adultos el punto de corte para definir la obesidad más aceptado es el  $IMC \geq 30$ , este límite varía en función de la población estudiada. Sin embargo, en la población infantil no existe un consenso tan aceptado como en los adultos para establecer los límites de normalidad. En niños y adolescentes es necesario el uso de tablas percentiladas para cada edad y sexo, debido a las diferencias en la composición corporal determinadas por estos factores y por el grado de maduración puberal. El IMC cambia con la edad y el sexo, por lo que no es posible utilizar puntos de corte como en la población adulta y necesitamos curvas de referencia poblacionales de IMC para niños, como las establecidas por Hernández y

cols.<sup>29</sup> y que son aplicables a toda la población infantojuvenil española. A día de hoy, aún existe controversia referente al establecimiento de "los puntos de corte" y de las referencias poblacionales que se deben emplear, no habiendo todavía consenso universal. El International IOTF define actualmente el sobrepeso en niños como un IMC comprendido entre los percentiles 91 y 98, de acuerdo con las referencias de Cole y cols., y la obesidad como un percentil igual o superior al 99, por medio de una extrapolación de los valores correspondientes a 25 y 30 kg/m<sup>2</sup> en el adulto, respectivamente. En cambio, el CDC, en su informe del año 2006,

formula una nueva categoría, definida como riesgo de sobrepeso en niños cuyo IMC se sitúa entre los percentiles 85-94, agrupando en la denominación de sobrepeso a todos aquellos cuyo IMC iguala o supera el percentil 95 de las referencias del propio CDC del año 2000, sin referir el término obesidad.<sup>17,28</sup>

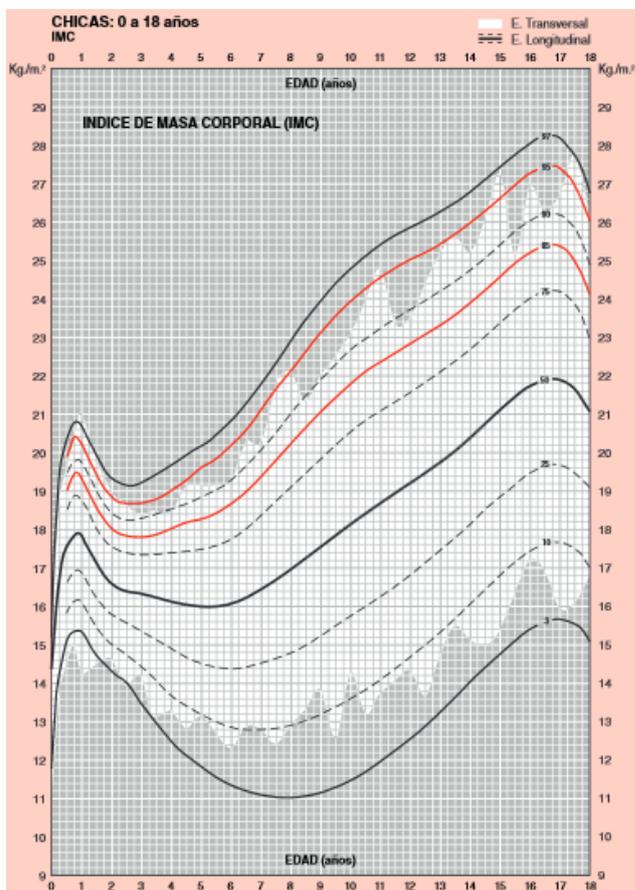
En nuestro medio se postula como criterios para definir el sobrepeso y la obesidad los valores de los percentiles 90 y 97, respectivamente, específicos por edad y sexo de la distribución del IMC referido a los datos y curvas de Hernández y cols. del año 1988 (Figura 17-18). Aún así



**Figura 17. Índice de masa corporal en varones de 0-18 años. Curvas de Hernández, 1988.<sup>29</sup>**

existe evidencia de que un niño presenta un exceso de grasa corporal cuando su IMC supera el p95 para su edad y sexo y de que su definición más óptima se obtiene aplicando, de forma más restrictiva, el punto de corte de +2 desviaciones estándar (DE) por encima del valor medio de este parámetro estimado en

individuos de la misma población, edad y sexo, coincidiendo así con la propuesta organizativa de la OMS. En cuanto a la definición de obesidad mórbida en la infancia y adolescencia no existe consenso ya que el establecimiento de comorbilidades asociadas a la obesidad ocurre, con frecuencia, en etapas posteriores de la vida. Algunos autores han propuesto los límites de +3 DE de IMC o 200% del peso corporal ideal para la talla como posibles puntos de corte para definirla.<sup>28</sup>



**Figura 18. Índice de masa corporal en mujeres de 0-18 años. Curvas de Hernández, 1988.<sup>29</sup>**

La elaboración de estándares antropométricos y de composición corporal para cualquier variable en niños en crecimiento se suelen realizar a partir de diferentes tipos de muestreo. Uno de ellos es el muestreo transversal que se realiza en un momento determinado, es decir, mide los niños de diferentes edades al mismo tiempo. Otro es el muestreo longitudinal que consiste en seguir una cohorte de niños mientras crecen. Y, por último, tenemos el muestreo mixto en el que sobre un estudio transversal se van incorporando datos transversales. Existen numerosos estándares

nacionales e internacionales para la valoración del compartimento graso, elaborados a partir de diferentes poblaciones y con gran variedad metodológica. Esto hace a veces difícil la elección de uno de ellos. Lo más correcto y práctico es elegir, en cada caso, el estándar poblacional que más se adecue a la población que se pretende valorar. Por ejemplo, si se pretende monitorizar el cambio del IMC, del

tejido adiposo o del perímetro abdominal, tras una intervención poblacional o tras el tratamiento individual de un paciente con sobrepeso, en la práctica clínica, puede ser útil la elección de gráficas regionales o nacionales longitudinales actualizadas para dichas variables. Por otro lado, si se pretende cuantificar la prevalencia de obesidad y sobrepeso en la población, para poder comparar los resultados con los de otros lugares o con datos de esa misma zona en otro momento, los puntos de corte del IOTF para el IMC podrían ser los más útiles.

El IMC varía con el paso del tiempo durante las etapas del crecimiento humano. El IMC aumenta durante los primeros meses de vida, hasta la primera inflexión, que ocurre entre los 6 y 12 meses. Después el IMC desciende hasta el llamado "rebote adiposo" que ocurre entre los 3 y los 7 años de edad. Este aumento en la etapa del "rebote adiposo" se corresponden principalmente con modificaciones de la masa grasa y no con las experimentadas por la masa magra o la altura. Durante la adolescencia el IMC también aumenta progresivamente en ambos sexos, sin embargo, la masa grasa varía de manera diferente bajo la influencia de la pubertad. Debido a esto, el uso del IMC para identificar niños con excesiva adiposidad durante la pubertad conlleva limitaciones importantes. De esta forma, podemos clasificar de forma errónea a algunos adolescentes sin sobrepeso como sujetos con exceso de adiposidad. Es muy frecuente en varones, que la grasa corporal disminuya en este periodo mientras que la masa magra incrementa, aumentándose así, erróneamente, el IMC. En el estudio AVENA realizado entre 2000-2002, se extrajo un subgrupo de adolescentes entre 13 y 17.9 años donde se describieron las correlaciones entre el IMC y el porcentaje de masa grasa (MG) mediante absorciometría dual por rayos-X o densitometría. Fueron clasificados según los puntos de corte de la IOTF en 3 grupos: normopeso, sobrepeso y obesos. Encontraron que sólo un 64% de las adolescentes clasificadas como obesas o con sobrepeso tienen verdaderamente exceso de % MG, un 75% de las que presenta exceso de MG son detectadas por el IMC, y un 90% de las que no presentan exceso de % MG son clasificadas correctamente por el IMC. En los varones el valor predictivo positivo fue menor, así como la sensibilidad y la especificidad. Por lo tanto se concluye que un porcentaje de adolescentes clasificados como obesos o con sobrepeso mediante IMC, pueden no serlo y que algunos con aumento de % de MG no son identificados por IMC.<sup>40</sup>

En el concepto de obesidad debe entrar un dato más: la distribución anatómica del exceso de grasa corporal que caracteriza a la obesidad. A partir de la descripción de Vague de las diferentes formas de obesidad androide y ginoide, la medida del perímetro de la cintura y de la cadera forma parte de los parámetros corrientes utilizados sobre todo en el adulto. El aumento de grasa en cintura y abdomen se ha asociado con una mayor morbilidad y mortalidad, que cuando la grasa se acumula en caderas y extremidades. La obesidad androide, también llamada central o troncular, se caracteriza por acúmulo de grasa en el abdomen pero con glúteos y muslos relativamente estrechos. Decimos que existe este tipo de obesidad cuando el cociente cintura/cadera es  $>1$  en varones y  $>0.9$  en la mujer. Por otro lado, la obesidad ginoide, también llamada periférica o glúteo-femoral, se caracteriza por el acúmulo de grasa en los muslos y glúteos con un abdomen relativamente pequeño. La relación cintura/cadera es  $<1$  en el varón y  $<0.9$  en la mujer. Un índice cintura/perímetro muslo  $<0.6$  en varones y  $<0.4$  en mujeres, refuerza este tipo de obesidad. Esta forma de obesidad es la que predomina en mujeres.

Resumiendo, podemos decir que la obesidad infantojuvenil es una situación clínica en la que existe un incremento exagerado del peso corporal junto a un desequilibrio en las proporciones de los diversos componentes del mismo, con repercusiones sobre la morbilidad y mortalidad en la edad adulta.<sup>17</sup>

### **1.7. Valoración de la obesidad:**

Es fundamental que el pediatra de atención primaria detecte la población de riesgo de obesidad, sobre la que deberá incidir de manera especial promoviendo la adquisición de hábitos alimentarios saludables y de actividad física. Si el seguimiento es estrecho, podrá detectar precozmente el sobrepeso y la eficacia de las medidas será mayor. En todas las etapas de la edad pediátrica se ha evidenciado una correlación entre determinadas características clínicas del individuo y su familia, y la obesidad del adulto<sup>31</sup> (Tabla 7). Así mismo, el estudio

enKid demuestra distintos factores de riesgo tanto sociodemográficos como de antecedentes de la primera infancia y estilos de vida en el desarrollo de la obesidad infantil.

El pediatra debe registrar		Factores familiares	Factores ambientales
	Lactante	Obesidad materna antes o durante el embarazo Ganancia ponderal durante el embarazo Diabetes gestacional Tabaquismo IMC de los padres Estilos de vida	Peso al nacer Tipo de lactancia Ganancia ponderal Diversificación dieta
	1-3 años	IMC de los padres Estilos de vida	Monitorizar IMC Rebote adiposo
	Preescolares escolares y	IMC de los padres Estilos de vida	Monitorizar IMC Distribución troncular de grasa
	Adolescentes	IMC de los padres Estilos de vida	Monitorizar IMC Valorar el grado de obesidad Distribución troncular de grasa

**Tabla 7. Detección precoz de la población en riesgo. Tomada de Lama More y cols.<sup>31</sup>**

En las consultas, la simple estimación del peso no debe llevarnos a realizar el diagnóstico de obesidad, ya que este parámetro incluye tanto el tejido graso como el magro. Sin embargo, las técnicas de medición directa del contenido graso corporal tienen una accesibilidad limitada en la práctica clínica cotidiana, empleándose fundamentalmente en la investigación aplicada. El diagnóstico debe concretar la etiología, el grado o intensidad de la obesidad y el patrón morfológico del acúmulo de grasa. Para conseguir esto, el diagnóstico de obesidad se basará en los siguientes puntos.<sup>17</sup>

### 1.7.1. Datos anamnésticos:

La anamnesis incidirá en aquellos antecedentes tanto familiares como personales, haciendo especial hincapié en la evolución de la obesidad a lo largo de la vida y en los hábitos nutricionales y de actividad física del niño y de la unidad familiar. Nuestra entrevista debe realizarse con paciencia y rigor, estando dirigido a concretar el origen de la obesidad (Tabla 8).

Anamnesis personal	Anamnesis familiar	Exploración física
<b>Embarazo</b> Ganancia ponderal Diabetes gestacional Enfermedades maternas Fármacos, drogas	Peso y talla de los padres, actual y pasada	<b>Estudio auxológico</b> Peso, talla IMC Pliegues cutáneos Perímetro braquial, del muslo, cintura y de las caderas
<b>Parto</b> Peso y talla al nacimiento	Peso y talla de los hermanos, actual y pasada	Valoración de la intensidad de la obesidad
<b>Alimentación</b> Tipo de lactancia Introducción de la alimentación complementaria Dieta actual (encuesta de 3 días)	Hábitos alimenticios de la familia	Valoración de la distribución de la grasa
Comienzo de la obesidad Enfermedades padecidas, en especial si precisaron reposo	Actitud familiar ante la obesidad del niño	Estudio puberal (Tanner)
Existencia de situaciones de estrés Actividad física Afectación neurológica	Antecedentes de enfermedades cardiovasculares, dislipemia, hipertensión arterial, diabetes, hiperuricemia	Fenotipo
	Hábitos de ejercicio en la familia	Piel: color, estrías, acantosis...
	Nivel socioeconómico y cultural	Psiquismo

**Tabla 8. Historia clínica y exploración física básicas en la obesidad infantil. Tomada de Ruiz Jiménez.<sup>17</sup>**

En cuanto a los **antecedentes familiares** es de gran interés la realización de un árbol genealógico para buscar la existencia de antecedentes familiares de obesidad así como la recogida de peso, talla e IMC de los padres y hermanos. Generalmente el niño con sobrepeso proviene de familias con obesidad, lo que es altamente predictivo para su futuro. Para esto debemos recoger peso y talla de los padres y de los hermanos, así como antecedentes familiares de factores de riesgo cardiovascular, accidente cerebrovascular en <55 años en varones y <65 años en mujeres, dislipemias, diabetes, hipertensión arterial (HTA), etc. La presencia de enfermedad cardiovascular prematura será considerada un factor de riesgo que podrá junto a otros modificar el riesgo calculado de morbimortalidad asociado a la obesidad. También debemos recoger datos sobre el estilo de vida familiar como los hábitos nutricionales de ésta, los horarios, el nivel de actividad, nivel de estudios, cultural y actividad laboral de los miembros de la familia, así como la estructura familiar. Otro punto importante es el de la percepción y actitud de la familia ante la obesidad como problema de salud y disposición para el cambio de conducta.

Dentro de los **antecedentes personales** del niño, debemos precisar la cronología del peso: peso y talla al nacimiento, diabetes gestacional o madre diabética, obesidad previa al embarazo o ganancia durante éste de más de 15 kilos, tabaquismo pregestacional y gestacional, incremento desproporcionado de peso respecto a la talla durante los dos primeros años de vida, características cuantitativas y cualitativas de su alimentación en la época de lactante, cronología de la alimentación complementaria, edad de inicio del sobrepeso u obesidad, enfermedades [principalmente aquellas metabólicas asociada a la obesidad como la presencia de diabetes mellitus tipo 2 (DM2), hipertensión y dislipemia], tratamientos médicos (corticoides sistémicos, valproato sódico, etc.) y quirúrgicos, u otros datos considerados como desencadenantes o determinantes del aumento del peso.

El conocimiento de los *hábitos alimenticios y de la ingesta* del niño en relación a sus necesidades puede orientar sobre si el origen del sobrepeso es exógeno o no. La valoración de la ingesta energética del paciente se puede hacer mediante una encuesta dietética, ya sea encuesta nutricional de 24 horas, cuestionario de frecuencia o registro de ingesta con pesada de alimentos durante varios días, siendo preciso realizarla durante tres días, intentando que uno de ellos sea festivo. Esto nos proporciona un conocimiento más exacto pero tienen el inconveniente de que requieren dietistas entrenados. Por otro lado, es difícil concretar con fiabilidad lo que un niño come mediante estas encuestas. Sin embargo, siempre se puede hacer una aproximación con la historia dietética preguntando qué consume habitualmente en las principales comidas del día, cantidad aproximada y tipo de alimento. La encuesta dietética intentará precisar la importancia social y las características que la comida tiene en ese medio familiar. Son datos imprescindibles dónde se efectúan las comidas, con quién, el tiempo que se dedica a las comidas, presencia de hábitos compulsivos o costumbre de picar y sus preferencias alimentarias. Generalmente no se encuentra una polifagia como tal, sino en ciertas ocasiones una cierta selectividad para ciertos alimentos. También se evidencia comportamientos alimenticios especiales: apetito voraz, vivir pensando en comer, falta de saciedad, acudir frecuentemente al frigorífico, etc.

Por otro lado, es importante determinar el grado de *actividad física* del paciente. Aunque frecuentemente el niño obeso es pasivo, en otras ocasiones el grado de

actividad es normal e incluso puede existir cierta hiperactividad. Es esencial recoger aspectos referentes a la actividad física del niño ya sean los relacionados con la actividad física cotidiana (caminar, subir o bajar escaleras, medio de transporte al colegio, horas de estudio, de televisión y/o de videojuegos, etc.), y aquellos relacionados con la actividad física programada (deporte escolar, deporte extraescolar y tipo, tiempo dedicado al ocio sedentario, etc.). En caso de inactividad es interesante precisar su causa y su grado de significación: fatiga, apatía, introversión, rechazo, siempre que la capacidad motriz no esté limitada. Estos factores justifican la tendencia de estos niños a no realizar deportes. Otras veces la inactividad viene justificada por una causa diferente como serían anomalías de la estática vertebral, genu valgo, pies planos, etc., que pueden ser en sí mismas la causa de obesidad, aunque también pueden ser producidas o mantenidas por ella. Por ello, es importante también recabar información en cuanto a las posibles dificultades que existen en la realización de cambios en el estilo de vida (limitaciones físicas, económicas, sociales, etc.). Es importante identificar barreras y recursos como accesibilidad a parques o instalaciones deportivas así como disponibilidad de tiempo para la realización de actividad física. También hay que determinar las causas del abandono del ejercicio o el deporte en el caso de haberlo realizado anteriormente, sobre todo en la adolescencia y especialmente en las chicas.

Un dato de gran interés para la interpretación del estado de nutrición es aproximar el perfil de desarrollo del niño porque aporta una información extraordinariamente valiosa para detectar el momento a partir del cual el paciente ha ido desviándose hacia los percentiles altos. Se puede conocer empleando percentiles gráficos donde poder visualizar longitudinalmente, desde el nacimiento, las medidas de peso, talla y perímetro craneal.

### **1.7.2. Exploración antropométrica:**<sup>15,17,22,28,40,45-47</sup>

La exploración física del niño obeso debe ser lo más completa posible. En ella también debemos confirmar la obesidad del paciente. Se realizará con el paciente desnudo o en ropa interior para distinguir aspectos relacionados con la constitución así como la presencia de alteraciones fenotípicas y/o signos de

enfermedad. La exploración antropométrica se ocupa de medir las dimensiones y proporciones corporales de forma objetiva, permitiendo confrontar los valores con los patrones de referencia y clasificar en grados el estado de nutrición, además de realizar un control evolutivo del mismo. Se usan numerosas medidas antropométricas para la valoración del estado nutricional, ya que ninguna medida aislada es suficiente para la completa caracterización del estado nutricional.

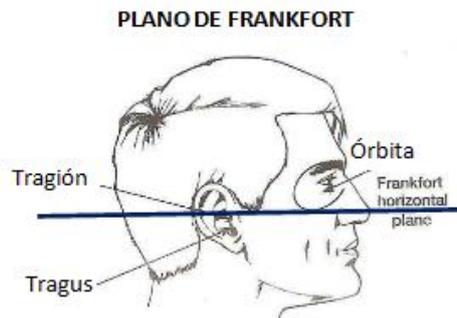
**1.7.2.1. Las medidas antropométricas básicas son:**

- **Peso:**

Valora la masa corporal y por lo tanto informa sobre el estado nutricional actual, pero es poco preciso ya que varía según la ingesta, la excreción y el grado de hidratación, así como con la presencia de masas y colecciones líquidas anormales. Indica aumento de tejido graso, magro, hueso, agua y vísceras, y por tanto no discrimina los distintos compartimentos corporales ni valora la distribución de la grasa. Presenta valores distintos en función de la edad y depende fundamentalmente del sexo y la talla del individuo. Por tanto, para interpretarlo se debe correlacionar con otras magnitudes como la talla y/o la proporción relativa de tejidos graso y magro. La medida debe realizarse con el paciente desnudo, o con muy poca ropa en el caso de los escolares. En cuanto al instrumental, la pesa debe tener una precisión de 10 gramos en los lactantes y de 100 gramos en los niños y adolescentes.

- **Longitud o talla:**

Valora la dimensión longitudinal. La evolución lineal de la talla refleja la historia nutricional y la herencia, y ayuda a distinguir las alteraciones nutricionales de corta y larga evolución. Una afectación de la talla en un niño desnutrido va a ser un claro indicador de afectación nutricional de larga evolución. En niños de hasta 2-3 años se mide la longitud en decúbito supino, y a partir de esta edad, la altura en bipedestación. Para la medición de la longitud en niños pequeños, debe emplearse un tallímetro infantil



**Figura 19. Plano de Frankfort.**

horizontal o una tabla de longitud no flexible con la tabla cefálica fijada y una tabla móvil para los pies. Se requieren dos personas, una fija la cabeza del paciente firmemente contra la tabla cefálica, con el plano de Frankfort perpendicular al suelo (el plano de Frankfort se extiende desde el

margen superior del canal auditivo externo) (Figura 19), mientras que la segunda desliza la tabla móvil. La talla en los niños mayores debe medirse con un tallímetro vertical con tabla cefálica que se desplace suavemente y esté totalmente perpendicular al tallímetro. El niño ha de permanecer totalmente erecto con los talones, las nalgas y la zona occipital apoyados contra el tallímetro. Tanto el tablero horizontal como el estadiómetro deben tener una precisión de 0,1 cm.

- **Perímetro craneal:**

Valora indirectamente el desarrollo volumétrico del sistema nervioso central. Se debe medir hasta los 2-3 años. La cinta métrica debe colocarse por encima del reborde supraorbitario y ajustarse alrededor del reborde occipital hasta que se alcance la circunferencia máxima. Se medirá con una cinta métrica inextensible con una precisión de 0,1 cm.

- **Perímetro braquial:**

Se mide en el brazo izquierdo o no dominante, y es muy útil para valorar la composición corporal (grasa y masa muscular) informando por tanto del estado nutricional actual. Debe medirse con una cinta métrica colocada rodeando al brazo de forma perpendicular a su eje mayor, en el punto medio entre el acromion y el olécranon, y con el antebrazo flexionado 90°.

Igualmente lo mediremos con una cinta métrica inextensible que tenga una precisión de 0,1 cm.

- **Pliegues cutáneos:**

Los más utilizados, bicipital, tricipital, subescapular y suprailíaco, del lado izquierdo o lado no dominante. Sirven para valorar la composición corporal (grasa) e informan del estado nutricional actual. Como instrumental utilizaremos un calibrador de pliegues cutáneos, modelo Holtain con una precisión de 0,2 cm.

Una vez recogidas las medidas del paciente, es necesario contrastarlas con los patrones de referencia, lo que puede hacerse mediante percentiles o calculando puntuaciones Z (Z-score). Los percentiles (p) se usan generalmente es versión gráfica, indican qué tanto por ciento de la población de la misma edad y sexo se halla por arriba o debajo de la medición efectuada. Son aplicables a dimensiones que no siguen una distribución totalmente normal, por lo que el p50 corresponderá a la mediana. Habitualmente se representan los siguientes: p3, (p5), p10, p25, p50, p75, p90, (p95), p97. Por otro lado, el Z-score expresa las unidades de DE que una determinada medida se separa de la mediana. Se obtiene un valor absoluto que nos permite un seguimiento más preciso, y es el único medio para hacer comparaciones entre niños de diferente edad y sexo.

Para la confrontación de los patrones de referencia, la OMS recomienda contar con tablas locales siempre que cumplan unas condiciones; en nuestro medio se han difundido las de Hernández y cols. que son las que actualmente se siguen recomendando.

#### **1.7.2.2. Los índices para categorizar el estado de nutrición:**

Son derivados de las medidas de peso y talla. Tienen la desventaja de que no informan sobre la composición corporal y se influyen por circunstancias que

alteran el peso (estado de hidratación, masas y organomegalias), de ahí que haya que interpretarlos cuidadosamente, tomando en consideración parámetros de composición corporal.

- **La relación lineal peso-talla:**

**Criterios Diagnósticos**

- Riesgo sobrepeso:  
Peso / Talla  $\geq$  p90 y  $<$  p97 según edad y sexo.
- Sobrepeso:  
Peso / Talla  $\geq$  p97 según edad y sexo.

**Tabla 9. Criterios diagnósticos de obesidad y sobrepeso en niños menores de 2 años.**

Valora la relación de estas medidas. Se calcula habitualmente en niños menores de 2 años. Actualmente no existen criterios consensuados para definir el sobrepeso o la obesidad en esta edad, pero este es el más usado (Tabla 9). Para ello se dispone de patrones percentilados o percentiles (p) de las curvas de Hernández de la

Fundación Orbezo de 1988. También se puede calcular el Z-score. Se considera que un niño es obeso cuando su peso se encuentra por encima del percentil 97 del peso que corresponde a un niño de su misma talla y sexo. En esta edad es importante valorar la macrocefalia (perímetro cefálico  $>$ p97) según las tablas de Hernández, ya que ésta puede alterar la relación peso talla.<sup>29</sup>

Por otro lado, la presencia de talla baja obliga a descartar patología endocrina causante de obesidad endógena (déficit de hormona del crecimiento, síndrome de Cushing, hipotiroidismo). Hay que destacar que los niños con obesidad exógena suelen tener una talla normal o por encima de lo normal debido a que tienen una velocidad de crecimiento acelerada.

- **Porcentaje del peso para la talla en p50, o porcentaje del peso estándar (índice de Waterlow para el peso):**

Según la mayoría de los clínicos, es el índice ideal para clasificar el estado nutricional. Sin embargo, su autor sólo clasificó grados por defecto (subnutrición: leve 90-80%, moderada 80-70% y grave  $<$ 70%). Al analizar

su comportamiento con otros índices y con la composición corporal, se ha propuesto como límite superior de normalidad el 115%. Otros autores lo emplean con límites superiores a 120% como indicativos de obesidad.

$$\frac{\text{Peso real (Kg)} \times 100}{\text{Peso para la talla en p50 (Kg)}}$$

- **Porcentaje de la talla para la edad (índice de Waterlow para la talla):**

En situaciones de malnutrición crónica el índice anterior puede dar valores próximos a la normalidad, debido a que se habría producido una detención del crecimiento; por ello se realiza este segundo cálculo para cuantificar el déficit de talla para la edad.

$$\frac{\text{Talla real (cm)} \times 100}{\text{Talla p50 para la edad (cm)}}$$

- **Determinación del Índice de Masa Corporal o IMC (kg/m<sup>2</sup>):**

En la población infantil mayor a 2 años, es el indicador que vamos a utilizar para el diagnóstico del sobrepeso y la obesidad. El paciente debe ser pesado sin zapatos y en ropa interior. Se procurará pesar siempre a la misma hora al enfermo con una báscula de 100 g de precisión. Este grupo poblacional también carece de consenso al respecto. En nuestro medio se propone continuar con las tablas de la Fundación Orbegozo

**Criterios Diagnósticos:**

- Normopeso  
IMC  $\geq$  p3 y  $<$  p90 según edad y sexo.
- Sobrepeso  
IMC  $\geq$  p90 y  $<$  p97 según edad y sexo.
- Obesidad  
IMC  $\geq$  p97 según edad y sexo.

**Tabla 10. Criterios diagnósticos de sobrepeso y obesidad en población infantil mayor a 2 años según la Guía de Práctica Clínica del Ministerio de Sanidad y Política Social.**

más completas del 1988<sup>29</sup> (Tabla 10). Para la cuantificación de la obesidad vamos a utilizar el cálculo de Z-score, que nos clasifica la obesidad en leve, moderada o grave en función del número de desviaciones estándar para la edad y sexo. Dicho cálculo se realizará de la siguiente manera:

$$\text{IMC Z-score} = \frac{\text{IMC real (valor numérico)} - \text{IMC p50 (según sexo y edad)}}{\text{Desviación estandar por sexo y edad según tabla de Zscore}}$$

Un Z-score IMC entre 1,67 y 1,99 determina una obesidad leve, valores entre 2-2,7 determina una obesidad moderada, y valores por encima de 2,7 indican una obesidad grave.

Estos índices, como hemos dicho anteriormente, no discriminan si el exceso de peso se debe a la masa grasa o a la masa magra. Para ello tendremos que realizar una valoración antropométrica de la composición corporal.

### 1.7.2.3. Valoración antropométrica de la composición corporal:

- **La masa grasa:**

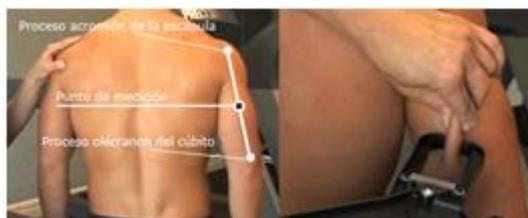
Podemos calcularla mediante la medición de los pliegues cutáneos en relación a la edad (curvas percentiladas, Z-score), mediante el área grasa bajo el brazo con el normograma de Gurney y Jelliffe, o bien la grasa total y porcentaje de masa grasa corporal mediante ecuaciones de predicción a partir de los pliegues.

- La medición de los pliegues cutáneos en diversas zonas anatómicas (bicipital, tricipital, subescapular y suprailíaco entre otros) puede determinar también la existencia de obesidad. De todos los pliegues el más representativo del porcentaje de grasa total es el tricipital en prepúberes y varones púberes, mientras que en las niñas en edad puberal se prefiere

medir el subescapular, que es indicador de la grasa abdominal. Se consideran obesos todos aquellos sujetos entre 2 y 18 años cuyo pliegue de grasa subcutánea tricípital sea superior al percentil 90 para su edad y sexo, mientras que el percentil 3 de dicho pliegue marca el límite inferior para la desnutrición. Las tablas que en nuestro medio se utilizan para los valores de los pliegues tricípital y subescapular serán las de Hernández y cols., mientras que para los pliegues bicipital y supraíliaco se utilizan las de Serra Majem y cols. 2002 del estudio enKid.<sup>44</sup>

La mayoría de los investigadores en Estados Unidos y Canadá toman las mediciones de pliegues cutáneos en el lado derecho del cuerpo. Los investigadores europeos realizan típicamente las mediciones en el lado izquierdo o lado no dominante. Como regla general, aquellos con poca experiencia en la medición de pliegues cutáneos deben marcar el sitio a ser medido una vez que éste ha sido cuidadosamente identificado, con un lápiz dermosensible. Una cinta métrica flexible e inextensible puede ser empleada para localizar los puntos medios en el cuerpo. El pliegue cutáneo debe ser firmemente sujetado entre los dedos índice y pulgar de la mano izquierda a 1 cm proximal al sitio del pliegue cutáneo y separado del cuerpo. Esto es usualmente fácil con las personas delgadas, pero puede ser difícil con los obesos y puede llegar a ser incómodo. La cantidad de tejido sujetado debe ser suficiente para formar un pliegue con sitios aproximadamente paralelos. Mientras mayor sea el espesor de la capa de grasa bajo la piel, más amplio será el pliegue necesario. El plicómetro es sostenido en la mano derecha, perpendicular al eje longitudinal del pliegue cutáneo y con la escala de lectura del plicómetro hacia arriba y fácilmente legible. Las puntas del plicómetro deben ser colocadas en el sitio, a 1 cm distal de los dedos que sostienen el pliegue cutáneo, de manera que la presión de los dedos no afectará el valor medido. La escala de lectura es leída aproximadamente 4 segundos después de que la presión de la mano de la persona que realiza la medición ha sido liberada del brazo del plicómetro. Si las puntas del plicómetro ejercen fuerza por más de 4 segundos, la lectura se volverá gradualmente más pequeña a medida que los fluidos son forzados fuera de los tejidos comprimidos. Deben tomarse como

mínimo 2 mediciones en cada sitio. Las mediciones deben realizarse con una diferencia mínima de 15 segundos, para permitir que el sitio de la medición del pliegue se normalice. Si las mediciones consecutivas varían en más de 1 mm, deberá realizarse una tercera o más mediciones hasta que exista consistencia. Cuando se realizan mediciones en una persona obesa, puede ser imposible elevar un pliegue cutáneo con lados paralelos, particularmente sobre el abdomen. En esta situación, la persona que realiza la medición debe utilizar ambas manos para separar el pliegue, mientras que un compañero trata de medir el espesor. Si el pliegue cutáneo es muy ancho para el plicómetro, deberá emplearse otra técnica de medición para calcular la composición corporal. Las mediciones no deben ser tomadas inmediatamente después del ejercicio o cuando el paciente está sobrecalentado, debido a un cambio en el fluido corporal de la piel puede inflar el tamaño normal del pliegue cutáneo. Existen varios tipos de plicómetros. Los más populares son el Lange (en América), el Harpenden y el Holtain (en Europa). Existen también varios plicómetros plásticos, como el Slim Guide y el Fat-Control Caliper (la inclusión de las marcas es meramente como referencia y no implica una recomendación explícita de las mismas). Algunos de los plicómetros plásticos proporcionan resultados comparables a los de los modelos más costosos, aunque por lo general se utilizan los de mayor calidad, pues fueron los utilizados para desarrollar las ecuaciones de predicción y los valores de referencia. Independientemente del plicómetro utilizado, las puntas del mismo deberán ejercer una presión de 10 g/mm<sup>2</sup> a lo largo del rango completo de medición del plicómetro.



**Figura 20. Punto de medición del pliegue tricipital.**

Existen nueve sitios más comúnmente utilizados para la medición de pliegues cutáneos, de acuerdo al protocolo de la Conferencia de Consenso Airlie, publicado en 1988, y que se emplea mundialmente

como referencia. El sitio de pliegue cutáneo del tríceps (tricipital) está en la cara posterior del brazo, sobre el músculo tríceps, a medio camino entre la

proyección lateral del proceso acromion de la escápula y el margen inferior del proceso olécranon del cúbito (Figura 20). Estas marcas óseas son fácilmente distinguibles. El punto medio entre los procesos acromion y olécranon debe ser marcado a lo largo del lado lateral (exterior) del brazo



**Figura 21. Punto de medición del pliegue bicipital.**

con el codo flexionado a 90 grados. El brazo del sujeto debe luego colgar suelto hacia un lado, con la palma dirigida anteriormente para determinar apropiadamente la línea media posterior. El sitio de pliegue cutáneo debe ser marcado a lo largo de la línea media posterior del brazo al mismo nivel del punto medio marcado previamente. La persona que realiza la medición deberá colocarse detrás del sujeto, sosteniendo el pliegue con la mano izquierda a 1 cm proximal del sitio del pliegue. Las puntas del plicómetro deberán estar a 1 cm del pulgar y el índice, perpendicular al eje longitudinal del pliegue. El pliegue cutáneo bicipital es un pliegue vertical en el aspecto anterior del brazo, sobre la loma del músculo bíceps, directamente opuesto al sitio de pliegue tricípital (Figura 21). El sitio del pliegue subescapular está a 1 cm por debajo del ángulo inferior de la escápula (Figura 22). El eje longitudinal del pliegue cutáneo está en un ángulo de 45 grados directamente abajo y hacia el lado derecho (en las mediciones en el lado derecho del cuerpo, y a la inversa en las mediciones



**Figura 22. Punto de medición de pliegue subescapular.**

del largo izquierdo del cuerpo). El sitio puede ser localizado buscando suavemente el ángulo inferior de la escápula o haciendo que el sujeto coloque su brazo por detrás de la espalda. La medición se realiza con el sujeto de pie, con ambos

brazos relajados a los lados. La piel es sujeta 1 cm por arriba y medial al sitio de medición a lo largo del eje. El pliegue suprailíaco es medido justo arriba de la cresta ilíaca en la línea midaxilar (Figura 23). El eje longitudinal



**Figura 23. Punto de medición de pliegue suprailíaco.**

sigue las líneas naturales de desdoblamiento de la piel (líneas topológicas llamadas líneas de Langer) y corre diagonalmente. El sujeto debe permanecer recto de pie con los pies juntos y los brazos colgando a los lados, aunque el

brazo puede estar separado del cuerpo y flexionado ligeramente para mejorar el acceso al sitio. La persona que realiza la medición debe sujetar el pliegue cutáneo a 1 cm posterior de la línea midaxilar y medir el pliegue sobre dicha línea.

Los pliegues cutáneos se utilizan frecuentemente para la valoración de la composición corporal en "la cabecera del enfermo" o cuando se requiere un método de "campo" tanto en trabajos epidemiológicos como en estudios clínicos, a nivel individual o colectivo. Es una técnica rápida, barata, simple y requiere un fácil adiestramiento. Los inconvenientes son la variabilidad de la medida según el profesional que la realice, la dificultad que hay para medir grandes pliegues, e incluso a veces el hecho de que la insuficiente apertura del plicómetro no permite realizar la medición y, por último, sólo mide la grasa subcutánea y no la visceral. Esta técnica es capaz de valorar la adiposidad corporal de forma indirecta porque la grasa subcutánea (40-60% del total de la grasa corporal) se puede cuantificar directamente con un medidor calibrado. La valoración que permite esta técnica es la mera cuantificación del grosor de los pliegues cutáneos como indicador de pániculo adiposo. De esta manera puede interesar el valor puntual de un pliegue cutáneo en una localización exacta, la suma de varios pliegues como reflejo general de adiposidad, o incluso la relación entre la medida de algunos pliegues de zonas tronculares y el resto como indicador de adiposidad subcutánea central.

- Existen diferentes fórmulas para la estimación del porcentaje de masa grasa (% MG). La mayoría lo hace primero calculando la densidad corporal a partir del logaritmo de la suma de los cuatro pliegues (bíceps, tríceps, subescapular y suprailíaco) y luego, mediante otra ecuación, el % de MG para dicha densidad corporal. Por otro lado, hay otro grupo de ecuaciones de regresión que estiman directamente el % de MG a partir de varios pliegues sin ningún tipo de función logarítmica. En este grupo, la ecuación de Slaughter y cols. son las que mejor concordancia global muestran con el DXA en la estimación de la adiposidad (Tabla 11-12). Sin embargo, la mayoría de las ecuaciones para el cálculo del % de MG a partir de los pliegues cutáneos no son precisas a nivel individual, especialmente en los sujetos con mayor % de MG.

MUJERES	
% MG (Westrate & Durenberg)	$(553 - 7,3 (\text{Edad}-10)/D) - (514 - 8 (\text{Edad}-10))$
% MG (Siri)	495/D-450
% MG (Lohman et al.)	530/D-489
Densidad (Brook)	1,2063 - 0,0999 (LOG4Pliegues)
Densidad (Durnin & Rahaman)	1,1369 - 0,0598 (LOG4Pliegues) (13-15,9 años) 1,1549 - 0,0678 (LOG4Pliegues) (16-19,9 años)
Densidad (Johnson et al.)	1,144 - 0,06 (LOG4Pliegues)
Densidad (Deurenberg et al.)	1,1074 - 0,0504 (LOG4Pliegues) + 0,0016Edad (Pubertad) 1,183 - 0,0813 (LOG4Pliegues) (Postpubertad)
Densidad (Sloan et al.)	1,0764 - 0,00081Suprailiaco - 0,00088Tríceps
Densidad (Wilmore & Behnke)	1,06234 - 0,00068Subescapular - 0,00039Tríceps - 0,00025Muslo
% MG (Slaughter et al.) 1	1,33 (Tríceps + Subescapular) - 0,013 (Tríceps + Subescapular) <sup>2</sup> - 2,5 0,546(Tríceps + Subescapular) + 9,7 (Cuando <35 mm)
% MG (Slaughter et al.) 2	0,61 (Tríceps + Gemelo) + 5,1
% MG (Lean et al.)	0,730IMC + 0,548Tríceps + 0,270Edad - 5,9
% MG (Bray et al.) 1	7,66 + 0,22Subescapular + 0,21Muslo + 0,64Bíceps + 0,31Pierna
% MG (Bray et al.) 2	8,71 + 0,19Subescapular + 0,76Bíceps + 0,18Suprailiaco + 0,33Tríceps

**Tabla 11. Ecuaciones para la estimación del % de MG a partir de los pliegues cutáneos en mujeres. Tomada de Lama More.<sup>40</sup>**

HOMBRES	
% MG (Westrate & Durenberg)	$(562 - 4,2 (\text{Edad}-2)/D) - (525 - 4,7 (\text{Edad}-2))$
% MG (Siri)	495/D-450
% MG (Lohman et al.)	530/D-489
Densidad (Brook)	1,1690 - 0,0788 (LOG4Pliegues)
Densidad (Durnin & Rahaman)	1,1533 - 0,0643 (LOG4Pliegues) (13-15,9 años) 1,162 - 0,063 (LOG4Pliegues) (16-19,9 años)
Densidad (Johnson et al.)	1,166 - 0,07 (LOG4Pliegues)
Densidad (Deurenberg et al.)	1,0555 - 0,0352 (LOG4Pliegues) + 0,0038Edad (Pubertad) 1,1324 - 0,0429 (LOG4Pliegues) (Postpubertad)
Densidad (Sarría et al.)	1,1516 - 0,0658 (LOG4Pliegues) (11-13,9 años) 1,169 - 0,0693 (LOG4Pliegues) (14-16,9 años)
% MG (Slaughter et al.) 1	1,21 (Tríceps + Subescapular) - 0,008 (Tríceps + Subescapular) <sup>2</sup> - 5,5 0,783(Tríceps + Subescapular) + 1,7 (Cuando <35 mm)
% MG (Slaughter et al.) 2	0,735 (Tríceps + Gemelo) + 1
% MG (Lean et al.)	0,742IMC + 0,950Tríceps + 0,335Edad - 20
% MG (Bray et al.) 1	7,66 + 0,22Subescapular + 0,21Muslo + 0,64Bíceps + 0,31Pierna
% MG (Bray et al.) 2	8,71 + 0,19Subescapular + 0,76Bíceps + 0,18Suprailiaco + 0,33Tríceps

**Tabla 12. Ecuaciones para la estimación del % de MG a partir de los pliegues cutáneos en hombres. Tomada de Lama More.<sup>40</sup>**

- **La masa magra:**

Se puede aproximar restando del peso la grasa total o también calculando el área muscular del brazo según el normograma de Gurney y Jelliffe.<sup>41</sup>

- **La valoración de la distribución regional de la grasa:**

Se puede realizar a nivel de consulta mediante la medición del cociente cintura/cadera (relación entre el perímetro de la circunferencia abdominal y el perímetro de la caderas superior). Este cociente es el más utilizado en adultos y adolescentes. Si este cociente es superior a 0.9 en varones y a 1 en mujeres la obesidad es androide o central y se asocia a mayor mortalidad cardiovascular, mientras que una relación inferior a 0.85 en varones y a 0.75 en mujeres, define una obesidad ginoide o periférica. Los pliegues de grasa subcutánea también pueden ayudarnos a conocer la distribución de la grasa, puesto que el pliegue tricípital es útil para valorar el porcentaje de global de grasa y la obesidad periférica, mientras que el pliegue subescapular valora preferentemente la grasa del tronco.

El perímetro de la cintura se determina con una cinta métrica flexible, milimetrada, con el sujeto en bipedestación, sin ropa y relajado. Se debe medir la circunferencia de la cintura pasando por el punto medio entre el borde inferior de la última costilla y el borde antero-superior de la cresta iliaca en bipedestación y espiración, de manera paralela al suelo, asegurando que la cinta esté ajustada pero sin comprimir la piel. Pese a ser un parámetro aparentemente muy sencillo de determinar, en la práctica la medida puede resultar compleja. Ello es así, fundamentalmente, porque no siempre es sencillo localizar las referencias anatómicas en pacientes obesos, lo que favorece una nada despreciable variabilidad entre observadores. En concreto, el perímetro abdominal valora indirectamente la grasa a nivel visceral abdominal y se muestra como el mejor parámetro antropométrico aislado a la hora de predecir el riesgo de síndrome metabólico asociado a sobrepeso en niños y adolescentes. El perímetro de la cintura es mejor predictor de riesgo cardiovascular que el IMC. Sus medidas se relacionan directa y muy significativamente con la grasa intraabdominal visceral según muestran los estudios más recientes en niños y adolescentes. La evolución de la historia natural de la pre-diabetes tipo 2 en niños y adolescentes obesos, así como la resistencia a la insulina (RI) se relacionan más con el aumento de la grasa visceral que con el exceso global de grasa corporal. Se debe considerar entonces la valoración de este parámetro antropométrico en relación con la distribución de la adiposidad y el riesgo cardiometabólico. Se recomienda esta medición a partir de los 2 años y para ello se pueden utilizar los estándares poblacionales que ya existen para niños y adolescentes. La más utilizada en nuestro medio son las del estudio enKid 2002 de Serra Majem y cols.<sup>44</sup> Otras tablas que también se pueden utilizar son las pertenecientes al estudio AVENA de Moreno et al, aunque de éstas sólo tenemos datos de adolescentes entre 13 y 18 años.<sup>42</sup> Aunque no existe un consenso generalizado, se ha considerado el p90 como punto de corte a partir del cual existe mayor riesgo cardiovascular.

Generalmente la obesidad nutricional infantil es de tipo generalizada. No obstante, el exceso de grasa puede situarse fundamentalmente a nivel

troncular, sobre todo en zona pectoral, y a veces en la cara. La talla puede ser normal o incluso alta para los niños de su misma edad y sexo, hecho que elimina las causas hormonales como causante de la obesidad.

### 1.7.3. Exploración física:<sup>15,17,22,28,40,46,47</sup>

La exploración física irá dirigida a observar la presencia de signos de obesidad secundaria y a la vez consecuencias de la propia obesidad.

Parte importante de la exploración debe ser el examen cutáneo. Tener en cuenta la coloración de piel y mucosas (ictericia, piel seca en hipotiroidismo),



**Figura 24. Acanthosis nigricans.**

hiperpigmentación (exceso de hormona estimulante melanocítica en la enfermedad de Cushing) o hipopigmentación (deficiencia de POMC). Mención importante tiene la *acanthosis nigricans*, muy frecuente en los niños con obesidad, que orienta hacia una RI. Ésta se caracteriza por una hiperpigmentación y engrosamiento cutáneo en cuello, axilas y/o ingles (Figura 24). También, la presencia de

estrías es frecuente. Suelen verse preferentemente en caderas, flancos y, en ocasiones, en muslos y abdomen. Las blanquecinas o rosadas las distingue de las clásicas del hipercortisolismo que son rojo-vinosas o purpúricas. La presencia de acné y/o hirsutismo en niñas nos debe hacer pensar en un síndrome de ovario poliquístico (SOP) que habría que descartar.

Otros signos que nos deben de orientar hacia la causa de obesidad son los rasgos dismórficos faciales como la implantación de cabello, pabellones auriculares y dientes, paladar ojival o hendido (síndromes polimalformativos). Aquí también es de importancia la auscultación cardiaca y pulmonar por posibles cardiopatías asociadas a estos síndromes. La hipoplasia medio-facial, frente prominente, aplanamiento de la raíz nasal y la "cara de muñeca" nos debe de hacer pensar en un déficit de hormona de crecimiento, así como la cara de "luna llena" en un hipercortisolismo.

También se preguntará por anomalías visuales o en el campo visual para descartar posibles retinopatías asociada a síndromes polimalformativos o a procesos expansivos hipofisarios, respectivamente. Nos fijaremos en signos displásicos como el acortamiento de cuarto y quinto metacarpianos (pseudohipoparatiroidismo), e inspeccionaremos y palparemos la glándula tiroidea (bocio posible en hipotiroidismo).

La presencia de hepatomegalia nos puede hacer pensar en una esteatohepatitis no alcohólica, frecuente en niños obesos.

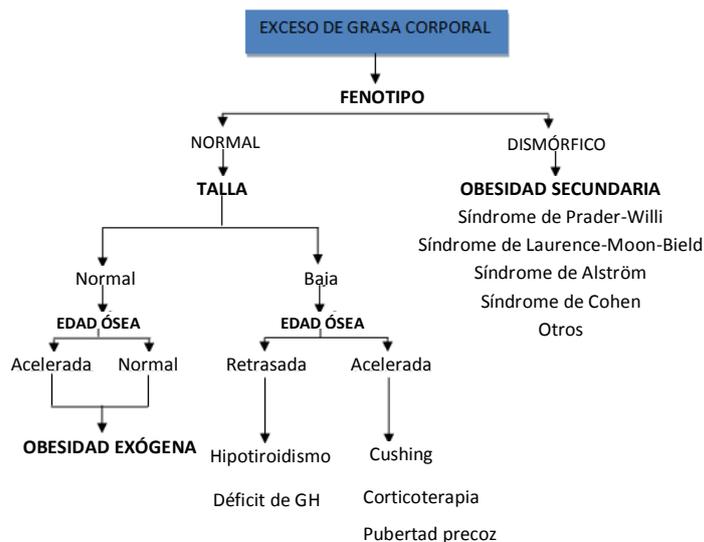
En los niños y niñas mayores debe explorarse siempre el grado de desarrollo puberal (telarquia y pubarquia en la chicas y genitalia y pubarquia en los chicos), que con frecuencia está adelantado. En algunos chicos el exceso de grasa subcutánea puede simular una ginecomastia que no es real. La ausencia de tejido glandular a la exploración sirve para diferenciarla de la verdadera ginecomastia. El exceso de grasa dificulta en el varón el desarrollo genital (pene embutido en la grasa suprapúbica), siendo en ocasiones la sospecha de hipogenitalismo el motivo inicial de la consulta.

También se explorará la presencia de alteraciones óseas u osteoarticulares compensatorias secundarias a la obesidad como el genu valgo, rectificación de las curvaturas y del alineamiento de la columna vertebral, alteraciones de la marcha y dolor a la movilización de la cadera (epifisiólisis de la cabeza femoral, enfermedad de Legg-Calvé-Perthes) o aplanamiento del arco plantar.

Es imprescindible determinar la tensión arterial en estos pacientes. Se hará mediante un manguito adaptado a los pacientes obesos para evitar errores en la medida. Es importante que la bolsa interior de goma sea lo bastante ancha para cubrir dos tercios de la longitud del brazo, y lo bastante larga para envolver dos tercios del perímetro del brazo. El manguito debe abarcar de 1.5 a 2 veces la anchura del brazo. Si el manguito es demasiado pequeño se sobreestima la presión arterial.

#### 1.7.4. Pruebas complementarias:<sup>15,40</sup>

Los estudios complementarios sólo se deben realizar en función de los datos encontrados en la anamnesis y en la exploración clínica, de modo que en la obesidad primaria o exógena sólo serán necesarias las determinaciones bioquímicas que aporten información sobre posibles complicaciones, pudiéndose



**Figura 25. Algoritmo del diagnóstico diferencial de la obesidad infantil. Tomada de Ruiz Jiménez.<sup>17</sup>**

realizar además ecografías para descartar la posible esteatosis y radiografía de mano y muñeca izquierda para la determinación de la edad ósea. Por el contrario, si sospechamos obesidad secundaria o sindrómica, deberán hacerse otras determinaciones o pruebas específicas (Figura 25).

El diagnóstico diferencial de la obesidad infantil debe tener en cuenta que entre el 95-99% de todos los casos de obesidad tienen un origen nutricional.<sup>17</sup>

Entre las pruebas complementarias básicas que a todo niño con obesidad se debe realizar están:

- **Bioquímica:**

La Academia Americana de Pediatría, por medio de su comité de expertos, recomiendan estudiar en todos los niños con obesidad los niveles de transaminasas, aspartato aminotransferasa (AST) y alanina aminotransferasa (ALT), glucemia basal y perfil lipídico (colesterol y fracciones, triglicéridos y lipoproteína a), recomendación esta última también avalada por la Asociación Americana del Corazón. Sin embargo, se

ha podido comprobar cómo la aparición de RI y ulteriores alteraciones del metabolismo de los hidratos de carbono (HC) y de los lípidos, es un proceso progresivo, por lo que puede existir una hiperinsulinemia franca, en ausencia de alteración de la glucosa en ayunas. Por ello es aconsejable incluir la determinación de insulina basal en la evaluación de los niños y adolescentes obesos, lo que a su vez permitirá el cálculo del índice HOMA (glucosa [mmol/l] x insulina [ $\mu$ U/ml]/22.5), indicador de resistencia a insulina. Podemos completar el estudio con un hemograma, ionograma, función renal y hepática para descartar otras posibles complicaciones derivadas de la obesidad. Por la posible asociación con su deficiencia, es aconsejable, además del hemograma, estudiar las concentraciones de hierro y ferritina.<sup>28</sup>

Se ha observado que los niveles de la proteína C reactiva (PCR), como marcador de inflamación general, se correlacionan positivamente con el IMC y con los cocientes aterogénicos de los lípidos. Por ello, probablemente su determinación longitudinal pueda tener un interés pronóstico.<sup>46</sup>

- **Edad ósea:**

La realización de una radiografía de mano y muñeca izquierdas (tobillo en menores de 2 años) permite establecer la "edad ósea" (EO) para valorar el ritmo madurativo del paciente en relación con su talla, edad cronológica (EC) y estadio de desarrollo puberal. El método más utilizado para su lectura es la comparación con el atlas de Greulich y Pyle. En la obesidad es frecuente una EO acelerada respecto a la EC (pero adecuada a la talla del niño). La EO muestra retrasos significativos respecto a la EC en el hipotiroidismo o la deficiencia de GH y aceleraciones evidentes en el hipercortisolismo y pubertad precoz.

- **Ecografía abdominal:**

Nos va a descartar la existencia de esteatosis hepática o esteatohepatitis no alcohólica secundaria a la obesidad. Se puede realizar en todos los niños dentro del estudio de obesidad o bien cuando se sospeche. Sin embargo, esta técnica de imagen no es capaz de cuantificar la cantidad de tejido adiposo, aunque los espesores tisulares sí que los valora con exactitud.

El resto de exploraciones complementarias a realizar estarán determinadas por los datos relevantes de la anamnesis y los hallazgos de la exploración física. Así:

- Solicitaremos específicamente una bioquímica con: ionograma cuando sospechemos hipercortisolismo ya que el sodio y el potasio pueden verse alterados en éste; calcio y fósforo plasmático si sospechamos un pseudohipoparatiroidismo; urea y creatinina séricas y presencia de microalbuminuria en la nefropatía. Actualmente no existe consenso respecto a la necesidad de determinar sistemáticamente la uricemia en la obesidad infanto-juvenil, si bien es una práctica habitual.
- Aunque no existe consenso al respecto en la obesidad infantil, se debe considerar la realización de una prueba de tolerancia oral de glucosa (TTOG) en aquellos casos en los que el paciente pertenezca a una grupo étnico de riesgo (hispano, afroamericano) y/o existan alteraciones de la glucemia. Éstas son: glucemia en ayunas por encima de 100 mg/dl o insulinemia basal de más de 15  $\mu$ U/ml, dislipidemia, HTA, antecedentes familiares de DM2, o condiciones asociadas a la RI, tales como *acantosis nigricans* o síntomas del SOP. Por medio de estos estudios podemos definir las siguientes entidades:
  - Alteración de la glucemia en ayunas: >100 mg/dl.
  - Intolerancia a los HC: glucemia tras 2 horas en el TTOG de entre 140-199 mg/dl.
  - DM2: glucemia en ayunas de >126 mg/dl o tras 2 horas del TTOG de >200 mg/dl, repetidas en dos ocasiones.

- Los estudios hormonales, pese a la escasa prevalencia de estas entidades, deben de ir dirigidos a descartar la existencia de hipotiroidismo (tiroxina libre y TSH) o de hipercortisolismo (excreción urinaria de cortisol en 24 horas). Ante la sospecha de deficiencia o insensibilidad a GH, se debe incluir la determinación de los niveles de factor de crecimiento similar a la insulina número 1 (IGF-1) y proteína transportadora de IGF número 3 (IGFBP-3).<sup>28</sup>
- Actualmente, se ha propuesto la utilidad de la determinación de los niveles de adiponectina circulante, en particular de sus multímeros de alto peso molecular, como posible indicador del riesgo de desarrollo de alteraciones en el metabolismo de los HC por su relación inversa con la RI.<sup>48</sup> Es una hormona descubierta a mitad de los años 90 por cuatro grupos independientes. Se expresa y segrega exclusivamente en el tejido adiposo. Es una proteína abundante en el plasma, en concentraciones que oscilan entre 5 y 30 µg/ml, lo que supone el 0,01% de las proteínas plasmáticas totales. Su secreción muestra un ritmo ultradiano, así como variaciones diurnas con un descenso significativo durante la noche, alcanzando un mínimo por la mañana temprano. La adiponectina actúa sobre dos receptores denominados AdipoR1 y AdipoR2 que se expresan en el músculo esquelético e hígado, respectivamente. Al actuar la adiponectina sobre estos receptores, da lugar a un aumento en la oxidación de ácidos grasos y de la captación de glucosa, lo cual explica el aumento de la sensibilidad a la insulina mediado por esta adipocitoquina. Posteriormente también se han demostrado receptores en las células β pancreáticas.

La concentración de la adiponectina está disminuida en sujetos obesos y con DM2 y sus niveles bajos están relacionados más con la hiperinsulinemia y con la RI que con la adiposidad. Se ha observado que la transcripción aumenta con la IGF-1 y desciende tras estimulación con TNF-α y con glucocorticoides.

Las investigaciones indican que la adiponectina y la insulina son dos hormonas que se regulan mutuamente y que ejercen efectos antagónicos. Aún así, se desconoce si es la hiperinsulinemia la que origina el descenso en la adiponectina plasmática o su reducción ocurre tras la inhibición de algún

factor de transcripción. Ésta hormona también desempeña un papel importante además por sus propiedades antiinflamatorias y antiaterogénicas, inhibiendo la expresión de TNF- $\alpha$  y evitando la transformación de los macrófagos en células espumosas (etapa crucial en la formación de placas de ateroma), entre otras.

- El estudio de las concentraciones de adipocinas como la leptina, receptor soluble de la leptina o interleucina 6, entre otras, o de posibles mutaciones monogénicas no está indicado de forma sistemática en el estudio de la obesidad infantil, debiéndose solicitar ante la sospecha clínica de estas entidades.
- En aquellos casos en los que se sospeche un estado hipermetabólico o en los que no se observa un adecuado resultado de la restricción dietética, puede estar indicada la realización de una calorimetría indirecta para determinar el gasto energético basal del paciente y así poder ajustar con más precisión sus requerimientos nutricionales. Es un examen no invasivo que permite medir de forma exacta el gasto calórico en reposo de una persona. La calorimetría consiste en una espirometría en la que se mide secuencialmente el consumo de oxígeno y la producción de dióxido de carbono proveniente del gasto de calorías de los nutrientes.
- Estudio del sueño (polisomnografía): cuando exista clínica sugestiva de síndrome de apnea del sueño, estará indicado hacer el diagnóstico definitivo mediante esta prueba.
- La presencia de signos o síntomas sugerentes de comorbilidades específicas determinarán la necesidad de realizar una evaluación psicológica o de ampliar la evaluación médica especializada ya sea digestiva, cardiológica, ortopédica, neumológica o nefrológica.
- La impedancia bioeléctrica (IB) se define como la resistencia que oponen los compartimentos corporales al paso de una corriente débil (800  $\mu$ A,

50KHz) que pasa entre el tobillo y la muñeca del mismo lado del individuo. La IB determina la conductibilidad eléctrica de los tejidos no grasos corporales, especialmente del compartimento llamado agua corporal total (ACT) que contiene los electrolitos necesarios para conducir la corriente. La IB o resistencia corporal es directamente proporcional a la talla e indirectamente al área transversal. El interés creciente por la IB se fundamenta en que es una técnica simple, portátil, rápida y no invasiva, que demuestra buena correlación con los compartimentos corporales. Algunas situaciones clínicas como edemas, ascitis o deshidratación pueden invalidar los resultados. La IB es un método interesante para la valoración del estado nutricional en niños. Sin embargo, las variaciones en la composición y en las proporciones corporales dependientes de la edad hacen que este método necesite de una buena estandarización y de adaptación de fórmulas predictivas a cada época de la vida. Con el resultado de la impedancia se estima el agua corporal mediante una fórmula y, posteriormente, se calcula la masa no grasa (MNG) con otra fórmula, asumiendo un factor de hidratación de la MNG edad y sexo-dependiente. La cantidad de grasa corporal se obtienen al restar el valor de la MNG al peso.

- La resonancia magnética (RM) permite cuantificar el tejido adiposo utilizando imágenes seccionales de zonas del organismo. La utilidad más aparente es la valoración de la grasa intraabdominal subcutánea y visceral. Es una técnica costosa y requiere de la colaboración del paciente y de varios minutos para su realización. No se suele utilizar de forma rutinaria en la práctica clínica.
- Otras técnicas menos utilizadas son la absorciometría dual por rayos-X (DXA), las isotópicas y la pletismografía por desplazamiento de aire. La DXA permite determinar tres compartimentos corporales (masa ósea, masa grasa y masa magra sin hueso) con precisión y exactitud y cuantificar la densidad mineral ósea, siendo un método no invasivo seguro con tiempos de medida relativamente cortos. Sin embargo, no es capaz de diferenciar con tanta fiabilidad la grasa visceral de la subcutánea como lo hace la RM.

Por otro lado, las técnicas isotópicas emplean uno o varios isótopos estables, habitualmente H<sub>2</sub> (deuterio) y/o O<sub>18</sub> (isótopo estable de oxígeno), por vía oral o endovenosa. Posteriormente se valoran las concentraciones de los isótopos en suero, orina, saliva o aire espirado. Esta técnica es cara y requiere personal experto y un tiempo de espera de varias horas, pero es la mejor para cuantificar el ACT y la MNG. Por último, la pletismografía es la ideal para medir la densidad corporal. Consiste en dos cámaras adyacentes con una pared de fibra de vidrio entre las dos. La cámara posterior produce pequeñas fluctuaciones de presión y se transmiten a la anterior en la que permanece sentado el individuo donde está encerrado herméticamente.

### **1.8. Comorbilidades:<sup>17,28,40</sup>**

Como consecuencia del exceso de tejido adiposo es posible objetivar toda una serie de alteraciones en los diferentes órganos y sistemas, hacia cuyos signos y síntomas es preciso orientar la anamnesis, la exploración física y las eventuales exploraciones complementarias necesarias. El incremento progresivo de la obesidad se asocia con complicaciones a corto y a largo plazo entre las que destacan las alteraciones del metabolismo lipídico, hipertensión arterial, diabetes mellitus tipo 2, síndrome metabólico, esteatosis hepática, litiasis biliar, problemas psicológicos, problemas respiratorios y ortopédicos.

La asociación entre las alteraciones del metabolismo lipídico y la obesidad está ampliamente documentada. Los niños y adolescentes obesos tienden a tener elevado el colesterol total, el colesterol de las lipoproteínas de baja densidad (c-LDL) y los triglicéridos y disminuido el colesterol de las lipoproteínas de alta densidad (c-HDL). La tendencia en estos casos es que esta situación se mantenga en el tiempo, aumentando así la probabilidad de que estos niños se conviertan en adultos obesos con dislipemia alta, con el consecuente riesgo de aterogénesis y enfermedad cardiovascular. Estas alteraciones del metabolismo lipídico se asocian a hiperinsulinismo, que a su vez aumenta la síntesis de colesterol de las

lipoproteínas de muy baja densidad (c-VLDL) y de esta manera contribuye al aumento de triglicéridos y c-LDL en plasma.<sup>46</sup>

También, es frecuente en estos niños escolares y adolescentes obesos la presencia de HTA. Es importante la detección precoz, por lo que toda exploración del paciente obeso debe ir acompañada de la medición de la presión arterial (PA). Se considera una PA normal-alta cuando la PA sistólica (PAS) o PA diastólica (PAD) se encuentra por encima del p90 pero por debajo del p95 (en adolescentes también >120/80 aunque esté por debajo del p90). Hablamos ya de HTA estadio 1 cuando está entre el p95-99, y de HTA estadio 2 cuando se encuentra por encima del p99. Actualmente se emplean como valores de referencia de PA los aportados en las tablas de la Task Force for Blood Pressure in Children que, para cada edad y sexo, establecen percentiles de valores de PA en relación al percentil de talla. Estos se consideran los valores de elección para determinar el patrón de normalidad.<sup>49</sup> Numerosos estudios han confirmado la asociación entre la ganancia ponderal, el porcentaje de grasa corporal, el hiperinsulinismo y la HTA. Se ha postulado que el hiperinsulinismo conlleva la retención crónica de sodio, aumento de la actividad del sistema nervioso simpático y la estimulación del crecimiento vascular del músculo liso. Todo ello, junto con una predisposición genética y algunos otros factores ambientales predisponentes, sería la causa de la HTA en estos pacientes.

La complicación metabólica más importante es la resistencia a la captación de glucosa inducida por insulina o también denominada resistencia insulínica (RI). La RI se define como la incapacidad de la insulina plasmática para, en concentraciones habituales, promover la capacidad periférica de glucosa, suprimir la gluconeogénesis hepática e inhibir la producción VLDL, lo que ocasiona un aumento compensador de la secreción de insulina que puede derivar en una intolerancia a los hidratos de carbono e, incluso en una DM2 cuando esta capacidad compensadora fracasa. En niños y adolescentes la DM2 suele ser asintomática, aunque puede haber hallazgos casuales (glucosuria) o signos inespecíficos (candidiasis vaginal). El mecanismo fisiopatológico por el que la obesidad induce a la resistencia a la insulina no se conoce con exactitud. En este mecanismo además influyen factores como los genéticos y la distribución de la grasa corporal. La grasa visceral se caracteriza por una alta actividad lipolítica con

incremento de la producción de ácidos grasos libres, además de segregarse una serie de sustancias (leptina, resistina, adiponectina, angiotensina, inhibidor del activador del plasminógeno de tipo 1, citoquinas, etc.) las cuales junto a unas alteraciones en la concentración de hormonas (aumento de glucocorticoides, disminución de hormona de crecimiento y del factor de crecimiento insulínico tipo 1, etc.) serían las responsables de la aparición de la resistencia a la insulina así como de otras comorbilidades como dislipemia, hipertensión arterial y tendencia a la trombogénesis. La acumulación de la grasa intraabdominal con esta alta actividad metabólica sería la responsable de este cortejo sindrómico. De ahí la importancia que tiene medir la circunferencia abdominal como indicador de la presencia de tejido adiposo intraabdominal.<sup>46</sup>

Las comorbilidades asociadas a la obesidad referidas anteriormente son factores de riesgo para el desarrollo de la enfermedad cardiovascular aterosclerótica, como se ha demostrado en adultos. La RI se considera la base fisiopatológica de "una serie de variables relacionadas que tienden a coexistir en el mismo individuo y que pueden ser de enorme importancia en la génesis de la enfermedad coronaria, que incluyen alteraciones del metabolismo de los hidratos de carbono, de los lípidos e hipertensión arterial" conformando lo que definió Gerald Reaven en el año 1988 como el síndrome X. Posteriormente se han propuesto diferentes nombres para su denominación, de los cuales, el que se estableció con más firmeza fue el de síndrome metabólico (SM), cuya importancia radica en que ayuda a identificar individuos con riesgo de desarrollar DM2 y enfermedad cardiovascular (ECV), principales causas de mortalidad en los países desarrollados. En la formulación inicial del concepto y los componentes del síndrome X por Reaven, se postulaba que el estado fisiopatológico subyacente a todos estos cambios es la RI, lo cual genera un marco fisiopatológico sobre el que poder relacionar una serie de fenómenos biológicos aparentemente no emparentados. Esta fue la base sobre la que el grupo para el estudio de la diabetes de la OMS estableció sus criterios para el diagnóstico del SM, exigiendo, como criterio central e imprescindible la existencia de intolerancia a los hidratos de carbono (IHC), RI o DM2, junto con alteraciones en, al menos, dos del resto de componentes considerados: adiposidad (en términos de IMC o de índice cintura/cadera [ICC]), HTA, alteraciones del perfil lipídico o microalbuminuria.

Posteriormente, estos criterios fueron revisados y reformados tras el tercer informe del Panel de Tratamiento de Adultos del Programa Nacional de Educación para el Colesterol (NCEP-ATPIII), equiparando los criterios en importancia (sólo exige que se cumplan tres de ellos), prescindiendo de la existencia o no de microalbuminuria y evaluando la alteración del metabolismo hidrocarbonado mediante la cifra de glucemia en ayunas y la adiposidad mediante el ICC.

<b>Comorbilidades hormonales</b>	Eje hipotálamo-hipofisio-suprarrenal: incremento en la producción de cortisol, aclaramiento urinario y secundariamente ACTH con incremento de testosterona y DHEA-S (adrenarquia prematura y maduración esquelética avanzada) Eje somatotropo: crecimiento incrementado para su EC (adecuada para la EO) Eje hipotálamo-hipofisio-gonadal: disminución de SHBG (mayor disponibilidad de testosterona y estradiol). Incremento de aromatización de andrógenos a estrógenos (adelanto puberal en niñas, retraso puberal y ginecomastia en niños) SOP en niñas adolescentes (acné, hirsutismo, irregularidades menstruales, resistencia a insulina)
<b>Comorbilidades cardiovasculares</b>	Disminución de la frecuencia y el gasto cardíaco, arritmias, HTA, aterosclerosis, patología coronaria
<b>Comorbilidades respiratorias</b>	Tendencia a la hipoventilación (hipoxemia e hipercapnia). Infecciones respiratorias, disnea de esfuerzo, asma. SAOS
<b>Comorbilidades gastrointestinales</b>	Esteatohepatitis no alcohólica, litiasis biliares. Deficiencia de oligoelementos (hierro).
<b>Comorbilidades ortopédicas</b>	Alteraciones ortopédicas compensadoras del exceso y distribución del peso (incurvación del fémur, genu valgo). Artropatías agudas y crónicas (miembros inferiores). Alteraciones de alineamiento y curvatura de la columna vertebral- Epifisiólisis de la cabeza femoral, enfermedad de Legg-Calvé-Perthes, enfermedad de Blount (tibia vara)
<b>Comorbilidades emocionales</b>	Rechazo de la imagen corporal y alteraciones de la socialización. Ansiedad, estrés, depresión. Ingesta compulsiva
<b>Otras comorbilidades</b>	Pseudotumor cerebri, colecistitis, pancreatitis, intertrigo (infecciones locales), estriación cutánea. Proteinuria por glomerulopatía secundaria a la obesidad (glomerulomegalia)

**Tabla 13. Comorbilidades asociadas a la obesidad y síntomas más característicos.**

Más tarde, la Federación Internacional de Diabetes (IDF) postuló una modificación sobre los criterios ATP-III en los que el cambio sustancial lo constituía el requerimiento de una circunferencia de cintura superior a las referencias

proporcionadas para cada grupo étnico, como medida de obesidad central, junto con el cumplimiento de otros dos de los criterios.

En el caso de los niños el SM se complica aún más puesto que, además de las diferentes definiciones existentes, por ser el niño un organismo en evolución, no son aplicables los valores absolutos utilizados para establecer los límites patológicos de cada parámetro en el adulto. Por ello y, pese a los intentos de establecer puntos de corte percentilados y ajustados a cada rango etario, algunos autores dudan de la fiabilidad de este diagnóstico y del verdadero beneficio de intentar aplicar este concepto en esta franja etaria, abogando por identificar y tratar estos factores de riesgo de forma individualizada.

Se ha comprobado la asociación de todas estas alteraciones metabólicas con la obesidad y, particularmente, con la acumulación de grasa abdominal tanto en niños como en adolescentes, con mayor frecuencia cuanto mayor es el exceso de grasa corporal. Esto concuerda con el hallazgo de que la formación de placas de ateroma arteriales comienza ya durante la infancia y, si bien las manifestaciones de ECV no aparecen hasta la tercera o cuarta décadas de la vida, estos niños obesos ya presentan un riesgo incrementado de enfermedad coronaria cardiaca.

En la actualidad, para establecer el diagnóstico de SM la IDF propone evaluar la presencia de obesidad troncal (perímetro de cintura mayor al p90 para la edad y sexo) junto con las alteraciones del metabolismo de hidratos de carbono (glucemia en ayunas >110 mg/dl) y lípidos (triglicéridos >100 mg/dl y fracción HDL de colesterol < 40 mg/dl), e HTA sistólica y/o diastólica (>p90). Sin embargo, la IDF recomienda que el diagnóstico de SM no se establezca en niños menores de 10 años de edad.

En resumen, los expertos piensan que el síndrome metabólico es el agrupamiento de una serie de factores clínicos que asociados incrementan el riesgo de desarrollo de enfermedad cardiovascular y de diabetes mellitus tipo 2, que la influencia de cada uno de los factores difiere de unos individuos a otros y que el objetivo del tratamiento no es el síndrome metabólico en sí mismo sino el de cada uno de sus componentes. Sin embargo, el diagnosticar un síndrome metabólico no aporta nuevos datos sobre la patogénesis de la enfermedad cardiovascular aterosclerótica

y por tanto el objetivo del tratamiento sigue siendo el tratar cada uno de los factores de riesgo, independientemente de que el paciente tenga o no varios o todos los componentes del síndrome metabólico.<sup>28</sup>

Otra comorbilidad, no menos importante, son las alteraciones psicológicas que estos pacientes pueden padecer. Los niños y adolescentes obesos tienen menos autoestima y mayor tendencia a la depresión. Socialmente suelen estar aislados y tienen menos amigos que los no obesos, estableciéndose de esta manera un círculo vicioso entre depresión y pérdida de la autoestima con problemas de integración social. También se ha relacionado la depresión en esta etapa con un mayor IMC en la etapa adulta. Ello obliga al pediatra a tener conocimientos básicos de psicopatología para detectar los problemas psicosociales que puedan tener los niños obesos.

Entre otras complicaciones que la obesidad conlleva, encontramos con frecuencia problemas ortopédicos (epifisiólisis de cadera, tibia vara, problemas de rodilla, etc.) y síndrome de apnea obstructiva del sueño.<sup>46</sup>

Tras este recorrido que hemos hecho por las complicaciones derivadas de la obesidad (Tabla 13), vamos a centrarnos en una comorbilidad gastrointestinal muy importante que destaca por su prevalencia como es el hígado graso no alcohólico.

## 2. HÍGADO GRASO NO ALCOHÓLICO:

### 2.1. Definición:

La esteatosis hepática en individuos con poco o nulo consumo de alcohol es denominada en la actualidad como “hígado graso no alcohólico” o NAFLD, por su siglas del inglés *non alcoholic fatty liver disease*, y engloba a la esteatohepatitis no alcohólica (NASH), que fue referida por primera vez en pacientes adultos en 1980 por J. Ludwig y cols., patólogo de la Clínica Mayo, que describió en una serie de pacientes una condición clínico-patológica en la que los hallazgos histológicos correspondían a una hepatitis alcohólica pero sin el consumo de alcohol (menos de una bebida alcohólica a la semana). En la infancia, la primera descripción data de 1983, por JR Moran y cols.<sup>50,51</sup> Posteriormente se publicaron series pequeñas de casos a lo largo de los siguientes 15 años. Tras mucho debate, la entidad NAFLD fue aceptada, aunque no ha sido hasta estos últimos 20 años cuando ha sido reconocida ampliamente y diagnosticada en la práctica clínica.<sup>52</sup> El término NAFLD incluye un espectro de entidades clinicopatológicas que van desde esteatosis simple, pasando por la NASH, la cual se caracteriza por una forma de enfermedad hepática progresiva que puede conducir a fibrosis de diferentes grados, cirrosis, incluso a carcinoma hepatocelular.<sup>53,54</sup> La esteatosis hepática sin daño significativo celular y sin fibrosis, es la forma más común de NAFLD tanto en adultos como en niños.<sup>55</sup> La esteatosis simple tiene un pronóstico favorable mientras que la NASH es progresiva, no teniendo un tratamiento del todo efectivo. Esta última se desarrolla en un hígado previamente afecto de esteatosis simple.<sup>56</sup>

La definición histopatológica de NASH requiere al menos la afectación del 5% de las células hepáticas con infiltración grasa micro o macrovesicular, balonamiento de hepatocitos con o sin cuerpos de Mallory, con inflamación lobular o portal, con o sin fibrosis.<sup>54</sup> NAFLD es la hepatopatía crónica más común en niños y adultos. Debido a la tendencia a progresar en el tiempo que esta patología tiene, el diagnóstico precoz es imprescindible en todas las edades.<sup>53</sup> Aunque en la mayoría

de los niños la NAFLD no presenta un curso clínico progresivo, algunos sí hacen este progreso y presentan factores de riesgo de progresar a cirrosis.<sup>57</sup> Hay diversas entidades en adultos y niños que causan estas lesiones, pero la patología subyacente más frecuente es la obesidad<sup>40</sup> (Tabla 14).

General/Nutricional	Enfermedad metabólica
Obesidad	Fibrosis quística
Enfermedad aguda sistémica	Enfermedad de Wilson
Malnutrición aguda	Deficiencia de alfa 1 antitripsina
Malnutrición calórico-proteica	Galactosemia
Nutrición parenteral total	Intolerancia hereditaria a fructosa
Enfermedad inflamatoria intestinal	Enf por depósito de Esteres de colesterol y Wolman
Enfermedad celíaca	Glucogenosis
Síndrome de Mauriac	Defecto de oxidación de ácidos grasos
Cushing	Lipodistrofias
Ovario poliquístico	Abetalipoproteinemia e hipobetalipoproteinemia
	Weber-Christian
	Enfermedad de Schwachman
Tóxicas	Enfermedad infecciosa
Amiodarona	Hepatitis C crónica
Metotrexato	
Prednisolona	
L asparaginasa	
Vitamina A	
Valproico	
Tamoxifen	
Zidovudina, antivirales VIH	
Alcohol	
Éxtasis	

**Tabla 14. Enfermedades que pueden cursar con esteatosis hepática. Tomada de Lama More.<sup>40</sup>**

Es imprescindible para considerar el diagnóstico de NAFLD, descartar un consumo habitual de alcohol. Esta problemática, aparentemente menos importante en la infancia, hay que tenerla en cuenta en adolescentes, debido a los condicionantes sociales actuales. Se considera que un consumo de más de 14 unidades de alcohol por semana puede inducir esteatosis hepática.<sup>58</sup> Tras el trabajo de Ludwig, en las diferentes publicaciones de NAFLD/NASH se han utilizado diferentes umbrales de consumo de alcohol. Algunas publicaciones requerían para el diagnóstico de NAFLD una restricción rigurosa de alcohol, sobre todo para aquellos casos de cirrosis de causa desconocida. En cambio, otros autores han permitido ingestas de alcohol de hasta 210 gr a la semana (30 gr al día). Esto se acerca mucho al nivel de alcohol en mujeres asociado a riesgo de cirrosis con una cifra de 40 gr al día.<sup>52</sup> El Pathology Committee of the NIH NASH Clinical Research Network ha fijado que la cantidad de alcohol permitida para la definición de NASH esté por debajo de 20

gramos al día en hombres y de 10 gramos en mujeres; niveles similares a los adoptados por el primer libro sobre NAFLD/NASH.<sup>59</sup> Uno de los grandes problemas es la arbitrariedad con la cual están definidas estas cantidades de alcohol, teniendo en cuenta que, por una parte, el daño histológico producido por alcohol no está necesariamente relacionado a la cantidad ingerida, existiendo pacientes que consumen ingentes cantidades de etanol diario sin producir daño hepático, mientras que otras personas con cantidades tan pequeñas como 20 gramos al día pueden llegar a la cirrosis.

La NAFLD debe ser diferenciada de la esteatosis con o sin hepatitis causada por drogas, hepatotoxinas, cirugía gastrointestinal o algunas causas metabólicas y genéticas. También su diagnóstico requiere la exclusión de otras enfermedades hepáticas que pueden cursar con esteatosis como las virales, autoinmunes y enfermedades hepáticas metabólicas/hereditarias.<sup>60</sup>

## 2.2. Prevalencia y factores demográficos:

Como en los adultos, la NAFLD es probablemente la causa más común de enfermedad hepática crónica tanto en niños y adolescentes. El aumento en la prevalencia de esta patología ha ido unida al dramático aumento de la obesidad en la población pediátrica a lo largo de las últimas 4 décadas.<sup>54,56,57</sup> La NAFLD pediátrica es un problema global con series de casos publicados de Norte América, Europa, Asia y Australia.<sup>61</sup> La NAFLD afecta entre el 10-24% de la población general de diferentes países, aumentando significativamente hasta un 57.5%-74%

en los individuos obesos. En la población infantil el NAFLD afecta al 2.6%, aumentando también en la población infantil obesa hasta un 22.5-

	Prevalencia estimada en adultos	Prevalencia estimada en niños
Población general	10-24 %	2,6%
Población obesa	57,5%-74%	22,5%-52,8%

**Tabla 15. Prevalencia de NAFLD estimada en población adulta y pediátrica en 2002.**

52.8%<sup>60</sup> (Tabla 15). Aunque en la mayoría de los niños con NAFLD la enfermedad no progresa, algunos hacen un progreso de la enfermedad hepática y presentan riesgo de cirrosis y sus complicaciones.<sup>57</sup>

Al ser la definición histológica, la tasa de prevalencia exacta de NAFLD en la población general es difícil de evaluar con exactitud, ya que la biopsia no es siempre factible.<sup>61</sup> En un estudio americano realizado entre 1993 y 2003 (SCALE),

	Porcentaje de población con esteatosis
Bajo peso	0%
Normopeso	5%
Sobrepeso	16%
Obesos	38%
De 2-4 años	0,7%
De 15-19	17,4%

**Tabla 16. Tasa de esteatosis en la serie pediátrica de Schwimmer y cols.<sup>62</sup>**

llevado a cabo por el autor Schwimmer y cols.<sup>62</sup>, donde realizaron autopsia a 742 niños fallecidos accidentalmente, mostró que el hígado graso (>5% de hepatocitos con esteatosis macrovacuolar) afectaba al 9.6% de los niños de 2 a 19 años de edad (11.1% en varones y 7.9% en mujeres). La tasa se observó que

aumentaba con la edad, 0.7% en niños entre 2 y 4 años, frente al 17.4% en los de 15 a 19 años (Tabla 16). En niños con bajo peso fue del 0%, siendo del 5% en niños normopesos, de un 16% en niños con sobrepeso y de un 38% en niños con obesidad. La prevalencia también fue diferente entre razas, destacando con un 11.7% la raza hispana, seguida por un 10.2% en asiáticos, un 8.6% en raza caucásica y un 1.5% en raza negra. La tasa de NASH fue de 3% en la población.<sup>62-64</sup> Sin embargo, en la serie publicada previamente en el año 1995 por Tominaga y cols. de 810 niños entre 4 y 12 años normopesos, encuentran un prevalencia de 2.6% de NAFLD por diagnóstico ecográfico<sup>96</sup> (Tabla 17).

Sabemos que la NAFLD y la NASH pueden ser clínicamente silentes e indolentes en su progresión, por lo tanto la prevalencia del número de pacientes afectados de esta patología estará infradiagnosticada.<sup>65</sup> Aunque los pediatras gastroenterólogos realizan de forma más habitual screening para NAFLD en niños obesos comparado con los pediatras generales (23% vs 2%), sólo se suele hacer en una pequeña parte de ellos.<sup>61</sup> Respecto a la tasa de sospecha de NAFLD en la población general, al no existir unos valores analíticos confirmatorios de esta patología, se ha empleado como indicador indirecto una cifra elevada de aminotransferasas así como datos

de imagen mediante ultrasonografía. La mayoría de los estudios la refieren en relación con la obesidad, mediante ecografía hepática o elevación de las cifras de ALT, ya que más del 85% de los pacientes con NAFLD son obesos.<sup>50,54</sup> Aunque como hemos dicho, en el estudio de Tominaga y cols. la tasa de sospecha de NAFLD evaluada por ecografía fue de un 2.6%, esta tasa aumenta en otras series hasta un 24% y 53% en niños japoneses e italianos obesos, respectivamente.<sup>93,97</sup> La ecografía sugerente de esteatosis tuvo correlación con el índice de masa corporal. En un estudio realizado en nuestro medio la prevalencia se encontró en el 18% de los niños obesos, detectados por ecografía<sup>77</sup>. En todas las series pediátricas publicadas, el NAFLD/NASH es más frecuente en varones que en mujeres, con una edad media al diagnóstico entre 11-13 años de edad.<sup>50</sup> A pesar de esto es importante saber que tanto los niveles elevados de ALT como la ecografía hepática, infraestiman la prevalencia de NAFLD<sup>54</sup> (Tabla 17).

La prevalencia estimada del NAFLD varía influenciada por las características de la población, especialmente por los diferentes hábitos de vida, edad, sexo y etnia; y por el método diagnóstico utilizado.<sup>67</sup>

Autor	Numero muestral	Población	Prevalencia de esteatosis	Método diagnóstico
Kinugasa y cols <sup>92</sup> , 1984	n=299	Población general	12%	ALT
Tominaga y cols <sup>96</sup> , 1995	n=810 (4-12 años)	Población general	2,6% (3,4/1,8)	Ecografía
Franzese y cols <sup>97</sup> , 1997	n=72 (2-15 años)	Obesos	53%	Ecografía
Kawasaki y cols <sup>93</sup> , 1997	n=228 (6-15 años)	Obesos	24%	ALT
Chan y cols <sup>66</sup> , 2004	n= 84 (12 años [9,5 ; 14])	Obesos	77% (48/17)	Ecografía
Peña-Quintana y cols <sup>77</sup> , 2005	n= 104 (4-14 años)	Obesos	18,8% (27,1/10,4)	Ecografía
Schwimmer y cols <sup>62</sup> , 2006	n= 742 (2-19 años)	Población general	9,6%	Biopsia
Quirós-Tejeira y cols <sup>94</sup> , 2007	n=992 (4-19 años)	Normopesos y obesos	24%	ALT
Huang y cols <sup>95</sup> , 2013	n=219 (6-12 años)	Normopesos Sobrepeso Obesos	3% 25% 76%	Ecografía

**Tabla 17. Prevalencia en poblaciones pediátricas en distintas series publicadas.**

A pesar de esta diversidad de métodos diagnósticos utilizados en los diferentes estudios poblacionales, la obesidad es el principal factor de riesgo para el NAFLD pediátrico. De hecho la prevalencia aumenta hasta un 80% en muchos países con alta tasa de obesidad como EEUU, Europa y Japón. El autor Huang y colaboradores, publicaron en 2013 una serie de 219 niños entre 6 y 12 años, en los que se encontró un 3% de NAFLD en los normopesos, 25% en los de sobrepeso y hasta un 76% en los obesos<sup>95</sup>. El NAFLD se ha asociado también fuertemente a rasgos de síndrome metabólico, especialmente a la resistencia insulínica y a la diabetes mellitus tipo 2. Esto hace que se incremente el riesgo de desarrollo de enfermedad cardiovascular en el adulto. Recientemente se ha estudiado en población infantil el grosor de la íntima media de la carótida como marcador de aterosclerosis, objetivándose mayor grosor en los niños obesos con NAFLD que en el grupo control. También se ha citado que entre un 20 y un 80% de niños con NAFLD pueden presentar hipertrigliceridemia y/o hipercolesterolemia. La prevalencia de NAFLD es mayor en pacientes con hiperglucemia, y la RI es más severa en pacientes con NASH que en aquellos con esteatosis simple. En un estudio realizado en 120 niños italianos entre 3 y 18 años con biopsia confirmatoria de NAFLD o NASH, niveles bajos de HDL se encontraron en un 45% de la población e hipertrigliceridemia en un 63%.

La edad es otro factor importante. El NAFLD puede ocurrir en niños muy pequeños aunque es más prevalente en adolescentes. Algunos de los factores que pueden explicar esto son las hormonas sexuales, la resistencia insulina en la pubertad, la alimentación no saludable y la vida sedentaria.<sup>67</sup> Los cambios hormonales que se dan en el periodo de pubertad puede llevar a la acumulación de grasa hepática. Potau y colaboradores demostraron un incremento en los niveles de insulina en la pubertad una vez alcanzado el estadio Tanner 2 y manteniéndose a lo largo de ésta. Moran y colaboradores estudiaron una población de adolescentes entre 11 y 19 años donde también encontraron niveles superiores de insulina en la época de transición entre la niñez y adolescencia, además de un aumento de triglicéridos y disminución de HDL.<sup>67</sup>

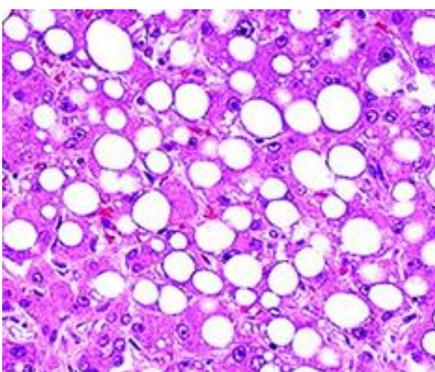
El NAFLD es más común en niños que en niñas con un ratio de 2:1. Esto podría indicar que los estrógenos podrían actuar como protector hepático, o por el contrario los andrógenos podrían agravar la NASH. Los estrógenos, especialmente

el 4-hidroxi-estróna, reduce la peroxidación lipídica de lipoproteínas de baja densidad, del ácido tiobarbitúrico y de productos oxidativos del colesterol. La peroxidación lipídica es uno de los mayores factores de riesgo de la progresión de esteatosis simple a NASH. De esta manera los estrógenos pueden actuar como agentes antiinflamatorios, reduciendo así también el riesgo ateroesclerótico.<sup>67</sup>

La prevalencia también va a verse influenciada por la etnia de la población a estudio. Ésta es mayor en poblaciones pediátricas hispánicas que en las caucásicas. Estas diferencias podrían deberse a la diferencia en la prevalencia en esas poblaciones de RI y al IMC, pero también a diversos factores socioeconómicos (dieta, ejercicio, lugar de residencia). Por otro lado, a pesar de que en la población afro-americana encontramos más factores de riesgo para NAFLD (RI, obesidad, DM2), la prevalencia en estos individuos es menor.<sup>67</sup>

### 2.3. Histología:

Mientras que las alteraciones en los test de laboratorio o los hallazgos radiológicos pueden ser sugestivos de NAFLD, la evaluación histológica continúa siendo el único medio que con exactitud es capaz de evaluar el grado de esteatosis, las distintas



**Figura 26. Esteatosis macrovacuolar.**

lesiones necroinflamatorias y de fibrosis de la NASH, y distinguir la NASH de la esteatosis simple o de la esteatosis con inflamación.

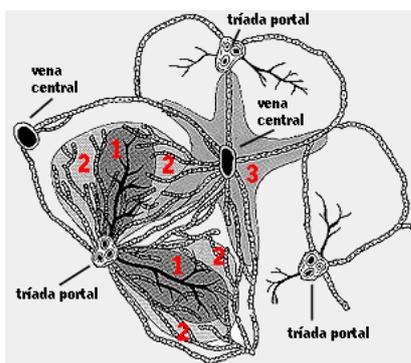
La NAFLD abarca un amplio espectro de hallazgos histológicos asociados a la sobreacumulación de lípidos en el hígado, oscilando desde una esteatosis hepática simple hasta la NASH, caracterizada por una constelación de hallazgos que incluye acumulación de grasa, evidencia de daño

celular hepático, inflamación y varios grados de fibrosis y remodelación de la arquitectura.<sup>57</sup>

El depósito excesivo de TG en el citoplasma hepatocitario puede adoptar una distribución en pequeñas y múltiples gotas que no desplazan el núcleo (esteatosis microvacuolar) o en forma de gotas grandes (tamaño igual o superior al núcleo) que desplazan excéntricamente al núcleo (esteatosis macrovacuolar) (Figura 26). En el NAFLD es típica la esteatosis macrovacuolar. El hallazgo únicamente de esteatosis se define como esteatosis simple. Se gradúa como leve si afecta al 5-33% de hepatocitos, moderada si afecta del 34-66%, o severa si es del 67-100% de los hepatocitos.<sup>40</sup>

Aunque una retención de lípidos en los hepatocitos, sobre todo en forma de TG, es un requisito para el desarrollo de NAFLD y se ha considerado el primer impacto en el desarrollo del NAFLD, una evidencia creciente en estudios experimentales sugiere que la acumulación de lípidos en los hepatocitos, en particular el tipo o calidad de éstos en contraposición a la cantidad de lípidos acumulados, puede jugar un papel importante en el riesgo de daño celular (lipotoxicidad) y su consiguiente progresión.<sup>57</sup>

Los elementos histológicos que conforman la lesión en el NASH son la esteatosis, balonización hepatocitaria, hialina de Mallory, glucógeno nuclear, megamitocondrias, hierro, fibrosis, inflamación portal y fibrosis portal.<sup>40</sup> La lesión histológica en niños difiere de la de adultos en el grado de esteatosis, de inflamación y de fibrosis portal, siendo infrecuente la cirrosis y la degeneración



**Figura 27. Acino hepático.**

balónica de los hepatocitos.<sup>58,68</sup> En adultos, la esteatosis empieza en la zona perivenular (zona acinar 3), mientras que en niños, es frecuente que comience en la zona periportal (zona acinar 1) o bien presentar una distribución azonal (Figura 27). La razón del porqué de estos dos modelos aún no se conoce. El infiltrado inflamatorio (linfocitos, histiocitos o células de Kupffer) suele ser habitualmente de localización portal más que lobular. La balonización del hepatocito en

niños es rara, pero es el rasgo de la NASH que confiere un mayor riesgo de progresión de la enfermedad. En niños, la fibrosis se suele localizar en la zona 1<sup>67</sup> (Tabla 18).

	NIÑOS	ADULTOS
<b>Esteatosis</b>	Marcada	Menos
<b>Inflamación</b>	> Portal	<
<b>Balonización</b>	Rara	Lobular
<b>Fibrosis</b>	>Portal	Frecuente
<b>Cirrosis</b>	Infrecuente	Lobular

**Tabla 18. Diferencias histológicas de NAFLD/NASH entre niños y adultos.**

En 1999, Brunt y cols., propusieron para el NASH un score basado en la valoración semicuantitativa de la esteatosis macrovacuolar, balonización, inflamación portal y lobular, en 3 grados (leve, moderado o grave)<sup>67</sup>. Posteriormente en 2005, "The Pathology Committee of the NASH Clinical Research Network" publica un estudio con 32 biopsias de adultos y 18 de niños, proponiendo y validando un nuevo score de actividad del NAFLD (NAS), tanto para adultos como para niños, que comprende todo el espectro de lesiones del NAFLD e incluye 14 caracteres histológicos, de forma que en los pacientes con NAS superior a 5 se corresponden con el NASH y, si son inferiores o igual a 2 se clasifican como "no NASH". Valores de 3 y 4 son casos borderline.<sup>58-68</sup> Ambos sistemas de scores generan una puntuación para estadiar la fibrosis: estadio 1 (fibrosis perisinusoidal), estadio 2 (fibrosis portal y periportal), estadio 3 (fibrosis en puente) y estadio 4 (cirrosis).

	Tipo 1		Tipo 2			
Degeneración balonzante	+	+	-	-	-	-
Fibrosis perisinusoidal	-	+	+	-	-	-
Esteatosis	+	+	+	+	+	+
Inflamación portal	-	-	-	+	+	-
Fibrosis portal	-	-	-	-	+	+

**Tabla 19. Tipos de NASH. Schwimmer y cols.<sup>69</sup>**

En el mismo año Schwimmer y cols. publican una serie de 100 pacientes pediátricos con NAFLD, diferenciando dos tipos de lesiones histológicas en el NASH: la tipo 1, caracterizada por esteatosis, balonización hepatocitaria y fibrosis perisinusoidal/pericentral, sin alteraciones en el espacio porta (similar al NASH en adultos), y la tipo 2, caracterizada por esteatosis,

inflamación y/o fibrosis portal en ausencia de balonización y fibrosis perisinusoidal (Tabla 19). En un 16% de los niños aparece esteatosis simple, fibrosis avanzada en un 8%, el NASH tipo 1 en el 17% (más frecuente en niños blancos de ambos sexos), el NASH tipo 2 en el 51% (más frecuente en varones, en pacientes de origen asiático, aborígenes norteamericanos e hispanos) y un patrón mixto en un 16%.<sup>58,69</sup>

Desde el desarrollo del sistema de clasificación NAS, se ha visto la dificultad a la hora de clasificar la NASH en la población pediátrica por el diferente modelo histopatológico que presenta. Usando este tipo de score, sólo la mitad de los niños podían ser clasificados de forma clara en uno de los modelos. Debido a esto, en 2012 Alkhoury y cols., publican una serie de 203 niños con biopsia hepática con diagnóstico de NAFLD, con el objetivo de desarrollar un score específico para NAFLD pediátrica que incluya la presencia de inflamación portal. Este score se llamó Pediatric NAFLD Histological Score (PNHS) en el que se valora esteatosis (0-3), inflamación lobular (0-3), balonización (0-2) e inflamación portal (0-2). Se demostró que hay una excelente correlación entre el PNHS score y la presencia de NASH.<sup>67</sup>

La esteatosis simple es el hallazgo más frecuente en niños con NAFLD de poblaciones no seleccionadas. En la serie SCALE de Schwimmer y cols. que se citaba en apartados anteriores, el 77% de los niños con NAFLD tenían esteatosis simple. En el 23% había NASH, siendo en 18% tipo 1, 77% tipo 2 y mixta en 4.5%. Las características principales de NASH fueron la inflamación portal (68%), fibrosis portal (59%), fibrosis perisinusoidal (14%) y degeneración balonizante (18%). Un 9% de los afectados por NASH tenían fibrosis avanzada o cirrosis.<sup>62</sup> Estos datos difieren de los mencionados anteriormente en un estudio del mismo autor publicado un año antes.

Teniendo en cuenta la disparidad en los resultados de los diferentes estudios, son necesarios más estudios para discriminar los factores patogénicos que pueden subyacer de forma diferente entre los que presentan esteatosis, diferentes grados de NASH, diferentes grados de fibrosis y/o cirrosis.<sup>40</sup>

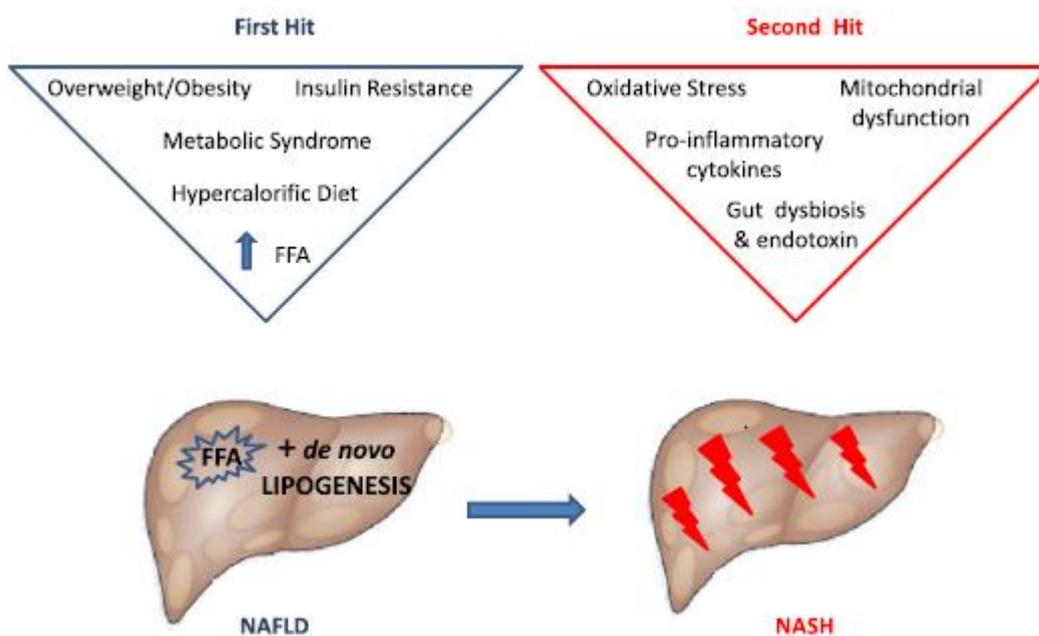
## 2.4. Patogenia:

La hipótesis más aceptada en la actualidad en la patogénesis del NAFLD es la propuesta por CP Day y OF James en 1998, la "hipótesis de los dos impactos". Se basa en la acumulación de grasa ("primer impacto") en el hígado, que predispone a la presencia de un "segundo impacto" que condiciona el daño hepático en forma de inflamación y fibrosis.<sup>58,67</sup>

En el "primer impacto" está representado por la resistencia insulínica periférica, que conduce a la acumulación de grasa en hepatocitos, y a un incremento en la peroxidación lipídica de éstos en la mitocondria y en menor medida en los peroxisomas, o en una resintetización y transporte de nuevo a los adipocitos en forma de VLDL.<sup>50,67</sup> La hiperinsulinemia y RI acompañadas de la obesidad, conducen a la esteatosis hepática aumentando la absorción en el hígado de ácidos grasos libres (AGL), la esterificación de AGL en forma de TG y la disminución en la síntesis de apolipoproteína B-100. En consecuencia, la exportación de AGL y TG disminuye, por lo que la beta-oxidación de AG de cadena larga aumenta.<sup>67</sup> Como hemos recordado en apartados anteriores, los mecanismos responsables de la aparición de RI en la obesidad pueden tener su origen en la liberación de ciertas sustancias por los adipocitos, tanto de factores que promueven la resistencia (AGL, IL-6, proteína C reactiva, TNF-alfa y resistina), como factores que la disminuyen (adiponectina). Con respecto a ésta última, sus niveles plasmáticos se encuentran inversamente relacionados con la aparición de NAFLD en niños obesos. Así, niveles bajos de adiponectina en el hígado se asocian con fenómenos necroinflamatorios severos, que pudieran contribuir al desarrollo de NASH. Parece que los niveles de adiponectina regulan la secreción de sustancias proinflamatorias.<sup>58</sup> De otra parte, los hepatocitos son también capaces de sintetizar AGL cuando hay un exceso de aporte dietético de carbohidratos. En determinadas circunstancias donde esto ocurre, como en la obesidad o la inanición aguda que conlleva un aumento de aporte de AGL para los hepatocitos, en situaciones de aumento de producción de AGL por los hepatocitos como en la nutrición parenteral con exceso de aporte de carbohidratos, en la dieta o en la diabetes, en los trastornos de la beta-oxidación mitocondrial de los ácidos grasos o en las alteraciones de la unión de TG a VLDL, se

produce esteatosis hepática.<sup>50</sup> Por lo tanto este paso inicial consisten en una esteatosis macrovesicular.

El "segundo impacto" viene representado por el estrés oxidativo el cual explica la progresión hacia la fibrosis hepática (Figura 28). Las especies reactivas de oxígeno (ROS), derivadas del aumento de la beta-oxidación mitocondrial y peroximal por el exceso de AGL, pueden inducir daño hepatocelular mediante la inhibición de las enzimas de la cadena respiratoria mitocondrial, la inactivación del gliceraldehido-3-fosfato deshidrogenasa y la inactivación de los canales de sodio de membrana. También, los ROS causan peroxidación lipídica, producen citoquinas e induce



**Figura 28. Teoría de los dos impactos. Tomada de Giorgio y cols.<sup>67</sup>**

ligandos Fas, contribuyendo al daño hepatocelular y a la fibrosis.<sup>67</sup> Otros posibles desencadenantes de la progresión de la enfermedad y fibrogénesis podrían integrar a endotoxinas bacterianas, exceso de citoquinas, otras hormonas y algunos neurotransmisores, así como la alteración del almacén hepático de ATP hepático. Todo esto sumado a la esteatosis inicial, degenera en última instancia en necrosis de hepatocitos e inflamación asociada. Inicialmente se pensaba que la fibrosis venía causada por la activación de las células estrelladas hepáticas por

medio de citoquinas liberadas durante la inflamación y la lesión hepática. Sin embargo se han propuesto otras vías como la de que el factor de crecimiento fibrogénico, CTFG, se halla sobreexpresado en el hígado de pacientes con NASH. Este factor se correlaciona con el grado de fibrosis y su síntesis aumenta en respuesta a la glucosa e insulina. Otros estudios en animales han sugerido la participación de la leptina en la fibrogénesis hepática.<sup>58</sup>

Por lo tanto, el primer impacto consiste en la acumulación intrahepática de AG, estrechamente relacionada con la RI, y que aumenta la susceptibilidad de los hepatocitos para el segundo impacto caracterizado por estrés oxidativo, disfunción mitocondrial, sobreproducción de citoquinas proinflamatorias, y la activación mediada por endotoxinas de respuesta innata inmune. Todo esto explica la progresión del NAFLD hacia NASH.

Se cree que el tejido adiposo visceral juega un importante papel en la patogénesis del NAFLD, debido a su participación en la producción de adipoquinas (TNF alfa, resistina, adiponectina) involucradas en inducir RI e inflamación.<sup>67</sup> La mayoría de los pacientes se asocian a obesidad, con predominio de adiposidad central, hiperinsulinismo, RI e hipertrigliceridemia, componentes todos del síndrome metabólico. De esta forma hoy se considera al NAFLD como la manifestación hepática de este síndrome donde se incluye además diabetes tipo 2 y la hipertensión arterial. Un estudio relaciona la adiposidad central, medida por resonancia magnética, con el riesgo de presentar NAFLD, no correlacionándose con IMC ni con la cantidad de tejido adiposo subcutáneo.<sup>58</sup>

## 2.5. Clínica:<sup>40,58,70</sup>

La experiencia clínica en niños y adolescentes con NAFLD es limitada. La mayoría de los pacientes son identificados al evaluar un estado de sobrepeso-obesidad, sin que padezcan síntomas. Su forma de presentación más frecuente sucede en un paciente del sexo masculino, entre 11 y 13 años de edad, asintomáticos, obesos, suelen ser altos para su edad, con mayor elevación de ALT que de AST (en caso de presentarse), con hipertrigliceridemia y *acantosis nígricans*, con una alta prevalencia en origen hispánico. Algunos niños pueden referir dolor abdominal difuso o en hipocondrio derecho (a veces asociado a litiasis biliar o a un NAFLD avanzado), astenia o malestar impreciso. A la palpación puede haber hepatomegalia, pero es un dato clínico dificultado por el abundante panículo adiposo que presentan. Solamente el 10% de niños con NAFLD no tienen peso excesivo para su edad. Por lo tanto, la clínica del NAFLD es totalmente inespecífica y casi siempre asociada a obesidad y síndrome metabólico, síntomas que son irrelevantes con el NAFLD.

Un signo muy característico en gran parte de ellos es la presencia de *acantosis nígricans*, que se presenta en forma de placas hiperpigmentadas (de marrones a negras) en los pliegues (sobre todo en la nuca) y axilas, aunque pueda afectar a otras zonas. Este rasgo es consecuencia de la hiperinsulinemia, al estimular los receptores de factores de crecimiento, tipo insulina, en queratinocitos y fibroblastos de la piel, lo que induce a hiperplasia de la misma. Sin embargo, no todos los individuos que tienen RI presentan *acantosis nígricans*. En este sentido, influye muchísimo la raza.<sup>40,70</sup>

La adiposidad visceral, la cual está relacionada con la RI, contribuye a la aparición de hígado graso, representando así una mayor influencia que el IMC en predecir la esteatosis hepática. Mediciones indirectas de la adiposidad visceral utilizado en adultos como el ratio cintura/cadera, no es útil en niños. En la población pediátrica, la medida del perímetro de cintura representa un práctico parámetro antropométrico que identifica la grasa visceral y puede predecir el riesgo de RI y síndrome metabólico, y, consecuentemente, el de NAFLD. Existen percentiles

específicos que han sido desarrollados para la población infantil.<sup>44,53</sup> Lin y cols., en su publicación en 2009, muestran esta relación entre la circunferencia de cintura y el NAFLD en la población pediátrica. Observan que por cada 5 centímetros de incremento en la circunferencia de cintura, había un odds ratio de 1.39 para la presencia de esteatosis hepática en ecografía. Este aumento en la circunferencia de la cintura también se relaciona con un incremento en la fibrosis hepática.<sup>71</sup>

Se debe monitorizar la tensión arterial y la detección de posibles apneas obstructivas del sueño, que aumentan el riesgo de inducir NASH, al inducir isquemia hepática y RI.

Los antecedentes familiares de NAFLD son habituales, bien derivados de factores genéticos o ambientales.

Hallazgos de enfermedad hepática crónica como esplenomegalia, borde hepático marcado, eritema palmar o arañas vasculares, sugieren la presencia de enfermedad hepática avanzada con cirrosis.<sup>53,72</sup>

En una serie de 66 niños con NAFLD, publicada en 2009 por Feldstein y cols,<sup>73</sup> encontraron una mayor proporción de varones que de mujeres, y dos tercios presentaban obesidad. En el momento del diagnóstico, el 74.2% presentaban algún síntoma. En el 83.3% encontraron al menos un rasgo del síndrome metabólico mientras que un 28.8% de ellos presentaban un síndrome metabólico completo.

En 2012, Vajro<sup>53</sup> publica un artículo donde hace una revisión acerca de lo publicado hasta el momento sobre NAFLD. Encuentra que la mayoría de los pacientes no presentan síntomas en el momento de la presentación, siendo el síntoma más frecuente el dolor abdominal leve que aparece en un 42-59% de los casos, especialmente en el cuadrante superior derecho. La *acantosis nígricans* la observa en un tercio de los niños con NAFLD diagnosticada por biopsia. La hepatomegalia encuentra que es un signo frecuente detectado hasta en el 50% de los casos.

## 2.6 Diagnóstico:

Como en los adultos, el diagnóstico de NAFLD en niños suele realizarse normalmente tras el hallazgo en analíticas de rutina de niveles elevados de aminotransferasas. En ocasiones también ha sido diagnosticado de forma casual por ultrasonidos y menos frecuentemente por una biopsia realizada por otros motivos. En algunos centros se realiza un screening para el NAFLD en grupos de riesgo. La dificultad en el manejo del NAFLD está en diferenciar aquellos pacientes que tienen NASH o tienen un riesgo elevado de desarrollar NASH, de aquellos con esteatosis simple.<sup>63</sup> Los procedimientos diagnósticos válidos incluyen signos y síntomas clínicos, pruebas de laboratorio y de imagen, y una combinación de parámetros clínicos junto con resultados analíticos.<sup>53</sup>

En los pacientes en los que sospechamos NAFLD o NASH, es útil incluir niveles séricos de AST, ALT, bilirrubina total y directa, GGT, glucosa en ayunas e insulina, y lípidos. Por supuesto, todo ello debe ir acompañado de una cuidadosa anamnesis (en adolescentes es importante descartar consumo de alcohol), así como de un examen físico exhaustivo además de un despistaje en pruebas de laboratorio que excluyan otras causas posibles de daño hepático.<sup>72</sup> Se deben descartar otras etiologías, donde se incluyen causas nutricionales, infecciosas, metabólicas, y tóxico-medicamentosas. En la infancia es fundamental evaluar posibles causas metabólicas donde incluimos, entre otras, la enfermedad de Wilson, los trastornos de la beta-oxidación de los ácidos grasos, la fibrosis quística y el déficit de alfa-1-antitripsina, así como otras causas de hepatopatía crónica como los virus C y B, la hepatitis autoinmune y las tóxico-medicamentosas. En los niños menores de 6 años de edad deben ser excluidos con exactitud los errores innatos del metabolismo.<sup>50</sup> La ecografía es útil para confirmar la esteatosis pero no para descartar NASH o fibrosis.<sup>72</sup> La biopsia sigue siendo el gold estándar para el diagnóstico y la única manera de poder distinguir entre la NASH y esteatosis simple, determinar la severidad del daño hepático y la presencia y extensión de la fibrosis. A pesar de esto, debido a su invasividad, debemos iniciar el estudio con herramientas no invasivas para llegar al diagnóstico de NAFLD.

### 2.6.1. Marcadores analíticos:

El nivel de las cifras de aminotransferasas puede ser normal o estar elevado de forma constante o intermitente. A veces la elevación de éstas es el único hallazgo en estos pacientes.<sup>60</sup> Generalmente vamos a encontrar más elevadas la ALT que la AST.<sup>69</sup> En la mayoría de las ocasiones para el screening de enfermedad hepática se ha utilizado la actividad de la ALT. Los ensayos clínicos pediátricos usan la ALT para excluir a los posibles sujetos con enfermedad hepática. Aunque este uso se ha extendido, los valores umbrales para la detección de enfermedad hepática en el niño son desconocidos y por lo tanto la correcta interpretación de los valores de ALT no está del todo clara. Establecer puntos de corte para NAFLD ha sido tema de debate. Debido a esto, los laboratorios establecen sus propios rangos de normalidad en base a la población local. Sin embargo, para establecer estos rangos de normalidad, los laboratorios no excluyen a los niños con NAFLD de las muestras poblacionales. Por ello, la distribución de los valores de la ALT pueden estar sesgados y el límite alto de la normalidad ser falsamente elevado. De esta manera, los rangos de ALT pueden variar ampliamente entre hospitales, centros de investigación y zonas geográficas. Además los laboratorios suelen utilizar muestras pequeñas. En 2010 se publica el estudio SAFETY por Schwimmer y cols.,<sup>74</sup> los cuales incluyen 6257 niños participantes del National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) entre 1999 y 2006, parte de ellos sanos y otros con hepatitis C, B o NAFLD. El objetivo que se propusieron fue establecer unos nuevos umbrales para los niveles de ALT basados en una población sana y comparar éstos con los de una población infantil con enfermedad hepática crónica. Este estudio establece unos límites altos de la normalidad en  $>25$  UI/L en niños y de  $>22$  UI/L en niñas, mostrando que de esta manera la sensibilidad se veía aumentada de un 0.4 a un 0.8, disminuyendo sólo la especificidad de un 0.9 a un 0.8 para detectar a los pacientes con alteración de la función hepática. En la serie de Burgert y cols.<sup>75</sup> en 2006, en la que se incluían 72 niños obesos con NAFLD, un punto de corte de  $>35$  UI/L tuvo una sensibilidad de 0.48 y especificidad de 0.94 para detectar esteatosis de  $>5\%$  medida mediante RM. Sin embargo, en general, la sensibilidad de este parámetro para el diagnóstico de NAFLD es bajo debido a que muchos de los pacientes presentan niveles normales de ALT en el contexto de esta patología.<sup>53</sup>

En el estudio de Fishbein M y cols.,<sup>76</sup> que presentan una serie de 22 niños diagnosticados mediante resonancia magnética sin biopsia hepática, las cifras elevadas de transaminasas se relacionaban con los casos más severos del NAFLD. En la serie de Peña-Quintana y cols.,<sup>77</sup> sólo el 27.7% de los pacientes con NAFLD presentaban elevación del nivel de transaminasas, aunque existía relación evidente con la presencia del NAFLD. En esta serie el 25% presentaba elevación de GGT y de fosfatasa alcalina (FA), con cifras normales de bilirrubina. En la serie citada anteriormente de Feldstein,<sup>73</sup> en el 88% de los pacientes se encontraba una elevación de la GGT, con niveles normales de bilirrubina, FA, albúmina y protrombina. Un 20% de los casos presentaron títulos elevados de anticuerpos (antinucleares y antimúsculo liso). En una serie de 176 niños (6-17 años), publicados por el grupo Nonalcoholic Steatohepatitis Clinical Research Network (NASH CRN) en 2008,<sup>78</sup> concluyen que las altas concentraciones de ALT, GGT y títulos elevados de anticuerpos antimúsculo liso, fueron factores independientes de la severidad de la NASH. También concluyeron que la elevación de AST, recuento elevado de glóbulos blancos y disminución en la hemoglobina, son factores independientes de fibrosis avanzada.

Hay que tener en cuenta que niveles normales de aminotransferasas no excluyen la presencia de fibrosis ni de cirrosis.<sup>61,67</sup>

### **2.6.2. Rasgos de síndrome metabólico:**

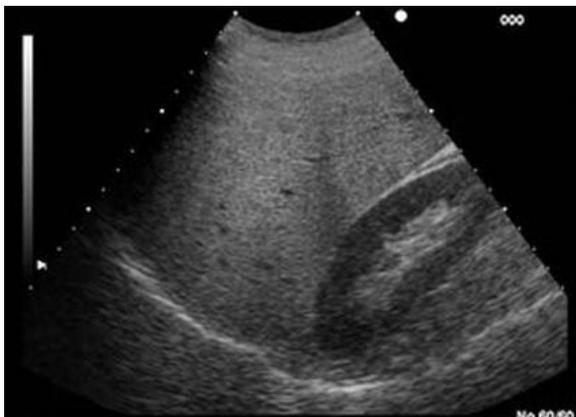
Los niveles elevados de ALT se asocia en adultos con un aumento del riesgo cardiovascular. En un estudio de casos controles publicado por Schwimmer y cols., en niños con diagnóstico de NAFLD biopsiados, encontraron dislipemia, hipertensión, RI y otros componentes del síndrome metabólico.<sup>79</sup> En un estudio japonés de niños obesos con NAFLD se identificó una fuerte correlación entre la hiperinsulinemia y los niveles elevados de ALT. En otro estudio de San Diego, en niños biopsiados con diagnóstico de NAFLD, la hiperinsulinemia en ayunas estaba presente en el 75% de los casos.<sup>61</sup>

En muchas de las series pediátricas publicadas, la elevación de los TG se ha visto asociada a la esteatosis hepática.<sup>61</sup> A veces esta hipertrigliceridemia va acompañada de una disminución en los niveles del colesterol-HDL.<sup>57</sup>

Por lo tanto, el estudio analítico en la sospecha de NAFLD debe ir acompañado de glucosa en ayunas e insulina, TG, colesterol, lipoproteínas, tolerancia oral de glucosa cuando se estime y hemoglobina glicosilada, como screening de un posible síndrome metabólico. Todo esto combinado con una exploración antropométrica y una adecuada anamnesis.

### 2.6.3 Pruebas de imagen:

La ecografía es la técnica más utilizada para el screening debido a su seguridad, amplia disponibilidad, su bajo coste, facilidad de uso y reproductibilidad. La esteatosis aparece como brillo o hiperecogenicidad hepática, de forma difusa y homogénea, en comparación con estructuras adyacentes como el riñón o el bazo.<sup>53</sup>



**Figura 29. Paciente con Esteatosis. Se puede apreciar que el parénquima hepático es más ecogénico que la corteza del riñón derecho.**

Los investigadores han utilizado la ecografía abdominal como una método de screening no invasivo para la detección de NAFLD para la población general.<sup>80</sup> La ecografía puede aportar una buena estimación sobre el grado o la extensión de la esteatosis hepática que está presente, basado en una serie de características ecográficas.<sup>67</sup> El grado de infiltración grasa es valorado visualmente por el grado de

ecogenicidad (Figura 29). Ésta se mide como un incremento progresivo en los ecos del parénquima hepático clasificándolo de 0 a 3 comparado con los bordes de los vasos hepáticos.<sup>53</sup> Sin embargo, solo detecta esteatosis hepática si es mayor del

33% de los hepatocitos.<sup>50</sup> En estudios clínicos en adultos, la ecografía demostró tener entre un 60-94% de sensibilidad y entre un 73-93% de especificidad para el diagnóstico de grasa hepática, pero se vio que la sensibilidad caía cuando había una esteatosis de menos del 30% en la biopsia.<sup>61</sup> En un estudio realizado por Angela Shannon y cols. en 2011, se valora la capacidad de la ecografía para el diagnóstico de esteatosis hepática y su cuantificación. Se realiza biopsia hepática en 208 niños con NAFLD y posteriormente ecografía utilizando el score anteriormente citado de 0-3. Concluye que éste score ecográfico para la esteatosis hepática se correlaciona excelentemente con el grado histológico de esteatosis con un área bajo la curva de 0.87. Por otro lado, este score no se correlacionaba de forma significativa con la actividad inflamatoria ni con la fibrosis, sin embargo sí había una correlación estadísticamente significativa con la clasificación histológica NAS.<sup>81</sup>

En la serie presentada por El-Koofy y cols., que consta de 34 niños con biopsia y ecografía hepática, confirman que la ecografía es ahora la mejor técnica de imagen para la valoración de esteatosis hepática. De los 34 sujetos sometidos a biopsia y ecografía, 15 de ellos presentaban diagnóstico histológico de NASH mientras que el resto no presentaba ninguna patología histológica. De los 15 sujetos con NASH, todos ellos presentaron en la ecografía esteatosis grado 2 ó 3 (Tabla 20). Muestran

Ecogenicidad hepática por ultrasonido	Resultados de biopsia hepática		
	Normal	Esteatosis	NASH
Normal (n=2)	2	0	0
Grado 1 (n=11)	11	0	0
Grado 2 (n=12)	6	6	0
Grado 3 (n=9)	0	2	7
Total (n=34)	19	8	7

**Tabla 20 Hallazgos de la biopsia hepática en los diferentes grados de ecogenicidad hepática en el estudio de El-Koofy y cols.<sup>80</sup>**

que la sensibilidad y especificidad de la ecografía para la detección de NAFLD (esteatosis o NASH) es de 1, aunque el VPN y VPP es muy bajo. Sin embargo, si divide a los sujetos

en dos grupos, ecogenicidad normal y grado1 por una lado, y ecogenicidad grado 2 y 3 por otro, la sensibilidad sigue siendo del 1, la especificidad baja a 0.68, mientras que el VPP sube a 0.71 y el VPN aumenta a 1 con una precisión de 0.82.<sup>80</sup> Este método tiene como limitaciones la dificultad para distinguir el grado de NASH

o fibrosis, así como que es un técnica operador y ecógrafo dependiente, siendo su interpretación por lo tanto subjetiva y no necesariamente reproducible.<sup>54</sup>

Por otro lado la hiperecogenicidad y atenuación de señal puede verse influenciada por variables de confusión. Por ejemplo, en un individuo con sobrepeso, la grasa situada fuera de un hígado sano, puede atenuar el haz de ultrasonido y llevar a un falso positivo diagnóstico de hígado graso. También la coexistencia de fibrosis e inflamación en un mismo hígado enfermo puede afectar a la ecogenicidad. La ecografía no va a valorar el grado de severidad del hígado graso y va a ser inadecuada para la monitorización de la progresión de la enfermedad.<sup>61</sup>

Otros métodos diagnósticos de imagen son la Tomografía Axial Computarizada (TAC) y la Resonancia Nuclear Magnética (RNM). La TAC es una técnica más específica que la ecografía para la detección cuantitativa del hígado graso, pero no es una técnica aceptada en la práctica clínica ya que expone a una alta radiación al paciente. La RNM tiene mayor precisión para la detección de la entidad. Es un método no invasivo, rápido y una técnica inocua ya que no somete al paciente a radiación. No está sujeta a la diferente interpretación interobservador y puede ser más útil que la ecografía para la monitorización y seguimiento en el niño con NAFLD, ya que es capaz de identificar el empeoramiento o la mejoría de la patología.<sup>53</sup> Esta técnica de imagen distingue los componentes grasos de los de agua, permitiendo así calcular la fracción grasa como medida de la concentración de TG hepáticos. Como limitación encontramos que es una técnica costosa y precisa de un experto para su interpretación.<sup>54</sup> Sin embargo, ninguno de estos métodos son tampoco capaces de distinguir entre esteatosis simple y NASH.

La espectroscopia por resonancia magnética (MRS) puede medir la cantidad de agua y grasa de hígado de forma mucho más precisa que la RNM, especialmente en hígados con menos del 10% de grasa.<sup>61</sup>

El Fibroscan<sup>®</sup> usa la elastografía de tránsito hepático para evaluar la fibrosis. Es un método no invasivo, rápido, indoloro y reproducible. Los primeros resultados prometedores se vieron en adultos con hepatitis C. Se correlaciona muy bien con la histología hepática en estudios realizado tanto en adultos como en niños con enfermedad hepática crónica en la que se incluye el NAFLD.<sup>53</sup> El grupo de Alkhoury

y cols., demostró en un estudio en 67 niños con NAFLD que valores por encima de 5kPa en la elastografía podría predecir fibrosis.<sup>67</sup> El grupo de Fitzpatrick y cols., demostró que la elastografía es una buena herramienta para distinguir diferentes grados de fibrosis en pacientes pediátricos.<sup>82</sup> Sin embargo, esta técnica aún no se lleva a cabo de forma rutinaria en la práctica clínica. Tampoco es capaz de detectar cambios en la progresión de la fibrosis o tras una intervención terapéutica. El tamaño de sonda no es apropiado para el uso en niños pequeños.<sup>53</sup>

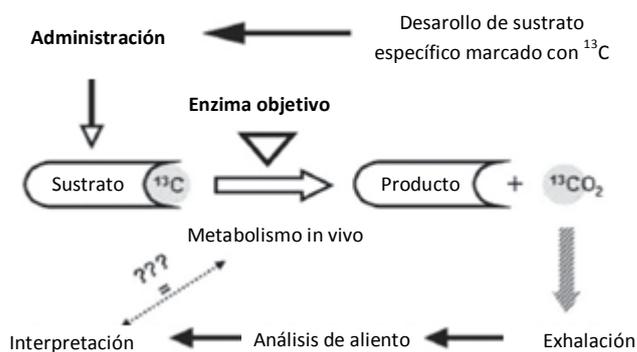
#### **2.6.4 Biopsia hepática:**

El gold standard para distinguir la esteatosis simple de NASH y determinar el grado de fibrosis, es la biopsia hepática. De una parte confirma el diagnóstico, establece la severidad de la esteatosis si la hubiera y la posible presencia de NASH con sus diferentes grados de fibrosis o cirrosis y de otra parte excluiría otras entidades que inducen esteatosis hepática.<sup>50,53</sup> Aún así la biopsia hepática no debe ser propuesta como un procedimiento de screening ya que es una técnica invasiva que puede tener complicaciones tanto en adultos como en niños. Considerando que la muestra de la biopsia hepática sólo representa una muy pequeña parte del total del tejido hepático, los errores muestrales son una limitación obvia, que puede llevar al error diagnóstico y estadios de la enfermedad inexactos. Por otro lado, también supone un alto coste. Otra discusión sería el momento idóneo para la realización de esta técnica. La mayoría de autores rechazan una biopsia de entrada sin haber descartado otras causas de la posible afectación hepática, además de haber iniciado cambios en el estilo de vida. Una práctica estrategia podría ser esperar 6 meses desde que se inicie una intervención de dieta y/o ejercicio. Si no hay respuesta a dicha intervención en ese tiempo marcado en cuanto a marcadores analíticos o en pruebas de imagen, se debería considerar la biopsia hepática. Algunos no contemplan los cambios ecográficos sino solo las alteraciones de transaminasas para determinar seguimiento o realización de biopsia hepática.<sup>56</sup> Otros como Robert y cols.<sup>98</sup> propone como criterios de biopsia en niños con NAFLD, niños menores de 10 años, historia familiar de NAFLD severa, presencia de hepatoesplenomegalia y alteración en resultados analíticos, criterios en nuestro

medio muy agresivos. Aún así los algoritmos propuestos por los diferentes autores son más opiniones o protocolos llevados a cabo en diferentes centros, que algoritmos consensuados, ya que no existen criterios universales para el momento exacto para la realización de una biopsia hepática en un niño, debiendo de ser individualizada en cada caso. Para el diagnóstico diferencial, la biopsia hepática debería de ser la última opción.<sup>53</sup>

### 2.6.5 Test de <sup>13</sup>C-Metacetina:

Como alternativa para medir la capacidad funcional hepática existen otros métodos, dentro de los cuales las pruebas de aliento tienen un papel importante. Las pruebas en aliento se han utilizado desde hace varias décadas en el área de



**Figura 30. Principio general de test de alientos no invasivos que utilizan sustratos marcados con <sup>13</sup>C. Tomada de Lock y cols.<sup>85</sup>**

gastroenterología, tanto en pacientes con patologías agudas como crónicas. Se basan en la ingesta de sustratos marcados y en la medición de metabolitos exhalados. La cantidad del metabolito que aparece en el aire exhalado representa la actividad enzimática del hígado y una disminución del

metabolito sirve para medir el daño hepático. Los test en aliento con carbono 13 implican la ingestión de un sustrato el cual es marcado en uno o más grupos funcionales con carbono 13. Estos grupos funcionales marcados con <sup>13</sup>C son escindidos del resto de la molécula del sustrato por acción de enzimas específicas. Los grupos funcionales finalmente se oxidan a <sup>13</sup>C enriquecido con CO<sub>2</sub> y se excreta en el aliento. En la muestra de aliento obtenida (recogidos mediante bolsas o tubos, o directamente analizados) se realiza el radio <sup>13</sup>C:<sup>12</sup>C y se mide por espectrometría de masa del isótopo. El test de <sup>13</sup>C-Metacetina, aplica este principio

en el cual la metacetina es ingerida y metabolizado por el hígado por el sistema enzimático microsomal, y en aliento se mide su metabolito marcado<sup>83-84</sup> (Figura 30). Este es un test fácil de realizar y presenta como ventajas que no es invasivo, es simple, seguro y preciso para identificar la reserva funcional hepática. El test de la <sup>13</sup>C-Metacetina se usa como valoración no invasiva de la función hepática microsomal. Este test consiste en la valoración cuantitativa del citocromo P450 dependiente de la función hepática, el cual se ve afectado en el daño hepático.<sup>83-84</sup> El <sup>13</sup>C tiene baja toxicidad en dosis pequeñas y no es radiactivo. La dosis para el test es menor que la dosis terapéutica y nunca se han descrito reacciones adversas.<sup>91</sup> La dosis de metacetina utilizada es de 1 mg/Kg a una dosis estándar de 75 mg diluida en agua.<sup>86</sup> La metacetina marcada con <sup>13</sup>C es metabolizada rápidamente por las células sanas hepáticas en el retículo endoplasmático por medio del citocromo P450 (exclusivamente por la isoenzima CYP1A2), en acetaminofeno y <sup>13</sup>CO<sub>2</sub> mediante una demetilación y oxidación. El aumento de <sup>13</sup>CO<sub>2</sub> en las muestras de aire espirado puede ser cuantificado mediante espectrometría. Este test, junto a otros parámetros clínicos y analíticos, resulta ser de ayuda en el diagnóstico y pronóstico de pacientes con enfermedad hepática avanzada.<sup>83,87</sup>

El test de la <sup>13</sup>C-Metacetina ha sido aplicado en diferentes estadios y tipos de enfermedades hepáticas. Los valores se encontraban disminuidos en pacientes con VHC, cirrosis biliar primaria y cirrosis, comparados con los controles sanos, lo que sugería un disminución de la función hepática.<sup>86</sup> Kochel y cols. en 2013 publican una serie de 48 pacientes con cirrosis biliar primaria con biopsia hepática. Encuentra diferencias significativas en los resultados del test de <sup>13</sup>C-Metacetina entre los pacientes sanos y los que presentaban enfermedad avanzada (estadio III-IV de Ludwig). También observó ser un buen método para discriminar aquellos pacientes sin cirrosis de aquellos con cirrosis hepática con un AUC de 0.958 en las valores exhalados a los 40 minutos.<sup>88</sup> Otro estudio del mismo año publicado por el grupo de Fierbinteanu y cols., consta de 64 sujetos con NAFLD biopsiados y 20 controles sanos. El estudio arroja muy buenos resultados. Para distinguir fibrosis significativa presenta un AUC de 0.830 mientras que para la fibrosis grado 3 es de 0.936, obteniendo la máxima precisión a la hora de discriminar un grado 4 de

fibrosis con un AUC de 0.973.<sup>84</sup> Razlan en 2011 recluta a una población de 77 adultos de los cuales 47 presentaban cirrosis, 21 fibrosis y 9 de ellos inflamación crónica. La mayor sensibilidad y VPP lo encuentra a la hora de discriminar los pacientes con cualquier grado de cirrosis con 0.89 en ambas. El AUC para la fibrosis fue de 0.62 mientras que para la cirrosis fue de 0.95.<sup>89</sup>

En niños hay muy poca experiencia en este terreno. El primer estudio que se realiza fue en 2013 por el grupo de Shteyer y cols., en 15 niños, 8 de ellos con atresia biliar y 7 con colestasis neonatal de diferente causa. Los pacientes con atresia biliar presentaban todos fibrosis avanzada, mientras que los otros 7 presentaban fibrosis no significativa o ausente. Encontró unas diferencias entre los dos grupos con un AUC de 0.95, sensibilidad de 0.88 y especificidad de 1.<sup>90</sup>

Este test no es capaz de distinguir fases tempranas de fibrosis ni de determinar la extensión de la inflamación o el grado de fibrosis. Sin embargo, muchos estudios muestran una buena correlación entre esta técnica y la severidad de la cirrosis.<sup>91</sup>

### **3. ÍNDICES DE FIBROSIS HEPÁTICA:**

El NAFLD es la enfermedad hepática crónica más frecuente en niños. El pronóstico de esta enfermedad en la población pediátrica no está claramente definido, sin embargo, hasta lo conocido en la actualidad a través de los estudios, sabemos que hasta el 80% de los pacientes con biopsias de repetición desarrollan algún grado de fibrosis durante el periodo de seguimiento llegando incluso a desarrollar cirrosis con necesidad de trasplante hepático y carcinoma hepatocelular. La fibrosis hepática es la característica histológica más preocupante en pacientes con NAFLD, y la identificación precoz de la fibrosis en niños puede jugar un papel significativo en la prevención del desarrollo en la enfermedad.<sup>99-101</sup>

Actualmente la biopsia hepática es el gold standard para el diagnóstico de la fibrosis. Además de ser capaz de estadiar el grado de fibrosis tiene el beneficio añadido de confirmar la etiología de la enfermedad hepática. Por otro lado, también determina la extensión del daño de la arquitectura hepática asociada a la fibrosis. Sin embargo esta técnica es un procedimiento invasivo, costoso y supone un riesgo por la probabilidad de dolor, sangrado o perforación (1 de cada 1000) y raramente muerte (1 de cada 10000). Por otro lado, la muestra de la biopsia hepática sólo va a representar el 1/50000 del hígado por lo que los errores muestrales son un problema importante, además de las diferencias que se van a dar en la interpretación de las muestras intra e interobservador. Por todo ello no es apropiado, práctico ni ético como screening, especialmente en niños.<sup>101-103</sup> Los niños con fibrosis hepática es muy probable que desarrollen cirrosis en ausencia de un tratamiento efectivo para el NAFLD el cual requiere monitorización estrecha de signos de hipertensión portal y descompensación hepática. Por ello, existe una emergente necesidad de desarrollar métodos no invasivos simples para identificar a pacientes con fibrosis avanzada, siendo esto mucho más relevante en la edad pediátrica ya que se aprecia el riesgo como mayor y menos aceptable que en adultos.<sup>101</sup>

Muchos grupos de trabajo han desarrollado métodos no invasivos que ayuden a predecir el grado de fibrosis hepática, sobre todo en pacientes adultos con NAFLD. Algunos de estos tests utilizan parámetros clínicos y de laboratorio rutinarios, mientras que otros van a utilizar otros parámetros más específicos como son marcadores directos de fibrosis.<sup>99-100</sup> La clave en la patofisiología de la fibrogénesis hepática es el balance entre la deposición y eliminación de matriz extracelular (ECM). El metabolismo de la ECM es un proceso dinámico influenciado por factores que contribuyen a su deposición y otros que median en su degradación. Las células hepáticas estrelladas (HSCs) son la mayor fuente de ECM. Durante el daño hepático, la activación de células HSCs quiescentes a miofibroblastos proliferativos, fibrogénicos y contráctiles, son los eventos dominantes en la fibrogénesis. Las células HSCs pueden ser activadas por citoquinas como TGF- $\beta$ , TNF- $\alpha$ , factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), las cuales son secretadas en respuesta al daño hepático. Por otro lado, otras señales como las de la IL-10 promueven la degradación de la ECM. Una vez activadas, las HSCs secretan citoquinas como

metaloproteinasas, TGF- $\beta$ 1, PDGF, proteína 1 quimiotáctica monocítica (MCP-1), endotelina 1. Algunas de éstas están involucradas directamente en la fibrogénesis (TGF-  $\beta$ 1), otras en quimotaxis (MCP-1) y proliferación de HSCs (PDGF, endotelina-1) y otras en la degradación de la matriz (metaloproteinasas).<sup>104</sup>

La mayoría de los marcadores no invasivos de fibrosis hepática descritos en la literatura fueron desarrollados con el objetivo de discriminar entre fibrosis no significativa (F0-1) y fibrosis significativa ( $\geq$ F2), o de identificar o excluir cirrosis establecida.<sup>104</sup> Algunos de estos métodos incluyen el índice AST/ALT, NAFLD fibrosis score (NFS), el índice AST/plaquetas (APRI) y el FIB4-score. Sin embargo, el grupo de Alkhoury y cols. sugirió en varios estudios que estos índices, utilizados en adultos, no son precisos para predecir fibrosis avanzada en niños.<sup>99,100</sup> Hasta el momento existe un número limitado de estudios sobre marcadores bioquímicos no invasivos dirigidos a la población pediátrica.<sup>105</sup>

Los factores que han sido establecidos por diferentes autores (Dixon, Angulo y Ratziu) como predictores del desarrollo de fibrosis progresiva y cirrosis incluyen obesidad, diabetes tipo 2, edad por encima de los 45 años, relación AST/ALT elevada, hipertensión e hiperlipidemia.

A lo largo de la pasada década, se desarrollaron una serie de métodos no invasivos dirigidos en un principio a la población adulta, agrupados en modelos simples (que usan una combinación de edad, IMC, AST/ALT, y otras variables clínicas) o modelos complejos como el Enhanced Liver Fibrosis (ELF) que utilizan marcadores específicos séricos de fibrosis. Los grados de fibrosis se van a clasificar en un rango que va desde la ausencia de fibrosis (estadio F0) hasta cirrosis (estado F4), considerando el estadio F2-4 clínicamente significativo y estadio F3-4 fibrosis avanzada.<sup>103</sup>

### 3.1. Marcadores directos de fibrogénesis:

- **Ácido hialurónico:**

Es uno de los mejores predictores de fibrosis hepática en adultos. Es un glicosaminoglucano sintetizado por las células productoras de ECM, circulante por el sistema linfático y ampliamente distribuido en el tejido conectivo. Juega un papel importante en la matriz del tejido conectivo y está involucrado en las interacciones entre las células. Tiene una vida media de 5 a 6 minutos en plasma. En el hígado, el ácido hialurónico es aclarado de la circulación uniéndose a moléculas de adhesión CD44 en las células endoteliales sinusoidales, siendo transportadas así al hepatocito. En presencia de fibrosis, las células endoteliales sinusoidales sufren cambios en su estructura, siendo de esta forma menos permeables y por tanto se disminuye el aclaramiento de ácido hialurónico, aumentando sus niveles séricos. La fibrosis por su parte también estimula las células hepáticas mesenquimales, por lo que aumenta la producción de ácido hialurónico.<sup>106</sup> Los niveles de ácido hialurónico reflejan no solo el grado de enfermedad sino el metabolismo de la ECM y la actividad inflamatoria del hígado.<sup>107</sup> Este parámetro ha sido estudiado ampliamente en la hepatitis C y en hígado graso alcohólico, y en los últimos años en pequeñas cohortes de pacientes con NAFLD y hepatitis B. En general los estudios arrojan buenos resultados en la precisión de este parámetro para discriminar fibrosis significativa de la no significativa, con un AUC mínimo de 0.78 en NAFLD a un AUC excelente de 0.98 en hepatitis B. En estudios en hepatitis C para un corte de 110 µg/L encontraban un AUC de 0.92, especificidad de 0.849, para cirrosis. En el mismo estudio, la cirrosis podía ser descartada, con un punto de corte de 50 µg/L, con un excelente VPN y sensibilidad de 1. Otro estudio muestra resultados similares en el cual niveles de ácido hialurónico <60 µg/L excluía cirrosis con un VPN de 0.99. Basado en estos y otros estudios, la mayor utilidad de este parámetro de fibrosis podría estar en descartar cirrosis. En una serie de 79 pacientes con NAFLD fue favorable también para descartar cirrosis con un AUC de 0.92.<sup>103</sup>

- **Laminina:**

Ésta es un glicoproteína que forma parte del tejido de membrana basal conectivo y que promueve adherencia de la celda. Ha sido valorado con un marcador no invasivo principalmente para fibrosis hepática significativa. Su precisión va de un AUC de 0.77 a 0.84 en series con enfermedad hepática crónica de diferente etiología.<sup>103</sup> En un estudio de 2005, realizado por Santos y cols.,<sup>108</sup> los niveles de laminina mostraban buenos resultados particularmente al combinarla con el colágeno tipo IV, con un AUC de 0.87 y un VPP y especificidad de 1.

- **YKL-40:**

Es una glicoproteína perteneciente a la familia de las quitinasas, descrita recientemente. Se expresa en el cartílago e hígado humano. En un primer momento se estudió en pacientes con enfermedad hepática alcohólica. En una cohorte de consumidores, se mostró una especificidad de 0.885 pero una baja sensibilidad de 0.508. Mejores resultados se encontraron en pacientes con hepatitis C con una AUC de 0.81, sensibilidad de 0.78 y especificidad de 0.81.<sup>103</sup>

- **Colágeno tipo IV:**

Es otro parámetro que ha sido investigado como marcador no invasivo de fibrosis hepática. Ha sido estudiado en la hepatitis C y NAFLD con buenos resultados para diferenciar fibrosis significativa, sobre todo en la hepatitis C con AUC de 0.83. Murawaki y cols. demostraron mejores resultados a la hora de detectar cirrosis con un VPP de 0.75 y VPN de 0.92.<sup>103</sup> En una serie de 112 pacientes con NAFLD presentada por Sakugawa y cols. en 2005, compararon el colágeno IV con el ácido hialurónico, mostrando un AUC de 0.817 y 0.797, respectivamente, para fibrosis severa.<sup>109</sup> A pesar de estos mejores resultados para el colágeno tipo IV en comparación con el ácido hialurónico, otros muchos estudios muestran lo contrario, por lo que no hay una ventaja definitiva en el

uso del colágeno IV en lugar de ácido hialurónico, sobre todo en NAFLD donde los datos son muy limitados.

- **Procolágeno III N-péptido terminal (PIIINP):**

Se han realizado estudios sobre este marcador en pacientes con hepatitis C e hígado graso alcohólico pero siempre con peores resultados que el ácido hialurónico e incluso que el colágeno tipo IV. De este modo no se ha considerado el uso de este parámetro como marcador no invasivo de fibrosis hepática.<sup>103</sup>

- **Metaloproteinasa (MMP-2) e inhibidor tisular de la metaloproteinasa 1 (TIMP-1):**

Las metaloproteinasas son enzimas que pueden descomponer colágeno y que se encuentra en los espacio entre las células de los tejidos. Han sido estudiadas como marcadores de fibrosis hepática. En la serie de Boeker y cols. de 78 sujetos con hepatitis C encontraron buenos resultados para la detección de cirrosis sobre todo para el MMP-2 con AUC de 0.92, con una sensibilidad de hasta 0.83 y especificidad de hasta 1.<sup>110</sup>

### **3.2. Marcadores indirectos de fibrosis hepática (Tabla 21):**

#### **3.2.1. Modelos predictivos simples para fibrosis avanzada:<sup>103</sup>**

- **Índice AST/ALT:**

En los pacientes con NAFLD los niveles de ALT están normalmente más elevados que los de AST, sin embargo un índice AST/ALT mayor a 1 es sugestivo de una forma de fibrosis avanzada de la enfermedad. Este método

tiene un buen valor predictivo negativo por lo que puede ser útil para descartar la presencia de fibrosis avanzada. Este índice es a su vez un componente de otros índices.<sup>103</sup> En un estudio reciente de Pathik y cols., donde compara la elastografía de tránsito hepático (TE) con diferentes métodos no invasivos donde se incluye este índice AST/ALT, demuestran, en una serie de 110 pacientes adultos con NAFLD biopsiados, una sensibilidad de 0.8, especificidad de 1, valor predictivo positivo (VPP) de 1 y valor predictivo negativo (VPN) de 0.92, concluyendo ser mejor método que la TE para la misma serie.<sup>111</sup> En un estudio de McPherson publicado en 2010, en una serie de 145 sujetos con NALD biopsiados, muestra unos buenos resultados para este índice con un AUC de 0.83 y un VPN de 0.93 para un punto de corte de 0.8, pudiendo haberse evitado así la biopsia en un 69%.<sup>112</sup> En el estudio posterior del mismo autor en 2012, en una serie de 305 pacientes adultos con NAFLD biopsiados, el índice AST/ALT obtuvo incluso mejor resultado con una buena sensibilidad (0.94) y un alto VPN (0.96) para los sujetos con ALT normal, pudiendo de esta manera evitar mucha de las biopsias.<sup>113</sup> Sin embargo, otros estudios anteriores, como el dirigido por Cornelis Kruger y cols., muestra para la detección de fibrosis avanzada unos valores demasiados bajos en cuanto a VPP y VPN como para ser una herramienta útil.<sup>114</sup> Este índice ha sido también incluido en otros modelos junto a otras variables que veremos más adelante.<sup>103</sup>

- **Índice AST plaquetas (APRI):**

Fue desarrollado originalmente en 2003 por Wai y cols. para uso en pacientes con hepatitis C. En un reciente metaanálisis, se describe un AUC del APRI para fibrosis avanzada y cirrosis en hepatitis C de 0.76 y 0.82 respectivamente. El APRI es un cálculo simple que incluye dos variables de laboratorio, niveles de AST y recuento de plaquetas, y por lo tanto disponible en la práctica clínica diaria. Aunque algunos estudios arrojaban resultados donde el APRI parecía ser útil en otras hepatopatías diferentes a la hepatitis C como el NAFLD (Loeza-del-Castillo en 2008 demuestra que el APRI tiende a incrementarse con el grado de fibrosis en pacientes con NAFLD; Yilmaz y cols. en 2011

concluye que este índice tiene una precisión aceptable para la valoración de fibrosis)<sup>115</sup>, no es hasta 2009 cuando Cales y cols. demostraron en una serie de 235 pacientes con NAFLD en los que utilizó este índice, un AUC de 0.866 para fibrosis significativa, 0.861 para fibrosis severa y un 0.842 para cirrosis.<sup>116</sup> En 2011 Kruger y cols.<sup>114</sup> validan por primera vez este índice en pacientes con NAFLD comparándolo además con otros test y demostrando su utilidad para esta patología. Se incluyeron 111 pacientes con NAFLD confirmada por biopsia. El APRI fue significativamente mayor en el grupo de fibrosis avanzada. El AUC para el APRI fue de 0.85 con un punto de corte de 0.98, con una sensibilidad del 75% y especificidad del 0.86%. Kruger y cols. mostraron que según sus resultados, el APRI es estadísticamente superior que el índice AST/ALT para predecir la fibrosis avanzada, siendo validado por primera vez para el uso en pacientes con NAFLD. Este estudio confirma que el APRI es útil para la detección de fibrosis avanzada en pacientes con NAFLD. Es un método fácil de usar y barato, aunque el VPP de éste es bajo según los resultados de dicho estudio. Posteriormente otros trabajos han arrojado buenos resultados como el de Tapper y cols.<sup>117</sup> con una especificidad para el APRI del 92.8%. Sin embargo en otros estudios se obtienen valores más bajos, donde se reflejan AUC de 0.564 para fibrosis significativa, 0.564 para fibrosis avanzada y 0.786 para predecir cirrosis.<sup>116,118</sup> En el trabajo publicado en 2015 de Pathik, en una serie de 110 pacientes, demuestra una baja sensibilidad, especificidad, VPP y VPN del APRI con respecto a la TE y a otros métodos no invasivos de los que hablaremos posteriormente.<sup>111</sup> Yilmaz y cols.,<sup>115</sup> demuestran que el índice APRI debe de ser utilizado con precaución ya que su sensibilidad en la predicción de la fibrosis puede estar fuertemente influenciada por la etiología de ésta. Otro de los límites de este método que este autor propone es que es incapaz de identificar formas leves de fibrosis hepática. Esto podría deberse al hecho de que la AST y las plaquetas suelen estar alteradas principalmente en estados avanzados de la enfermedad, por lo que va a ser inefectivo en detectar fibrosis de forma precoz.<sup>115,116</sup>

$$\text{APRI} = \frac{(\text{AST}/\text{Nivel superior de la normalidad de AST})}{\text{Plaquetas}} \times 100$$

- **BARD score (IMC, AST/ALT y diabetes):**

Este score combina 3 variables para cada una de las cuales se asigna un valor, cuya suma genera un score de 0 a 4 que predice la fibrosis avanzada. Para un  $IMC \geq 28 = 1$  punto; para un índice  $AST/ALT \geq 0.8 = 2$  puntos; y la presencia de diabetes = 1 punto. Un BARD score de al menos 2 puntos se asocia a un AUC de 0.81 para detectar estadio de fibrosis de 3-4. En otros estudios, se ha asociado con un AUC más bajo entre 0.7-0.77.<sup>103</sup> En el estudio citado anteriormente de McPherson y cols.<sup>112</sup> de 2010, se recoge un AUC para el BARD de sólo 0.77 aunque con un VPN de 0.95. En el estudio del mismo autor en 2012, se recoge un buen resultado para este score tanto para pacientes con ALT normal como para pacientes con ALT elevada, con un AUC de 0.71 y 0.78, sensibilidad del 0.94 y 0.83 y un VPP de 0.93 y 0.94, respectivamente.<sup>113</sup>

- **Índice de Forns:**

Este índice fue desarrollado en 2002 por Forns y cols.<sup>120</sup> en un serie de 476 pacientes con VHC con un 25% de prevalencia de fibrosis significativa. Para ello utilizaron variables fácilmente disponibles con las que construir y validar un score para discriminar pacientes con y sin fibrosis significativa. En esta serie se identificaron como predictores de fibrosis por análisis univariante la mayoría de las variables, siendo predictores independientes la edad, GGT, recuento plaquetario, tiempo de protrombina y colesterol. A partir de estas variables, excepto del tiempo de protrombina que se excluyó ya que no estaba expresado en un ratio internacional, se desarrolló un modelo con la combinación de ellas. Este modelo resultó tener un AUC de 0.86 en el grupo de estimación y un 0.81 en el grupo de validación. Dos valores de corte fueron destacados para identificar la ausencia ( $<4.21$ ) o presencia ( $>6.9$ ) de fibrosis significativa. El valor de  $<4.21$  tiene una S de 0.94 y un VPN de 0.96 para descartar fibrosis significativa. Un valor de  $>6.9$  presenta una E de 0.95 con VPN de 0.8 para la presencia de fibrosis significativa.

$$\text{Índice Forns} = [7,811 - 3,131 \times \ln(\text{plaquetas}) + 0,781 \times \ln(\text{GGT}) + 3,467 \times \ln(\text{edad}) - 0,014 \times \text{colesterol}]$$

- **Nonalcoholic Fatty Liver Disease Fibrosis Score (NFS o PNI):**

Este score fue desarrollado por el autor Angulo<sup>121</sup> construido a partir de una serie de 733 biopsias de NAFLD, que incluye parámetros como edad, hiperglucemia, IMC, plaquetas, niveles de albúmina e índice AST/ALT. El NFS tiene dos puntos de corte: una puntuación menor a -1.455 predice la ausencia de fibrosis, mientras que un score mayor a 0.675 predice la presencia de fibrosis avanzada. Este score ha sido validado en múltiples estudios y en un reciente metaanálisis revelando un AUC de 0.85 con una sensibilidad de 0.90 y una especificidad de 0.97. Las guías de NAFLD refieren que el NFS es una herramienta clínicamente útil para la identificación de fibrosis avanzada en los pacientes con NAFLD. En la página web <http://www.naflscore.com/index.php> está disponible para su cálculo inmediato.<sup>103</sup> En la serie de McPherson de 2010 se muestra un AUC del 0.81 con un VPN de 0.92 y un VPP no tan bueno de 0.79.<sup>112</sup> En la serie posterior de 2012 de este autor, vemos un buen resultado para este índice tanto en el grupo de ALT elevada como en el de ALT normal, con un AUC de 0.8 y 0.85, y un VPN de 0.92 y 0.90, respectivamente.<sup>113</sup> Resultados similares encuentra Kruger y cols. con un AUC de 0.77 y VPN de 0.92 para un punto de corte de -1.31.<sup>114</sup> En un estudio reciente de Pathik y cols. de 2015, se observan resultados espectaculares para este índice. Para un punto de corte de 0.676 se obtiene una sensibilidad, especificidad, VPP y VPN, de 0.82, 1.0, 1.0 y 0.92, respectivamente; y para un corte de -1.455, se obtiene unos resultados de 1.0, 0.69, 0.62 y 1.0, respectivamente. Por lo tanto en esta serie, los pacientes con valor del NFS por debajo de -1.455, podrían evitar las biopsias.<sup>111</sup> En 2007, ya Angulo y cols. habían arrojado valores similares con buenos resultados para el NFS. Para un corte menor a -1.455, se mostró un VPN de 0.88, y para uno mayor a 0.676, un VPN de 0.80. También calcularon el VPP y VPN de ambos

puntos de corte para un rango de prevalencia de fibrosis avanzada de 5% al 50%. El VPN para el corte inferior siempre estuvo por encima de 0.78 llegando hasta un 0.98, y de un 0.75 a un 0.97 para el punto de corte alto. Por otro lado, el VPP para el punto de corte alto tuvo buenos resultados, sobre todo para prevalencia de fibrosis avanzada de más del 10% con valores entre 0.78 y 0.95.<sup>121</sup> La limitación de este score es que muchos pacientes obtienen una puntuación indeterminada (entre 0.675 y -1.455), sin poder ser clasificados en alta probabilidad o baja probabilidad de fibrosis avanzada.

$$\text{NFS} = -1.675 + 0.037 \times \text{age (years)} + 0.094 \times \text{BMI (kg/m}^2\text{)} + 1.13 \times \text{IFG/diabetes (yes=1, no=0)} + 0.99 \times \text{AST/ALT ratio} - 0.013 \times \text{platelets (x } 10^9\text{/l)} - 0.66 \times \text{albumin (g/dl)}.$$

- **Índice FIB4:**

Originalmente este score fue desarrollado para evaluar el grado de la fibrosis hepática en pacientes con hepatitis C. En este score se incluye edad, plaquetas, niveles de ALT y AST. Posteriormente se ha utilizado en pacientes con NAFLD con resultados prometedores. Usando un valor de corte menor a 1.3, el FIB4 tiene un VPN de 0.90-0.95 para descartar fibrosis avanzada.<sup>103,122</sup> El FIB4 comparado con otros métodos no invasivos como el índice AST/ALT, BARD score y el NFS, obtiene el mayor AUC para predecir fibrosis avanzada (0.80-0.86),<sup>103</sup> como ocurre en el estudio de McPherson y cols. de 2010 donde obtienen un AUC de 0.86, mayor a otros índices. Además, obtienen un buen VPN de 0.95, pudiéndose evitar la biopsia en un 62%.<sup>112</sup> En la serie posterior de 2012, obtienen de nuevo buenos resultados, siendo también superior a otros índices, con un AUC de 0.86 para el grupo de niveles de ALT normales, y de 0.85 para el grupo de niveles de ALT elevados. En ambos grupos se obtiene un buen resultado para el VPN de 0.92 y 0.95, respectivamente.<sup>113</sup>

$$\text{FIB4} = (\text{Edad} \times \text{AST} \div [\text{Plaquetas} \times \sqrt{\text{ALT}}])$$

- **Nonalcoholic Steatohepatitis Clinical Research Network Model (NASH CRN):**

Este score incluye niveles de AST, niveles de ALT, índice AST/ALT, factores demográficos, comorbilidades y otros resultados de laboratorio. Se ha descrito para este test un AUC del 0.85 para predecir fibrosis avanzada (F3-4) y un AUC del 0.96 para predecir cirrosis (F4).<sup>113</sup>

### 3.2.2. Modelos predictivos complejos usando marcadores de fibrosis:<sup>103</sup>

- **Enhanced Liver Fibrosis (ELF):**

Este test está basado en la idea de que la fibrosis hepática es un proceso dinámico que produce una elevación de los niveles séricos de marcadores de remodelación de matriz extracelular. Este test incluye 3 biomarcadores de fibrosis (ácido hialurónico, inhibidor tisular de la metaloproteasa 1 y péptido amino-terminal del procolágeno III).<sup>113</sup> El primer autor que utilizó por primera vez este score fue Rosengberg y cols. en 2004.<sup>123</sup> Este grupo quiso combinar un número de marcadores séricos para generar un algoritmo capaz de evaluar la fibrosis a partir de un grado determinado de severidad. En este momento, el score que este grupo originó contenía como parámetros la edad del paciente y tres marcadores séricos implicados en la fibrogénesis que nombramos anteriormente. La serie estudiada fue de 921 sujetos entre 18 y 75 años con enfermedad hepática crónica de diferentes patologías (hígado graso, virales, autoinmune, hemocromatosis, cirrosis biliar primaria, etc.). Vieron que para un umbral de ese score de 0.025, el AUC para diferenciar entre fibrosis F0-1-2-3 vs F4, según la clasificación de Scheuer, era de 0.887 para una sensibilidad de 0.907 y una especificidad de 0.692. Además para un umbral de 0.102, tenía una sensibilidad de 0.9 y un VPN de 0.92; y para un umbral de 0.82 presentaba una especificidad de 0.99 y un VPP de 0.9. Para los pacientes que padecían NAFLD, el AUC fue de 0.87 para un umbral de 0.104; aunque para un umbral en estos pacientes de 0.375, la sensibilidad era de 0.89, la especificidad de 0.96, el PPV de 0.8 y un VPN de 0.98, para detectar un fibrosis en estadio F4. Aún así, tras

este estudio este algoritmo debía ser utilizado con precaución en los pacientes con NAFLD debido a la pequeña muestra que representaba a este grupo en el estudio. Aunque concluían que el ELF podía ser utilizado en estos pacientes para distinguir aquella minoría de pacientes con alto riesgo de fibrosis avanzada de aquella otra mayoría con esteatosis simple. En 2008, Guha y cols.,<sup>124</sup> simplificaron el ELF original de Rosengberg (OELF), eliminando del algoritmo la edad como parámetro y utilizando únicamente los marcadores séricos, y validaron el ELF en NAFLD. La serie consta de 192 sujetos adultos con NAFLD biopsiados. Tanto el OELF como el ELF presentaron resultados similares por lo que utilizaron este último. Éste distinguía excelentemente la fibrosis moderada o significativa (F2-3-4), con un AUC de 0.9. Para un umbral de 0.3576 tuvo una sensibilidad de 0.8, una especificidad de 0.9, un VPP de 0.71 y un VPN de 0.94. Este grupo dio diferentes umbrales para diferentes niveles de sensibilidad, especificidades, VPP y VPN con buenos resultados según se quisiera distinguir entre ausencia de fibrosis y algún grado de fibrosis, entre fibrosis leve y moderada, o entre fibrosis moderada y grave. Los mejores resultados serían para esta última. Por otro lado, también combinaron el ELF con otros parámetros séricos simples mejorando de esta manera los resultados, elevándose el AUC hasta 0.98 con para distinguir una fibrosis severa (F3-4).

$$OELF = -6,38 - (\ln(age) * 0,14) + (\ln(HA) * 0,616) + (\ln(P3NP) * 0,586) + (\ln(TIMP1) * 0,472)$$

$$ELF = -7,412 + (\ln(HA) * 0,681) + (\ln(P3PN) * 0,775) + (\ln(TIMP1) * 0,494)$$

- **FibroTest:**

Éste va a utilizar 5 biomarcadores: haptoglobina,  $\alpha$ 2-macroglobulina, apolipoproteína A1, bilirrubina total y GGT. El grupo de Imbert-Bismut en 2001 fue el que desarrolló este modelo en una serie de 205 pacientes con VHC. Estudió en ellos 11 marcadores séricos de los que finalmente la combinación

de los cinco anteriormente nombrados fue la más significativa. El AUC fue de 0.83 y 0.87 en dos tiempos distintos en la misma serie. Para este último el VPN fue de 1 para un score de entre 0-0.1 para ausencia de  $\geq$ F2, y un VPP de 0.9 para score de entre 0.6-1 para la presencia de  $\geq$ F2.<sup>125</sup> En el estudio de Ratziu y cols. se demostró que este test predecía de forma fiable la fibrosis avanzada con un AUC de 0.88.<sup>126</sup> Sin embargo un estudio reciente con 242 pacientes biopsiados, muestra que el FibroTest es menos preciso que el índice FIB4 para predecir la fibrosis avanzada. Hay que ser prudentes a la hora de interpretar los resultados del FibroTest en pacientes con síndrome de Gilbert, colestasis o inflamación aguda, ya que en estas situaciones se elevan los niveles de bilirrubina y haptoglobina.

<b>Modelos simples</b>	<b>Parámetros utilizados</b>	<b>AUC</b>
Índice AST/ALT	Niveles de AST y ALT	
BARD score	IMC, índice AST/ALT, diabetes	0.70-0.81
NFS	Edad, hiperglucemia, IMC, plaquetas, albúmina, índice AST/ALT	0.85
Índice FIB4	Edad, plaquetas, AST y ALT	0.8-0.86
Índice de Forns	Edad, GGT, plaquetas, colesterol	0.81
NASH CRN	Niveles de AST y ALT, índice AST/ALT, factores demográficos, comorbilidad, otros datos de laboratorio	0.85 para fibrosis avanzada 0.96 para cirrosis
<b>Modelos complejos</b>	<b>Parámetros utilizados</b>	
ELF	Ácido hialurónico, inhibidor tisular de la metaloproteinasa 1, péptido aminoterminal del procolágeno III	0.9
FibroTest	Haptoglobina, $\alpha$ 2-macroglobulina, apolipoproteína A1, bilirrubina total y GGT.	0.88

**Tabla 21. Métodos no invasivos para el diagnóstico de fibrosis hepática en adultos.**

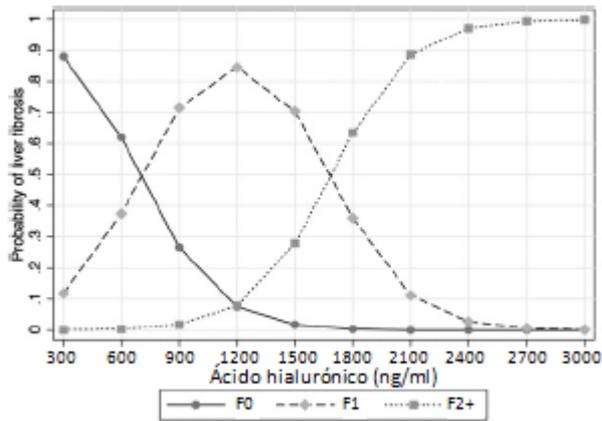
### **3.3. Experiencia de marcadores directos e indirectos de fibrosis hepática en niños:**

Los marcadores no invasivos de fibrosis hepática han sido evaluados mayoritariamente en población adulta con NAFLD. En la población pediátrica sólo existen estudios muy limitados y no validados en su mayor parte. A continuación haremos un repaso por los marcadores o índices que han sido evaluados en niños (Tabla 25a y 25b).

#### **3.3.1. Ácido hialurónico:**

Éste es quizás el marcador mejor estudiado en la enfermedad hepática pediátrica. Los estudios en la población pediátrica que podemos encontrar sobre este marcador, se remonta a la década de los 90. Se ha estudiado en poblaciones con diferentes perfiles etiopatogénicos de la enfermedad hepática crónica. En 1995, Trivedi y cols.,<sup>127</sup> presentan una serie de 24 niños entre 0-5 años con atresia biliar extrahepática. En éstos, los niveles absolutos de ácido hialurónico fueron corregidos por edad mediante la conversión a desviación estándar score (SDS). Un valor de ácido hialurónico SDS de más de 2 puntos tanto antes como después de la intervención quirúrgica, presentaba un VPP de 0.88 y 0.89, VPN de 0.86 y 1, S de 0.95 y 1, y E 0.75 y 0.75, respectivamente, para fallecimiento o trasplante hepático. En la serie de Hartley y cols.<sup>106</sup> presentada en 2006, estudian a 93 niños entre 0 y 19 años con enfermedad hepática crónica sometidos a biopsia. Éstos muestran diferencias significativas ( $p < 0.005$ ) para los niveles de ácido hialurónico entre el grupo de fibrosis no avanzada (F0-2) y fibrosis avanzada (F3-4), con un AUC de 0.69. Destacan dos puntos de corte:  $>50$  ng/ml con una S de 0,65, E de 0,68 y VPN de 0.86; y  $>200$  ng/ml con una E de 0.9 y VPN 0.78. Dados estos buenos resultados para el VPN de ambos puntos de corte, concluyen que se puede detectar con alta precisión a los sujetos que no presentan fibrosis significativa (F0-1).

En 2010, Nobili y cols.,<sup>107</sup> evalúan la asociación entre los niveles de ácido hialurónico y el grado de fibrosis en niños con NAFLD. Para esto recogen a 100 pacientes con una edad media de entre 11-12 años afectados de NAFLD comprobados por biopsia hepática. Al igual que en la serie anterior, éstos encuentran diferencias significativas ( $p < 0.001$ ) entre los niveles de ácido hialurónico de los subgrupos F0



**Figura 31. Probabilidad de fibrosis hepática detectada por los niveles de HA en plasma. Tomada de Nobili y cols.<sup>107</sup>**

vs F1 vs  $\geq F2$ , aumentando a medida que aumenta el grado de fibrosis. El AUC asociada al uso del ácido hialurónico para el diagnóstico de algún grado de fibrosis (F0 vs  $\geq F1$ ) fue de 0.88; y utilizando un punto de corte de  $\geq 1200$  ng/ml, el VPP fue de 0.9 aunque el VPN de 0.53 (Figura 31). El AUC asociado con el uso de ácido hialurónico para el diagnóstico de fibrosis significativa (F0-1 vs  $\geq F2$ ) fue de 0.98; y utilizando un punto de corte de  $\geq 2100$  ng/ml, el VPP fue de 0.4 mientras que en este caso el VPN fue de 0.91. Además, también concluyen que incrementos en los niveles de ácido hialurónico de 300 ng/ml se relacionan con aumento de probabilidad de mayor grado de fibrosis.

Resultados similares, aunque no tan buenos, muestra el grupo de trabajo de Lebensztejn y cols.<sup>128</sup> en una serie de 52 niños entre 4 y 19 años con NAFLD y un grupo control de niños sanos. Éstos evalúan los niveles de ácido hialurónico y encuentran diferencias significativas tanto entre el grupo de los NAFLD con los controles, como entre el grupo sin fibrosis y los que presentaban algún grado de fibrosis. Para un punto de corte de 19.1 ng/ml para detectar algún tipo de fibrosis, encontraron sensibilidad de 0.84 y un VPN de 0.86, con un AUC de 0.672. Si combinaban este marcador con la citoqueratina-18 (CK18) encontraban que mejoraba la precisión diagnóstica con un AUC de 0.73, pudiendo haber evitado así un 67% de las biopsias de los sujetos de la serie. Sin embargo, Fitzpatrick y cols.<sup>129</sup> en 2010, en su serie presentada que consta de 45 niños con NAFLD biopsiados, no

se muestran diferencias significativas para el diagnóstico de fibrosis significativa. Esto puede ser debido a que generalmente en los sujetos estudiados y particularmente en los de esta serie, la función hepática está aún preservada no habiendo de esta forma cambios en el aclaramiento del ácido hialurónico.

### 3.3.2. Índice AST/ALT:

Aunque este índice ha sido muy estudiado en adultos y probado su utilidad en la mayoría de los estudios, en la población infantil no ha sido así. Como hemos dicho anteriormente, el nivel de las cifras de aminotransferasas puede ser normal o estar elevado de forma constante o intermitente. Su elevación no está relacionada con el estadio de la enfermedad, aunque en algunas series pediátricas publicadas con biopsias hepáticas, en NASH los valores de ALT varían de 100 a 200 UI y los de AST entre 60 y 100 UI siendo el ratio ALT/AST (índice Ritis) mayor a 1 (en hepatitis alcohólica es  $<1$ ), con un rango entre 1.5 a 1.7.<sup>50</sup> Sin embargo, en algunos casos podemos encontrar este índice por debajo de 1. En el estudio multicéntrico de Carter-Kent y cols.<sup>55</sup> publicado en 2009, con 108 pacientes con diagnóstico por biopsia de NAFLD, encontramos una media en el ratio ALT/AST de 0.6. En la serie de 66 pacientes de Feldstein y cols.,<sup>73</sup> sólo encontramos un 29% de los niños con un ratio ALT/AST por encima de 1, aunque no determina si son aquellos con fibrosis. Normalmente este ratio aumenta a medida que la enfermedad avanza hacia la cirrosis, perdiendo su valor diagnóstico cuando la enfermedad se encuentra en estadio de cirrosis.<sup>60</sup>

Iacobellis y cols.<sup>130</sup> evalúan en una serie de 69 niños con NAFLD biopsiados, el índice AST/ALT en el grupo de los que no padecen fibrosis y en el grupo de los que padecen algún grado de fibrosis según el NAS score, no encontrando diferencias significativas a pesar de ser mayor la media del índice en el último grupo (0.9 vs 0.7). Similares resultados encuentra el grupo de Yang y cols.<sup>105</sup> en su publicación de 2012, donde no hay diferencias significativas en dicho índice entre el grupo de fibrosis no significativa y significativa, con AUC bajo de 0.53.

### 3.3.3. APRI:

Este índice ha sido utilizado por algunos autores en la última década con el propósito de validarlo en niños. Sin embargo los resultados han sido muy dispares. En 2007, el autor De Lédinghen y cols.<sup>131</sup> propone validar una serie de métodos no

	F1 (n=7)	F2 (n=8)	F3 (n=6)	F4 (n=12)
APRI	0,52	1,10	0,69	1,92

**Tabla 22. Valores medios del APRI para los diferentes grados de fibrosis según METAVIR score en el estudio de De Lédinghen et al.<sup>131</sup>**

invasivos y comparar su eficacia con la del TE, entre los que se encuentra el APRI, en una serie de 115 niños de 2 meses a 20 años, con enfermedad hepática crónica de

diferente etiología a los que se realizó biopsia (Tabla 22). Éstos encuentran resultados aceptables para el APRI con un AUC de 0.73 para predecir cirrosis, aunque comparado con el TE, es menos preciso. En cambio el APRI se correlaciona de forma significativa con bastantes parámetros clínicos y analíticos: edad, plaquetas, albúmina, bilirrubina total, fosfatasa alcalina, GGT y ALT. En otra serie de 36 niños con hepatitis C o B, del autor McGoogan y cols.<sup>132</sup> en 2010, encuentran un AUC para este índice, similar al de Lédinghen, de 0.71 pero en esta ocasión para detectar fibrosis y no cirrosis como el anterior. Por otro lado, en esta publicación dan dos puntos de corte para detectar fibrosis: uno de  $>0.5$  con una E de 0.9 y un VPP de 0.8; y otro de  $>1.5$  con una E de 1 y VPP de 1. Para la detección de cirrosis dan otros dos puntos de corte con resultados similares:  $>0.5$  y  $>1.5$  con E de 0.73 y 0.91, y VPN de 0.92 y 0.91, respectivamente. En el mismo año, Kim y cols.,<sup>133</sup> presentan una serie de 35 niños, esta vez con atresia biliar con biopsia hepática. El APRI aquí muestra una precisión para detectar fibrosis avanzada (F3-4) con un AUC de 0,92. Para un valor de corte de 1.01, se obtiene una S de 0.96, una E de 0.82, una VPP de 0.96 y una VPN de 0.8, para la detección de fibrosis avanzada. A la hora de detectar cirrosis exclusivamente, muestra de la misma manera buenos resultados con un AUC de 0.91. Para un valor de corte de 1.42 muestra una S de 0.92, una E de 0.86, una VPP de 0.86 y una VPN de 0.86.

En 2012, el autor coreano Yang y cols.,<sup>105</sup> proponen aplicar este índice, junto a muchos otros, a la población pediátrica con NAFLD. Lo realizan en una muestra de 77 niños obesos con biopsia hepática con diagnóstico de NAFLD. Sólo el APRI y el FIB4 aparecen como significativos para diferenciar los sujetos con fibrosis no significativa de aquellos con fibrosis significativa. Para el APRI, el AUC es de 0.7.

Otro estudio más reciente del año 2013 de Earl Kim y cols.,<sup>134</sup> en una serie de 23 niños con NAFLD con diagnóstico por TE, obtienen de nuevo buenos resultados para el APRI. Éstos obtienen un AUC de 0.875 con un punto de corte de 0.4669 con una S de 0.94 y un VPP de 0.94, para la detección de algún tipo de fibrosis.

En 2014, el grupo de trabajo de Alkhoury presenta una serie 242 pacientes con NAFLD para la que el APRI obtiene diferencias significativas ( $p < 0.001$ ) entre el grupo de fibrosis no avanzada y el grupo de fibrosis avanzada (Tabla 23). Sin embargo, presenta una precisión baja con un AUC de 0.67. Los valores medios en

Score	Total (n=242)	F 0-2	F 3-4	p-valor
APRI	0,41 (0,3-0,56)	0,40 (0,30-0,55)	0,51 (0,39-0,80)	0,001
Valores expresados en mediana (p25-p75)				

**Tabla 23. Valores de APRI en la serie de Alkhoury y cols.<sup>100</sup>**

ambos grupos están por debajo de los reportados en adultos, 0.5 frente al 1.5 en adultos.<sup>100</sup>

En general, y sobre todo en las series de NAFLD, se obtiene buenos resultados en cuanto a la precisión del APRI en la detección de fibrosis y cirrosis hepática en la población pediátrica, aunque hay pocos estudios y las muestras son pequeñas.

### 3.3.4. FIB4, NFS e índice Forns:

En la literatura hay pocos estudios de estos marcadores en población infantil. En la serie del autor citado anteriormente, Yang y cols.,<sup>105</sup> éstos evalúan varios parámetros clínicos y analíticos, y su capacidad para predecir fibrosis significativa. La serie consta de 77 niños obesos con NAFLD diagnosticada por biopsia, con una edad media de  $12.2 \pm 2.2$  años, en la que 51 presentaban fibrosis no significativa (F0-1) y 26 fibrosis significativa (F2-4). Sacan como resultados que únicamente el APRI y el FIB4 muestran diferencias significativas entre ambos grupos de

pacientes, no siendo así con el NFS ni el índice Forns. La máxima precisión para detectar fibrosis significativa la tiene en esta serie el FIB4 con un AUC de 0.81, muy similar al encontrado en adultos con 0.802 y 0.86. Tanto el índice Forns como el NFS no presentan diferencias significativas entre ambos grupos con un AUC de 0.73 y 0.58, respectivamente.

Score	Total (n=242)	F 0-2	F 3-4	p-valor
FIB4	0,27±0,15	0,26±0,15	0,32±0,14	0,037
Valores expresados en media ± SD				

**Tabla 24. Valores de las medias del índice FIB-4 en el estudio de Alkhouri y cols.<sup>100</sup>**

En un estudio más reciente, el autor Alkhouri realiza un estudio similar en una cohorte de 242 niños con una edad media de 12.4 años, con diagnóstico histológico de NAFLD.<sup>100</sup> También en este caso divide la muestra en dos subgrupos: fibrosis no avanzada y fibrosis avanzada. En ellos va a comparar diferentes índices de los cuales el APRI, como dijimos anteriormente, y el FIB4 presentan diferencias significativas ( $p < 0.001$  y  $p < 0.037$ , respectivamente). Los valores medios del FIB4, al igual que los del APRI, son más bajos que los reportados en las series de adultos (Tabla 24). Por otro lado, el NFS no muestra diferencias significativas.

### 3.3.5. Fibrotest:

En 2007, Lédinghen y cols.,<sup>131</sup> publican un estudio en población pediátrica que consta de una muestra de 115 niños (2 meses de edad a 20 años) con enfermedad hepática crónica de diferente etiología con diagnóstico por biopsia en 33 de ellos. Compara la utilidad de la TE con el Fibrotest, el APRI y la biopsia hepática. Según los resultados encuentran que el Fibrotest se correlaciona de forma significativa con el recuento plaquetario, fosfatasa alcalina, ALT y AST. Sin embargo, encuentran una baja precisión para detectar cirrosis en los pacientes, con un AUC de 0.73, siendo el de la TE de 0.88.

### 3.3.6. ELF:

Este test, recordamos, fue por primera vez descrito y validado en 2004 por el autor Rosengberg<sup>123</sup> en una cohorte mixta de pacientes adultos con enfermedad hepática crónica, siendo posteriormente validado en cohortes de pacientes con NAFLD/NASH por Guha y cols.<sup>124</sup> en 2008 en población adulta. Gracias a los resultados de estos estudios, donde se identifica al ELF como una herramienta útil para la valoración de fibrosis tanto leve, moderada o severa, se plantea la posibilidad de su aplicación en la población pediátrica con NAFLD. Nobili y cols.<sup>135</sup> en 2009, presentan una cohorte de 112 niños de entre 3 y 17 años afectados de NAFLD confirmado por biopsia hepática. La prevalencia de fibrosis significativa en esta cohorte fue de 15%. Este estudio arroja unos resultados excelente en la utilidad de este test para detectar fibrosis en estos niños. Para la detección de cualquier grado de fibrosis ( $\geq F1$ ) encontramos un AUC de 0.92, mientras que para la detección de fibrosis significativa ( $\geq F2$ ) encontramos un AUC de 0.98. Este autor también describe una serie de valores de puntos de corte del ELF, con una alta S, E, VPP y VPN, con los que poder distinguir entre los diferentes grados de fibrosis. Por lo tanto, este test no sólo va a distinguir la presencia o no de fibrosis significativa o la presencia o no de cirrosis hepática, sino que va a lograr distinguir entre F0 vs  $\geq F1$ ; F0-1 vs  $\geq F2$ ; y F0-2 vs  $\geq F3$ . Además, compara la precisión en cuanto a utilizar un solo punto de corte o dos para diferenciar entre los diferentes grados de fibrosis, concluyendo que se clasifican de forma correcta más pacientes dentro de los que se les evitaría la biopsia, utilizando únicamente un punto de corte.

$$\text{ELF} = -7,412 + [(\ln \text{HA} \times 0,681) + (\ln \text{PIIINP} \times 0,775) + (\ln \text{TIMP1} \times 0,494)] + 10$$

HA: Ácido hialurónico; PIIINP: Péptido aminoterminal del procolágeno III; TIMP1: Inhibidor de la metaloproteinasa 1

### 3.3.7. PNFI:

Este índice fue desarrollado por Nobili y cols.<sup>101</sup> Este autor publica en 2009 un estudio cuyo objetivo es evaluar la habilidad de determinados rasgos clínicos y

parámetros de laboratorio para predecir fibrosis hepática en niños con NAFLD utilizando la biopsia hepática como gold estándar. La serie consta de una población pediátrica de 203 niños con hiperecogenicidad difusa hepática en la ecografía con persistencia de niveles elevados de AST o ALT (>40 U/L), excluyendo cualquier otra causa etiológica de la enfermedad. Se les tomaron medidas antropométricas, muestras sanguíneas para valoración de parámetros de laboratorio, se les realizó ecografía y biopsia hepática. Divide a los sujetos en dos subgrupos, los que no presentan fibrosis y aquellos que presentan algún grado de fibrosis. Basándose en la evidencia que hasta en ese momento había publicada en adultos, Nobili evalúa los siguientes predictores potenciales: género, edad, IMC, circunferencia de la cintura, ALT, AST, GGT, albúmina, glucosa, insulina, triglicéridos y colesterol (Modelo 1). También evalúa otros dos modelos en los que incluye índice HOMA (Modelo 2) o ISI (Modelo 3), en lugar de glucosa en ayunas e insulina. A partir de estos modelos desarrolla el PNFI cuya fórmula se indica abajo de estas líneas. En la serie resultan un 69% de los sujetos con fibrosis en la biopsia de algún grado, frente a un 30% que no presenta fibrosis. Encuentra diferencias significativas ( $p < 0.05$ ) entre los dos grupos en los siguientes parámetros: la circunferencia de cintura, GGT, triglicéridos y colesterol. Al evaluar los tres modelos, las variables seleccionadas más frecuentemente en todos los modelos fueron la edad, la circunferencia de cintura y los triglicéridos. La edad y la circunferencia de cintura estaban fuertemente correlacionadas. Finalmente el PNFI muestra una precisión excelente con un AUC de 0.85. Su valor varía entre 0 y 10. El autor describe diferentes puntos de corte, destacando finalmente 2 de ellos:

- 9: punto de corte utilizado para detectar fibrosis con un VPP de 0.98.
- <3: punto de corte que podría sugerir utilidad para descartar fibrosis hepática con un VPN de 0.75, aunque en esta serie no es óptimo ya que la prevalencia de fibrosis en ésta es de 69%.

No se encuentran diferencias significativas en los valores de ALT, AST, albúmina ni tiempo de protrombina. Por otro lado, la insulina, el índice HOMA e ISI no se asocian con la fibrosis hepática.

Nobili concluye que el PNFI podría ser aplicado con seguridad para la detección de algún grado de fibrosis (punto de corte de 9) pero no para descartar fibrosis.

Sin embargo, un estudio reciente de Corea del Sur citado anteriormente, Yang y cols.,<sup>105</sup> en el que aplica a una población pediátrica con NAFLD diferentes índices, muestra que el PNFI no es adecuado para predecir fibrosis significativa específicamente ( $\geq F2$ ).

$$PNFI = \frac{1}{1+e^{-lp}} \times 10$$

$$lp = -6,539 \times \log_e[\text{age}(\text{years})] + 0,207 \times \text{waist}(\text{cm}) + 1,957 \times \log_e[\text{triglicéridos}(\text{mg/dl})] - 10,074$$

### 3.3.8. NFS pediátrico (PNFS):

Este índice ha sido desarrollado recientemente por el grupo de Alkhouri, publicado en 2014.<sup>100</sup> Este autor presenta una cohorte de 242 niños, ya citada anteriormente, afectos de NAFLD con diagnóstico histológico. Subdivide la cohorte en dos grupos formados por fibrosis no avanzada y fibrosis avanzada. Este grupo de trabajo compara la precisión de diferentes índices y además desarrolla un score de fibrosis pediátrico específico que pueda predecir fibrosis avanzada, el PNFI. En cuanto a los parámetros clínicos y analíticos, la HTA, TG, ALT y AST fueron asociados significativamente con la presencia de fibrosis avanzada ( $p < 0.005$ ). Por otro lado, los sujetos con fibrosis avanzada presentaban mayor grado de esteatosis ( $p < 0.05$ ).

Realizaron un análisis multivariable de regresión logística para construir un modelo de detección de fibrosis avanzada utilizando variables clínicas disponibles. El modelo final propuesto consta de niveles de ALT, fosfatasa alcalina, recuento plaquetario y GGT.

$$z = 1,1 + (0,34 \times \sqrt{ALT}) + (0,002 \times \text{Fosfatasa alcalina}) - (1,1 \times \log(\text{Plaquetas})) - (0,02 \times GGT)$$

Este valor fue posteriormente convertido en una distribución de probabilidad (p) con un valor entre 0 y 100 con la siguiente fórmula:

$$p = \left[ \frac{e^z}{1+e^z} \right] \times 100$$

El AUC para el PFNS fue de 0.74. Los valores entre los dos grupos tuvieron diferencias significativas con un valor medio de  $13.2 \pm 10.1$  en el grupo de F0-2, comparado con  $24.7 \pm 18.7$  en el grupo de fibrosis avanzada.

Éstos destacan dos puntos de corte:

-26%: para predecir fibrosis avanzada con un E de 0.92 y un VPN de 0.88.

-8%: para predecir fibrosis avanzada con una S de 0.97 y VPN de 0.99.

La diferencia de este índice con respecto al PNFI es que, el PNFS, es capaz de diferenciar a niños con fibrosis avanzada. Usando un punto de corte con alta especificidad, los niños que estén por encima de ese valor deberían ser sometidos a una biopsia para confirmar la presencia de biopsia avanzada, minimizando así el número de niños con fibrosis no avanzada que son sometidos a biopsia.

### **3.3.9. Combinación del PNFI y ELF:<sup>99</sup>**

Este estudio dirigido por Alkhouri y publicado en 2011, se basa en la limitación en la utilización del PNFI. Como decíamos, para este índice se propusieron dos puntos de corte,  $\geq 9$  para detectar fibrosis de cualquier grado y  $< 3$  para descartar cualquier grado de fibrosis. La principal limitación de este método es que la mayoría de los pacientes caían entre esos dos valores de corte por lo que la presencia o ausencia de fibrosis no puede ser detectada. En cambio, el ELF tiene una precisión aceptable para diferenciar entre diferentes grados de fibrosis, aunque precisa de parámetros analíticos más caros y no siempre disponibles de forma rápida. Por lo tanto, Alkhouri y cols., proponen combinar estos dos índices

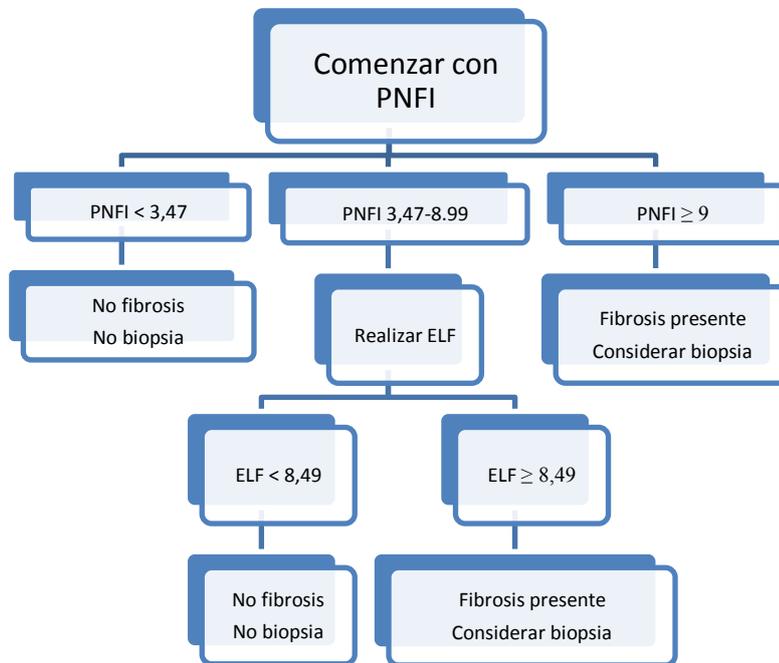
y desarrollar un algoritmo que ayude a seleccionar a los pacientes, evitando biopsias innecesarias, minimizando costes y aumentando la precisión en la detección de fibrosis.

La serie consta de 111 pacientes diagnosticados de NAFLD con persistencia de elevación de transaminasas, hiperecogenicidad hepática por ultrasonido y biopsia confirmatoria de la enfermedad. De dicha cohorte, el 68.5% presentaba algún grado de fibrosis. En este grupo encuentran diferencias significativas ( $p < 0.05$ ) en el aumento de IMC, circunferencia de cintura, bilirrubina total, disminución de HDL, disminución de tolerancia a la glucosa y presencia de diabetes y/o síndrome metabólico.

Cuando evalúan por separado PNFI y ELF, éste último muestra significativamente ( $p = 0.005$ ) mejores resultados a la hora de diferenciar a los pacientes con algún grado de fibrosis de los que no presentan fibrosis, con un AUC de 0.924 frente al 0.761 del PNFI. Al igual que otras publicaciones, en ésta se confirma que el PNFI es peor para clasificar pacientes con fibrosis significativa o pacientes con fibrosis avanzada que el ELF, el cual es un buen predictor para esos casos.

Sin embargo, al combinar ambos índices, la precisión aumenta hasta un AUC de 0.944 para la detección de cualquier grado de fibrosis. El algoritmo propuesto consiste en comenzar utilizando el PNFI. De esta forma, los pacientes que presenten valores  $< 3.47$  quedan clasificados como libres de fibrosis, mientras que los que presenten valores  $> 9$  se clasificarán como sujetos con presencia de fibrosis. A los pacientes que caigan entre ambos valores se les aplicará el ELF, siendo el punto de corte en este caso 8.49. En los sujetos que presenten  $< 8.49$  se descartará fibrosis, mientras que los que presenten  $\geq 8.49$  se incluirán en el grupo de los que presentan algún grado de fibrosis. Aplicando este algoritmo a su serie, Alkhoury encuentra que el 86.4% de los pacientes quedan correctamente clasificados. De los niños clasificados como ausencia de fibrosis aun teniéndola, sólo uno de ellos presentaba fibrosis significativa ( $\geq F2$ ), mientras que el resto presentaba F1. Por lo tanto, concluyen que la combinación del PNFI y ELF es superior a la utilización de cada uno de ellos de forma independiente, para la

detección de pacientes con algún grado de fibrosis. De esta manera se podría evitar un gran número de biopsias innecesarias (Figura 32).



**Figura 32. Algoritmo utilizando PNFI y ELF para predecir la presencia o ausencia de fibrosis hepática en niños con NAFLD según Alkhoury y cols.<sup>99</sup>**

Autor	Cohorte	Índice o parámetros	AUC	Diferencias significativas en el AUC	Punto de corte	Sensibilidad	Especificidad	VPP	VPN	Evalúa
1995, Trivedi <sup>127</sup>	n=24, 0-5a ABEH	Ácido hialurónico			SDS>2	0,95-1	0,75	0,88-0,89	0,86-1	Probabilidad de TH o muerte
2006, Hartley <sup>106</sup>	n=93, 0-19a EHC	Ácido hialurónico	0,69		>50 ng/ml >200ng/ml	0,65	0,68 0,9		0,86 0,78	Descartar≥F2
2004, Lebensztejn		Ácido hialurónico			27 ng/ml	1				Detectar ≥F3
2010, Nobili <sup>107</sup>	n=100, edad <sub>m</sub> 11-12a NAFLD	Ácido hialurónico	0,88 0,98		≥1200ng/ml ≥2100ng/ml			0,9 0,4	0,53 0,91	Detectar≥F1 Detectar≥F2
2011, Lebensztejn <sup>124</sup>	n=52, 4-19a NAFLD y grupo control	Ácido hialurónico Ácido hialurónico + CK18	0,672 0,73		19,1 ng/ml	0,84			0,86	Detectar≥F1
2010, Fitzpatrick <sup>129</sup>	n=45 NAFLD	Ácido hialurónico		No encuentra diferencias significativas						Detectar≥F2
2009, Carter-Kent <sup>55</sup>	n=108 NAFLD	Índice AST/ALT								NAFLD
2009, Feldstein <sup>73</sup>	n=66, edad <sub>m</sub> 13, 9±3,9a NAFLD	Índice AST/ALT								NAFLD
2006, Iacobellis <sup>130</sup>	n=69 NAFLD	Índice AST/ALT		No encuentra diferencias significativas						Detectar≥F2
2007, Lédinghen <sup>131</sup>	n=115, 2m-20a EHC	APRI Fibrotest	0,73 0,73	Diferencias significativas						Detectar cirrosis

VPP: Valor predictivo positivo; VPN: Valor predictivo negativo.

**Tabla 25a. Resultados de los estudios más relevantes sobre métodos no invasivos de fibrosis hepática en población pediátrica.**

Autor	Cohorte	Índice o parámetros	AUC	Diferencias significativas en el AUC	Punto de corte	Sensibilidad	Especificidad	VPP	VPN	Evalúa
2010, McGoogan <sup>132</sup>	n=36 VHB y VHC	APRI	0,71	Diferencias significativas	>0,5 >1,5 >0,5 >1,5		0,9 1 0,73 0,91	0,8 1	0,92 0,91	Detectar≥F1 Detectar≥F1 Det. cirrosis Det. cirrosis
2010, Yong Kim <sup>133</sup>	n=35 Atresia biliar	APRI	0,92 0,91	Diferencias significativas	1,01 1,42	0,96 0,92	0,82 0,86	0,96 0,86	0,8 0,86	Detectar≥F3 Det. cirrosis
2013, Earl Kim <sup>134</sup>	n=23 NAFLD Diagn. por TE	APRI	0,875	Diferencias significativas	0,4669	0,94		0,94		Detectar≥F1
2012, Yang <sup>105</sup>	n=77, edad <sub>m</sub> 12, 2±2,2 NAFLD	APRI FIB4 Forns NFS AST/ALT PNFI	0,7 0,81 0,73 0,58 0,53	Diferencias significativas en APRI y FIB4						Detectar≥F2
2014, Alkhoury <sup>100</sup>	n=242 edad <sub>m</sub> 12, 4a NAFLD	APRI FIB4 NFS AST/ALT PNFS	0,67 0,64 0,6 0,74	P<0,001 P<0,037 No diferenc. No diferenc. Dif. significat.	26% 8%	0,97	0,92	0,99	0,88	Detectar≥F3
2009, Nobili <sup>135</sup>	n=112, 3-17a NAFLD	ELF	0,92 0,98		9,28 10,18 10,51	0,88 0,94 1	0,81 0,93 0,98	0,90 0,70 0,8	0,77 0,99 1	Detectar≥F1 Detectar≥F2 Detectar≥F1 Detectar≥F2 Detectar≥F3
2009, Nobili <sup>101</sup>	n=203 NAFLD	PNFI	0,85		9 >3			0,98	0,75	Detectar≥F1
2011, Alkhoury <sup>99</sup>	n=111 NAFLD	PNFI ELF PNFI+ELF	0,761 0,924 0,944	p 0,005 p 0,005	PNFI <3,47 ó >9 ELF <8,49					Detectar≥F1

VPP: Valor predictivo positivo; VPN: Valor predictivo negativo.

**Tabla 25b. Continuación: Resultados de los estudios más relevantes sobre métodos no invasivos de fibrosis hepática en población pediátrica.**

#### 4. AFECTACIÓN CARDÍACA EN NAFLD:

La enfermedad cardiovascular no congénita debería ser rara en la población pediátrica, sin embargo, cada vez es más prevalente debido al aumento en la obesidad infantil.<sup>136</sup>

La obesidad está relacionada con un incremento de la demanda metabólica debido a la gran masa grasa y magra, con un incremento en el volumen sanguíneo y, por lo tanto, con un aumento en la precarga. Además, las alteraciones vasculares producen rigidez y resistencia incrementando así la postcarga.

Muchos estudios, tanto en población adulta como pediátrica, han referido asociación independiente entre NAFLD y marcadores de aterosclerosis subclínica, además de haber mostrado también asociación con alteraciones cardíacas como alteración de la estructura del ventrículo izquierdo y daño en la función diastólica. Es importante la duración de estas alteraciones, ya que las intervenciones terapéuticas para revertir el proceso son más efectivas al inicio de la enfermedad.

Hasta ahora la información sobre la relación del NAFLD y la disfunción cardíaca tanto en población adulta como en la pediátrica es muy limitada y los datos muy opuestos.<sup>137</sup>

Entre los estudios que hay hasta el momento en población adulta, encontramos el publicado por Golland y cols.,<sup>143</sup> donde muestran un notable daño en la función diastólica y leves alteraciones en la estructura del ventrículo izquierdo (LV) en 38 pacientes con NAFLD (27 diagnosticados por ecografía y 18 por biopsia hepática), en ausencia de diabetes, HTA y obesidad mórbida. Datos similares podemos encontrar en el estudio de Fotbolcu y cols.<sup>144</sup> en 35 adultos no diabéticos, normotensos con NAFLD, en el que sin embargo, no fueron determinados predictores independientes del daño de LV. Recientemente, en una serie publicada por Hallsworth y cols.<sup>145</sup> de 19 adultos con NAFLD a los que se les realizaron RNM para valorar estado cardíaco, demostraron cambios significativos en la estructura cardíaca y evidencias precoces de disfunción diastólica en esos pacientes en comparación con otros 19 controles pareados por edad, género e IMC, en ausencia

de cambios metabólicos cardíacos ni enfermedad cardíaca manifiesta. No hubo correlación entre la presión sanguínea y los parámetros cardíacos. Por otro lado, Krabay y cols.<sup>137</sup> encontraron evidencias de pacientes con NAFLD diagnosticada por biopsia con disfunción miocárdica subclínica, pero sin embargo, no había diferencias significativas entre los diferentes grados de NAFLD (esteatosis simple, borderline NASH y NASH). Por el contrario, Rijzewijk y cols.<sup>146</sup> encontraron en 61 sujetos varones diabéticos que comparando 29 de ellos con bajo contenido intrahepático graso por RNM con 32 pacientes con alto contenido intrahepático graso por RNM, éstos últimos tenían disminución en la perfusión miocárdica, disminución en la captación de glucosa y aumento energético en el metabolismo del fosfato. Sin embargo, en cuanto a morfología y función de LV no había diferencias.

En cuanto a lo publicado en población pediátrica, la información de relación entre el NAFLD y la función y estructura cardíaca es muy escasa. Diferentes estudios en series de población infantil con tamaños muestrales entre 10 y 233 sujetos, refieren dimensiones en aurícula y ventrículo izquierdos significativamente más grandes en niños con obesidad en comparación a los niños sanos. Muchos estudios también indican aumento de la masa de LV en niños obesos en comparación con niños normopesos, siendo esto detectado incluso en edades tempranas como los 2 años.<sup>136</sup> En la serie de Kibar y cols.,<sup>138</sup> con una muestra de 30 niños con sobrepeso, 30 niños obesos y 5 niños sanos, se demuestra un aumento en la masa de LV, en la pared posterior del LV y, en el volumen y diámetro en la diástole de LV, en los niños con sobrepeso y obesidad. Otro artículo publicado en 2015 del mismo autor refleja los mismos resultados.<sup>139</sup> El aumento de la grasa epicárdica también ha sido demostrada en niños obesos, siendo también asociado positivamente a la masa de LV. Además, se ha relacionado de forma positiva el tamaño cardíaco con el IMC, RI y ratio cintura/talla en niños obesos.<sup>136</sup>

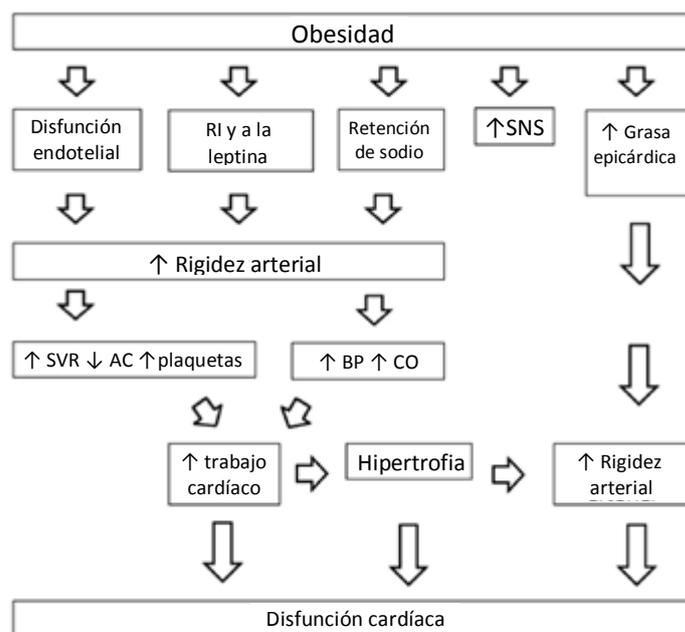
El tejido adiposo epicárdico, depositado alrededor del corazón entre el pericardio y la pared externa del miocardio, se ha propuesto como un predictor de riesgo de enfermedad cardiovascular. La cuantificación del tejido adiposo epicárdico mediante ecografía se ha asociado con el depósito de tejido adiposo visceral. En individuos sanos se ha observado un grado de depósito de tejido adiposo

epicárdico para los que se han establecido valores límite. Sin embargo en un estudio de Abaci y cols., se propone como valor de corte en niños 4.1 mm.<sup>136,140</sup> El aumento en el depósito de grasa epicárdica ha sido descrita en niños obesos en comparación con niños pareados por edad y sexo sanos. También, en la serie de Abaci y cols.,<sup>140</sup> encontramos un aumento significativo en la grasa epicárdica de niños en estado puberal sanos y obesos en comparación con niños prepuberales. En este estudio también se demuestra que valores en el tejido graso epicárdico por encima de 4.1 mm determina RI con un 90% de sensibilidad y un 61% de especificidad. Otros estudios indican una asociación positiva entre el tejido graso epicárdico y el peso, circunferencia de cintura, porcentaje de masa grasa total cuantificada por absorciometría dual de rayos X, depósito de tejido adiposo visceral y subcutáneo cuantificado por RNM y presión sanguínea sistólica.

La alteración en la morfología cardíaca debe de ser un precursor para el daño en la función cardíaca, o alternativamente, la disfunción cardíaca debe de hacer pensar en cambios en los compartimentos cardíacos. Los estudios en población infantil y adolescente han demostrado alteraciones en la función diastólica y sistólica en reposo y durante el ejercicio. Existe una convincente asociación entre la obesidad y estas alteraciones, sobre todo las diastólicas, en la población pediátrica. Actualmente no se conoce cómo progresa este daño en la función cardíaca.<sup>136</sup> En un estudio reciente de Sert y cols.<sup>171</sup>, se encontró en adolescentes con NAFLD un incremento de la masa de LV en comparación con controles normopesos y controles obesos pero sin daño hepático. En la serie de Alp y cols.<sup>182</sup>, que consta de 93 pacientes obesos diagnosticados de NAFLD por ecografía, 307 sujetos sin afectación hepática y 150 controles sanos pareados por edad y género, se muestra el daño diastólico y sistólico subclínico que podría ser detectado en los niños obesos con NAFLD por Doppler. También la disfunción cardíaca se correlacionó con el incremento en el grado de esteatosis hepática.<sup>137</sup>

Recientemente, Singh y cols. midieron la función cardíaca mediante ecografía 2D en 3 grupos de adolescentes pareados por edad, género y estadio Tanner (14 sanos, 15 obesos sin elevación de TG intrahepático y 15 obesos con aumento de más de 5.6% de TG intrahepático). Se observa que el grupo de adolescentes con aumento del contenido de TG intrahepático tuvo mayor daño en la función

diastólica y sistólica que en el grupo de obesos sin contenido de TG intrahepático. La alteración en la función cardíaca sólo fue asociada independientemente con el índice HOMA.<sup>137,141</sup> Sin embargo, es un estudio con un bajo número de sujetos. En un estudio más reciente, Pacífico y cols. mostraron que niños obesos con NAFLD tienen rasgos de disfunción diastólica y sistólica precoz, mediante mediciones ecográficas y Doppler, comparado con los niños obesos sin NAFLD y controles sanos. Cuando el grupo de los sujetos obesos fue dividido según la presencia de NASH, hubo evidencia de que algunas diferencias en cuanto a la función cardíaca eran más notables en el grupo de NASH. Otro hallazgo de este estudio fue que los rasgos ecocardiográficos de la disfunción sistólica y diastólica precoz fue asociada significativamente con el NAFLD independientemente de otras variables metabólicas.<sup>137,142</sup>



**Figura 33. Mecanismos de la disfunción cardíaca en la obesidad en niños. Tomada de Cote y cols.<sup>136</sup>**

Los mecanismos responsables de la disfunción cardíaca en niños obesos son difíciles de establecer en ausencia de datos longitudinales. La cascada de eventos que lleva a la disfunción cardíaca (Figura 33) puede variar en respuesta a factores genéticos y ambientales además de la presencia o no de otras comorbilidades como HTA o dislipidemia. Se ha propuesto que la

duración de la obesidad es el mayor factor que determina la probabilidad de desarrollar disfunción cardíaca. La obesidad en individuos más mayores parece plantear menor riesgo de mortalidad que en sujetos más jóvenes.<sup>136</sup>

## 5. ADIPOSIDAD ABDOMINAL EN NAFLD:

La grasa corporal total (GCT) varía a lo largo de los años en el periodo infantil y adolescente. Durante los 6 primeros meses de vida se produce un aumento en el porcentaje de GCT, con un leve decrecimiento posterior. Tras el primer año de vida y hasta los 6 años, la GCT típicamente disminuye o se mantiene igual. A los 6 años ocurre el llamado "rebote adiposo", mayor en las niñas que en los niños. Se ha documentado un incremento entre los 8 y 13 años de  $2.0 \pm 0.9$  kg por año de la GCT. En el sexo masculino suele tender a disminuir a partir de los 11 años mientras que en las niñas el incremento es constante. El aumento de la GCT va acompañado de un incremento del IMC y de la circunferencia abdominal.<sup>147</sup>

El tejido adiposo es un tejido conectivo libre repleto de adipocitos. Está compuesto por un 80% de grasa además de incluir proteínas, minerales y agua. El total de este tejido se subdivide en subcutáneo y visceral. El tejido visceral va aumentando a lo largo de la infancia entre los 5 y 17 años y posteriormente en la época de adulto. El incremento es independiente de la GCT o del tejido subcutáneo. El aumento es constante hasta la pubertad, momento en el cual parece ser menor en las niñas que en los niños. En cambio, el tejido subcutáneo en la etapa prepuberal aumenta de forma similar tanto en niños como en niñas, mientras que en la etapa puberal el aumento es más marcado en el sexo femenino. Las niñas con mayor maduración sexual tienen mayor GCT que aquellas con menor maduración sexual, siendo al contrario en los varones.<sup>147</sup> El tejido adiposo tiene una función endocrina, produciendo múltiples adipocinas causando inflamación y RI. El tejido adiposo visceral localizado en la región abdominal tiene particularidades relacionadas con el aumento de lipólisis, aumento de liberación de adipocinas, incrementando de esta manera su capacidad aterosclerótica y la RI, pudiendo todo ello conducir hacia un desarrollo de NAFLD.<sup>149</sup> Actualmente, el tipo de distribución de grasa corporal, particularmente la grasa visceral, es considerado el factor más importante de obesidad, enfermedad cardiovascular y síndrome metabólico.<sup>148</sup> Múltiples estudios han mostrado que, no solo el total sino, la distribución del tejido adiposo excesivo parece determinar el desarrollo de comorbilidades y, además, la obesidad

intraabdominal es señalada como más dañina para la salud que el tejido subcutáneo.<sup>149</sup> Para evaluar la distribución de grasa corporal, los indicadores más utilizados incluyen pliegues cutáneos, IMC, circunferencia de cintura y cadera. Pero éstos indicadores no son capaces de distinguir entre la grasa subcutánea y la visceral. La grasa visceral puede ser evaluada mediante la medida de la circunferencia de cintura y IMC, aunque no es un método del todo fiable, o mediante métodos de imagen como el TAC, RM o ultrasonidos. Como bien hemos dicho anteriormente, el TAC requiere una alta exposición a radiación y un alto coste, así como la RM además de ser costosa, su disponibilidad es baja.<sup>148</sup> En cambio, la ecografía ha demostrado ser un método fiable y práctico para cuantificar la masa visceral, tal y como demuestran Mook-Kanamori y cols.<sup>150</sup> Los sujetos con adiposidad grasa visceral parecen tener un riesgo más alto de padecer hígado graso debido a su habilidad para transportar AGL directamente al torrente de vena porta para su conversión en TG en el hígado.<sup>151</sup> Debido a esto, el aumento de la grasa visceral se ha asociado con diferentes patrones metabólicos comparado con otros tipos de tejidos grasos.<sup>152</sup> Por otro lado, las correlaciones entre medidas antropométricas y adiposidad visceral en la población infantil, son pobres.<sup>151</sup> Según los resultados de Yoo y cols.<sup>152</sup> en su trabajo publicado, el IMC presenta una fuerte relación con el tejido subcutáneo, mientras que esta relación es menor, aunque significativa, con el tejido preperitoneal.

Suzuki y cols.<sup>185</sup> desarrollaron el índice de grasa de pared abdominal (AFI) que se obtiene de dividir el grosor de grasa preperitoneal entre el grosor de la grasa subcutánea. Varios autores han demostrado una fuerte correlación en adultos entre el AFI y las medidas de la grasa visceral obtenida mediante TAC.<sup>148</sup>

En un estudio realizado por Mook-Kanamori y cols.,<sup>150</sup> estos comparan la valoración de la grasa preperitoneal y subcutánea, así como el AFI, mediante ultrasonidos y el TAC, en una serie de niños sanos. Muestra que las mediciones de la distribución de la grasa abdominal mediante ecografía estaba altamente correlacionada con la distribución grasa abdominal medida por TAC. De esta manera confirma que la grasa preperitoneal puede ser valorada mediante ecografía como aproximación de la grasa visceral en el niño. De esta misma

manera, el AFI medido por ecografía también mostraba una alta correlación con aquel medido por TAC.

Sakuno y cols.,<sup>148</sup> en una publicación reciente de 2014, presentan una serie de niños obesos con NAFLD, obesos sin NAFLD y controles sanos. Les realizan ecografía de grasa abdominal y compara las medidas obtenidas entre los diferentes grupos, además de evaluar el AFI como parámetro de grasa visceral y NAFLD en niños obesos. La cohorte consta de 22 niños obesos (8 de ellos con NAFLD) y 22 controles sanos, de entre 7 y 14 años. Realiza mediciones ecográficas del grosor subcutáneo, preperitoneal e intraperitoneal, considerando como grasa visceral la suma del plano preperitoneal e intraperitoneal. Todas las mediciones presentan diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de obesos y el grupo de controles. Cuando compara estas mediciones entre el grupo de obesos con NAFLD y obesos sin NAFLD, obtiene resultados similares, siendo el grosor preperitoneal y el AFI donde más diferencia significativas encuentra ( $p < 0.0001$ ). Otros autores han encontrado resultados similares, aunque todos los estudios que validaron el AFI fueron desarrollados en población adulta donde se observa una alta tendencia a la disfunción hepática y esteatosis hepática en la población con  $AFI \geq 1$ , valores que no siempre se repiten en niños.

En un estudio donde se valoraba la grasa visceral y hepática mediante RM, realizado por Fishbein y cols.,<sup>151</sup> muestra que los niveles elevados de ALT se relacionaba de forma significativa con el porcentaje de grasa hepática ( $p < 0.001$ ) y con la grasa visceral ( $p = 0.06$ ). Los sujetos con ALT elevada e hígado graso tenían esteatosis más severa y mayor grasa visceral que aquellos con niveles normales de ALT con hígado graso. Por otro lado, en la serie de Sanches Silveira y cols.,<sup>149</sup> en la que presentan una cohorte de niños obesos con y sin NAFLD diagnosticado por ecografía, éste compara datos ecográficos de medición de grasa subcutánea y visceral. La prevalencia de NAFLD en dicha cohorte fue de 26.4%, similar a las presentadas en otros estudios. Concluye que la grasa visceral pero no la subcutánea, se asocia positivamente al NAFLD ( $p = 0.005$ ). Resultados similares encontramos en el estudio de Dâmaso y cols.<sup>153</sup> de 2008 en la que presentan 181 adolescentes obesos con una prevalencia en dicha cohorte de NAFLD de 45.3% con diagnóstico ecográfico. Sólo la grasa visceral muestra diferencias estadísticamente

significativas entre ambos grupos. Por cada centímetro que aumenta la grasa visceral se asocia a un incremento en el riesgo de desarrollar NAFLD (mayor en niñas que en niños). También encuentran correlación positiva entre la grasa visceral y el grado de esteatosis.







## **II.JUSTIFICACIÓN**

---



La enfermedad denominada como hígado graso no alcohólico o NAFLD (de las siglas en inglés), fue descrita por primera vez en 1980 en pacientes adultos con esteatosis hepática con poco o nulo consumo de alcohol, siendo descrita en niños en 1983.<sup>50,51</sup> El hígado graso no alcohólico (NAFLD) es un espectro de enfermedades las cuales incluyen esteatosis hepática y esteatohepatitis (NASH) que cursa con inflamación, fibrosis o ambos y que puede evolucionar a cirrosis, fallo hepático y carcinoma hepatocelular. La prevalencia de dicha entidad está aumentando dado que la obesidad, la gran epidemia del siglo XXI, es el principal factor de riesgo del NAFLD. En la edad pediátrica la prevalencia oscila entre el 2.6%<sup>96</sup> hasta incluso un 76-77% en algunas series de niños obesos.<sup>66-95</sup> Esta entidad es también altamente prevalente en nuestro medio, siendo ésta de un 18% en la población infantil y adolescente obesa<sup>77</sup>, por lo que es de especial interés su estudio epidemiológico, clínico y evolutivo.

La dificultad en el manejo del NAFLD está en diferenciar aquellos pacientes que tienen NASH/fibrosis o tienen un riesgo elevado de desarrollar NASH/fibrosis, de aquellos con esteatosis simple.<sup>63</sup> La fibrosis hepática es la característica histológica más preocupante en pacientes con NAFLD, y la identificación precoz de la fibrosis en niños puede jugar un papel significativo en la prevención del desarrollo en la enfermedad.<sup>99-101</sup> Los niños con fibrosis hepática es muy probable que desarrollen cirrosis en ausencia de un tratamiento efectivo para el NAFLD. Aunque se han utilizado parámetros analíticos y pruebas de imagen, como la ecografía o el TAC, el gold standar para su diagnóstico continua siendo en la actualidad la biopsia hepática. Dado que éste es un método invasivo que conlleva posibles complicaciones derivadas de la técnica, es muy importante la validación de test no invasivos que obvien dicha prueba, siendo esto mucho más relevante en la edad pediátrica.<sup>101</sup> Los primeros estudios con métodos no invasivos para el diagnóstico de fibrosis hepática fueron realizados en población adulta con NAFLD, utilizando en algunos parámetros clínicos y de laboratorio rutinarios, mientras que en otros se utilizaron otros parámetros más específicos como son marcadores directos de fibrosis.<sup>99-100</sup> Algunos de los métodos no invasivos utilizados en población adulta no eran precisos para predecir fibrosis avanzada en niños.<sup>99-100</sup> En población pediátrica es mucho más limitado el número de estudios dedicados a la búsqueda de estos métodos en pacientes con NAFLD.<sup>105</sup> Según los datos publicados de

distintas series en las que se aplican índices de fibrosis para determinar el grado de ésta, aparecen resultados significativos sobre todo en aquellas series con pacientes en los que la enfermedad está avanzada. Por lo tanto dada la alta prevalencia de dicha patología en nuestro medio sería interesante confirmar si éstos índices serían aplicables a nuestra población, sobre todo en pacientes en estados iniciales de la enfermedad en los que una biopsia no se contempla como diagnóstico por la invasividad de dicha técnica.





## **III. OBJETIVOS**

---



## **1. OBJETIVO PRINCIPAL:**

- Analizar la relación de los diferentes índices de fibrosis hepática con los datos antropométricos, analíticos y ecográficos en nuestra población que pudieran predecir un grado de esteatosis mayor y una probable fibrosis hepática.

## **2. OBJETIVOS SECUNDARIOS:**

- Determinar si existen diferencias en los datos antropométricos, clínicos, analíticos y ecográficos entre los obesos sin hígado graso y los obesos con hígado graso.
- Identificar qué índices de fibrosis hepática nos determina mejor en nuestra población la probabilidad de padecer un NAFLD más avanzado y de una fibrosis hepática.
- Valorar si el estado puberal interfiere en los valores de los índices de fibrosis hepática.
- Especificar si existe alguna diferencia en los resultados del test de la <sup>13</sup>C-Metacetina entre los grupos.







## **IV. PACIENTES Y MÉTODOS**

---



## **1. SUJETOS A ESTUDIO:**

### **1.1. Población a estudio:**

La población total estudiada fue de 242 niños de edades comprendidas entre 5 y 14 años, 103 con obesidad y 136 sanos reclutados entre Octubre de 2010 y Febrero de 2015.

La muestra de casos se obtuvo en la Unidad de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica del Servicio de Pediatría del Complejo Hospitalario Universitario Insular Materno-Infantil de Canarias (Las Palmas), y los controles de las consultas de Atención Primaria de los Centros de Salud de Arucas, Canalejas y Carrizal (en las isla de Gran Canaria) y de la Unidad de Endocrinología Pediátrica del Hospital Reina Sofía de Córdoba.

Los criterios de inclusión para el grupo de casos fueron:

- Edad entre 5 y 14 años.
- IMC mayor al p97 según las curvas percentiladas de Hernández y cols. 1988.<sup>29</sup>
- Ausencia de causa de enfermedad de base (asma, diabetes, hipertensión arterial, celiacía.)
- Ausencia de obesidad secundaria a enfermedad endocrinológica o sindrómica.
- Ausencia de causa de hepatopatía crónica infecciosa, autoinmune o consumo de alcohol y/o fármacos hepatotóxicos.
- Firma de consentimiento informado para participar en el estudio.

Los criterios de exclusión para el grupo de casos fueron :

- Edades por debajo de los 5 años o por encima de los 14 años.
- IMC menor al p97 según las curvas percentiladas de Hernández y cols. 1988.<sup>29</sup>
- Presencia de enfermedad crónica de base (asma, diabetes, hipertensión, celiacía).

- Pacientes con obesidad secundaria a cualquier enfermedad endocrinológica o sindrómica. Se determinaron cortisol, cortisoluria y función tiroidea.
- Pacientes con hepatopatías crónicas y la ingesta de fármacos hepatotóxicos o consumo de alcohol. Para ello se determinaron los niveles de cobre, ceruloplasmina, alfa-1-antitripsina, autoinmunidad y serología de hepatitis viral para descartar las causas conocidas de hepatopatía crónica.

Los criterios de inclusión para el grupo control fueron:

- Edad entre 5 y 14 años.
- IMC menor al p97 según las curvas percentiladas de Hernández y cols. 1988.<sup>29</sup>
- Ausencia de causa de enfermedad de base (asma, diabetes, hipertensión arterial, celiaquía, hepatopatía crónica infecciosa, autoinmune o consumo de alcohol y/o fármacos hepatotóxicos).
- Firma de consentimiento informado para participar en el estudio.

## **1.2. Diseño y procedimiento de estudio:**

Se trata de un estudio transversal de casos-contrroles.

Para el grupo de casos se seleccionaron un total de 103 niños obesos. Este grupo a su vez se dividió en dos subgrupos: niños obesos con NAFLD diagnosticado por ecografía y subgrupo de niños obesos sin NAFLD.

Para el grupo control de niños normopeso, se seleccionó una submuestra de 136 niños pareados por sexo y edad con los experimentales.

A los sujetos del grupo de casos se les realizaron medidas antropométricas incluyendo impedancia bioeléctrica, toma de tensión arterial (TA), exploración física completa, maduración ósea, ecografías (hepática, cardíaca y de grasa subcutánea abdominal), analíticas sanguíneas y test de metacetina. En la analítica sanguínea se incluyeron hemograma, coagulación, glucemia basal, insulina basal, colesterol total, colesterol-HDL, colesterol-LDL, triglicéridos, AST, ALT, GGT, hierro, fosfatasa alcalina, proteínas totales, creatinina, urea, ácido úrico, ferritina,

bilirrubina total, ácido hialurónico, TIMP-1, PIIINP. En la encuesta se incluyeron los antecedentes familiares, y especialmente, la posible existencia de obesidad o patología secundaria a ésta. Entre los antecedentes personales se preguntó el peso al nacimiento, el tipo de lactancia y duración, vacunaciones, patologías anteriores o largos periodos en reposo, tratamientos previos y hábitos dietéticos, así como alergia o intolerancia a diversos alimentos y edad de comienzo del sobrepeso. Asimismo, se preguntó sobre la frecuencia y grado de actividad física semanal, actividades de ocio y hábitos de sedentarismo. Igualmente se indagó sobre el estado psicológico del paciente respecto a su situación, fundamentalmente en el grupo de niños obesos. En todos los casos se utilizaron protocolos y encuestas previamente validados en Proyectos internacionales tales como DAPHNE, IDEPHICS y HELENA (Anexo I)

Por otro lado, a todos los pacientes del grupo control se les realizaron medidas antropométricas, toma de TA y exploración física completa. Dentro de este grupo, a 32 pacientes se les realizó ecografías hepática, cardíacas y de adiposidad abdominal, a 40 pacientes se les realizó analíticas sin incluir ácido hialurónico, TIMP-1 ni PIIINP, y a 52 pacientes se les realizó analíticas incluyendo ácido hialurónico, TIMP-1 y PIIINP. El test de la C<sup>13</sup>-Metacetina se realizó en 47 controles.

### **1.3. Comité de ética. Consentimiento informado:**

El presente estudio fue aprobado por el Comité de Ética del Complejo Hospitalario Universitario Insular Materno-Infantil de Canarias tras presentación y defensa de una memoria.

Así mismo, para el consentimiento informado, se informó verbalmente del objetivo de este estudio a los padres y pacientes garantizando la confidencialidad en la recogida de datos y asegurando un correcto uso de los mismos, obteniendo de esta forma la conformidad del paciente y de sus padres o tutores. Posteriormente el paciente y/o sus padres firmaron el consentimiento informado para que pudieran ser incluidos en el estudio (Anexo I).

## 2. MÉTODOS:

### 2.1. Antropometría:

- El peso, expresado en kilogramos con fracciones de 100 gramos, se obtuvo en una balanza calibrada antes de cada medición, Asimed modelo MC-250 Nova Plus, colocando al paciente descalzo y en ropa interior en el centro del plano horizontal de la balanza, en posición erecta y con la vista hacia adelante, sin moverse ni sujetarse a la misma u otro apoyo externo. Se realizaron 3 medidas consecutivas.
- La talla expresada en metros, se obtuvo con el individuo descalzo, en posición erecta, brazos extendidos paralelos al cuerpo, con pies juntos, piernas en extensión y con talones, glúteos y cabeza firmemente apoyada contra un estadiómetro, Asimed modelo MC-250 Nova Plus. La cabeza se alineó de forma que el borde inferior de la órbita estuviera en el mismo plano que la parte inferior del conducto auditivo externo, apoyando la barra del tallímetro sobre el cuero cabelludo (plano de Frankfort). El evaluador coloca las manos debajo de la mandíbula del sujeto con los dedos tomando los procesos mastoideos. Se le pide al sujeto que respire hondo y que mantenga la respiración, y mientras se mantiene la cabeza en el plano de Frankfort, el evaluador aplica una suave tracción hacia arriba a través de los procesos mastoide. Se tomaron 3 medidas consecutivas.
- Se calculó el IMC basándose en los parámetros de peso y talla mediante la fórmula de Quetelet ( $\text{Kg}/\text{m}^2$ ). Se establecieron los percentiles de referencia según las tablas de Hernández de 1988.<sup>29</sup>  
Se cuantificó el grado de obesidad mediante el IMC-Zscore. El punto Z mide la distancia que hay entre el valor de la medición de nuestro paciente y el valor de la media (en los casos de distribución normal coincide con la mediana, es decir con el P50). Se calculó el IMC-Zscore mediante la siguiente fórmula:

$$Z_{\text{IMC}} = \frac{\text{Medida observada} - \text{Mediana de la población de referencia}}{\text{Desviación estándar de la población de referencia}}$$

- El perímetro de la cintura se midió en centímetros mediante una cinta métrica flexible, en la línea media entre los márgenes costales inferiores y las crestas ilíacas (espinas ilíacas anterosuperiores), a la altura del ombligo, con el paciente en ropa interior y en bipedestación.
- El perímetro de la cadera se midió en centímetros mediante una cinta métrica flexible, a la altura de máxima circunferencia de la cadera a la altura de las cabezas femorales, con el paciente en ropa interior y en bipedestación.
- El perímetro braquial se midió en centímetros mediante una cinta métrica flexible, en el brazo no dominante, a la altura del punto medio entre la proyección lateral del proceso acromion de la escápula y el margen inferior del proceso olécranon del cúbito, con el paciente en ropa interior, en bipedestación y el brazo suelto paralelo al cuerpo.
- El perímetro del muslo se midió en centímetros mediante una cinta métrica flexible, 1 cm por debajo del pliegue glúteo, perpendicular al eje longitudinal del muslo. El sujeto se para erecto, con los pies ligeramente separados, y el peso corporal distribuido equilibradamente entre ambos pies.
- Los pliegues fueron evaluados mediante el investigador y dos ayudantes, todos ellos debidamente entrenados para realizar la técnica. Se midieron con el plicómetro calibrado previamente, marca Harpenden Skinfold Caliper, con una graduación y precisión de 0,20 mm, un rango de 0 a 80 mm y una presión de 10 gr/mm<sup>2</sup> constante. Se realizaron con el paciente en ropa interior. Para el pliegue triipital y subescapular se utilizaron las tablas

de referencia de Hernández 1988<sup>29</sup> y para el pliegue bicipital y suprailíaco las de Serra.<sup>44</sup>

- Pliegue bicipital: se tomó, en el brazo no dominante del paciente, con el pulgar e índice izquierdos en el punto medio sobre la línea acromial-radial media, de forma tal que el pliegue corra verticalmente, es decir, paralelo al eje longitudinal del brazo. El sujeto se para con el brazo relajado, la articulación del hombro con una leve rotación externa y el codo extendido. El pliegue se ubica en la parte más anterior del brazo. El plicómetro se coloca de forma perpendicular al eje pliegue, realizando su lectura 4 segundos después de que comience a ejercerse la presión de las ramas del plicómetro sobre el pliegue. Se realizaron 3 mediciones.

- Pliegue tricpital: se toma con el pulgar y el dedo índice izquierdos a la altura del pliegue bicipital pero por la parte posterior del brazo. El pliegue es vertical y paralelo al eje longitudinal del brazo. El sitio marcado debería poder verse de costado, indicando que es el punto más posterior del tríceps, mientras se mantiene la posición anatómica (al nivel de la línea acromial-radial media). Para la medición, el brazo debería estar relajado con la articulación del hombro con una leve rotación externa, y el codo extendido al costado del cuerpo. El plicómetro se coloca de forma perpendicular al eje pliegue, realizando su lectura 4 segundos después de que comience a ejercerse la presión de las ramas del plicómetro sobre el pliegue. Se realizaron 3 mediciones.

- Pliegue subescapular: el sujeto se coloca con los brazos a los costados. El pulgar palpa el ángulo inferior del omóplato para determinar el punto inferior más sobresaliente. El pliegue de 2 cm, se toma con el pulgar e índice izquierdos en el sitio marcado, en una dirección que se desplaza lateralmente y en forma oblicua hacia abajo, a partir de la marca subescapular, en un ángulo (aproximadamente de 45 grados), determinado por las líneas naturales de pliegue de la piel. El plicómetro se coloca de forma perpendicular al eje pliegue, realizando su lectura 4 segundos

después de que comience a ejercerse la presión de las ramas del plicómetro sobre el pliegue. Se realizaron 3 mediciones.

- Pliegue suprailíaco: este pliegue es levantado por compresión en donde la línea imaginaria que va desde la marca ilioespinal al borde axilar anterior se intersecta con la línea que se proyecta, en sentido horizontal, desde el borde superior del hueso ilíaco, a nivel de la marca o punto iliocrestídeo. El pliegue sigue una tendencia de dirección medial, hacia abajo y hacia adentro, en un ángulo de aproximadamente 45 grados. El plicómetro se coloca de forma perpendicular al eje pliegue, realizando su lectura 4 segundos después de que comience a ejercerse la presión de las ramas del plicómetro sobre el pliegue. Se realizaron 3 mediciones.

## **2.2. Exploración física:**

Todos los pacientes fueron explorados en consulta siguiendo un esquema: aspecto general, piel (color, aspecto, anomalías), exploración otorrinofaríngea, auscultación cardiopulmonar, exploración abdominal y anomalías traumatológicas.

## **2.3. Medida de la presión arterial (PA):**

El registro no invasivo de la PA se realizó mediante un monitor oscilométrico Dinamap® modelo 1000. Con una velocidad de deshinchado de 2-3 mm/segundo. El equipo de monitorización consta de:

-Manguitos adecuados a la edad y peso del paciente.

-Módulo portátil que incorpora un compresor de aire y la unidad de almacenamiento de datos en memoria, con autonomía de 48 horas.

En cada caso se utilizó un manguito adecuado al perímetro braquial de cada niño, seleccionando de los tres tamaños suministrados por el fabricante (10x13 cm,

13x24 cm, 24x32 cm), extendiéndolo completamente alrededor del brazo no dominante, cubriéndolo al menos 2/3 de la longitud del brazo. La monitorización se realizó en reposo, en sedestación, con el brazo sobre una superficie firme a la altura del corazón, con el brazo relajado. Si la lectura resultaba errónea, se repetía automáticamente a los 2 minutos. Se realizaron 3 tomas de PA consecutivas.

Los parámetros estudiados en cada caso fueron los valores medidos de PAS, PAD y FC. Se consideraron como lecturas erróneas las que poseían una o más de las siguientes características:

- a) PAS > 220 mmHg o < 70 mmHg
- b) PAD > 140 mmHg o < 40 mmHg
- c) PAD > PAS
- d) Lectura superior al doble de la anterior o la posterior.

#### **2.4. Impedancia bioeléctrica:**

Se realizó con un impedanciómetro, Body Composition Analyzer modelo BC-418 MA de la marca TANITA, con un rango de medición de porcentaje de masa grasa de 1-75% con una precisión de 0,1%. Se colocó al paciente en ropa interior, descalzos con los pies sobre las marcas de la base, erguido, con la mirada al frente, sosteniendo con ambas manos y con los brazos sueltos paralelos al cuerpo, los dos sensores metálicos. Posteriormente el investigador introduce los datos que la máquina va indicando (edad, peso y altura). Se mantuvo en esa posición hasta que la lectura por parte del impedanciómetro estaba finalizada, obteniendo los valores de agua corporal total y masa no grasa.

## 2.5. Pruebas de imagen:

- Radiografía de carpo: se realizó radiografía de mano y muñeca izquierdas para la valoración de la edad ósea. El método que se utilizó para su lectura fue la comparación con el atlas de Greulich y Pyle.
- Ecografía hepática: a todos los pacientes se les realizó una ecografía abdominal, siempre con el mismo observador, con el ecógrafo modelo MyLab 25 gold de Esaote, con un "preset" preestablecido exclusivo para el estudio de NAFLD (se programa un "preset" en niño sano en el cual se deben visualizar todas las estructuras hepáticas desde los planos más superficiales hasta el plano prediafragmático con un "time gain" en posición neutra). Utilizamos siempre este mismo "preset", sin cambiar los parámetros durante la exploración. Se coloca al paciente en la camilla, en decúbito supino y con los brazos a ambos lados del cuerpo. Se utilizó la sonda convexa multifrecuencia 3,5-6 Hz.

Tendremos siempre en cuenta los factores que puedan interferir en la interpretación de las imágenes:

1. El panículo adiposo del tejido subcutáneo (pre-hepático) si es importante, nos puede modificar la interpretación de las imágenes. Cambia por igual la cantidad de la imagen renal, la esplénica y la hepática, motivo por el cual incluimos imágenes espleno-renales del lado izquierdo.

2. Enfermedad renal que cambia la estructura renal dando una más hipoecogénica que interfiere en la comparación hepato-renal, motivo por el cual incluimos una imagen del riñón izquierdo comparado con el bazo.

Utilizamos el término "probabilidad" de esteatosis hepática en lugar de "grado" de esteatosis hepática frecuentemente utilizado en la literatura. La ecografía no debería utilizar una terminología histológica. La concordancia entre la imagen ecográfica y la presencia histológica de esteatosis hepática no es del 100%, por lo cual se trata de una probabilidad más o menos elevada según los criterios ecográficos observados.

En cuanto a los cortes estandarizados que se realizaron, fueron los siguientes:

- Longitudinal lóbulo hepático izquierdo.
- Longitudinal lóbulo hepático derecho con visualización renal a nivel de la línea medio clavicular.
- Longitudinal del hígado para realizar la medición.
- Transversal a nivel de la bifurcación portal.
- Transversal visualización de venas suprahepáticas.
- Abordaje del riñón derecho a nivel de la línea axilar derecho (corte prueba para descartar patología renal)
- Corte longitudinal del bazo con visualización del riñón izquierdo (corte prueba para descartar patología renal).

Se consideró patológico:

- Aumento difuso o parcheado de la ecogenicidad hepática respecto a la renal.
- Atenuación del sonido en zonas posteriores.
- Falta de visualización de estructuras vasculares: bifurcación de la porta y suprahepáticas.
- Falta de visualización del diafragma.

Se clasificó la probabilidad de padecer de esteatosis hepática no alcohólica en leve, moderada o severa según una puntuación de 3 criterios ecográficos según el protocolo elaborado por el grupo de ecografía pediátrica (Stefan Schneider e Inés Osiniri), los cuales son:

- Aumento de la ecogenicidad del hígado respecto a la renal:
  - 0: Normal
  - 1: Puede ser normal o levemente elevada.
  - 2: Claramente aumentada.
  - 3: Muy aumentada.

-La atenuación del sonido en segmentos más posteriores del lóbulo derecho:

0: Normal.

1: Puede ser normal o levemente aumentada pero con visualización de estructuras (vasos y diafragma).

2: Claramente aumentada en la zona más posterior que dificulta a la visualización del diafragma y vasos.

3: Muy aumentada visualizándose apenas el parénquima hepático en la porción más proximal a la sonda, con pérdida de visualización de las estructuras.

-Falta de visualización de estructuras vasculares y diafragmas:

0: Normal.

1: Puede ser normal o levemente disminuida.

2: Claramente disminuida que dificulta la visualización de las paredes de la porta y del diafragma.

3: No se visualizan estructuras: las paredes de la porta y del diafragma.

Interpretación del puntaje:

-Normalidad  $\leq 3$

-Probabilidad de infiltración grasa:

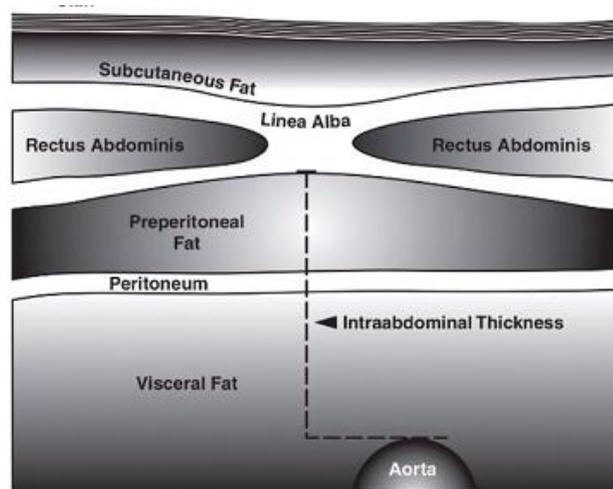
- Baja probabilidad: 0-4
- Mediana probabilidad: 5-6
- Alta probabilidad: 7-9

Se realizó, además otra clasificación según el estudio de El-Koofy.<sup>80</sup> En un grupo se incluyeron a los pacientes obesos sin NAFLD y los obesos con esteatosis grado 1 y en otro grupo se incluyeron a los obesos con esteatosis grado 2 y 3.

- Ecografía de adiposidad abdominal: se realizó la técnica colocando al paciente en reposo sobre la camilla en posición supina con los brazos a

ambos lados del cuerpo. Se utilizó un ecógrafo modelo MyLab 25 gold de Esaote para la medición del grosor de la grasa abdominal en los sujetos a estudio, con un transductor convexo S3.5 para la grasa preperitoneal y S7.5 para la grasa subcutánea. El gel de ultrasonido (Aquasonic® 100) se aplicó en el transductor. Se toma una imagen exploratoria a nivel paraumbilical con el transductor longitudinal en línea media entre proceso xifoide y ombligo, un centímetro por encima del ombligo donde se realizan las siguientes mediciones (Figura 34):

- Grasa subcutánea umbilical: se coloca el transductor de forma transversal y se realiza la medición desde piel a línea alba.
- Grasa preperitoneal umbilical: se deja colocado el transductor de forma longitudinal y se realiza la medición desde línea alba a peritoneo.
- Distancia a Aorta: se deja colocado el transductor de forma longitudinal y se realiza la medición desde la piel a la pared posterior de la Aorta.



**Figura 34. Puntos de referencia para la estimación ecográfica del grosor intraabdominal.**

Se realizaron también mediciones a nivel epigástrico con transductor con orientación longitudinal en línea media por debajo del xifoides y se tomaron las siguientes mediciones:

- Grasa subcutánea epigástrica: se coloca el transductor de forma transversal y se realiza la medición desde piel a línea alba.

-Grasa preperitoneal epigástrica: se deja colocado el transductor de forma longitudinal y se realiza la medición desde línea alba a peritoneo.

Se realizó el cálculo de la grasa visceral restando a la distancia a Aorta, la grasa subcutánea a nivel umbilical y la grasa preperitoneal a nivel epigástrico. También se realizó el cálculo de la grasa intraabdominal para lo que se le resta a la distancia a Aorta, la grasa subcutánea a nivel umbilical únicamente.

Igualmente se realizó el cálculo del índice de grasa abdominal según la siguiente fórmula:

$$AFI = \frac{\text{Grasa preperitoneal a nivel umbilical}}{\text{Grasa subcutánea a nivel umbilical}}$$

- **Ecocardiografía:** fue practicada en todos los casos por el mismo observador. Se realizó la técnica colocando al paciente en reposo sobre la camilla en posición supina con los brazos a ambos lados del cuerpo. Se utilizó un ecógrafo modelo iE33 de Philips con la sonda S5-1. En la exploración ecocardiográfica fueron evaluados los movimientos miocárdicos y valvulares, así como alteraciones de flujo de substratos anatómicos. Se utilizaron los modos 2-dimensional, M-mode y Doppler color. Se tomaron medidas de septo interventricular (SIV), pared posterior del ventrículo izquierdo (PPVI) y diámetro diastólico final de ventrículo izquierdo (DDVI). La masa ventricular izquierda (MVI) fue medida mediante la fórmula recomendada por la American Society of Echocardiography:

$$MVI = 0,8[1,04([DDVI + PPVI + SIV]^3 - [DDVI]^3)] + 0,6 \text{ gr}$$

Además el índice de MVI (IMVI) fue calculado dividiendo la MVI por la talla del paciente (m<sup>2,7</sup>).

## 2.6. Test de la <sup>13</sup>C-metacetina:

Se utilizó un espectroscopio de infrarrojos (IRIS Infrared Spectroscopy Wagner, Bremen, Germany). Para realizar el test de la <sup>13</sup>C-metacetina, se administró a los

pacientes una carga oral de  $^{13}\text{C}$ -metacetina a una dosis de 50 miligramos en sujetos tras un ayuno de ocho horas. La metacetina se disolvió en 50 mililitros de agua. La metacetina pasa por el estómago sin ser modificada y al llegar al duodeno se absorbe y se transporta por la sangre al hígado. En el hepatocito se oxida en el sistema mitocondrial liberando el  $^{13}\text{C}$ , el cual es transportado en la sangre hacia los pulmones donde se exhalará como  $^{13}\text{CO}_2$ . Se obtuvieron muestras de aliento inmediatamente antes de tomar el substrato y luego a los 5, 10, 15, 20, 30, 40, 50, 60, 80, 100, 120, 150 y 180 minutos tras la ingestión. Dichas muestras se guardaron en bolsas de mylar (plástico aluminizado impermeable a gases). Se le solicitó a los sujetos que evitaran cualquier actividad durante este periodo. El software despliega el porcentaje de la recuperación de la dosis de  $^{13}\text{C}$  por hora (PDR) y el porcentaje acumulativo de 2 horas de la recuperación de la dosis de  $^{13}\text{C}$  (CPDR).

## 2.7. Recogidas de muestras analíticas:

- Orina: se tomó en botes estériles y se realizaron dos alícuotas, en dos tubos de 1 ml cada uno, uno para la determinación de 8-OH-guanosina y el otro para la determinación de isoprostanos.
- Sangre: se realizó toma de sangre en ayunas en dos tubos: un tubo EDTA de 5 ml y un tubo con gelosa de 5 ml.
  - Para el tubo de EDTA se extrajeron unos 4 ml de sangre para obtener 1-2 ml de plasma. Se tomaron 0.5 ml de sangre que se añadieron a un eppendorf en el que previamente se había adicionado 5  $\mu\text{l}$  del inhibidor de proteasas DPPIV, 22  $\mu\text{l}$  de pefabloc y 20  $\mu\text{l}$  del cocktail de inhibidores de proteasas, para la determinación de las hormonas gastrointestinales. A continuación, se centrifuga (10 min a 4 °C a 12000 rpm) el tubo eppendorf (antes de media hora), se toma el plasma y se guarda en un tubo rotulado con la letra **P**.  
El resto de sangre se centrifugó a 1000 x g durante 10 min a 4°C, y el plasma se separó en varias alícuotas:

**C:** Para determinación de otros biomarcadores de obesidad: todo el resto de plasma después de extraer para A, B y D, mínimo 0.2 ml.

**D:** LDL oxidada: 0.1 ml

Tras la centrifugación y retirada del plasma se recogió la capa blanca de los leucocitos (al menos 0.2 ml) y se depositó en tubo rotulado con **L** para la extracción de DNA .

Después de recoger los leucocitos, se recogieron los eritrocitos en otro tubo eppendorf rotulado con la letra **R**.

- En el tubo con gelosa: Tras la centrifugación a 1000 x g, durante 10 min y 4°C se tomaron las siguientes alícuotas:

**F:** Para determinación de ácido hialurónico: 0.2 ml

**G:** Para determinación de PIIINP: 0.2 ml

**H:** Para determinación de TIMP-1 :0.2 ml

**M:** Para el análisis de metabolómica, se pusieron en tubos especiales de la marca eppendorf: 0.1 ml

Después de los 0.9 ml para las alícuotas F, G, H y M, se recogió el resto de suero en un tubo eppendorf de mayor capacidad (2-3ml) y se rotuló con la letra **N** (determinación de los parámetros bioquímicos: glucosa, colesterol, triglicéridos, apo A-1, apo B, HDL-c, LDL-c, ácido úrico, Transaminasas y Proteína C Reactiva)

## 2.8. Datos analíticos:

Se determinaron las concentraciones en plasma de:

- **Bioquímica:** Glucosa, insulina, triglicéridos, colesterol, colesterol HDL, colesterol LDL, AST, ALT, GGT, hierro, fosfatasa alcalina, proteínas totales, creatinina, ferritina, bilirrubina, urea y ácido úrico: fueron analizados utilizando el sistema de análisis Roche Hitachi Modular DPP (Roche Diagnostics Spain S.L.). Insulina en ayunas fue determinada utilizando Elecsys Modular E-170 (Roche Diagnostics Spain S.L.).

- **Hemograma:** fue analizado utilizando el autoanalizador hematológico Beckman Coulter DXH800.
- **Coagulación:** fue analizado utilizando el ACL Top 500 CTS de Instrumentation Laboratory.
- **Procolágeno III N-Péptido terminal (PIINP):** Se utilizó un kit ELISA (USCNK) para determinar el Procolágeno III N-Péptido terminal. El kit es un inmunoensayo enzimático para la medición cuantitativa in vitro de PIINP en el suero humano, plasma u otros fluidos biológicos.

-Reactivos y materiales necesarios (Tabla 26):

Reactivos y materiales	Cantidad	Reactivos y materiales	Cantidad
Revestimiento de 96-pocillos tiras placas	1	Diluyente de ensayo B	1 x 12 ml
Estándar	2	Solución stop	1 x 6 ml
Reactivo A de investigación	1 x 120 µl	Lector de microplaca con filtro de 450 ± 10 nm	1
Reactivo B de investigación	1 x 120 µl	Pipetas de canal simple o multicanal y puntas desechables	
Sustrato TMB	1 x 9 ml	Tubos Eppendorf para diluir muestras	
Tampón de lavado (30 x concentrado)	1 x 20 ml	Agua destilada o deionizada	
Placa de sellado para los 96 pocillos	4	Papel absorbente para secar la placa de microtitulación	
Diluyente estándar	1 x 20 ml	Contenedor de solución de lavado	
Diluyente de ensayo A	1 x 12 ml		

**Tabla 26. Reactivos y materiales necesarios para la medición cuantitativa in vitro de PIINP.**

-Recogida de muestras y conservación:

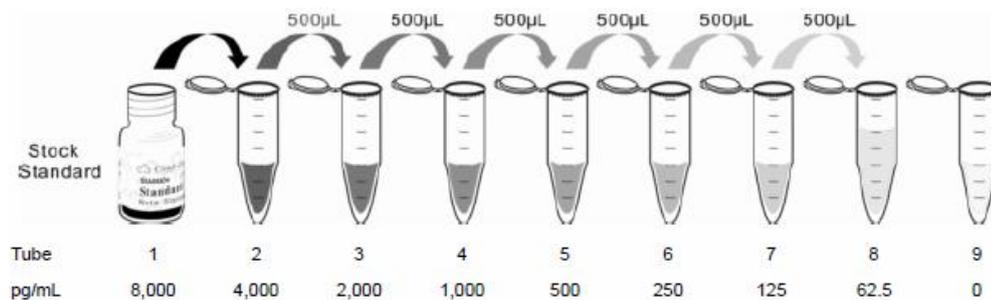
·Suero: Utilizar un tubo separador de suero y dejar las muestras coagular durante 2 horas a temperatura ambiente o toda la noche a 4°C antes de la centrifugar 20 minutos a 1000xg. Utilizar inmediatamente el preparado de suero fresco o conservar las muestras entre -20° y -80°C para utilizar más tarde. Evitar ciclos de congelación/descongelación.

·Plasma: Recoger el plasma utilizando EDTA o heparina como anticoagulante. Centrifugar las muestras durante 15 minutos a 1000 xg entre 2°-8°C dentro de los 30 minutos desde su extracción. Retirar el plasma y utilizar inmediatamente para ensayo o conservar entre -20° y -80°C para utilizar más tarde. Evitar ciclos de congelación/descongelación.

-Preparación del reactivo:

1. Llevar los componentes del kit y las muestras a temperatura ambiente antes del uso (18-25°C).

2. Estándar: Reconstituir el estándar con 1 ml de Diluyente estándar, manteniéndolo a temperatura ambiente durante 10 minutos, mezclar suavemente sin hacer espuma. La concentración del estándar en la solución de stock es de 8000 pg/ml. Primero diluir la solución de stock a 4000 pg/ml. Luego preparar 7 tubos que contengan 0.5 ml del Diluyente estándar y utilizar la dilución estándar para realizar diluciones dobles en serie según el dibujo que vemos abajo (Figura 35). Mezclar cada tubo antes de la transferencia al siguiente. De esta manera se constituye 7 puntos de dilución estándar de 4000 pg/ml, 2000 pg/ml, 1000 pg/ml, 500 pg/ml, 250 pg/ml, 125 pg/ml, 62.5 pg/ml, y el último tubo con 0 pg/ml.



**Figura 35. Esquema para la realización de las diluciones dobles en serie en el proceso de cuantificación del PIINP.**

3. Reactivo A de investigación y Reactivo B de investigación: Centrifugar antes del uso. Diluir a la concentración de trabajo con el Diluyente de ensayo A y B, respectivamente (1:100)

4. Solución de lavado: Diluir 20 ml de Solución de lavado concentrado (3x) con 580 ml de agua destilada o deionizada para preparar 600 ml de Solución de lavado (1x).

5. Sustrato TMB: Aspirar la dosis necesaria de la solución con puntas esterilizadas y no verter la solución residual de nuevo en el vial.

-Preparación de la muestra:

1. Las muestras de suero o plasma requieren una dilución de x100. Se sugiere para ello una dilución de 10 µl de muestra + 990 µl de PBS.

-Procedimiento de ensayo:

1. Determinar los pocillos para diluciones estándar, blancos y muestras. Preparar 7 pocillos estándar, 1 pocillo blanco. Añadir 100 µl de cada dilución estándar, blanco y muestras en los pocillos adecuados. Cubrir con el sellador de placa. Incubar durante 2 horas a 37°C.

2. Retirar el líquido de cada pocillo sin lavar.
3. Añadir 100 µl de Reactivo A de investigación de la solución de trabajo a cada pocillo. Incubar durante una hora a 37°C tras cubrir con la placa selladora.
4. Aspirar la solución y lavar con 350 µl de 1x Solución de lavado a cada pocillo utilizando una botella rociadora, pipeta multicanal, dosificador múltiple o Autowasher, y dejarlo reposar 1-2 minutos. Retirar completamente el líquido restante de todos los pocillos chasqueando la placa sobre el papel absorbente. Lavar 3 veces. Tras el último lavado, retirar cualquier resto de Tampón de lavado mediante aspiración o decantación. Invertir la placa y secar contra el papel absorbente.
5. Añadir 100 µl de Reactivo B de investigación de la solución de trabajo a cada pocillo. Incubar durante 30 minutos a 37°C tras cubrir con la placa selladora.
6. Repetir la aspiración/lavado 5 veces como en el paso 4.
7. Añadir 90 µl de Solución de sustrato a cada pocillo. Cubrir con una nueva placa selladora. Incubar durante 15-25 minutos a 37°C (no exceder los 30 minutos). Proteger de la luz. El líquido se volverá azul por la Solución de sustrato.
8. Añadir 50 µl de Solución Stop a cada pocillo. El líquido se volverá amarillo. Mezclar el líquido tapando la placa.
9. Retirar cualquier resto de agua y huella dactilar del fondo de la placa y confirmar que no hay burbujas en la superficie del líquido. Luego, colocar la microplaca en el lector para la medición a 450 nm inmediatamente.

-Principio del test:

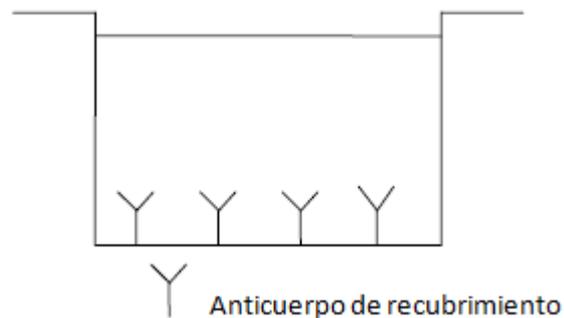
La placa de microtitulación provista en el kit ha sido cubierta con un anticuerpo específico para PIIINP. Las muestras o estándares son añadidas a la microplaca titulada correspondiente con un anticuerpo específico biotina-conjugado para PIINP. Posteriormente, Avidin conjugada para Horseradish Peroxidasa (HRP) es añadida a cada micropocillo e incubada. Después la solución sustrato TMB es añadida, sólo en aquellos que contienen PIIINP, anticuerpos biotina-conjugada y Avidin enzima conjugada cambiarán de color. La reacción de sustrato enzimático es finalizada añadiendo solución de ácido sulfúrico y el cambio de color es medido mediante espectrofotométricamente con una longitud de onda de  $450 \text{ nm} \pm 10 \text{ nm}$  (lector Synergy HT, Biotek Instruments). El rango de determinación es de 0 a 25000 pg/ml y un CV de 14%. La concentración de PIIINP en las muestras es determinada comparando las muestras con la curva estándar.

- **TIMP1:** Se utilizó un kit ELISA (Abnova, Taiwan) para determinar el TIPM-1 (Human). Este Kit se utiliza para la detección cuantitativa del inhibidor de metaloproteinasa-1 humano (TIMP-1). La matrix de metaloproteinasas (MMPs) representan una familia de más de 15 endopeptidasas Zn-dependiente con actividad extracelular. Comparten una secuencia común conservada de dominio proteasa en las cual tres residuos His forman un complejo con un ión Zn catalítico. Además, todos los MMPs contienen un dominio regulador con una unidad conservada. La familia de las MMPs son capaces de destruir algunos componentes de la matriz extracelular. En la fisiología normal, las MMPs producidas por el tejido conectivo contribuyen a remodelar el tejido en desarrollo, en el ciclo menstrual y en reparar procesos de daño tisular. En situaciones patológicas principalmente la implicación de destrucción de tejido conectivo como en la artritis reumatoide, cáncer y enfermedades periodontales y cardiovasculares, son descritas. Los leucocitos, principalmente los macrófagos, son la mayor fuente de producción de MMP, lo que permite a los leucocitos extravasarse

y penetrar en tejidos, siendo un evento llave en las enfermedades inflamatorias. Los TIMPs son proteínas naturales que inhiben específicamente las metaloproteinasas de la matriz, así mantiene el balance entre la destrucción y la formación de la matriz.

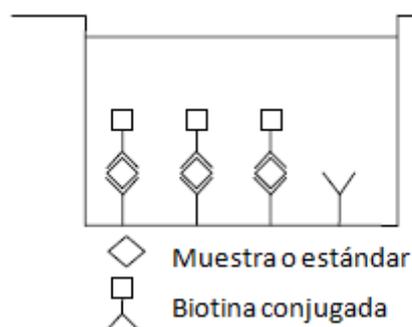
-Principio del ensayo:

Un anticuerpo de recubrimiento TIMP-1 anti-humano es adsorbido en micropocillos (Figura 36).



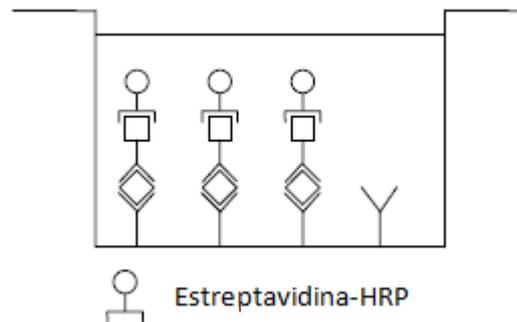
**Figura 36. Esquema de micropocillo con anticuerpo de recubrimiento.**

El TIMP-1 humano de la muestra o de las uniones estándar se expone a los anticuerpos de recubrimiento adsorbidos en los micropocillos. Un anticuerpo anti-humano TIMP-1 biotina conjugado es añadido, uniéndose al TIMP-1 humano capturado por el primer anticuerpo (Figura 37).



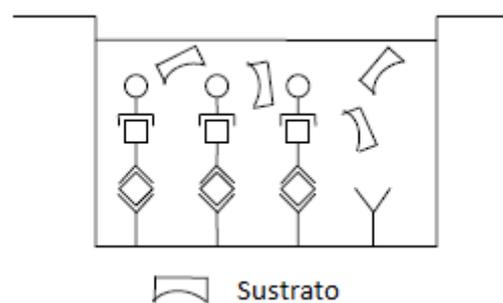
**Figura 37. Esquema de unión de la TIMP-1 Biotina conjugado al TIMP-1 humano.**

En la siguiente incubación los anticuerpos TIMP-1 anti-humanos biotina conjugados no unidos son eliminados mediante una fase de lavado. Estreptavidina-HRP es añadida y unida a los anticuerpos TIMP-1 anti-humanos biotina conjugados (Figura 38).



**Figura 38 Esquema de unión de la Estreptavidina-HRP con los TIMP-1 Biotina conjugados.**

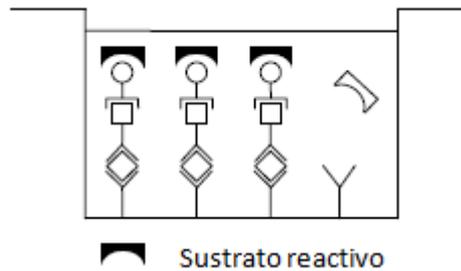
En la siguiente incubación la estreptavidina-HRP no unida es eliminada mediante una fase de lavado, y la solución de sustrato reactivo con HRP es añadido a los micropocillos (Figura 39).



**Figura 39. Esquema de micropocillos con sustrato reactivo.**

Un producto coloreado se forma en proporción a la cantidad de TIMP-1 humano presente en la muestra o estándar. La reacción es finalizada añadiendo ácido y midiendo la absorción a 450 nm. Una curva estándar es

preparada a partir de 7 diluciones estándar de TIMP-1 humano y muestras de TIMP-1 de concentraciones determinadas (Figura 40).



**Figura 40 Esquema de proceso de colorado.**

-Materiales incluidos (Tabla 27):

Material	Cantidad
Placa con micropocillos cubiertos con anticuerpos monoclonales de TIMP-1 humano	96 pocillos
Anticuerpo policlonal TIMP-1 anti-humano biotina-conjugado	70 µl
Estreptavidina-HRP	150 µl
TIMP-1 humano estándar liofilizado, 5 ng/ml	2 viales
Tampón de ensayo concentrado 20x (PBS con 1% Tween 20 y 10% BSA)	5 ml x 2
Concentrado tampón de lavado 20x (PBS con 1% Tween 20)	50 ml
Solución sustrato (Tetrametyl-benzidina)	15 ml
Solución stop (1M ácido fosfórico)	15 ml
Tinte azul	0,4 ml
Tinte verde	0,4 ml
Tinte rojo	0,4 ml
Películas adhesivas	4 láminas

**Tabla 27. Material necesario para la medición cuantitativa in vitro del TIMP-1.**

Almacenar el kit de reactivos entre 2º y 8ºC. Inmediatamente después del uso, los reactivos restantes deben de volver a almacenarse en frío (2º a 8ºC).

-Materiales requeridos pero no incluidos:

- 5 ml y 10 ml de pipetas graduadas.
- Micropipeta de volumen graduable de 5  $\mu$ l a 1000  $\mu$ l de canal simple con puntas desechables.
- Micropipeta de volumen graduable de 50  $\mu$ l a 300  $\mu$ l multicanal con puntas desechables.
- Depósito de micropipetas multicanal.
- Vasos de precipitación, matraces, cilindros necesarios para la preparación de los reactivos.
- Dispositivo de liberación de solución de lavado (matraz de lavado multicanal o sistema de lavado automático)
- Tira lectora de micropocillos capaces de leer a 450 nm.
- Agua destilada en vidrio o deionizada.
- Calculadora estadística con programa para análisis de regresión.

-Protocolo de ensayo:

·Preparación del reactivo:

Los concentrados tampón deben de estar a temperatura ambiente y deben de ser diluidos antes de empezar el procedimiento de prueba. Si se forman cristales en el concentrado tampón de lavado, calentarlo con cuidado hasta que se hayan disuelto completamente.

\*Solución de lavado (1x): verter el contenido completo (50 ml) de la concentración tampón de lavado (20x) en una probeta graduada limpia de 1000  $\mu$ l. Llevar a 1000  $\mu$ l con agua destilada o deionizada. Mezclar suavemente para evitar la formación de espuma. Transferir a un matraz

limpio de lavado y conservar entre 2º y 25º C. El tampón de lavado (1x) debe ser preparado según la siguiente tabla (Tabla 28):

Número de tiras	Concentrado tampón de lavado (20x) (ml)	Agua destilada (ml)
1-6	25	475
1-12	50	950

**Tabla 28. Preparado del tampón de lavado para solución de lavado.**

\*Tampón de ensayo (1x): Verter el contenido completo (5 ml) de la concentración tampón de lavado (20x) en una probeta graduada limpia de 100 ml. Llevar a 100 ml con agua destilada. Mezclar suavemente para evitar la formación de espuma. Conservar entre 2º y 8º C. El tampón de lavado (1x) debe ser preparado según la siguiente tabla (Tabla 29):

Número de tiras	Concentrado tampón de lavado (20x) (ml)	Agua destilada (ml)
1-6	5.0	95.0
1-12	2 x 5.0	2 x 95.0

**Tabla 29. Preparado del tampón de lavado para el tampón de ensayo.**

\*Biotina conjugada: la biotina conjugada debe ser utilizada en los 30 minutos posteriores a la dilución. Hacer una dilución al 1:100 de la solución de concentrado de biotina conjugada con el tampón de ensayo (1x) en un tubo de plástico según la siguiente tabla (Tabla 30):

Número de tiras	Biotina-conjugada (ml)	Tampón de ensayo (1x) (ml)
1-6	0.03	2.97
1-12	0.06	5.94

**Tabla 30. Dilución de la solución de concentrado de biotina.**

\*Estreptavidina-HRP: la estreptavidina-HRP debe ser utilizada en los 30 minutos posteriores a la dilución. Hacer una dilución al 1:100 de la solución de concentrado de estreptavidina-HRP con el tampón de ensayo (1x) en un tubo de plástico según la siguiente tabla (Tabla 31):

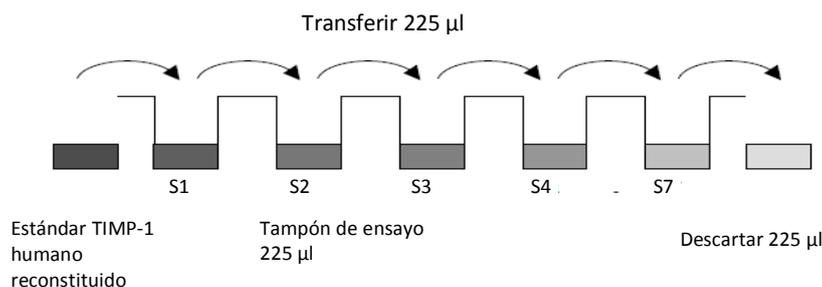
Número de tiras	Estreptavidina-HRP (ml)	Tampón de ensayo (1x) (ml)
1-6	0.06	5.94
1-12	0.12	11.88

**Tabla 31. Dilución de la solución de concentrado de estreptavidina-HRP.**

\*TIMP-1 humano estándar: Reconstituir el TIMP-1 humano estándar añadiendo agua destilada. El volumen de reconstitución está establecido en la etiqueta del vial estándar. Agitar o mezclar suavemente para asegurar la solubilización completa y homogénea (concentración estándar de reconstitución = 5000 pg/ml). Permitir la reconstitución entre 10 y 30 minutos. Mezclar bien antes de hacer las diluciones. Tras el uso, el estándar restante no puede ser conservado y tiene que ser desechado.

Dilución estándar externa: Etiquetar 7 tubos, S1, S2, S3, S4, S5, S6 y S7. Posteriormente preparar 1:2 diluciones en serie para la curva estándar como sigue (Figura 41):

- Pipeta 225 µl de tampón de ensayo (1x) en cada tubo.
- Pipeta 225 µl de la reconstitución estándar (concentración = 5000 pg/ml) en el primer tubo (S1) y mezclar (concentración estándar 1 = 2500 pg/ml).
- Pipeta 225 µl de esa dilución en el segundo tubo (S2) y mezclar a fondo antes de la siguiente transferencia. Repetir las diluciones en serie 5 veces más creando de esta manera los puntos de la curva estándar.



**Figura 41. Esquema de realización de curva estándar.**

•Preparación de la muestra:

El cultivo de células flotante, suero y plasma (EDTA, heparina) fueron probados con este ensayo. Otras muestras biológicas podrían ser adecuadas para el uso en el ensayo. Sacar el suero o plasma del coágulo o células tan pronto como sea posible. Prestad atención ante un posible "efecto gancho" debido a una alta concentración el muestra. Las muestras que contengan un precipitado visible deben de ser aclaradas antes de ser utilizadas en el ensayo. No utilizar muestras gravemente hemolizadas o lipémicas. Las muestras deben ser alicuotadas y deben ser conservadas a -20°C para evitar pérdida de TIMP-1 humano bioactivo. Si las muestras son ejecutadas dentro de las primeras 24 horas, pueden ser conservadas entre 2 y 8°C. Evitar ciclos de congelación y descongelación. Antes del ensayo, la muestra congelada debe ser llevada a temperatura ambiente lentamente y mezclada suavemente.

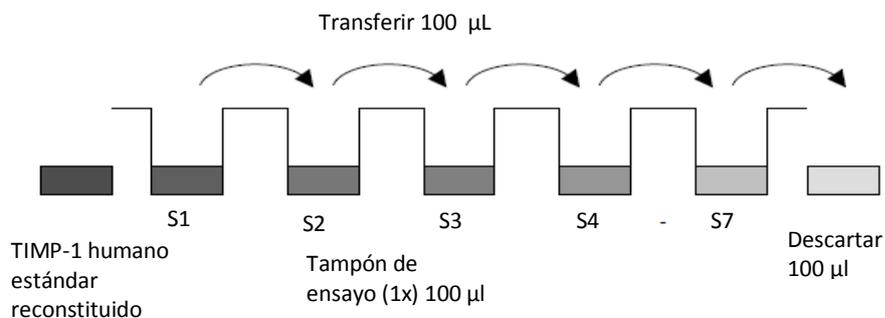
•Procedimiento del ensayo:

1. Prediluir las muestras antes de comenzar con la prueba. Diluir suero, plasma 1:100 con Tampón de ensayo (1x) según el siguiente esquema: 10 µl muestra + 990 µl del Tampón de ensayo (1x).
2. Determinar el número de tiras de micropocillos requeridos para el número deseado de muestra. Cada muestra, estándar, muestra en blanco y muestra control opcional debe ser analizada por duplicado. Retirar las tiras de micropocillos extras de los soportes y conservar en

bolsa de aluminio con el desecante proporcionado entre 2-8°C sellado herméticamente.

3. Lavar las tiras de micropocillos dos veces con aproximadamente 400 µl de Tampón de lavado por pocillo con aspiración completa del contenido del micropocillo entre lavados. Dejar el Tampón de lavado asentado en los pocillos de 10 a 15 segundos antes de la aspiración. Tener cuidado de no rayar la superficie de los micropocillos. Tras la última fase de lavado, vaciar los pocillos y golpear las tiras de micropocillos sobre una compresa absorbente o papel absorbente para retirar el exceso de Tampón de lavado. Utilizar las tiras de micropocillos inmediatamente tras lavar. De forma alternativa las tiras de micropocillos pueden ser colocadas boca abajo sobre un papel absorbente no más de 15 minutos.

4. La dilución estándar en la placa de micropocillos (alternativamente puede ser preparada en tubos como se explicó anteriormente en la Dilución estándar externa). Añadir 100 µl del Tampón de ensayo (1x) por duplicado en todos los pocillos estándar. Pipetear 100 µl del estándar reconstituido concentración = 5000 pg/ml) por duplicado en los pocillos A1 y A2 (ver distribución de placas). Mezclar los contenidos de pocillos A1 y A2 repitiendo la aspiración y proyección (concentración del estándar 1, S1 = 2500 pg/ml), y transferir 100 µl a los pocillos B1 y B2, respectivamente (Figura 42).



**Figura 42. Esquema de preparación de dilución estándar.**

Tened cuidado de no rayar la superficie interior de los micropocillos. Continuar este procedimiento 5 veces, creando dos filas de diluciones estándar de TIMP-1 humano distribuidas desde 2500 a 39 pg/ml. Descartar 100 µl del contenido de los últimos micropocillos (G1, G2) usados.

En el caso de una dilución estándar externa, pipetear 100 µl de esas diluciones estándar (S1-S7) en los pocillos estándar según la Distribución de placa.

5. Añadir 100 µl de Tampón de ensayo (1x) por duplicado en los pocillos vacíos.

6. Añadir 80 µl de Tampón de ensayo (1x) a los pocillos muestra.

7. Añadir 20 µl a cada muestra por duplicado en los pocillos muestra.

8. Preparar la Biotina conjugada (ver Preparación de reactante).

9. Añadir 50 µl de Biotina conjugada en todos los pocillos.

10. Cubrir con película adhesiva e incubar a temperatura ambiente (18-25°C) durante dos horas, si hubiera disponible una microplaca agitadora, ajustar a 400 rpm.

11. Preparar Estreptavidina-HRP (ver Preparación de reactante).

12. Quitar la película adhesiva y vaciar los pocillos. Lavar las yiras de micropocilos 6 veces según el punto 3. del protocolo. Proceder inmediatamente al siguiente paso.

13. Añadir 100 µl de Estreptavidina-HRP diluida a todos los pocillos, incluidos los vacíos.

14. Cubrir con una película adhesiva e incubar a temperatura ambiente (18-25°C) durante una hora, si hubiera disponible una microplaca agitadora, ajustar a 400 rpm.

15. Quitar la película adhesiva y vaciar los pocillos. Lavar las tiras de micropocilos 6 veces según el punto 3. del protocolo. Proceder inmediatamente al siguiente paso.

16. Pipetear 100 µl de Solución sustrato TMB en todos los pocillos.

17. Incubar las tiras de micropocillos a temperatura ambiente (18-25°C) durante 10 minutos. Evitar la exposición directa a luz intensa. El color desarrollado en la placa debería ser monitorizado y la reacción del sustrato parada antes de que los pocillos positivos no sean adecuadamente grabados. El periodo ideal de tiempo determinado para el desarrollo de color tiene que ser hecho individualmente para cada ensayo.

18. Parar la reacción enzimática pipeteando 100 µl de Solución stop en cada pocillo. Los resultados deben ser leídos inmediatamente tras añadir la Solución stop o durante la primera hora si las tiras de micropocillos están conservadas entre 2-8°C en oscuridad.

19. Leer la absorbencia de cada micropocillo en espectrofotómetro usando 450 nm como longitud de onda primaria (opcionalmente 620 nm como longitud de onda de referencia; 610 a 650 nm es aceptable), en un lector (Synergy HT, Biotek Instruments). El rango de determinación fue de 39 a 2500 pg/ml y un CV de 5.8%.

- Ácido hialurónico: Se utilizó un kit ELISA (Echelon, USA, número de producto K-4800) para determinar el ácido hialurónico. Este kit es un inmunoensayo cuantitativo diseñado para la medición in vitro de niveles

ácido hialurónico en fluidos biológicos. La concentración de ácido hialurónico en la muestra es determinada usando una curva estándar de cantidades conocidas de ácido hialurónico. El kit Echelon ELISA fue validado con muestras humanas. Sólo se precisa de una pequeña cantidad de muestra (25 µl).

-Materiales y reactivos (Tabla 32):

Material / Reactivo	Cantidad
Placa de detección de ácido hialurónico	1 placa
Detector de ácido hialurónico	1 botella
Estándars de ácido hialurónico: · Estándar S1 - 3200 ng/ml · Estándar S2 - 800 ng/ml · Estándar S3 - 200 ng/ml · Estándar S4 - 50 ng/ml · Estándar S5 - 12,5 ng/ml	1 set
10x Tampón de ensayo (10 ml)	1 botella
Tabletas TBS	5 tablas
Solución TMB (12 ml)	1 botella
1N H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> Solución Stop (10 ml)	1 botella
96 pocillos de mezcla (amarillos)	1 placa
Placa selladora de microtitulación	2 selladoras
Lector de placa de microtitulación de 450 nm	
Pipetas (20 µl, 200 µl y 1000 µl)	
Agua de grado reactivo	

**Tabla 32. Materiales y reactivos necesarios para la medición cuantitativa in vitro del ácido hialurónico.**

-Procedimiento de ensayo:

1. Llevar el kit de ensayo a temperatura ambiente antes del uso.
2. Preparar 1x TBS para disolver 5 tabletas de TBS con 500 µl agua de grado reactivo. El 1x tampón TBS se utiliza como tampón de lavado.

3. Preparar 1x Tampón de ensayo diluyendo 4 ml de 10x de Tampón de ensayo con 36 ml de agua de grado reactivo.

4. Diluir los estándar de ácido hialurónico o las muestras con 1x de Tampón de ensayo en las placas mezcladoras (1:10 dilución). Los diseños de mezcla sugeridos se muestran a continuación (Tabla 33):

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A	Standar S1	Sample #3	Sample #11	Sample #19	Sample #27	Sample #35	empty	empty	empty	empty	empty	empty
B	Standar S2	Sample #4	Sample #12	Sample #20	Sample #28	Sample #36	empty	empty	empty	empty	empty	empty
C	Standar S3	Sample #5	Sample #13	Sample #21	Sample #29	Sample #37	empty	empty	empty	empty	empty	empty
D	Standar S4	Sample #6	Sample #14	Sample #22	Sample #30	Sample #38	empty	empty	empty	empty	empty	empty
E	Standar S5	Sample #7	Sample #15	Sample #23	Sample #31	Sample #39	empty	empty	empty	empty	empty	empty
F	Assay Buffer	Sample #8	Sample #16	Sample #24	Sample #32	Sample #40	empty	empty	empty	empty	empty	empty
G	Sample #1	Sample #9	Sample #17	Sample #25	Sample #33	Sample #41	empty	empty	empty	empty	empty	empty
H	Sample #2	Sample #10	Sample #18	Sample #26	Sample #34	Sample #42	empty	empty	empty	empty	empty	empty

**Tabla 33 Diseños de mezcla para la dilución de los estándar de ácido hialurónico.**

- a. Añadir 225 µl de 1x Tampón de ensayo en cada pocillo de la columna 1 a la 6 en la placa mezcladora.
- b. Añadir 25 µl de cada estándar de ácido hialurónico o de las muestras en cada pocillo de la placa mezcladora.
- c. Utilizar la placa mezcladora para mezclar.

5. Retirar la placa de detección del ácido hialurónico de la bolsa de plástico.

6. Transferir 100 µl de la muestra diluida y estándares desde la placa mezcladora a la placa de detección de ácido hialurónico. Para resultados

más consistentes, mezclar completamente las muestras/estándares con la pipeta antes de transferir. Los diseños de mezcla sugeridos se muestran a continuación (Tabla 34). Cubrir las placas con un nuevo sellador de placa. Incubar a temperatura ambiente durante una hora.

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A	Standar S1	Sample S1	Sample #3	Sample #3	Sample #11	Sample #11	Sample #19	Sample #19	Sample #27	Sample #27	Sample #35	Sample #35
B	Standar S2	Sample S2	Sample #4	Sample #4	Sample #12	Sample #12	Sample #20	Sample #20	Sample #28	Sample #28	Sample #36	Sample #136
C	Standar S3	Sample S3	Sample #5	Sample #5	Sample #13	Sample #13	Sample #21	Sample #21	Sample #29	Sample #29	Sample #37	Sample #37
D	Standar S4	Sample S4	Sample #6	Sample #6	Sample #14	Sample #14	Sample #22	Sample #22	Sample #30	Sample #30	Sample #38	Sample #38
E	Standar S5	Sample S5	Sample #7	Sample #7	Sample #15	Sample #15	Sample #23	Sample #23	Sample #31	Sample #31	Sample #39	Sample #39
F	Assay Buffer	Assay Buffer	Sample #8	Sample #8	Sample #16	Sample #16	Sample #24	Sample #24	Sample #32	Sample #32	Sample #40	Sample #40
G	Sample #1	Sample #1	Sample #9	Sample #9	Sample #17	Sample #17	Sample #25	Sample #25	Sample #33	Sample #33	Sample #41	Sample #41
H	Sample #2	Sample #2	Sample #10	Sample #10	Sample #18	Sample #18	Sample #26	Sample #26	Sample #34	Sample #34	Sample #42	Sample #42

**Tabla 34. Diseños de mezcla para la detección de ácido hialurónico.**

7. Tras la incubación, lavar la placa 3 veces con 200 µl de 1x tampón TBS por pocillo.

8. Añadir 12 ml de 1x Tampón de ensayo en la botella detector de ácido hialurónico. Mezclar. Añadir 100 µl a cada pocillo de la placa de detección de ácido hialurónico. Cubrir las placas con un nuevo sellador de placa. Incubar a temperatura ambiente durante una hora.

9. Tras la incubación, lavar la placa 3 veces con 200 µl de 1x tampón TBS por pocillo.

10. Añadir 100 µl de solución TMB por pocillo. Dejar que aparezca el color azul durante aproximadamente 20-30 minutos.

11. Añadir 50 µl de la solución 1 N H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> a cada pocillo para parar la reacción. Tapar la placa para mezclar.

12. Leer la absorbancia a 450 nm.

13. Generar la curva con mejor ajuste para los estándares con el fin de interpolar los valores de las muestras.

## 2.9. Análisis de datos:

Para cada una de las clasificaciones consideradas en el estudio, las variables categóricas se resumieron en frecuencias y porcentajes y las numéricas en medias y desviaciones estándar (SD) o en medianas y rangos intercuartílicos (IQR) según se dieran o no los supuestos de normalidad.

Los porcentajes se compararon con el test  $\chi^2$ , las medianas con el test de Kruskal-Wallis. Para los estadios puberales (Tanner=1 y Tanner>1), se estimaron en cada uno de los grupos, obesos con NAFLD, obesos sin NAFLD y controles, las medias de los índices de fibrosis hepática ajustadas por edad y sexo.

Se obtuvieron asimismo las correlaciones de Pearson entre los índices de fibrosis hepática y las variables clínicas.

Un contraste de hipótesis se consideró estadísticamente significativo cuando el correspondiente p-valor fue inferior a 0.05. Los datos se analizaron utilizando el paquete R, version 3.1.0 (R Development Core Team, 2014).<sup>186</sup>

Además se realizó un análisis cluster aplicando el procedimiento del *K-means cluster* en el subgrupo de niños con obesidad con la finalidad de obtener dos grupos. El método de *k-means cluster* se basa en la distancia euclídea entre sujetos. Entonces, para un número de cluster determinado, los cluster de forman de tal manera que sea mínima la suma de todas las distancias entre los miembros del cluster.<sup>187</sup>





## **V. RESULTADOS**

---



Se estudió una muestra total de 239 niños y adolescentes entre 5 y 14 años (103 niños obesos, 48 de ellos con NAFLD, y 136 controles sanos).

## 1. ESTUDIO DESCRIPTIVO.

### 1.1. Estudio descriptivo de las variables antropométricas:

#### 1.1.1. En la población total.

	H. Graso N = 48	H. no graso N = 55	Controles N = 136	p
Edad, años	12.0 ± 1.9	11.1 ± 2.3	10.4 ± 2.3	< .001
Varones / Mujeres, %	66.7 / 33.3	54.5 / 45.5	47.8 / 52.2	.077
Peso, kg	77.8 ± 18.6	65.7 ± 18.0	36.9 ± 10.9	< .001
Talla, cm	157.4 ± 11.9	150.5 ± 15.1	142.9 ± 13.5	< .001
Índice de masa corporal, kg/m <sup>2</sup>	31.1 ± 5.0	28.5 ± 4.2	17.7 ± 2.8	< .001
Z-IMC	5.05 ± 2.22	4.37 ± 1.86	-0.05 ± 1.08	< .001
Cintura, cm	100.0 ± 13.7	90.2 ± 11.0	65.2 ± 8.5	< .001
Cadera, cm	102.7 ± 11.5	94.7 ± 12.9	74.3 ± 9.9	< .001
Razón cintura/cadera	0.97 (0.92 ; 1.00)	0.96 (0.92 ; 1.00)	0.88 (0.84 ; 0.93)	< .001
Razón cintura/talla	0.62 (0.58 ; 0.68)	0.60 (0.57 ; 0.63)	0.45 (0.42 ; 0.47)	< .001
Pliegue bicipital, mm	20.52 ± 7.89	19.33 ± 8.13	7.03 ± 3.26	< .001
Pliegue tricípital, mm	29.51 ± 9.94	24.25 ± 8.88	11.22 ± 4.16	< .001
Pl. subescapular, mm	29.85 ± 10.95	25.62 ± 8.77	8.34 ± 4.36	< .001
Pl. suprailíaco, mm	29.70 ± 9.15	25.12 ± 7.53	8.31 ± 5.40	< .001
Perímetro brazo, cm	32.45 ± 4.06	30.52 ± 4.97	21.63 ± 3.30	< .001
Perímetro muslo, cm	60.82 ± 10.79	58.38 ± 10.25	42.46 ± 6.39	< .001
	H. Graso N = 48	H. no graso N = 55	Controles N = 63	
Masa libre grasa, kg	44.0 (39.0 ; 50.7)	40.4 (33.2 ; 50.5)	25.0 (23.2 ; 30.5)	< .001
Masa grasa, kg	27.1 (23.1 ; 33.6)	24.0 (19.3 ; 29.7)	8.9 (4.9 ; 10.2)	< .001
Masa grasa, %	38.1 (34.3 ; 42.1)	34.6 (32.0 ; 39.5)	20.7 (18.3 ; 23.8)	< .001
Agua corporal, %	32.2 (28.5 ; 37.1)	29.6 (24.3 ; 37.0)	60.0 (56.0 ; 67.8)	< .001

Z-IMC: Índice de masa corporal Z score.

**Tabla 35. Comparación de las variables antropométricas en la población de niños obesos con hígado graso, niños obesos sin hígado graso y controles sanos. Los valores están expresados en medias (±SD) y medianas (centil 25 ; centil 75).**

Las características demográficas y antropométricas de los grupos las encontramos resumidas en la tabla 35.

La mediana de la edad es menor en el grupo control (10.6 años con rango intercuartílico (RI) de 8.2 ; 12.0) que en el grupo de obesos sin NAFLD (11.6 años RI 9.3 ; 13.0) y que en obesos con NAFLD (12.2 años RI 11.0 ; 13.6). El porcentaje de varones es más elevado en el grupo de NAFLD con 66.7%, que en el grupo de los obesos sin hígado graso con un 54.5% de varones y que en el grupo control con el 47.8% de varones.

La media del peso y de la talla es mayor en el grupo de NAFLD ( $77.8 \pm 18.6$  Kg y  $157.4 \pm 11.9$  cm, respectivamente) con respecto al grupo de obesos sin NAFLD ( $65.7 \pm 18.0$  Kg y  $150.5 \pm 15.1$  cm, respectivamente). De esta manera, el IMC también aparece mayor en el grupo de hígado graso, con una media de  $31.1 \pm 5.0$  Kg/m<sup>2</sup>, que en el grupo de obesos sin NAFLD con  $28.5 \pm 4.2$  Kg/m<sup>2</sup>. El resto de las variables antropométricas también aparecen elevadas en el grupo de los obesos con hígado graso de forma estadísticamente significativa.

En cuanto a la distribución de la grasa corporal, la cintura y cadera se hallan con una media de  $100.0 \pm 13.7$  cm y  $102.7 \pm 11.5$  cm, respectivamente, en el grupo de NAFLD frente al  $90.2 \pm 11.0$  cm y  $94.7 \pm 12.9$  cm, respectivamente, del grupo de obesos sin NAFLD. De la misma manera el ratio cintura/cadera y el ratio cintura/talla aparecen elevadas con una mediana de 0.97 (RI 0.92 ; 1.00) y de 0.62 (0.58 ; 0.68), respectivamente, en el grupo de NAFLD frente al 0.96 (0.92 ; 1.00) y 0.60 (0.57 ; 0.63) del grupo de obesos sin NAFLD.

La grasa subcutánea medida mediante los pliegues aparece con valores bajos en el grupo control con respecto a los grupos de obesos. Entre éstos los valores difieren menos pero son más elevados en el grupo de NAFLD. El pliegue tricótipital es el que mayor diferencia muestra con una media de  $29.51 \pm 9.94$  mm en el grupo de NAFLD frente al  $24.25 \pm 8.88$  mm en los obesos sin NAFLD. El pliegue bicótipital, subescapular y suprailíaco presentan valores de  $20.52 \pm 7.89$  mm,  $29.85 \pm 10.95$  mm y  $29.70 \pm 9.15$  mm, respectivamente, en el grupo de obesos con NAFLD y de  $19.33 \pm 8.13$  mm,  $25.62 \pm 8.77$  mm y  $25.12 \pm 7.53$  mm, respectivamente, en el grupo de obesos sin NAFLD.

En los datos recogidos por impedancia bioeléctrica la masa grasa tanto en kilogramos como en porcentaje es mayor en el grupo de obesos con NAFLD, 27.1 Kg (RI 23.1 ; 33.6) y 38.1% (RI 34.3 ; 42.1) respectivamente, que en el grupo de obesos sin NAFLD con 24 Kg (19.3 ; 29.7) y 34.6% (32.0 ; 39.5), respectivamente. La masa libre grasa es también mayor en los obesos con NAFLD que en los sin NAFLD. El agua corporal es mucho más elevada en el grupo control con un 60% (RI 56.0 ; 67.8), pero, sin embargo, se encuentra más elevada en el grupo de obesos con NAFLD con 32.2% (RI 28.5 ; 37.1) frente al 29.6% (RI 24.3 ; 37.0) de los obesos sin NAFLD.

Todas las diferencias que encontramos en las variable antropométricas son estadísticamente significativas ( $p < 0.001$ ), excepto el género ( $p 0.077$ ). En general, las medias y medianas difieren más entre los obesos, ya sea con o sin NAFLD, y el grupo control, que entre el grupo de obesos con NAFLD y el grupo de obesos sin NAFLD cuyos valores están más cercanos.

### 1.1.2. Por grados de esteatosis:

	Esteatosis			p
	Leve N = 22	Moderada N = 16	Severa N = 10	
Edad, años	12.3 ± 1.8	11.0 ± 2.3	11.6 ± 1.5	.654
Varones / Mujeres, %	68.2 / 31.8	56.2 / 43.8	80.0 / 20.0	.448
Peso, kg	68.7 ± 12.7	79.5 ± 16.7	95.1 ± 20.8	< .001
Talla, cm	156 ± 12.2	154 ± 10.5	165 ± 11.2	.073
Índice de masa corporal, kg/m <sup>2</sup>	28.0 ± 2.6	33.2 ± 4.6	34.8 ± 5.9	< .001
Z-IMC	3.69 ± 1.17	5.92 ± 2.17	6.65 ± 2.46	< .001
Cintura, cm	95.8 ± 15.3	101 ± 11.0	107 ± 10.9	.075
Cadera, cm	96.1 ± 7.38	106 ± 12.3	111 ± 10.2	< .001
Razón cintura/cadera	0.98 (0.92 ; 1.03)	0.96 (0.91 ; 0.98)	0.97 (0.95 ; 0.98)	.593
Razón cintura/talla	0.61 (0.58 ; 0.65)	0.67 (0.61 ; 0.72)	0.66 (0.61 ; 0.69)	.035

Z-IMC: Índice de masa corporal Z score.

**Tabla 36a. Comparación de las variables antropométricas en la población de niños obesos con hígado graso según los grados de esteatosis. Los valores están expresados en medias (±SD) y medianas (centil 25 ; centil 75).**

	Esteatosis			p
	Leve N = 22	Moderada N = 16	Severa N = 10	
Pliegue bicipital, cm	18.3 ± 8.2	23.7 ± 7.3	20.3 ± 7.0	.105
Pliegue tricipital, cm	24.0 ± 8.1	35.2 ± 10.7	32.6 ± 5.6	< .001
Pl. subescapular, cm	23.6 ± 7.9	36.4 ± 11.7	33.8 ± 8.3	< .001
Pl. suprailíaco, cm	24.5 ± 7.9	33.9 ± 8.0	34.4 ± 7.7	< .001
Perímetro brazo, cm	30.0 ± 2.6	33.5 ± 3.9	35.6 ± 4.2	< .001
Perímetro muslo, cm	55.4 ± 9.3	64.8 ± 10.4	66.4 ± 9.5	.003
Masa libre grasa, kg	44.1 (37.5 ; 47.2)	42.8 (39.7 ; 46.3)	63.0 (52.8 ; 72.8)	.051
Masa grasa, kg	23.8 (19.1 ; 25.2)	34.7 (29.0 ; 40.8)	29.6 (25.1 ; 39.6)	.002
Masa grasa, %	35.1 (32.1 ; 38.1)	45.6 (39.2 ; 48.9)	37.2 (34.2 ; 38.6)	.001
Agua corporal, %	32.3 (27.5 ; 34.5)	31.3 (29.1 ; 33.9)	46.1 (38.7 ; 53.3)	.051

**Tabla 36b. Continuación: Comparación de las variables antropométricas en la población de niños obesos con hígado graso según los grados de esteatosis. Los valores están expresados en medias ( $\pm$ SD) y medianas (centil 25 ; centil 75).**

Si dividimos el grupo de los obesos con hígado graso según los grados de esteatosis, encontramos diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0.001$ ) en peso, IMC y z-IMC, presentando valores más elevados a medida que aumenta el grado de esteatosis (Tabla 36a). El IMC va de un  $28 \text{ Kg/m}^2 \pm 2.6$  en el grupo de esteatosis leve a un  $34.8 \text{ kg/m}^2 \pm 5.9$  en el grupo de esteatosis severa.

En cuanto a la distribución de grasa corporal, encontramos diferencias significativas en el ratio cintura/talla ( $p 0.035$ ) aumentando de un 0.61 (RI 0.58 ; 0.65) en el grupo de esteatosis leve a un 0.66 (RI 0.61 ; 0.69) en el grupo de esteatosis severa, no siendo significativo el ratio cintura/cadera ( $p 0.593$ ).

En cuanto a la grasa subcutánea, el pliegue bicipital no arroja diferencias estadísticamente significativas entre los grados de esteatosis. El pliegue suprailíaco aumenta con el grado de esteatosis ( $p < 0.001$ ). El tricipital y subescapular aun dando diferencias significativas aparece mayor en el grupo de esteatosis moderada,  $35.2 \text{ cm} \pm 10.7$  y  $36.4 \text{ cm} \pm 11.7$ , respectivamente, que en el grupo de esteatosis severa,  $32.6 \text{ cm} \pm 5.6$  y  $33.8 \pm 8.3$ , respectivamente (Tabla 36b).

Por otro lado, en la composición corporal, el porcentaje de agua corporal y la masa libre grasa no muestra diferencias significativas entre los grados de esteatosis (Tabla 36b). La masa grasa, tanto en kilogramos como en porcentaje, aun habiendo diferencias significativas, no parece seguir un aumento lineal desde el grupo de esteatosis leve al de severa. No encontramos diferencias significativas en la edad ni género de los pacientes.

Si en lugar de subdividirlos en éstos 3 grupos de grados de esteatosis, los agrupamos por un lado obesos con ausencia de esteatosis y obesos con esteatosis grado 1, y por otro lado, esteatosis grado 2-3, en base a la clasificación de El-Koofy et al<sup>80</sup>, obtenemos los resultados mostrados en la tabla 37. De esta manera aumentamos el número en cada grupo de pacientes con la probabilidad de que de esta manera los resultados sean más significativos.

De igual manera vemos diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0.001$ ) en el peso, IMC y z-IMC, observando en esta clasificación mayores diferencias, con valores más elevados en el grupo de esteatosis 2-3 con respecto al 0-1. Esta vez sí encontramos diferencias estadísticamente significativas en el perímetro de cintura así como en el de cadera ( $p < 0.001$ ).

En cuanto a los pliegues, tampoco encontramos diferencias significativas en el pliegue bicipital aunque sí en el resto donde, ahora sí, se aprecia una diferencia de hasta 10 mm entre el grupo de esteatosis ausente o grado 1 frente al grupo de esteatosis 2-3 ( $p < 0.001$ ).

En la composición corporal, al igual que en la clasificación anterior, encontramos diferencias en la masa grasa tanto en kilogramos ( $p < 0.001$ ) como en porcentaje ( $p < 0.001$ ), siendo mayor en el grupo de esteatosis 2-3, 31.3 Kg (RI 28.3 ; 41.8) y 41.7% (RI 38 ; 45.8), respectivamente, que en el grupo de esteatosis ausente o grado 1, con 23.9 Kg (RI 19.2 ; 27.9) y 34.9% (RI 31.9 ; 38.6). El agua corporal y la masa libre grasa siguen sin mostrar diferencias significativas, aunque ambas están más elevadas en el grupo de esteatosis más avanzada.

	Hígado no graso / esteatosis leve N = 77	Esteatosis Moderada / Severa N = 26	p
Edad, años	11.5 ± 2.2	11.8 ± 2.0	.500
Varones / Mujeres, %	58.4 / 41.6	65.4 / 34.6	.532
Peso, kg	66.5 ± 16.5	85.5 ± 19.6	< .001
Talla, cm	152 ± 14.5	158 ± 11.8	.050
Índice de masa corporal, kg/m <sup>2</sup>	28.3 ± 3.8	33.8 ± 5.1	< .001
Z-IMC	4.17 ± 1.71	6.20 ± 2.27	< .001
Cintura, cm	91.8 ± 12.5	103.5 ± 11.2	< .001
Cadera, cm	95.1 ± 11.5	108.3 ± 11.6	< .001
Razón cintura/cadera	0.968 (0.919 ; 1.007)	0.962 (0.936 ; 0.980)	.744
Razón cintura/talla	0.601 (0.576 ; 0.629)	0.664 (0.610 ; 0.713)	< .001
Pliegue bicipital, cm	19.0 ± 8.1	22.4 ± 7.2	.061
Pliegue tricípital, cm	24.7 ± 8.6	34.2 ± 9.1	< .001
Pl. subescapular, cm	25.0 ± 8.5	35.4 ± 10.3	< .001
Pl. suprailíaco, cm	24.9 ± 7.6	34.1 ± 7.8	< .001
Perímetro brazo, cm	30.4 ± 4.4	34.3 ± 4.1	< .001
Perímetro muslo, cm	57.5 ± 10.0	65.4 ± 9.9	< .001
Masa libre grasa, Kg	41.2 (34.7 ; 50.3)	43.9 (40.5 ; 56.4)	.085
Masa grasa, Kg	23.9 (19.2 ; 27.9)	31.3 (28.3 ; 41.8)	< .001
Masa grasa, %	34.9 (31.9 ; 38.6)	41.7 (38.0 ; 45.8)	.001
Agua corporal %	30.1 (25.4 ; 36.9)	32.1 (29.7 ; 41.3)	.086

Z-IMC: Índice de masa corporal Z score.

**Tabla 37. Comparación de las variables antropométricas en la población de niños obesos divididos en los subgrupos esteatosis 0-1 vs esteatosis 2-3. Los valores están expresados en medias (±SD) y medianas (centil 25 ; centil 75).**

## 1.2. Estudio descriptivo de las variables clínicas:

### 1.2.1. En la población total.

Quisimos conocer las características clínicas de nuestra población. Como era de esperar, el grupo control presentaba un escaso o nulo porcentaje de individuos con los signos clínicos que nos atañen. Sólo el 3.8% presentan hipertricosis, 1,3% estrías, 1,3% adipomastia, 5,1% foliculitis, 2,5% escoliosis y 1,3% genu valgum.

La *acantosis nígricans* que no la encontramos en el grupo control, aparece más elevada en el grupo de obesos con NAFLD, 79.8%, frente al 65.5% de los obesos sin NAFLD siendo estas diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0.001$ ).

En cuanto al resto de las características clínicas, aparecen con una mayor frecuencia en los sujetos con NAFLD que en los obesos sin NAFLD la adipomastia 72.9% frente al 67.3%, pseudohipogenitalismo 18.8% frente al 14.5%, foliculitis 39.6% frente al 32.7% e intertrigo 22.9% frente al 18.2%, respectivamente. Otras características como las arañas vasculares o la circulación venosa colateral solo la presentan 3 individuos del grupo de obesos con NAFLD (Tabla 38).

	H. Graso N = 48	H. no graso N = 55	Controles N = 136	p
Tanner	2 (2 ; 4)	2 (1 ; 4)	1 (1 ; 3)	< .001
Hipertriosis	2 (4.2)	1 (1.8)	3 (3.8)	.758
<i>Acantosis nígricans</i>	38 (79.8)	36 (65.5)	0	< .001
Estrías	24 (50.0)	29 (52.7)	1 (1.3)	< .001
Adipomastia	35 (72.9)	37 (67.3)	1 (1.3)	< .001
Pseudohipogenitalismo	9 (18.8)	8 (14.5)	0	< .001
Intertrigo	11 (22.9)	10 (18.2)	0	< .001
Foliculitis	19 (39.6)	18 (32.7)	4 (5.1)	< .001
Escoliosis	2 (4.2)	3 (5.5)	2 (2.5)	.681
Genu valgo	15 (31.2)	19 (34.5)	1 (1.3)	< .001
Tibia vara	1	0	0	-
Circulación venosa colateral	3	0	0	-
Arañas vasculares	3	1	0	-

**Tabla 38. Comparación de las variables clínicas en la población de niños obesos con hígado graso, niños obesos sin hígado graso y controles sanos. Los valores están expresados en frecuencias (%) y medianas (centil 25 ; centil 75).**

Encontramos diferencias significativas ( $p < 0.01$ ) entre los 3 grupos en todas las variables clínicas, excepto en la escoliosis ( $p 0.681$ ) y en la hipertriosis (0.758).

Como era de esperar, en el grupo de los sujetos con NAFLD aparecen signos clínicos de forma más frecuente que en aquellos sin NAFLD.

### 1.2.2. Por grados de esteatosis:

	Esteatosis			p
	Leve N = 22	Moderada N = 16	Severa N = 10	
Tanner	2 (2 ; 4)	2 (2 ; 3.2)	4 (2 ; 4)	.391
Hipertrichosis	1 (4.5)	1 (6.2)	0	.735
<i>Acantosis nigricans</i>	16 (72.7)	14 (87.5)	8 (80.0)	.540
Estrías	7 (31.8)	9 (56.2)	8 (80.0)	.034
Adipomastia	16 (72.7)	10 (62.5)	9 (90.0)	.308
Pseudohipogenitalismo	5 (22.7)	2 (12.5)	2 (20.0)	.723
Intertrigo	5 (22.7)	3 (18.8)	3 (30.0)	.802
Foliculitis	9 (40.9)	6 (37.5)	4 (40.0)	.977
Escoliosis	0	2	0	-
Genu valgo	7 (31.8)	5 (31.2)	3 (30.0)	.995
Tibia vara	1	0	0	-
Circulación venosa colateral	1	2	0	-
Arañas vasculares	1	2	0	-

**Tabla 39. Comparación de las variables clínicas en la población de niños obesos con hígado graso según los grados de esteatosis. Los valores están expresados en frecuencias (%) y medianas (centil 25 ; centil 75).**

Si dividimos el grupo de obesos con esteatosis según el grado de ésta no encontramos diferencias estadísticamente significativas en los signos clínicos de los sujetos excepto en la frecuencia de aparición de las estrías (p 0.034) (Tabla 39).

Las estrías aparecen en el grupo de esteatosis grado 3 con una frecuencia del 80% mientras que en el grupo de esteatosis 1, la frecuencia se reduce a un 31,8%.

En el resto de signos clínicos, aparecen frecuencias similares entre grupos o incluso más elevada en grupos de menor grado de esteatosis, sin ser en ningún caso estadísticamente significativo.

Si realizamos la subdivisión en el grupo de obesos, en esteatosis 0-1 frente a esteatosis 2-3 que hemos realizado en el apartado anterior, no encontramos ningún signo clínico estadísticamente significativo entre ambos grupos. Las estrías aún presentando una frecuencia más alta en el grupo de esteatosis más avanzada, no es significativo.

La *acantosis nigricans* de igual manera presenta mayor frecuencia de aparición en el grupo de esteatosis 2-3 aunque tampoco es significativo (Tabla 40).

	Hígado no graso / esteatosis leve N = 77	Esteatosis Moderada / Severa N = 26	p
Tanner	2.0 (1 ; 3)	2.5 (2 ; 3)	.189
Hipertricosis	2 (2.6)	1 (3.8)	1
<i>Acantosis nigricans</i>	52 (67.5)	22 (84.6)	.094
Estrías	36 (46.8)	17 (65.4)	.100
Adipomastia	53 (68.8)	19 (73.1)	.683
Pseudohipogenitalismo	13 (16.9)	4 (15.4)	.859
Intertrigo	15 (19.5)	6 (23.19)	.694
Foliculitis	27 (35.7)	10 (38.5)	.755
Escoliosis	3 (3.9)	2 (7.7)	.598
Genu Valgo	26 (33.8)	8 (30.0)	.779
Tibia vara	1 (1.3)	0	1
Circulación venosa colateral	1 (1.3)	2 (7.7)	.156
Arañas vasculares	2 (2.6)	2 (7.7)	.264

**Tabla 40. Comparación de las variables clínicas en la población de niños obesos divididos en los subgrupo esteatosis 0-1 vs esteatosis 2-3. Los valores están expresados en frecuencias (%) y medianas (centil 25 ; centil 75).**

### 1.3. Estudio descriptivo de las variables analíticas:

#### 1.3.1. En la población total.

Por otro lado describimos los resultados de las variables analíticas en la población total (Tabla 41 a y 41 b). No encontramos diferencias significativas en la glucemia basal en ayunas ( $p$  0.582) con medias muy similares entre grupos, en el recuento de plaquetas ( $p$  0.771), en la bilirrubina total ( $p$  0.601) con medianas prácticamente iguales entre grupos ni en la ferritina ( $p$  0.69).

Sin embargo encontramos diferencias estadísticamente significativas en los niveles basales de insulina en ayunas, que aun aumentando en el grupo de los obesos con NAFLD respecto a los demás, la mediana la encontramos dentro del rango de normalidad.

	H. Graso N = 48	H. no graso N = 55	Controles N = 92	p
Glucemia basal, mg/dl	87.9 ± 5.9	86.6 ± 4.8	87.0 ± 7.2	.582
Insulina basal, µu/ml	7.6 (5.1 ; 10.9)	5.5 (4.1 ; 7.4)	3.1 (1.9 ; 6.9)	< .001
Colesterol total, mg/dl	153.8 ± 30.0	159.7 ± 36.1	173.3 ± 27.0	< .001
Triglicéridos, mg/dl	102 (74 ; 130)	86.5 (67.5 ; 121)	54.5 (44.0 ; 69.0)	< .001
HDL, mg/dl	45.0 ± 10.5	47.3 ± 10.8	61.9 ± 14.2	< .001
LDL, mg/dl	86.8 ± 21.8	92.2 ± 26.8	98.2 ± 22.9	.026
AST, UI/L	20.0 (14.0 ; 30.0)	18.5 (14.0 ; 26.0)	25.0 (21.8 ; 29.2)	< .001
ALT, UI/L	12.0 (10.0 ; 16.8)	10.5 (10.0 ; 16.0)	15.0 (13.0 ; 17.0)	.002
GGT, UI/L	22.0 (18.0 ; 28.0)	20.5 (16.0 ; 28.0)	13.0 (11.8 ; 15.0)	< .001
Hierro	109 (90.5 ; 128.8)	107.5 (89.5 ; 131)	76 (55.5 ; 111)	< .001
Fosfatasa alcalina, UI/L	458 (336 ; 618)	425 (312 ; 569)	233 (201 ; 272)	< .001
Proteínas totales, g/dl	6.8 (6.3 ; 7.0)	6.8 (6.4 ; 7.2)	7.4 (7.1 ; 7.6)	< .001

**Tabla 41a. Comparación de las variables analíticas en la población de niños obesos con hígado graso, niños obesos sin hígado graso y controles sanos. Los valores están expresados en medias ( $\pm$ SD) y medianas (centil 25 ; centil 75).**

	H. Graso N = 48	H. no graso N = 55	Controles N = 92	p
Creatinina, mg/dl	0.6 (0.6 ; 0.8)	0.7 (0.6 ; 0.8)	0.6 (0.5 ; 0.6)	< .001
Urea, mg/dl	20.0 (14.0 ; 24.8)	20.0 (13.8 ; 26.0)	28.8 (25.0 ; 32.0)	< .001
Ácido úrico, mg/dl	6.2 (5.2 ; 6.8)	6.2 (4.8 ; 6.9)	3.4 (2.9 ; 4.1)	< .001
Plaquetas, x10 <sup>3</sup> /μL	268 (229 ; 318)	259 (230 ; 291)	267 (234 ; 312)	.771
Bilirrubina total, mg/dl	0.4 (0.3 ; 0.6)	0.4 (0.3 ; 0.5)	0.4 (0.3 ; 0.5)	.601
Ferritina, μg/L	32 (22 ; 44)	28 (23.2 ; 39.5)	36.5 (30.5 ; 52.7)	.069
	H. Graso N = 48	H. no graso N = 55	Controles N = 52	p
PIIINP, μg/dl	15.6 (11.5 ; 20.1)	13.4 (10.5 ; 18.8)	2.70 (2.13 ; 3.69)	< .001
TIMP1, μg/ml	489 (420 ; 553)	475 (392 ; 564)	433 (349 ; 538)	.089
Ácido hialurónico, ng/ml	106 (84 ; 155)	106 (65 ; 151)	34.1 (24.2 ; 46.6)	< .001

PIIINP: Procolágeno III N-péptido terminal; TIMP1: inhibidor tisular de la metaloproteinasa 1.

**Tabla 41b. Continuación: Comparación de las variables analíticas en la población de niños obesos con hígado graso, niños obesos sin hígado graso y controles sanos. Los valores están expresados en medias (±SD) y medianas (centil 25 ; centil 75).**

Las transaminasas en nuestra población las encontramos con medianas dentro de los valores de normalidad, incluso más elevadas en el grupo control. La GGT sin embargo, aun estando también la mediana dentro de límites de normalidad, se encuentra más elevada en el grupo de obesos con NAFLD situándose en 22.0 UI/l (RI 18.0 ; 28.0).

En cuanto al perfil lipídico, el colesterol y los triglicéridos se encuentran dentro del rango de normalidad en los 3 grupos. La media del colesterol-HDL es menor en el grupo de NAFLD con 45.0 ± 10.5 mg/dl, que en el grupo de obesos sin NAFLD con 47,3 ± 10,8 mg/dl y que en el grupo control con 61.9 ± 14.2 mg/dl. El colesterol-LDL se mantiene en niveles normales en los 3 grupos.

El hierro aumenta notablemente en el grupo de NAFLD con 109 (RI 90.5 ; 128.8) y en el grupo de obesos sin NAFLD con 107.5 (RI de 89.5 ; 131), con respecto al grupo control con 76 (RI de 55.5 ; 111).

La fosfatasa alcalina aparece más elevada en el grupo de NAFLD con 458 (RI de 336 ; 618), frente al grupo sin NAFLD con 425 (RI de 312 ; 569) y al grupo control con 233 (RI de 201 ; 272).

La creatinina aun presentando diferencias significativas presenta medianas similares entre los 3 grupos.

La urea la observamos disminuida en los grupos de obesos con hígado graso y obesos sin hígado graso con respecto al grupo control (20, 20 y 28.8, respectivamente).

El ácido úrico aparece aumentado en los grupos de obesos, pero no en el grupo de NAFLD con respecto al de los obesos sin NAFLD, con mediana de 6.2 en ambos con RI de (5.2 ; 6.8) y (4.8 ; 6.9), respectivamente.

En cuanto a los parámetros sugestivos de daño hepático encontramos diferencias significativas en el ácido hialurónico y en el procolágeno (Tabla 41b).

El ácido hialurónico está claramente aumentado en el grupo de obesos con y sin NAFLD en los que obtenemos una mediana de 106 (RI 84 ; 155) en los niños con NAFLD y 106 (65 ; 151) en los que no presentan NAFLD, frente al 34.1 (RI 24,2 ; 46.6) de los controles.

El procolágeno (PIIINP), de la misma forma, también aparece con una mediana mayor, 15.6 (11.5 ; 20.1) en el grupo de NAFLD y 13.4 (10.5 ; 1,8) en el de obesos sin NAFLD, con respecto al grupo control con 2.70 (2.13 ; 3.69).

No parece haber diferencias significativas en el TIMP1.

### **1.3.2. Por grado de esteatosis.**

Si dividimos al grupo de obesos con hígado graso según los grados de esteatosis, encontramos que en la mayoría de los parámetros no hay diferencias significativas.

Sí las encontramos en los niveles de insulina (p 0.15) que parecen aumentar según el grado de esteatosis, hasta doblar el valor los pacientes con esteatosis grado 3 con respecto a los de grado 1, pero en todos los grupos se encuentra dentro de los valores normales (Tabla 42).

	Esteatosis			p
	Leve N = 22	Moderada N = 16	Severa N = 10	
Glucemia basal, mg/dl	86.4 ± 4.87	88.1 ± 5.94	91.0 ± 7.23	.119
Insulina basal, µu/ml	5.3 (4.0 ; 9.6)	8.8 (6.3 ; 11.3)	10.1 (7.5 ; 13.8)	.015
Colesterol total, mg/dl	152 ± 29	163 ± 32	144 ± 26	.293
Triglicéridos, mg/dl	90 (61.2 ; 109)	128 (88.8 ; 160)	106 (77.5 ; 120)	.079
HDL, mg/dl	45.5 (40.5 ; 49.5)	44.0 (40.5 ; 49.5)	43.5 (35.8 ; 51.5)	.855
LDL, mg/dl	83.5 (77.0 ; 95.0)	96.5 (85.0 ; 109)	83.0 (70.0 ; 98.0)	.301
AST, UI/L	16.0 (14.2 ; 29.8)	23.0 (12.0 ; 31.8)	21.0 (18.5 ; 29.0)	.848
ALT, UI/L	11.5 (10.0 ; 15.0)	11.0 (8.2 ; 20.8)	15.5 (12.5 ; 17.5)	.325
AST/ALT	1.5 (1.3 ; 1.9)	1.5 (1.2 ; 1.8)	1.5 (1.3 ; 1.89)	.967
GGT, UI/L	20.5 (18.0 ; 25.5)	22.5 (17.0 ; 27.0)	28.5 (19.2 ; 40.0)	.208
Hierro	111 (85.5 ; 133)	110 (93.5 ; 133)	104 (95.0 ; 115)	.734
Fosfatasa alcalina, UI/L	520 (352 ; 620)	441 (330 ; 664)	418 (354 ; 530)	.772
Proteínas totales, g/dl	6.8 (6.4 ; 7.0)	6.8 (6.3 ; 7.3)	6.5 (6.4 ; 6.8)	.556
Creatinina, mg/dl	0.6 (0.6 ; 0.8)	0.6 (0.6 ; 0.8)	0.6 (0.6 ; 0.7)	.300
Urea, mg/dl	18.0 (14.0 ; 25.5)	22.0 (18.5 ; 24.8)	19.5 (16.5 ; 22.8)	.655
Ácido úrico, mg/dl	5.9 (4.67 ; 6.5)	6.5 (6.0 ; 6.9)	6.1 (5.78 ; 6.6)	.226
Plaquetas, x10 <sup>3</sup> /µL	236 (201 ; 281)	323 (307 ; 370)	264 (252 ; 282)	.004
Bilirrubina total, mg/dl	0.4 (0.36 ; 0.8)	0.4 (0.23 ; 0.5)	0.3 (0.23 ; 0.3)	.073
Ferritina, µg/L	23.0 (18.0 ; 33.5)	37.0 (31.7 ; 65.2)	45.5 (29.0 ; 52.29)	.032
PIIINP, µg/dl	13.2 (11.3 ; 19.09)	15.7 (8.57 ; 19.0)	18.7 (15.9 ; 21.0)	.188
TIMP1	470 (433 ; 504)	501 (390 ; 600)	541 (521 ; 588)	.289
Ácido hialurónico, ng/ml	102 (84.3 ; 143)	89.8 (79.7 ; 148)	123 (110 ; 155)	.616

PIIINP: Procolágeno III N-péptido terminal; TIMP1: inhibidor tisular de la metaloproteinasa 1.

**Tabla 42. Comparación de las variables analíticas en la población de niños obesos con hígado graso según los grados de esteatosis. Los valores están expresados en medias (±SD) y medianas (centil 25 ; centil 75).**

Las plaquetas también presentan diferencias significativas (p 0.04) aunque no siguen un patrón lineal, ya que el grupo que presenta valores más elevados es el grupo de esteatosis grado 2, mientras que aquellos que presentan los valores más

disminuidos es el grupo de esteatosis 1. Aún así, del mismo modo que en la insulina, todos presentan niveles normales.

La ferritina también presenta diferencias significativas ( $p = 0.32$ ) aumentando a medida que avanza la esteatosis aunque dentro de niveles normales.

No encontramos diferencias significativas en la glucemia, transaminasas, lípidos, proteínas totales, creatinina, hierro, urea y ácido úrico.

En cuanto al PIIINP, ácido hialurónico y al TIMP1, en esta ocasión no existen diferencias estadísticamente significativas.

A pesar de esto, observamos que en el procolágeno y el TIMP-1 los valores van aumentando sucesivamente a medida que aumenta el grado de esteatosis.

En el ácido hialurónico encontramos que aumentan los valores en el grado 3 de esteatosis aunque, aunque en el grado 2 aparecen valores menores que en el grado 1.

Si dividimos a la población de niños obesos en esteatosis 0-1 y esteatosis 2-3, los parámetros en los que encontramos diferencias significativas aumentan mínimamente (Tabla 43).

De igual manera encontramos diferencias estadísticamente significativas en niveles de insulina, plaquetas y ferritina ( $p < 0.05$ ) pero en ambos grupos con niveles dentro de la normalidad como anteriormente.

En esta ocasión también presentan diferencias significativas ( $p < 0.05$ ) los niveles de glucosa y bilirrubina total aunque también con valores en el rango de la normalidad en ambos grupos.

Los triglicéridos tienden a elevarse en el grupo de esteatosis moderada/severa siendo esta vez estadísticamente significativo.

Las variables sugestivas de daño hepático vuelven a salir estadísticamente no significativas a pesar de seguir encontrando valores más elevados en el grupo de esteatosis más avanzada.

	Hígado no graso / esteatosis leve N = 77	Esteatosis Moderada / Severa N = 26	p
Glucemia basal, mg/dl	86.6 ± 4.8	89.2 ± 6.5	.029
Insulina basal, µu/ml	5.40 (4.01 ; 7.50)	8.90 (6.80 ; 13.2)	< .001
Colesterol total, mg/dl	157 ± 34	155 ± 31	.761
Triglicéridos, mg/dl	86.5 (67.2 ; 114)	119 (83.7 ; 142)	.046
HDL, mg/dl	46.0 (40.5 ; 53.8)	44.0 (39.2 ; 50.0)	.264
LDL, mg/dl	84.0 (75.0 ; 104)	92.5 (73.0 ; 105)	.957
AST, UI/L	18.0 (14.0 ; 26.0)	22.0 (13.5 ; 30.5)	.487
ALT, UI/L	11.0 (10.0 ; 15.8)	14.0 (10.0 ; 18.5)	.358
AST/ALT	1.50 (1.26 ; 2.00)	1.50 (1.22 ; 1.80)	.747
GGT, UI/L	20.5 (16.0 ; 26.0)	23.5 (17.5 ; 31.0)	.157
Hierro	107 (88.5 ; 133)	109 (93.5 ; 121)	.766
Fosfatasa alcalina, UI/L	453 (324 ; 590)	421 (334 ; 610)	.830
Proteínas totales, g/dl	6.8 (6.4 ; 7.2)	6.7 (6.3 ; 6.9)	.327
Creatinina, mg/dl	0.7 (0.6 ; 0.8)	0.6 (0.6 ; 0.7)	.092
Urea, mg/dl	19.0 (14.0 ; 26.0)	22.0 (17.5 ; 24.2)	.310
Ácido úrico, mg/dl	6.20 (4.73 ; 6.80)	6.30 (5.97 ; 6.90)	.323
Plaquetas, x10 <sup>3</sup> /µL	255 (222 ; 289)	304 (265 ; 327)	.009
Bilirrubina total, mg/dl	0.40 (0.35 ; 0.50)	0.30 (0.23 ; 0.50)	.044
Ferritina, µg/L	28 (20 ; 39)	42 (31 ; 62)	.013
PIIINP, µg/dl	13.2 (10.6 ; 18.9)	17.8 (12.4 ; 21.0)	.192
TIMP1	474 (394 ; 551)	522 (410 ; 591)	.369
Ácido hialurónico, ng/ml	104 (68.9 ; 151)	110 (82.6 ; 156)	.568

PIIINP: Procolágeno III N-péptido terminal; TIMP1: inhibidor tisular de la metaloproteinasa 1.

**Tabla 43. Comparación de las variables analíticas en la población de niños obesos divididos en los subgrupo esteatosis 0-1 vs esteatosis 2-3. Los valores están expresados en medias (±SD) y medianas (centil 25 ; centil 75).**

## 1.4. Estudio descriptivo de los parámetros ecográficos:

### 1.4.1. En la población total.

Al analizar las variables ecográficas de la adiposidad abdominal observamos que en el grupo de sujetos obesos con NAFLD los valores medios de los pliegues de

grasa abdominal aparecen más elevados de forma significativa ( $p < 0.001$ ) con respecto al grupo de obesos sin NAFLD y éste con respecto al grupo control.

La grasa subcutánea umbilical y epigástrica presentan medias de  $4.03 \pm 0.84$  cm y  $2.40 \pm 0.89$  cm, respectivamente, en el grupo de NAFLD, frente a las medias de  $0.75 \pm 0.78$  cm y  $0.54 \pm 0.42$  en el grupo control. Las diferencias son menores entre el grupo de obesos con NAFLD y el de obesos sin NAFLD aunque siguen siendo mayor en el primero.

Por otro lado, la grasa preperitoneal umbilical y epigástrica aparecen, de la misma forma, con medias superiores en el grupo de los sujetos con NAFLD  $0.557 \pm 0.319$  cm y  $1.55 \pm 0.40$  cm, respectivamente, que en el grupo control con  $0.178 \pm 0.101$  cm y  $0.51 \pm 0.36$  cm, respectivamente. Las diferencias son menores entre el grupo de obesos con NAFLD y el de obesos sin NAFLD aunque siguen siendo mayor en el primero (Tabla 44).

	H. Graso N = 48	H. no graso N = 55	Controles N = 32	p
Grasa Subcutánea Epigástrica, cm	$2.40 \pm 0.89$	$2.10 \pm 0.66$	$0.54 \pm 0.42$	<.001
Grasa Preperitoneal Epigástrica, cm	$1.55 \pm 0.40$	$1.22 \pm 0.49$	$0.51 \pm 0.36$	<.001
Grasa Subcutánea Umbilical, cm	$4.03 \pm 0.84$	$3.58 \pm 0.92$	$0.75 \pm 0.78$	<.001
Grasa Preperitoneal Umbilical, cm	$0.557 \pm 0.319$	$0.474 \pm 0.227$	$0.178 \pm 0.101$	<.001
Grasa renal, cm	$0.269 \pm 0.040$	$0.265 \pm 0.049$	$0.195 \pm 0.032$	<.001
Grasa visceral	5.21 (3.26 ; 5.89)	4.21 (3.47 ; 5.25)	3.53 (3.28 ; 4.24)	.007
Grasa intraabdominal	5.60 (3.97 ; 6.55)	4.87 (3.83 ; 5.88)	3.71 (3.45 ; 4.45)	<.001
AFI (Índice grasa abdominal)	0.655 (0.534 ; 0.861)	0.621 (0.541 ; 0.832)	0.999 (0.687 ; 1.527)	<.001
Distancia a Aorta, cm	$9.40 \pm 1.93$	$8.40 \pm 1.73$	$4.69 \pm 0.92$	<.001
Masa Ventricular Izquierda (MVI)	127 (105 ; 163)	110 (87 ; 144)	73 (57 ; 87)	<.001
Índice de MVI	37.8 (33.3 ; 45.6)	35.9 (31.6 ; 42.2)	28.6 (22.3 ; 30.9)	<.001

**Tabla 44. Comparación de las variables ecográficas en la población de niños obesos con hígado graso, niños obesos sin hígado graso y controles sanos. Los valores están expresados en medias ( $\pm$ SD) y medianas (centil 25 ; centil 75).**

Si consideramos únicamente la grasa visceral sin la grasa preperitoneal las diferencias entre grupos son significativas con mayor valor en el grupo de obesos con NAFLD. Al igual ocurre si dentro de la grasa visceral consideramos la grasa preperitoneal (grasa intraabdominal), siendo igual de significativo.

En cuanto a las medidas de masa ventricular izquierda (MVI) e índice de masa ventricular izquierda (IMVI) las diferencias entre los grupos son estadísticamente significativas ( $p < 0.001$ ) encontrando valores de medianas más elevados en el grupo de NAFLD con respecto a los obesos sin NAFLD y en éstos con respecto a los controles sanos, 127 (105 ; 163) y 37.8 (33.3 ; 45.6) vs 110 (87 ; 144) y 35.9 (31.6 ; 42.2) vs 73 (57 ; 87) y 28.6 (22.3 ; 30.9), respectivamente.

#### 1.4.2. Por grado de esteatosis.

	Esteatosis			p
	Leve N = 22	Moderada N = 16	Severa N = 10	
Grasa Subcutánea Epigástrica, cm	2.10 ± 0.55	2.63 ± 1.24	2.62 ± 0.66	.177
Grasa Preperitoneal Epigástrica, cm	1.38 ± 0.41	1.58 ± 0.30	1.85 ± 0.35	.009
Grasa Subcutánea Umbilical, cm	3.83 ± 0.65	3.98 ± 0.79	4.52 ± 1.13	.122
Grasa Preperitoneal Umbilical, cm	0.51 ± 0.21	0.57 ± 0.44	0.64 ± 0.26	.590
Grasa renal, cm	0.27 ± 0.04	0.26 ± 0.04	0.29 ± 0.04	.363
Grasa visceral	3.99 (2.57 ; 4.71)	5.61 (4.28 ; 6.16)	5.71 (5.42 ; 6.63)	.009
Grasa intraabdominal	4.50 (3.38 ; 5.24)	6.17 (4.82 ; 6.66)	6.16 (5.96 ; 7.47)	.005
AFI (Índice grasa abdominal)	0.652 (0.504 ; 0.875)	0.647 (0.504 ; 0.745)	0.747 (0.567 ; 0.816)	.767
Distancia a Aorta I, cm	8.27 ± 1.50	9.79 ± 1.71	11.0 ± 1.74	< .001
Masa Ventricular Izquierda (MVI)	124 ± 29	124 ± 36	166 ± 37	.007
Índice de MVI	37.1 ± 7.0	38.6 ± 9.1	44.3 ± 7.7	.091

**Tabla 45. Comparación de las variables ecográficas en la población de niños obesos con hígado graso según los grados de esteatosis. Los valores están expresados en medias (±SD).**

Si comparamos los parámetros ecográficos de la grasa abdominal y masa ventricular izquierda no encontramos tantas diferencias como en la clasificación anterior (Tabla 45).

En este caso encontramos diferencias estadísticamente significativas en la medición de la grasa preperitoneal epigástrica (p 0.009) que aumenta a medida que aumenta el grado de esteatosis; en la distancia a la Aorta (p <0.001) que aumenta a medida que aumenta el grado de esteatosis y en la masa ventricular izquierda (0.007) que de igual manera aumenta con el grado de esteatosis.

No parece haber diferencias significativas en la grasa subcutánea, habiendo entre los grupos diferencias mínimas en la medición ya sea a nivel umbilical como a nivel epigástrico.

En la grasa renal también existen mínimas diferencias.

En cuanto a la grasa visceral observamos mayor diferencia entre el grupo de esteatosis leve y la moderada, sin embargo no existe mucha diferencia entre el grupo de esteatosis moderada y la severa, aun siendo los resultados estadísticamente significativos. Igualmente ocurre con la grasa intraabdominal.

El IMVI, por su parte, aumenta entre grupos a medida que aumenta el grado de esteatosis aunque lo hace de forma mínima y sin encontrarse diferencias estadísticamente significativas.

Si consideramos toda la población obesa y los clasificamos en un grupo los de esteatosis grado 0-1 y otro grupo los de esteatosis grado 2-3, encontramos más mediciones estadísticamente significativas (Tabla 46).

En esta ocasión, la grasa subcutánea y la preperitoneal presentan valores entre grupos estadísticamente significativas a nivel epigástrico (p 0.004 y p <0.001), mientras que a nivel umbilical sólo lo presenta la grasa subcutánea (p 0.012). El grosor es mayor en el grupo de esteatosis moderada/severa. Con esta clasificación sí encontramos diferencias notables entre grupos en la medición de la grasa visceral sobre todo cuando en ésta se incluye la grasa preperitoneal. Por otro lado, también observamos diferencias significativas en la distancia a Aorta (p <0.001),

MVI y, en esta clasificación, también en el IMVI, siendo en todos los valores medios superiores en el grupo de esteatosis moderada/severa.

	Hígado no graso / esteatosis leve N = 77	Esteatosis Moderada / Severa N = 26	p
Grasa Subcutánea Epigástrica, cm	2.10 ± 0.63	2.62 ± 1.04	.004
Grasa Preperitoneal Epigástrica, cm	1.26 ± 0.47	1.68 ± 0.34	< .001
Grasa Subcutánea Umbilical, cm	3.64 ± 0.86	4.18 ± 0.95	.012
Grasa Preperitoneal Umbilical, cm	0.482 ± 0.222	0.594 ± 0.380	.087
Grasa renal, cm	0.265 ± 0.045	0.271 ± 0.042	.567
Grasa visceral	4.20 (3.17 ; 5.17)	5.66 (5.09 ; 6.47)	< .001
Grasa intraabdominal	4.64 (3.60 ; 5.55)	6.16 (5.56 ; 7.09)	< .001
AFI (Índice grasa abdominal)	0.637 (0.454 ; 0.854)	0.655 (0.544 ; 0.809)	.558
Distancia a Aorta, cm	8.36 ± 1.66	10.25 ± 1.79	< .001
Masa Ventricular Izquierda	117 ± 36.3	140 ± 41.4	.014
Índice de MVI	37.1 ± 7.24	40.7 ± 8.87	.049

**Tabla 46. Comparación de las variables ecográficas en la población de niños obesos divididos en los subgrupo esteatosis 0-1 vs esteatosis 2-3. Los valores están expresados en medias (±SD).**

### 1.5. Estudio descriptivo de las variables del test de la <sup>13</sup>C-Metacetina:

	H. Graso N = 48	H. no graso N = 55	Controles N = 47	p
Pico máximo	18.4 (14.8 ; 21.6)	18.7 (13.5 ; 23.1)	11.7 (9.1 ; 19.7)	.060
Tiempo	10 (0 ; 20)	10 (0 ; 20)	10 (10 ; 10)	.713
<sup>13</sup> CO <sub>2</sub> . espirado a los 40'	8.25 (6.1 ; 10.0)	8.3 (6 ; 9.5)	6.55 (4.3 ; 8.2)	.051
<sup>13</sup> CO <sub>2</sub> . espirado a los 120'	17.5 (11.5 ; 20)	15.8 (13.3 ; 19.1)	10.2 (7.8 ; 14.6)	.005

**Tabla 47. Comparación de las variables del test de la metacetina en la población de niños obesos con hígado graso, niños obesos sin hígado graso y controles sanos. Los valores están expresados en medianas (centil 25 ; centil 75).**

El test de la metacetina como dijimos en apartados anteriores, es un test no validado en la población pediátrica. En nuestros resultados (Tabla 47) no encontramos diferencias significativas entre los diferentes grupos, excepto en el  $^{13}\text{CO}_2$  espirado a los 120 minutos ( $p$  0.005), con medianas más elevadas en el grupo de obesos con NAFLD con respecto a los obesos sin NAFLD y éste con respecto al grupo de los sujetos sanos.

	Esteatosis			
	Leve N = 22	Moderada N = 16	Severa N = 10	p
Pico máximo	17.4 (12.7 ; 23.0)	18.7 (17.1 ; 21.6)	17.9 (15.3 ; 21.0)	.810
Tiempo	10 (0 ; 20)	10 (0 ; 20)	10 (2.5 ; 20)	.896
$^{13}\text{CO}_2$ espirado a los 40'	7.9 (5.9 ; 10.1)	9.0 (6.6 ; 9.5)	6.7 (5.7 ; 9.0)	.514
$^{13}\text{CO}_2$ espirado a los 120'	16.2 (11.0 ; 19.8)	18.2 (14.2 ; 20.2)	15.6 (12.0 ; 18.8)	.695

**Tabla 48. Comparación de las variables del test de la metacetina en la población de niños obesos con hígado graso según los grados de esteatosis. Los valores están expresados en medianas (centil 25 ; centil 75).**

Si dividimos por grado de esteatosis a la población ya sea en tres grupos (esteatosis leve, moderada y severa) o en dos grupos (esteatosis ausente/leve vs moderada/severa), no encontramos diferencias estadísticamente significativas entre grupos (Tabla 48 y 49).

	Hígado no graso /esteatosis leve N = 77	Esteatosis Moderada / Severa N = 26	p
Pico máximo	18.3 (13.2 ; 23.5)	18.5 (16.5 ; 21.6)	.693
Tiempo	10 (0 ; 20)	10 (0 ; 20)	.545
$^{13}\text{CO}_2$ espirado a los 40'	8.3 (5.9 ; 9.8)	8.4 (6.2 ; 9.3)	.758
$^{13}\text{CO}_2$ espirado a los 120'	15.8 (12.8 ; 19.2)	17.7 (13.3 ; 20.0)	.554

**Tabla 49. Comparación de las variables del test de la metacetina en la población de niños obesos divididos en los subgrupo esteatosis 0-1 vs esteatosis 2-3. Los valores están expresados en medianas (centil 25 ; centil 75).**

## 2. ANÁLISIS DE LOS ÍNDICES DE FIBROSIS HEPÁTICA:

### 2.1. Estudio descriptivo de los índices de fibrosis hepática:

En nuestro estudio se calculó en los diferentes grupos de la población los siguientes índices de fibrosis hepática: ratio AST/ALT, APRI, FIB4, índice de Forns, PNFS, PNFI y ELF.

Excepto en el índice FIB-4 ( $p = 0.126$ ), en todos observamos diferencias significativas.

El índice AST/ALT va disminuyendo del grupo control, con 1.60 (RI 1.48 ; 2.00,) al grupo de obesos sin NAFLD, con 1.20 (RI 1.06 ; 1.60,) y de éste al grupo con NAFLD, con 0.9 (RI 0.73 ; 1.10), siendo estas diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0.001$ ).

El APRI parece aumentar en el grupo de los sujetos sanos con respecto a los obesos con una mediana de 0.229 (RI 0.202 ; 0.295), aunque luego en el grupo de obesos sin NAFLD, con una mediana de 0.154 (RI 0.121 ; 0.230), es menor que en el grupo de NAFLD, con una mediana de 0.196 (RI 0.167 ; 0.261), siendo estadísticamente significativo ( $p = 0.001$ )

Con respecto al índice de Forns, encontramos los valores más pequeños en el grupo control, con una mediana de -2.33 (RI -3.09 ; -1.45). Sin embargo no aparecen valores mayores en el grupo de obesos con NAFLD con respecto al de obesos sin NAFLD, con medianas de -0.95 (RI -1.32 ; 0.01) y -0.55 (RI -1.95 ; -0.02), respectivamente ( $p < 0.001$ )

No obstante, encontramos para el ELF, PNFI y PNFS valores menores en el grupo control con respecto a los obesos sin NAFLD, y en éstos menor que en los obesos con NAFLD ( $p < 0.001$ ,  $p < 0.001$  y  $p = 0.018$ , respectivamente), siendo las diferencias entre grupos mayores en el PNFI y PNFS (Tabla 50).

	H. Graso N = 48	H. no graso N = 55	Controles N = 52	p
AST/ALT	0.9 (0.73 ; 1.10)	1.20 (1.06 ; 1.60)	1.60 (1.48 ; 2.00)	<.001
APRI	0.196 (0.167 ; 0.261)	0.154 (0.121 ; 0.230)	0.229 (0.202 ; 0.295)	.001
FIB-4	0.277 (0.207 ; 0.345)	0.220 (0.146 ; 0.326)	0.230 (0.185 ; 0.260)	.126
Índice Forns	-0.95 (-1.32 ; 0.01)	-0.55 (-1.95 ; -0.02)	-2.33 (-3.09 ; -1.45)	<.001
ELF	10.9 (10.6 ; 11.2)	10.8 (10.3 ; 11.2)	8.9 (8.5 ; 9.3)	<.001
PNFI	9.35 (7.60 ; 9.96)	8.21 (6.09 ; 9.67)	0.32 (0.006 ; 1.36)	<.001
PNFS	57.2 (46.5 ; 64.9)	50.9 (43.1 ; 57.8)	49.9 (43.6 ; 53.9)	.018

**Tabla 50. Comparación de los índices de fibrosis hepática en la población de niños obesos con hígado graso, niños obesos sin hígado graso y controles sanos. Los valores están expresados en medianas (centil 25 ; centil 75).**

No ocurre lo mismo cuando esto lo comparamos entre los diferentes grados de esteatosis, donde los únicos índices de fibrosis hepática de los que obtenemos diferencias significativas es del índice de Forns y PNFI (Tabla 51).

Observamos que para el índice de Forns obtenemos valores mayores en el grupo de esteatosis leve, -0.4 (RI -0.98 ; 0.4), en comparación con los grupos de esteatosis moderada y severa, con -1.8 (RI -1.93 ; -1.2) y -0.9 (RI -1.19 ; -0.3), respectivamente (p 0.003)

Por otro lado, en el PNFI observamos que notablemente aumenta con el grado de esteatosis desde un 7.9 (RI 6.5 ; 10.0) en el grupo de esteatosis leve hasta un 10.0 (RI 9.6 ; 10.0) en el grupo de esteatosis severa, aunque este último muy cercano a los valores del grupo de esteatosis moderada 9.8 (RI 9.3 ; 10.0) (p 0.001).

En el resto de los índices de fibrosis hepática aplicados no encontramos diferencias significativas para los diferentes grados de esteatosis con valores muy cercanos entre los grupos.

	Esteatosis			P
	Leve N = 22	Moderada N = 16	Severa N = 10	
AST/ALT	1.1 (0.87 ; 1.3)	0.8 (0.77 ; 0.9)	0.7 (0.56 ; 0.9)	.062
APRI	0.2 (0.17 ; 0.30)	0.2 (0.13 ; 0.30)	0.2 (0.13 ; 0.30)	.623
FIB-4	0.30 (0.25 ; 0.30)	0.20 (0.18 ; 0.20)	0.30 (0.23 ; 0.30)	.060
Índice Forns	-0.4 (-0.98 ; 0.4)	-1.8 (-1.93 ; -1.2)	-0.9 (-1.19 ; -0.3)	.003
ELF	10.9 (10.5 ; 11.2)	10.8 (10.5 ; 11.1)	11.1 (10.9 ; 11.5)	.161
PNFI	7.9 (6.5 ; 10.0)	9.8 (9.3 ; 10.0)	10.0 (9.6 ; 10.0)	.001
PNFS	57.2 (46.9 ; 64.7)	59.8 (42.6 ; 70.5)	56.4 (51.3 ; 61.9)	.970

**Tabla 51. Comparación de los índices de fibrosis hepática en la población de niños obesos con hígado graso según los grados de esteatosis. Los valores están expresados en medianas (centil 25 ; centil 75).**

De la misma manera, si realizamos la subdivisión de obesos sin NAFLD y aquellos con esteatosis grado 1 por un lado, y los obesos con esteatosis 2-3 por otro, seguimos observamos las mismas diferencias significativas en el PNFI ( $p < 0.001$ ), encontrando valores más pequeños en el grupo de NAFLD ausente o esteatosis grado 1 que en el grupo de esteatosis más avanzada (grado 2-3).

Al realizar esta clasificación encontramos también diferencias significativas en el índice AST/ALT ( $p < 0.001$ ) siendo menor en el grupo de esteatosis más avanzada con respecto al grupo de NAFLD ausente/esteatosis grado 1.

Al clasificar a los pacientes de esta forma, no encontramos diferencias significativas en el índice de Forns ( $p 0.119$ ). En el resto de los índices de fibrosis hepática tampoco encontramos diferencias significativas (Tabla 52).

	Hígado no graso /esteatosis leve N = 77	Esteatosis Moderada / Severa N = 26	p
AST/ALT	1.2 (0.96 ; 1.5)	0.8 (0.66 ; 0.9)	< .001
APRI	0.20 (0.14 ; 0.20)	0.20 (0.17 ; 0.30)	.287
FIB-4	0.3 (0.18 ; 0.3)	0.2 (0.18 ; 0.3)	.622
Índice Forns	-0.457 (-1.607 ; 0.004)	-1.225 (-1.784 ; -0.940)	.119
ELF	10.9 (10.4 ; 11.2)	11.0 (10.7 ; 11.3)	.319
PNFI	8.10 (6.27 ; 9.60)	9.90 (9.38 ; 10.0)	<.001
PNFS	52.9 (44.8 ; 59.0)	58.1 (44.2 ; 67.6)	.247

**Tabla 52. Comparación de los índices de fibrosis hepática en la población de niños obesos divididos en los subgrupo esteatosis 0-1 vs esteatosis 2-3. Los valores están expresados en medianas (centil 25 ; centil 75).**

## 2.2. Índices de fibrosis hepática en los diferentes grupos según estadio puberal:

Para que la comparación entre los diferentes grupos tenga mayor validez, es necesario hacerlo ajustado por edad y sexo. De otra parte, lo dividimos en estadio prepuberal (Tanner = 1 ; n = 99) y puberal (Tanner >1 ; n = 135) ya que esta variable podría ser un factor de confusión (Tabla 53). No fue posible otra división, ya que los tamaños muestrales resultantes serían insuficientes para realizar dichos análisis.

De esta forma encontramos que el índice APRI en los sujetos con estadio prepuberal arroja diferencias significativas (p 0.004) entre el grupo de niños obesos con y sin NAFLD, aunque no entre los de NAFLD y los controles. No encontramos diferencias significativas en el grupo en estadio puberal.

Al ajustar el índice AST/ALT por edad y sexo se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre todos los grupos en estadio puberal

( $p < 0.001$ ). Este índice muestra valores más elevados en el grupo control con respecto al grupo de obesos sin NAFLD y éste a su vez más elevados que en el grupo de obesos con NAFLD.

En el FIB-4 tras ajustarlo por edad y sexo, seguimos sin observar diferencias.

El índice de Forns presentó diferencias significativas en los individuos en estadio prepuberal ( $p 0.019$ ) con valor de la media más bajo en el grupo control,  $-2.91$  con RI ( $-3.27 ; -2.55$ ), que en el grupo de obesos sin NAFLD,  $-2.08$  con RI ( $-2.59 ; -1.56$ ), y éste a su vez más bajo que en el grupo de NAFLD,  $-1.69$  con RI ( $-2.57 ; -0.75$ ). Aún así las diferencias son significativas entre el grupo control con el de obesos sin NAFLD y obesos con NAFLD ( $p 0.019$ ), aunque no así entre estos dos.

En el ELF encontramos diferencias significativas tanto en los sujetos prepuberales como en los puberales ( $p < 0.001$ ) pero sólo entre el grupo control y el grupo de obesos sin NAFLD, y entre el grupo control y el grupo de obesos con NAFLD.

En el PNFI es donde más diferencias encontramos sobre todo en el grupo prepuberal, donde observamos diferencias significativas entre los 3 grupos ( $p < 0.001$ ) elevándose en el grupo de obesos sin NAFLD con respecto al control, y en el grupo de obesos con NAFLD con respecto al de obesos sin NAFLD. En el grupo puberal observamos diferencias ( $p < 0.001$ ) entre el grupo control y obesos sin NAFLD, y entre el grupo control y el grupo de NAFLD, pero no entre los grupos de obesos.

Con respecto al PNFS la situación es similar al ajustarlo por edad y sexo. En éste encontramos diferencias significativas en los sujetos prepuberales ( $p 0.001$ ) entre el grupo control y el grupo de obesos sin NAFLD, y entre el grupo control y el de obesos con NAFLD.

Índice	Tanner	Controles	N-NAFLD	NAFLD	p
APRI	1	0.256 <sup>a</sup> (0.225 ; 0.286)	0.165 <sup>b</sup> (0.122 ; 0.208)	0.274 <sup>a</sup> (0.196 ; 0.351)	.004
	> 1	0.232 (0.191 ; 0.274)	0.192 (0.158 ; 0.226)	0.202 (0.168 ; 0.236)	.333
FIB4	1	0.226 (0.199 ; 0.252)	0.168 (0.130 ; 0.206)	0.227 (0.160 ; 0.294)	.05
	> 1	0.290 (0.251 ; 0.330)	0.266 (0.234 ; 0.298)	0.265 (0.233 ; 0.297)	.572
ELF	1	9.21 <sup>a</sup> (8.83 ; 9.58)	10.66 <sup>b</sup> (10.21 ; 11.11)	10.47 <sup>b</sup> (9.75 ; 11.20)	< .001
	> 1	8.86 <sup>a</sup> (8.55 ; 9.17)	10.68 <sup>b</sup> (10.45 ; 10.91)	10.90 <sup>b</sup> (10.67 ; 11.12)	< .001
Índice Forns	1	-2.91 <sup>a</sup> (-3.27 ; -2.55)	-2.08 <sup>b</sup> (-2.59 ; -1.56)	-1.69 <sup>b</sup> (-2.57 ; -0.75)	.019
	> 1	-1.18 (-1.61 ; -0.75)	-0.57 (-0.92 ; -0.23)	-0.81 (-1.16 ; -0.47)	.107
PNFI	1	1.033 <sup>a</sup> (-0.052 ; 2.120)	5.63 <sup>b</sup> (4.32 ; 6.94)	8.47 <sup>c</sup> (6.46 ; 10.48)	< .001
	> 1	0.493 <sup>a</sup> (-0.278 ; 1.26)	8.19 <sup>b</sup> (7.65 ; 8.74)	8.62 <sup>b</sup> (8.10 ; 9.14)	< .001
PNFS	1	49.5 <sup>a</sup> (46.1 ; 52.9)	53.3 <sup>a</sup> (48.5 ; 58.1)	70.2 <sup>b</sup> (61.6 ; 78.8)	.001
	> 1	50.0 (45.3 ; 54.7)	49.6 (45.8 ; 53.5)	54.3 (50.5 ; 58.2)	.197
AST / ALT	1	1.913 <sup>a</sup> (1.697 ; 2.129)	1.404 <sup>b</sup> (1.076 ; 1.731)	1.162 <sup>ab</sup> (0.457 ; 1.867)	.029
	> 1	1.574 <sup>a</sup> (1.444 ; 1.704)	1.230 <sup>b</sup> (1.103 ; 1.356)	0.950 <sup>c</sup> (0.831 ; 1.069)	< .001

Los datos son medias ajustadas (IC-95%) <sup>a,b,c</sup> Diferentes superíndices indican diferencias significativas para  $p < .05$

**Tabla 53. Medias de los índices de fibrosis hepática ajustadas por edad y sexo, y según estadio de Tanner.**

## 2.3. Correlaciones de los diferentes índices de fibrosis hepática:

Se comprobó si existía relación lineal entre los diferentes índices y las variables consideradas en nuestra población.

### 2.3.1. Correlaciones con variables antropométricas:

Los índices que mostraban correlaciones más fuertes y con mayor número de variables antropométricas eran el PNFI y el índice de Forns (Tabla 54a y 54b).

El IMC se correlacionó de forma muy positiva con el PNFI [Rho=0.842 (p 0)] y con el ratio cintura/talla [Rho=0.807 (p 0)]. En general se correlaciona fuertemente con todos los pliegues, en especial con el suprailíaco y subescapular [Rho=0.753 (p 0) y Rho= 0.709 (p 0), respectivamente]. Además se correlaciona bien con la masa grasa corporal en kilogramos [Rho=0.601 (p 0)] y con el porcentaje de agua corporal [Rho=0.51 (p 0)].

El Índice de Forns se correlaciona bastante bien con el perímetro de cintura y cadera [Rho=0.554 (p 0) y Rho=0.605 (p 0), respectivamente]. Muestra también una correlación aceptable con el ratio cintura/talla [Rho=0.395 (p 0)], con el pliegue bicipital [Rho=0.346 (p 0)] y el suprailíaco [Rho= 0.319 (p 0.019)]. Con el resto de los variables las correlaciones son débiles o no existe correlación.

Por su parte, el ELF muestra una correlación positiva con el IMC [Rho=0.571 (p <0.001)], además de una correlación fuertemente negativa con el porcentaje de agua corporal [Rho=-0.638, (p 0)]. También se correlaciona bastante bien con el porcentaje de masa grasa [Rho=0.497 (p <0.001)]. Las correlaciones con el resto de variables antropométricas son débiles o prácticamente inexistentes.

	AST/ALT	APRI	FIB-4	Índice Forns
IMC	<b>-0.551 (0.000)</b>	-0.289 (0.002)	0.021 (0.831)	<b>0.481 (0.00)</b>
IMC z score	<b>-0.521 (0.000)</b>	<b>-0.316 (0.001)</b>	-0.15 (0.124)	0.29 (0.002)
Cintura, cm	-0.191 (0.115)	-0.247 (0.01)	0.163 (0.094)	<b>0.554 (0)</b>
Cadera, cm	-0.213 (0.083)	-0.293 (0.003)	0.156 (0.114)	<b>0.605 (0)</b>
Razón cintura/cadera	0.025 (0.838)	-0.045 (0.652)	0.051 (0.608)	0.13 (0.187)
Razón cintura/talla	-0.132 (0.279)	-0.238 (0.013)	0.013 (0.891)	<b>0.395 (0)</b>
Pliegue bíceps	0.077 (0.535)	-0.337 (0)	-0.047 (0.629)	<b>0.346 (0)</b>
Pliegue tricútipital	0.096 (0.438)	<b>-0.356 (0)</b>	-0.05 (0.612)	0.309 (0.001)
Pliegue subescapular	-0.163 (0.188)	<b>-0.345 (0)</b>	-0.082 (0.401)	0.295 (0.002)
Pliegue suprailíaco	0.084 (0.497)	-0.325 (0.001)	-0.045 (0.648)	<b>0.341 (0)</b>
Masa libre grasa, kg	0.122 (0.372)	0.031 (0.826)	<b>0.331 (0.015)</b>	<b>0.319 (0.019)</b>
Masa grasa, kg	0.009 (0.948)	-0.09 (0.52)	0.075 (0.59)	0.264 (0.053)
Masa grasa, %	<b>-0.503 (0.000)</b>	-0.145 (0.294)	-0.187 (0.177)	0.052 (0.71)
Agua corporal, %	<b>0.461 (0.000)</b>	0.031 (0.825)	<b>0.331 (0.014)</b>	<b>0.319 (0.019)</b>

IMC: Índice de masa corporal; Z-IMC: Índice de masa corporal Z score.

**Tabla 54a. Correlaciones de los índices de fibrosis hepática con las variables antropométricas.**

	ELF	PNFI	PNFS
IMC	<b>0.548 (0.000)</b>	<b>0.834 (0.000)</b>	0.127 (0.193)
IMC z score	<b>.571 (&lt;.001)</b>	<b>0.842 (0)</b>	0.141 (0.149)
Cintura, cm	.012 (.910)	0.863 (0)	0.14 (0.15)
Cadera, cm	.013 (.903)	0.748 (0)	0.053 (0.592)
Razón cintura/cadera	.067 (.524)	0.422 (0)	0.211 (0.032)
Razón cintura/talla	-.105 (.313)	<b>0.807 (0)</b>	0.189 (0.052)
Pliegue bíceps	-.257 (.012)	0.578 (0)	-0.008 (0.935)
Pliegue tricútipital	-.183 (.077)	<b>0.655 (0)</b>	0.039 (0.693)
Pliegue subescapular	-.208 (.046)	<b>0.709 (0)</b>	0.07 (0.474)
Pliegue suprailíaco	-.029 (.781)	0.753 (0)	0.101 (0.301)
Masa libre grasa, kg	.121 (.295)	0.51 (0)	-0.161 (0.245)
Masa grasa, kg	-.132 (.254)	<b>0.601 (0)</b>	-0.202 (0.143)
Masa grasa, %	<b>.497 (&lt;.001)</b>	0.342 (0.002)	-0.068 (0.624)
Agua corporal, %	<b>-.638 (&lt;.001)</b>	<b>0.51 (0)</b>	-0.161 (0.246)

IMC: Índice de masa corporal; Z-IMC: Índice de masa corporal Z score.

**Tabla 54b. Continuación: Correlaciones de los índices de fibrosis hepática con las variables antropométricas.**

El índice AST/ALT se correlaciona bien con el IMC [Rho=0.551, (p 0.000)], el porcentaje de masa grasa [Rho=0.503, (p 0.000)] y el porcentaje de agua corporal [Rho=0.5461, (p 0.000)]. La correlación con los pliegues es débil.

Del FIB-4 solo podemos resaltar su correlación débilmente positiva con la masa grasa libre en kilogramos [Rho=0.331, (p 0.015)] y el porcentaje de agua corporal [Rho=0.331, (p 0.014)], siendo el resto de correlaciones muy débiles o inexistentes.

En las correlaciones del índice APRI, encontramos igualmente pocas variables que se correlacionen fuertemente. Observamos con el IMC una correlación negativa [Rho=-0.316 (p 0.001)], al igual que con los pliegues tricípital, subescapular y supraíliaco [Rho=-0.356 (p 0), Rho=-0.345 (p 0) y Rho=-0.325 (p 0.001), respectivamente]. El resto de las variables se correlacionan débilmente o no existe prácticamente correlación.

En cuanto al índice PNFS, las correlaciones con las variables antropométricas son muy débiles o inexistentes.

### **2.3.2. Correlaciones con variables analíticas:**

Al estudiar las correlaciones de los índices con las variables analíticas, encontramos que el Índice de Forns, el PNFI y el ELF, son aquellos en los que observamos correlaciones más fuertes.

Con respecto al PNFI, la correlación más fuerte la encontramos de forma negativa con el colesterol-HDL [Rho=-0.55 (p 0)], siendo positiva con el ácido úrico [Rho=0.602 (p 0)]. Observamos también una aceptable correlación con la GGT (Rho=0.435, p 0) y la fosfatasa alcalina (Rho=0.417, p 0). El resto de las correlaciones son débiles o inexistentes.

Con respecto al ELF encontramos las correlaciones más fuertes con la GGT [Rho=0.474 (p <0.001)], la fosfatasa alcalina [Rho=0.472 (p <0.001)] y la insulina [Rho=0.428 (p <0.001)]. Con menos fuerza se relaciona con el colesterol-HDL [Rho=0.333 (p < 0.001)]. Como era de esperar, las correlaciones eran fuertes con el procolágeno, TIMP1 y ácido hialurónico ya que son variables de las que el ELF depende directamente. Las correlaciones con el resto de las variables son muy débiles.

El APRI se correlaciona de forma positiva con el ALT [Rho=0.593 (p 0)] y más débilmente con el colesterol total [Rho=0.344 (p 0)] y con el colesterol-LDL [Rho=0.272 (p 0.005)]. Se observó asimismo, una correlación fuerte con el AST que

no fue considerada estar esta variable relacionada directamente con el índice APRI. El resto de las correlaciones son muy débiles o casi inexistentes.

	AST/ALT	APRI	FIB-4	Índice Forns
Glucemia basal, mg/dl	-0.156 (0.087)	0.038 (0.7)	0.018 (0.851)	-0.017 (0.866)
Insulina basal, $\mu$ u/ml	<b>-0.424 (0.000)</b>	0.001 (0.995)	0.099 (0.31)	0.08 (0.41)
Colesterol total, mg/dl	0.207 (0.024)	<b>0.344 (0)</b>	0.158 (0.104)	-0.465 (0)
Triglicéridos, mg/dl	0.295 (0.001)	0.005 (0.959)	-0.012 (0.902)	-0.047 (0.627)
HDL, mg/dl	0.331 (0.000)	0.207 (0.032)	0.036 (0.715)	<b>-0.465 (0)</b>
LDL, mg/dl	0.202 (0.028)	<b>0.272 (0.005)</b>	0.167 (0.085)	<b>-0.342 (0)</b>
AST, UI/L	0.149 (0.106)	0.842 (0)	0.356 (0)	<b>-0.368 (0)</b>
ALT, UI/L	-0.144 (0.117)	<b>0.593 (0)</b>	0.048 (0.622)	-0.92 (0.344)
GGT, UI/L	<b>-0.350 (0.000)</b>	0.163 (0.093)	<b>0.251 (0.009)</b>	<b>0.322 (0.001)</b>
Hierro	-0.229 (0.013)	0.37 (0.001)	<b>0.304 (0.008)</b>	-0.046 (0.696)
Fosfatasa alcalina, UI/L	<b>0.397 (0.000)</b>	0.019 (0.85)	0.163 (0.094)	0.213 (0.028)
Proteínas totales, g/dl	0.256 (0.005)	0.32 (0.001)	0.134 (0.168)	<b>-0.307 (0.001)</b>
Creatinina, mg/dl	-0.195 (0.034)	-0.083 (0.394)	0.258 (0.007)	<b>0.491 (0)</b>
Urea, mg/dl	-0.308 (0.001)	0.198 (0.042)	0.127 (0.196)	-0.082 (0.403)
Ácido úrico, mg/dl	<b>-0.430 (0.000)</b>	-0.073 (0.453)	<b>0.279 (0.004)</b>	<b>0.451 (0)</b>
Plaquetas, $\times 10^3/\mu$ L	0.033 (0.824)	-0.286 (0.003)	-0.488 (0)	-0.704 (0)
Bilirrubina total, mg/dl	0.055 (0.721)	0.071 (0.476)	0.2 (0.042)	0.214 (0.03)
Ferritina, $\mu$ g/L	-0.261 (0.087)	0.231 (0.021)	0.139 (0.167)	-0.067 (0.507)
PIIINP, $\mu$ g/dl	-0.255 (0.005)	0.056 (0.655)	-0.018 (0.886)	-0.187 (0.132)
TIMP1	-0.232 (0.016)	0.128 (0.31)	0.129 (0.307)	-0.173 (0.168)
Ácido hialurónico, ng/ml	<b>-0.340 (0.000)</b>	0.046 (0.715)	-0.1 (0.423)	-0.017 (0.891)

PIIINP: Procolágeno III N-péptido terminal; TIMP1: inhibidor tisular de la metaloproteínasa 1.

**Tabla 55a. Correlaciones de los índices de fibrosis hepática con las variables analíticas.**

El FIB-4 no se correlacionaba fuertemente con ninguna variable. Con las variables con las que mejor se correlacionaba fueron la GGT [Rho=0.251 (p 0.009)], el hierro [Rho=0.304 (p 0.008)] y el ácido úrico [Rho=0.279 (p 0.004)]. El resto de las correlaciones son más débiles o prácticamente inexistentes.

Con el PNFS encontramos también correlaciones débiles. Las variables que mayor correlación presentan son la AST [Rho=0.394 (p 0)], el hierro [Rho=0.343 (p

0.003)] y los triglicéridos [Rho=0.208 (p 0.031)]. El resto de las correlaciones, de nuevo, son muy débiles o inexistentes.

En el índice AST/ALT, entre las variables con las que encontramos mayor correlación están la insulina [Rho=-0.424 (p 0.000)], el ácido úrico [Rho=-0.430 (p 0.000)] y fosfatasa alcalina [Rho=0.397 (p 0.000)] (Tablas 55a y 55b). Con el ácido hialurónico encontramos una buena correlación. [Rho=-0.340 (p 0.000)].

	ELF	PNFI	PNFS
Glucemia basal, mg/dl	.206 (.016)	-0.079 (0.357)	0.006 (0.947)
Insulina basal, $\mu$ u/ml	<b>.428 (&lt; .001)</b>	0.051 (0.553)	-0.01 (0.92)
Colesterol total, mg/dl	-.078 (.371)	-0.274 (0.001)	-0.008 (0.935)
Triglicéridos, mg/dl	<b>.367 (&lt; .001)</b>	0.479 (0)	<b>0.208 (0.031)</b>
HDL, mg/dl	<b>-.333 (&lt; .001)</b>	<b>-0.55 (0)</b>	-0.125 (0.2)
LDL, mg/dl	-.074 (.395)	-0.182 (0.032)	-0.036 (0.709)
AST, UI/L	-.053 (.543)	-0.108 (0.206)	<b>0.394 (0)</b>
ALT, UI/L	-.047 (.591)	-0.094 (0.271)	0.582 (0)
GGT, UI/L	<b>.474 (&lt; .001)</b>	<b>0.435 (0)</b>	0.161 (0.099)
Hierro	.312 (< .001)	0.004 (0.964)	<b>0.343 (0.003)</b>
Fosfatasa alcalina, UI/L	<b>.473 (&lt; .001)</b>	<b>0.417 (0)</b>	0.634 (0)
Proteínas totales, g/dl	-.134 (.123)	-0.383 (0)	0.124 (0.204)
Creatinina, mg/dl	.272 (.001)	0.337 (0)	0.097 (0.318)
Urea, mg/dl	<b>-.318 (&lt; .001)</b>	-0.271 (0.001)	0.02 (0.837)
Ácido úrico, mg/dl	.519 (< .001)	<b>0.602 (0)</b>	0.195 (0.044)
Plaquetas, $\times 10^3/\mu$ L	.199 (.111)	-0.034 (0.727)	-0.203 (0.036)
Bilirrubina total, mg/dl	.043 (.738)	-0.032 (0.746)	0.157 (0.114)
Ferritina, $\mu$ g/L	-0.38 (.773)	-0.095 (0.341)	0.215 (0.032)
PIIINP, $\mu$ g/dl	.872 (< .001)	0.068 (0.512)	-0.171 (0.169)
TIMP1	.403 (< .001)	0.133 (0.197)	-0.055 (0.665)
Ácido hialurónico, ng/ml	.725 (< .001)	0.05 (0.626)	0.189 (0.129)

PIIINP: Procolágeno III N-péptido terminal; TIMP1: inhibidor tisular de la metaloproteinasa 1.

**Tabla 55b. Continuación: Correlaciones de los índices de fibrosis hepática con las variables analíticas.**

### 2.3.3. Correlaciones con variables ecográficas:

Al observar las correlaciones de los índices con los datos ecográficos destaca el PNFI (tabla 56a y 56b). Este índice se correlaciona bastante bien con la grasa preperitoneal a nivel epigástrico [Rho=0.588 (p 0)] y con la grasa subcutánea a nivel umbilical [Rho=0.513 (p 0)], aunque también lo hace aceptablemente con la

preperitoneal a nivel umbilical [Rho=0.402 (p 0)] y con la subcutánea a nivel epigástrico [Rho=0.389 (p 0)]. Por otro lado, se correlaciona bastante bien con la masa ventricular izquierda [Rho=0.487 (p 0)] aunque no así con el IMVI [Rho=0.203 (p 0.062)].

	AST/ALT	APRI	FIB-4	Índice Forns
Grasa Subcutánea Epigástrica, cm	-0.015 (0.910)	-0.22 (0.086)	-0.06 (0.645)	0.144 (0.263)
Grasa Epigástrica Preperitoneal, cm	0.025 (0.845)	0.051 (0.697)	0.057 (0.663)	0.042 (0.745)
Grasa Subcutánea Umbilical, cm	0.098 (0.450)	-0.097 (0.451)	0.109 (0.398)	0.248 (0.052)
Grasa Umbilical Preperitoneal, cm	0.004 (0.977)	-0.122 (0.343)	0.03 (0.816)	0.093 (0.471)
Grasa Renal, cm	0.075 (0.563)	-0.036 (0.782)	0.119 (0.358)	0.202 (0.115)
Grasa visceral	-0.210 (0.101)	0.157 (0.224)	-0.049 (0.703)	-0.148 (0.25)
Grasa intraabdominal	-0.206 (0.109)	0.133 (0.301)	-0.044 (0.736)	-0.131 (0.311)
Distancia a Ao, cm	-0.214 (0.094)	0.061 (0.637)	0.017 (0.894)	0.014 (0.915)
Masa Ventricular Izquierda (MVI)	<b>-0.242 (0.060)</b>	<b>0.264 (0.039)</b>	<b>0.331 (0.009)</b>	<b>0.323 (0.011)</b>
IMVI (Índice de MVI)	-0.234 (0.069)	0.155 (0.234)	0.067 (0.61)	0.13 (0.318)
AFI (Índice de grasa abdominal)	0.016 (0.903)	<b>0.224 (0.08)</b>	0.037 (0.777)	-0.17 (0.186)

Tabla 56a. Correlaciones de los índices de fibrosis hepática con las variables ecográficas.

	ELF	PNFI	PNFS
Grasa Subcutánea Epigástrica, cm	-0.123 (0.263)	0.389 (0)	<b>-0.272 (0.032)</b>
Grasa Epigástrica Preperitoneal, cm	0.173 (0.114)	<b>0.588 (0)</b>	0.004 (0.975)
Grasa Subcutánea Umbilical, cm	0.066 (0.548)	<b>0.513 (0)</b>	-0.092 (0.479)
Grasa Umbilical Preperitoneal, cm	0.099 (0.367)	0.402 (0)	-0.137 (0.288)
Grasa Renal, cm	0.018 (0.871)	0.392 (0)	-0.041 (0.751)
Grasa visceral	0.02 (0.853)	0.187 (0.084)	<b>0.247 (0.053)</b>
Grasa intraabdominal	0.039 (0.721)	0.26 (0.016)	0.221 (0.084)
Distancia a Ao, cm	0.063 (0.565)	0.452 (0)	0.135 (0.296)
Masa Ventricular Izquierda (MVI)	0.215 (0.05)	<b>0.487 (0)</b>	0.134 (0.302)
IMVI (Índice de MVI)	0.103 (0.35)	0.203 (0.062)	<b>0.22 (0.089)</b>
AFI (Índice de grasa abdominal)	<b>0.253 (0.02)</b>	0.133 (0.222)	<b>0.244 (0.056)</b>

Tabla 56b. Continuación: Correlaciones de los índices de fibrosis hepática con las variables ecográficas.

De los índices de Forns, FIB-4 y APRI destacamos su correlación con la masa ventricular izquierda [Rho=0.323 (p 0.011), Rho=0.331 (p 0.009) y Rho=0.264 (p 0.039), respectivamente].

Además el APRI presenta una correlación aunque algo débil con el AFI (Rho=0.224) pero sin llegar a ser significativa (p 0.08).

El ELF y el PNFS también presentan una correlación parecida con el AFI [Rho=0.253 (p 0.02) y Rho=0.244 (p 0.056), respectivamente], aunque esta última no es significativa.

Además el PNFS muestra una correlación aunque débil con la grasa subcutánea a nivel epigástrico [Rho=-0.272 (p 0.032)].

El índice AST/ALT no muestra correlaciones destacables con ninguna de las variables ecográficas excepto levemente con la MVI e IMVI sin ser estadísticamente significativas. (Tablas 56a y 56b).

#### **2.3.4. Correlaciones con test de la <sup>13</sup>C-Metacetina:**

Las correlaciones que hemos observado entre los índices y las distintas variables del test de la <sup>13</sup>C-Metacetina son muy débiles (Tabla 57a y 57b).

Sólo podemos destacar la correlación del índice de Forns y el PNFI con el <sup>13</sup>CO<sub>2</sub> espirado a los 120 minutos de la ingesta [Rho=0.215 (p 0.054) y Rho=0.262 (p 0.005), respectivamente].

El resto de las variables se correlacionan de forma aún más débil o no existe apenas correlación.

	AST/ALT	APRI	FIB-4	Índice Forns
<b>Pico máximo</b>	0.120 (0.327)	-0.043 (0.705)	-0.052 (0.647)	0.113 (0.317)
<b>Tiempo</b>	-0.146 (0.231)	0.024 (0.83)	0.096 (0.394)	0.035 (0.756)
<sup>13</sup> CO <sub>2</sub> espirado a los 40´	0.121 (0.324)	-0.03 (0.787)	0.04 (0.722)	0.187 (0.094)
<sup>13</sup> CO <sub>2</sub> espirado a los 120´	0.046 (0.709)	0.037 (0.743)	0.113 (0.315)	<b>0.215 (0.054)</b>

**Tabla 57a. Correlaciones de los índices de fibrosis hepática con las variables del test de la metacetina.**

	ELF	PNFI	PNFS
<b>Pico máximo</b>	-.101 (.330)	0.2 (0.034)	0.07 (0.493)
<b>Tiempo</b>	-.077 (.458)	0.109 (0.254)	0,043 (0.705)
<sup>13</sup> CO <sub>2</sub> espirado a los 40´	-.118 (.256)	0.189 (0.046)	0.044 (0.696)
<sup>13</sup> CO <sub>2</sub> espirado a los 120´	-.110 (.288)	<b>0.262 (0.005)</b>	0.083 (0.462)

**Tabla 57b. Continuación: Correlaciones de los índices de fibrosis hepática con las variables del test de la metacetina.**

En las figuras 43-49 se resumen en gráficos las correlaciones más fuertes de cada índice.

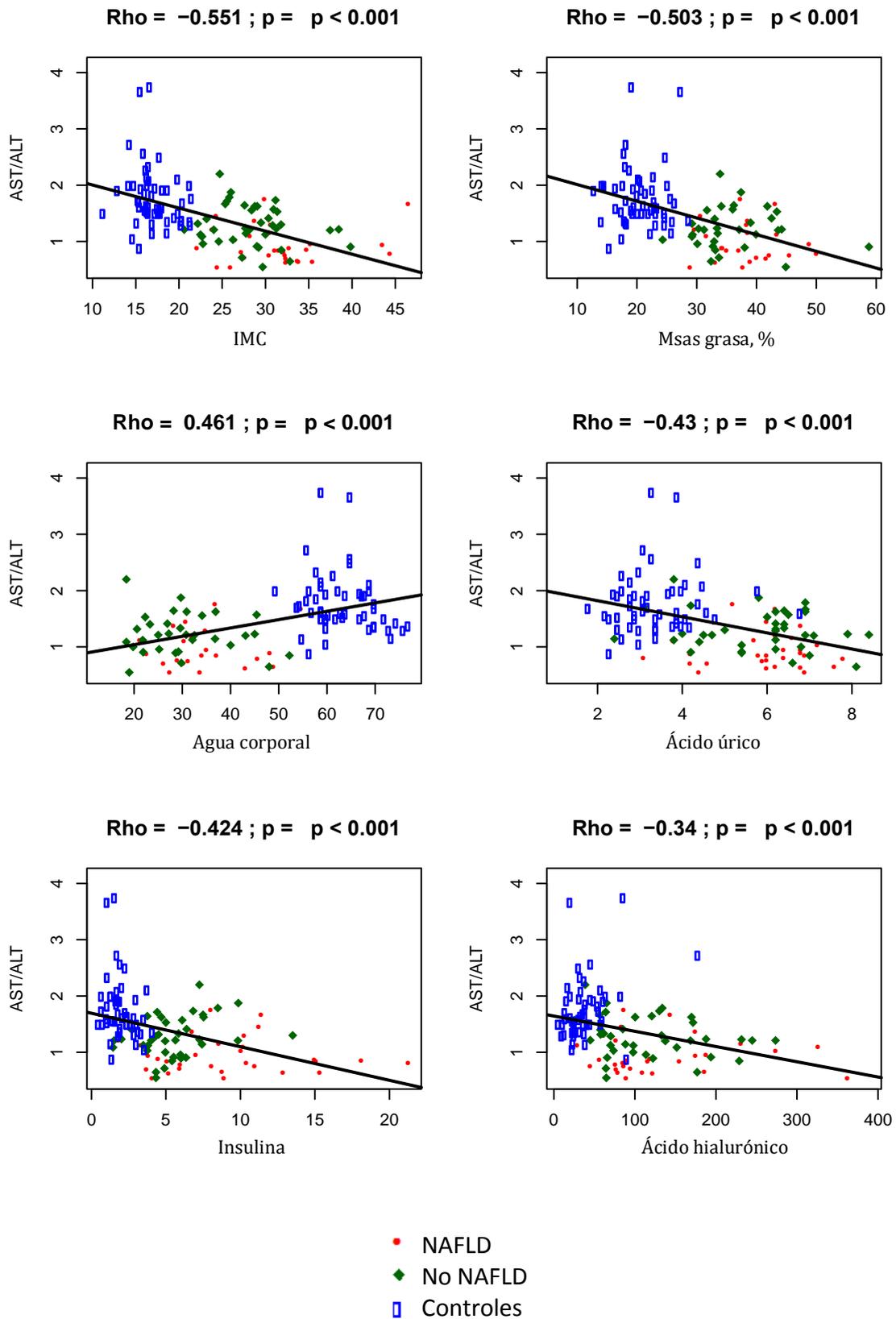


Figura 43. Correlaciones del índice AST/ALT.

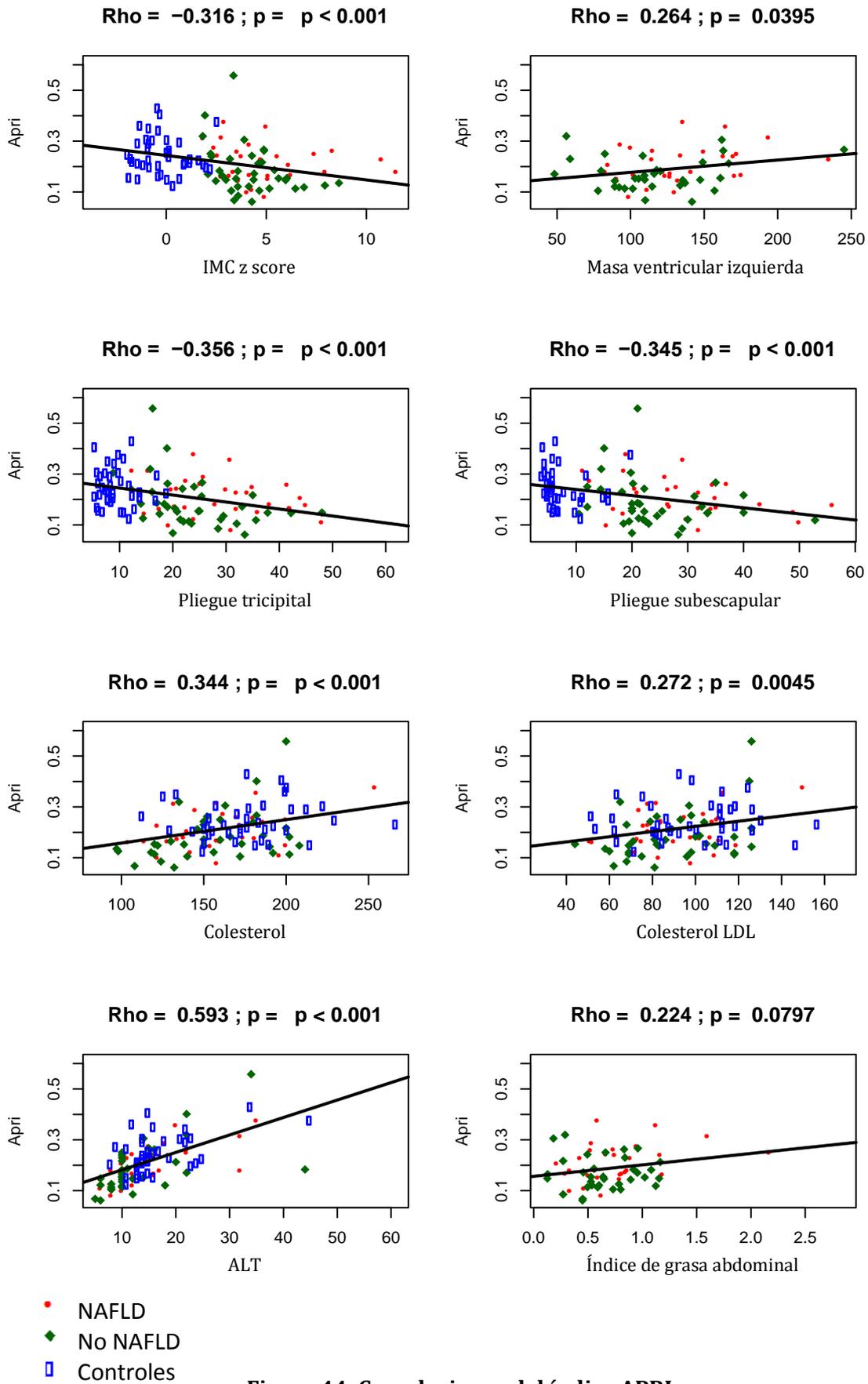


Figura 44. Correlaciones del índice APRI.

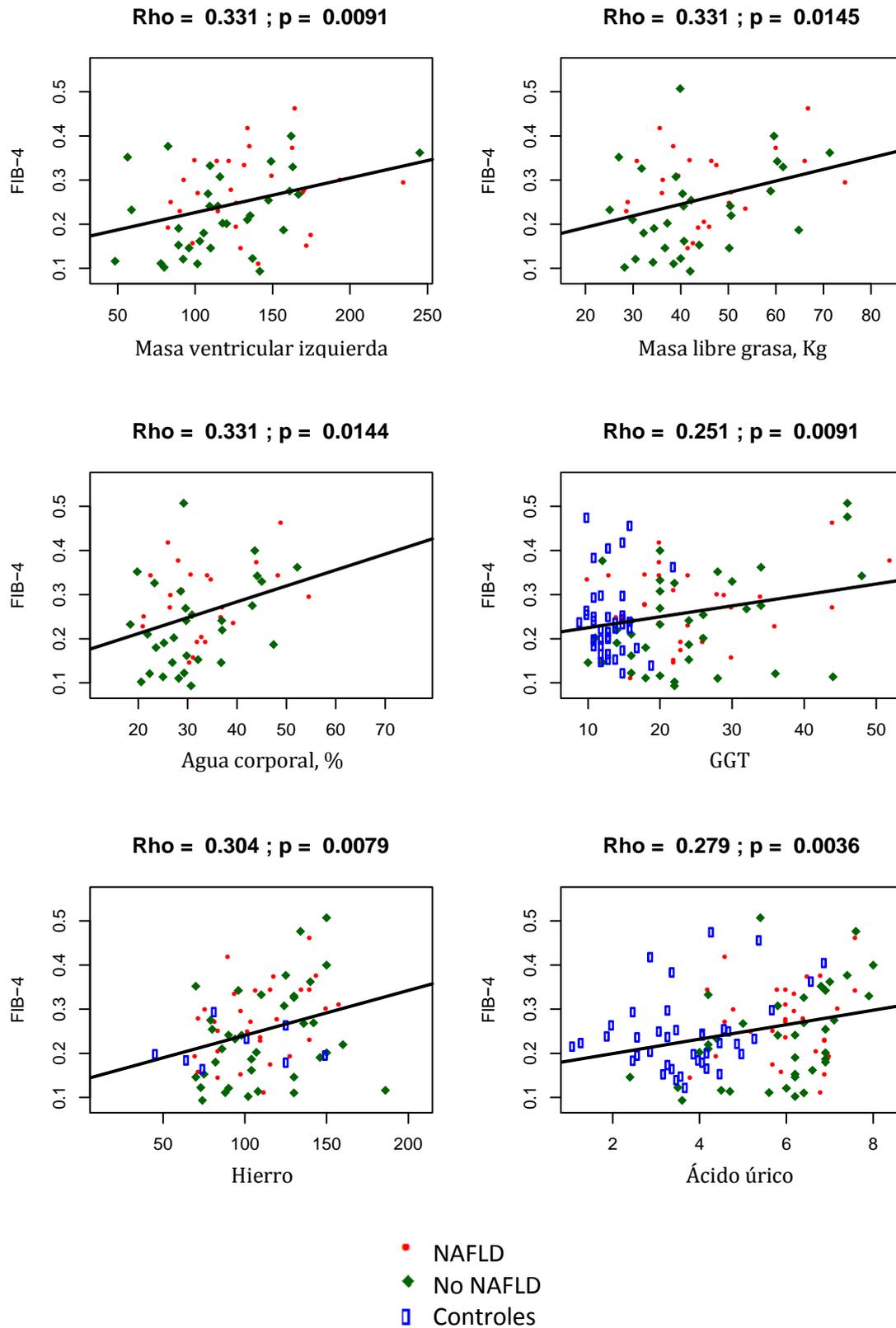
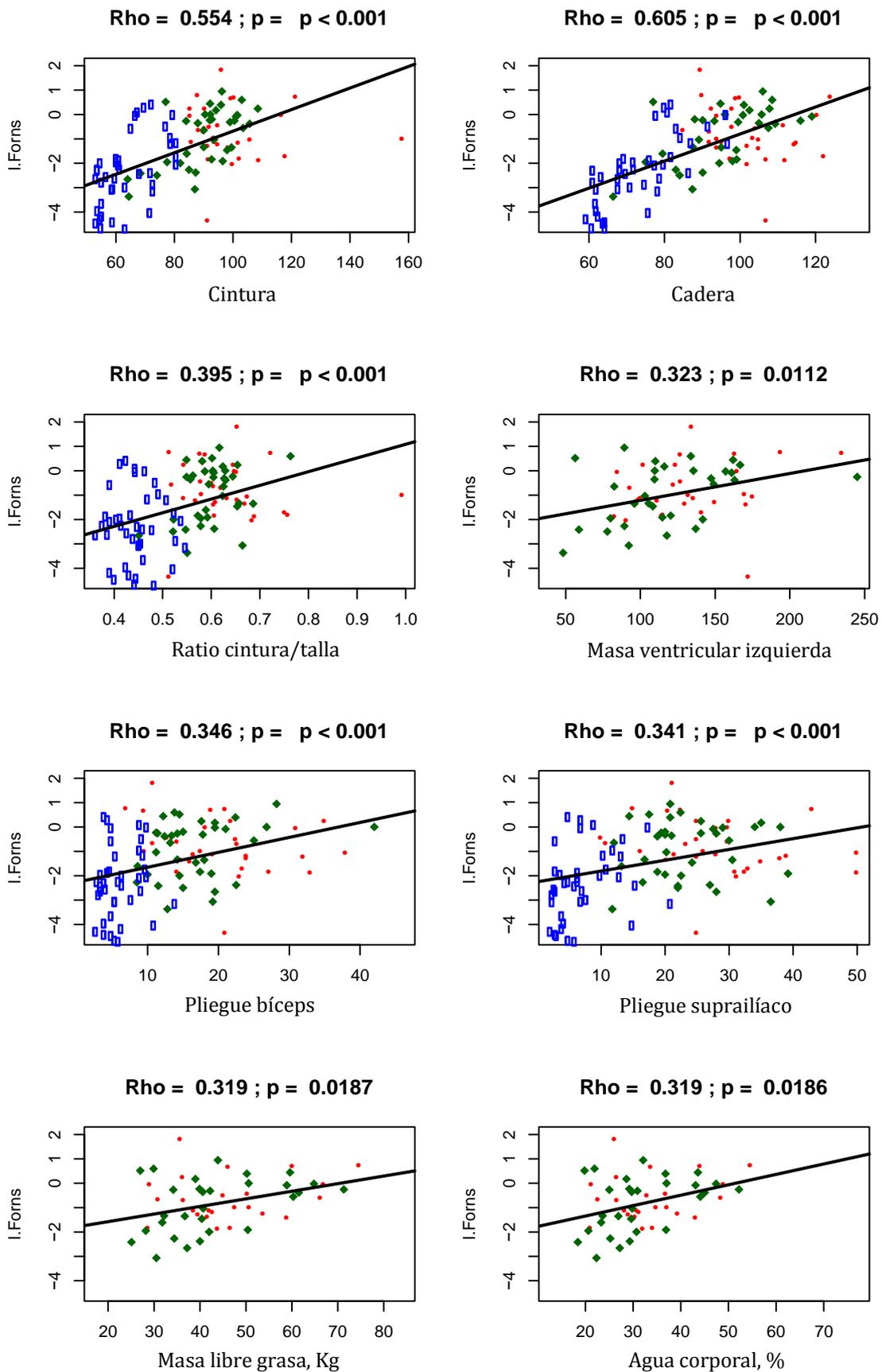
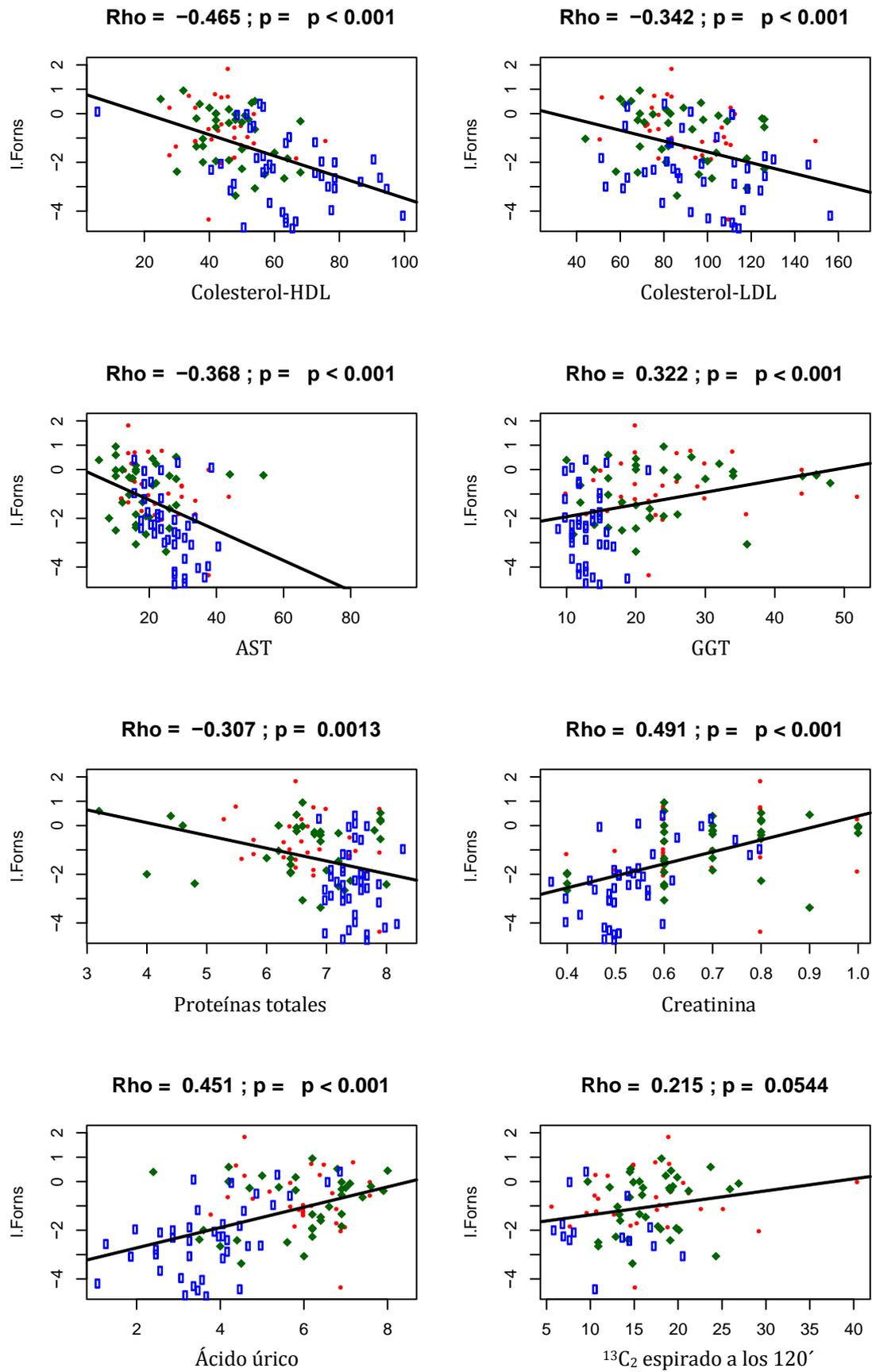


Figura 45. Correlaciones del índice FIB4.



**Figura 46a. Correlaciones del índice de Forns.** Rojo: NAFLD; Verde: no NAFLD; Azul: controles.



**Figura 46b. Continuación: Correlaciones del índice de Forns.** Rojo: NAFLD; Verde: no NAFLD; Azul: controles.

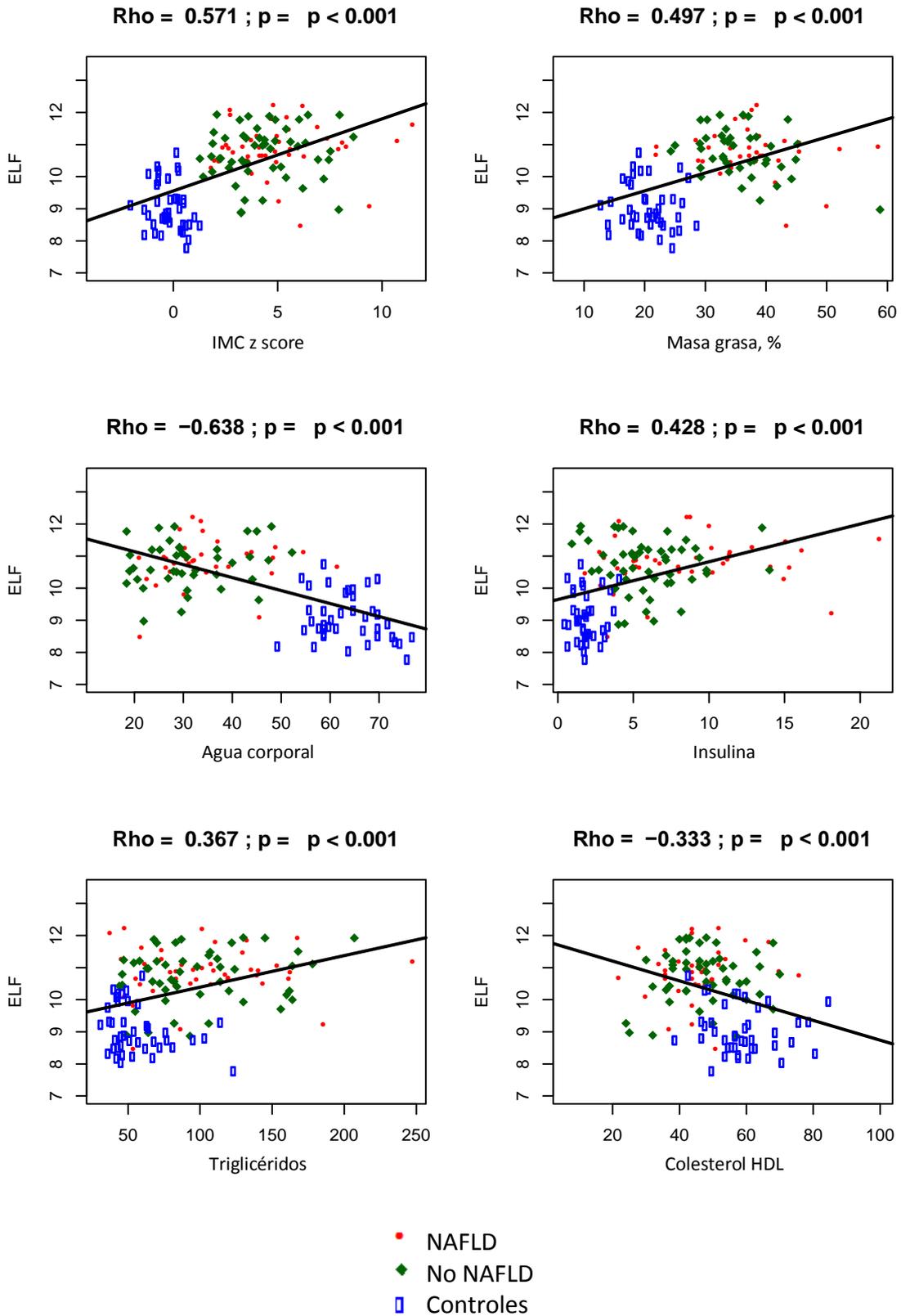


Figura 47a. Correlaciones del índice ELF.

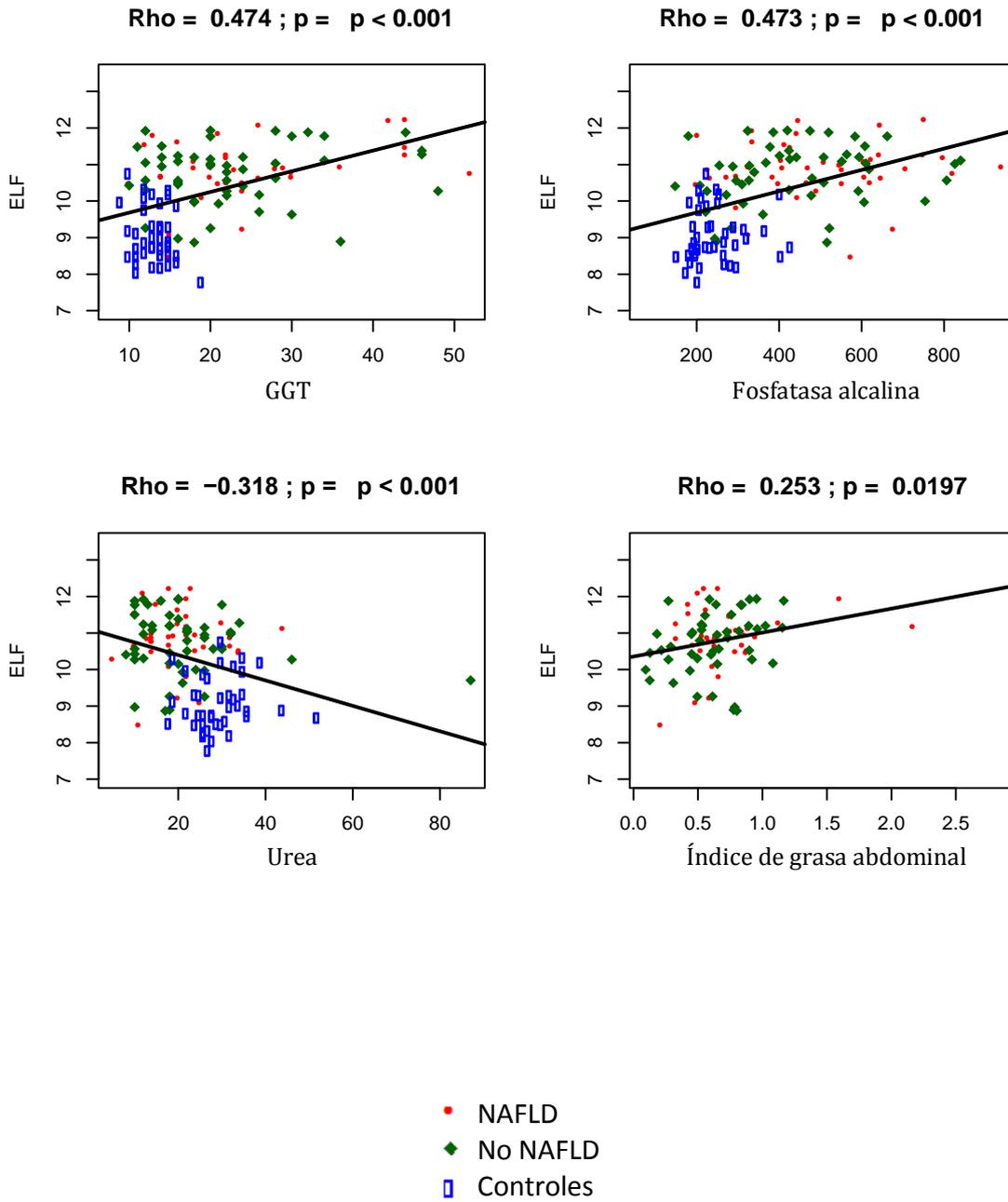
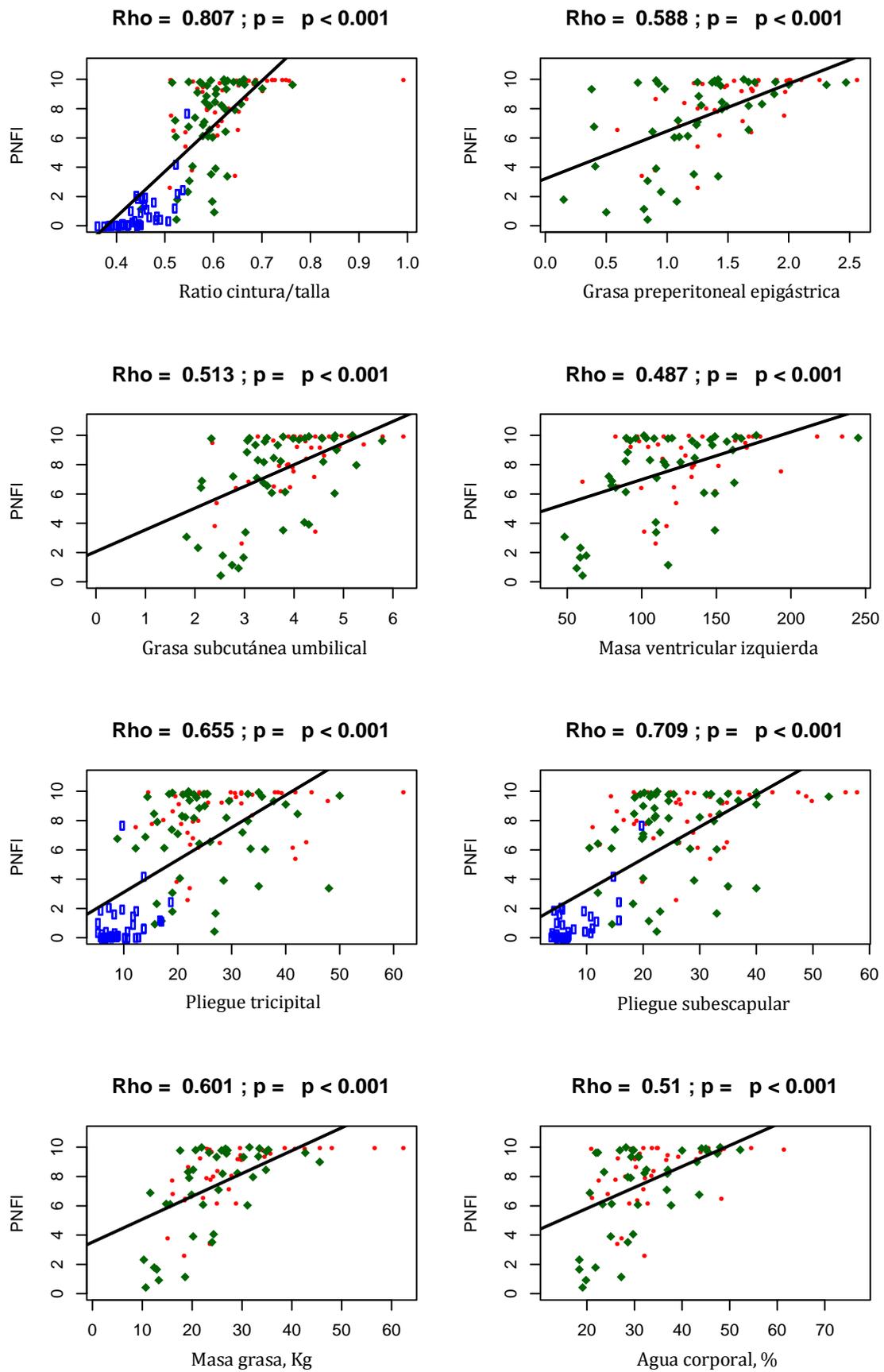


Figura 47b. Continuación. Correlación del índice ELF.



**Figura 48a. Correlaciones del índice PNFI.** Rojo: NAFLD; Verde: no NAFLD; Azul: controles.

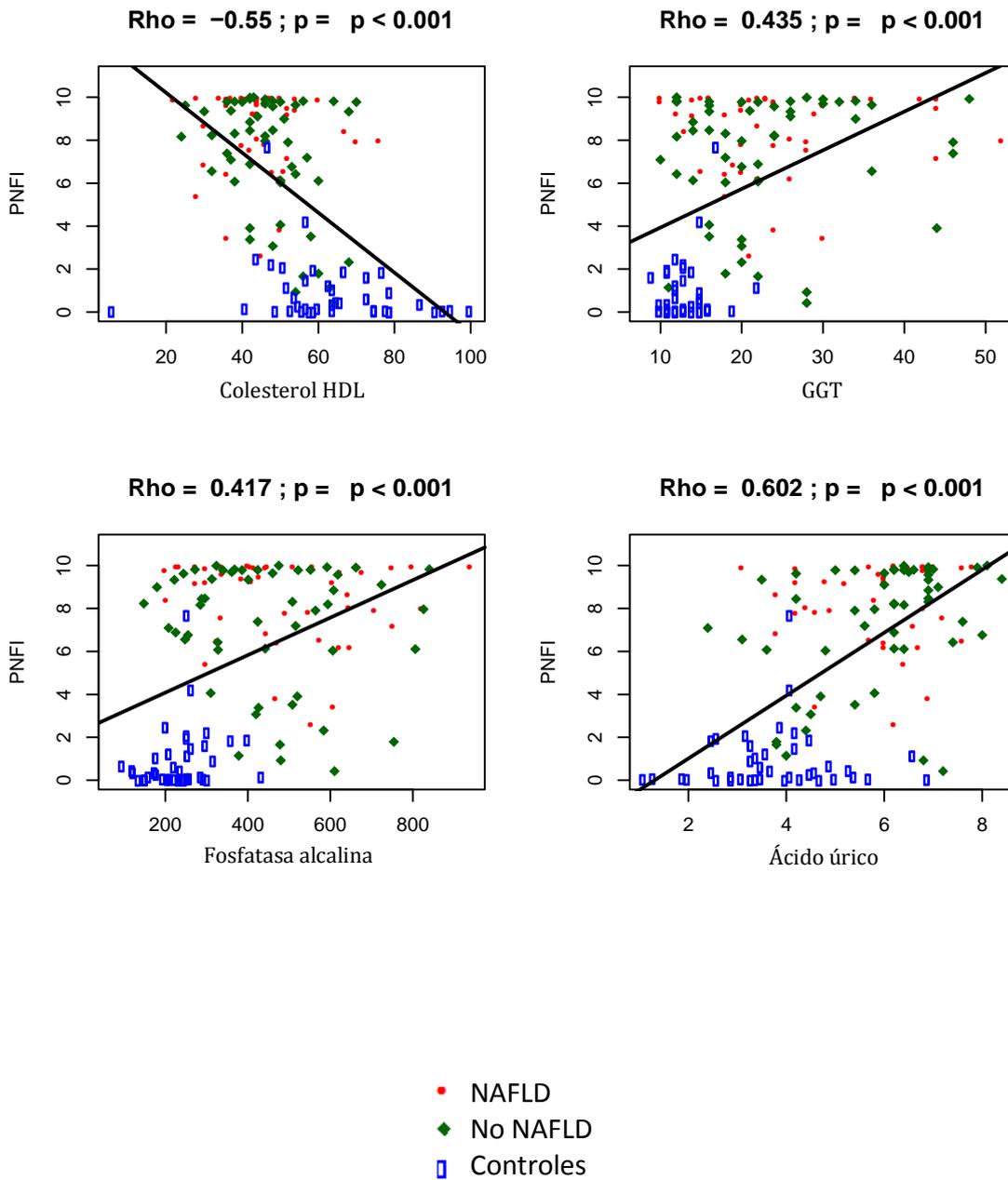


Figura 48b. Continuación. Correlaciones del índice PNFI.

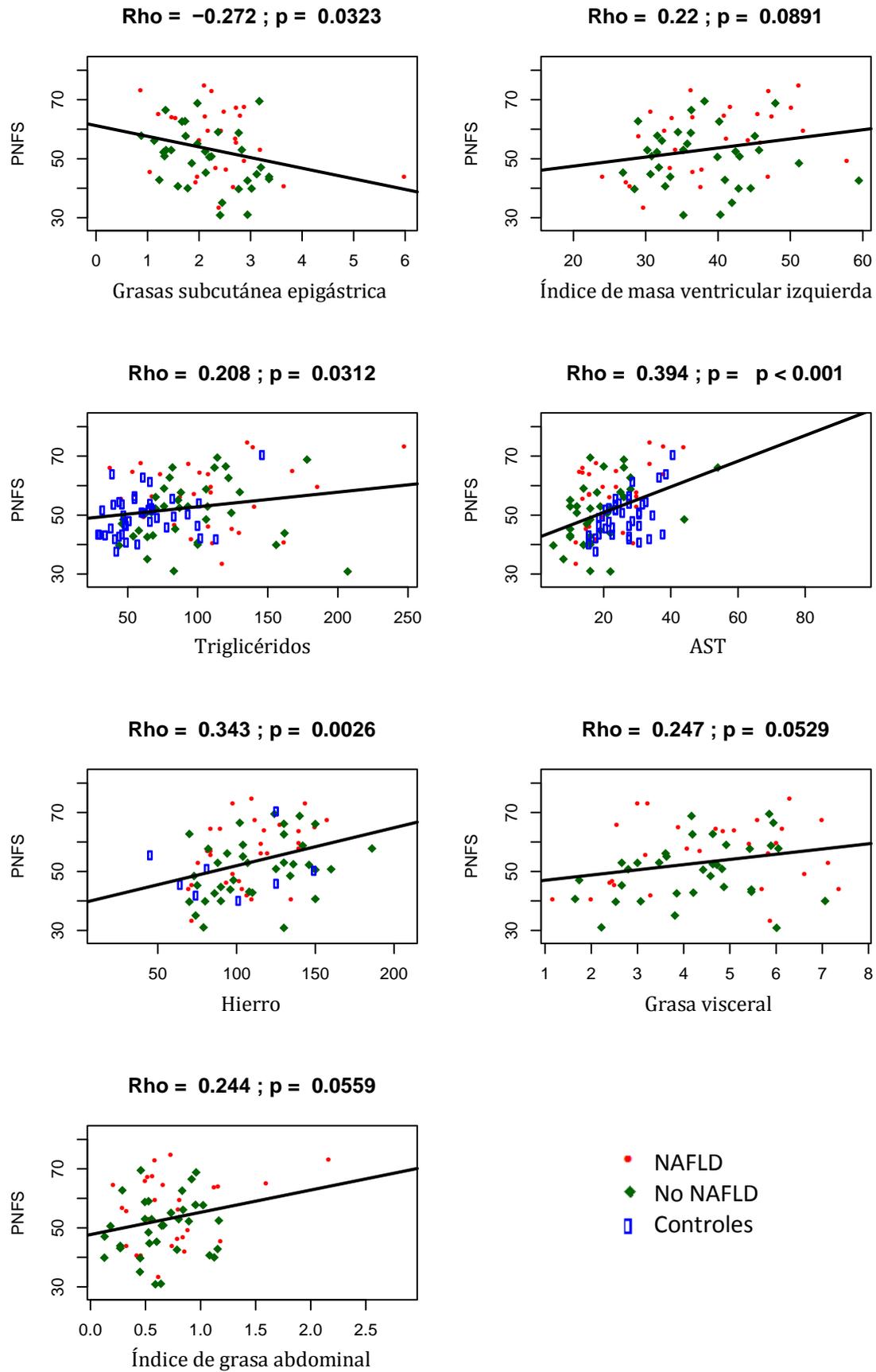


Figura 49. Correlaciones con el índice PNFS.

### 3. UTILIZACIÓN DE PUNTO DE CORTE DEL ÍNDICE PNFI.

Hemos aplicado los puntos de corte del PNFI propuestos por Nobili y cols.<sup>99</sup> para la detección de fibrosis (fibrosis si PNFI  $\geq 9$ , con una probabilidad del 98.5%), al ser considerados con una gran capacidad de predicción (Tabla 58). De esta manera observamos en nuestra población que el 94.1% de los niños clasificados con un valor de PNFI  $<9$  pertenecen al grupo de ausencia de NAFLD o esteatosis grado 1. Sin embargo en el grupo de PNFI  $\geq 9$  la proporción es muy similar en cuanto a niños sin NAFLD o esteatosis leve, los cuales representan un 55.3%, y a niños con esteatosis grado 2-3, representando el 44.7%. Estas diferencias son estadísticamente significativas ( $p < 0.001$ ).

	PNFI		p
	$< 9$ n = 51	$\geq 9$ n = 47	
Edad, años	12.2 (10.9 ; 13.5)	11.2 (10.0 ; 13.0)	.680
Ecografía			
No NAFLD / esteatosis leve	48 (94.1)	26 (55.3)	< .001
Esteatosis moderada/severa	3 (5.9)	21 (44.7)	
NAFLD			
No	32 (62.7)	20 (42.6)	.045
Sí	19 (37.3)	27 (57.4)	
Índice de masa corporal, kg/m <sup>2</sup>	27.3 (24.5 ; 29.1)	31.3 (30.1 ; 33.8)	< .001
Perímetro de cintura, cm	90 (83 ; 94)	101 (95 ; 109)	< .001
Triglicéridos, mg / dL	84 (63 ; 111)	108 (78 ; 138)	.013
Fosfatasa alcalina, U/L	480 (326 ; 607)	409 (325 ; 555)	.368
GGT, U/L	20 (18 ; 26)	23 (16 ; 29)	.557
AST U/L	19 (14 ; 28)	20 (14 ; 25)	.651
ALT U/L	12 (10 ; 17)	12 (10 ; 16)	.602
Ácido hialurónico	106 (71 ; 151)	102 (77 ; 158)	.888

**Tabla 58. Clasificación según punto de corte del PNFI en 9 y comparación de las variables relacionadas con fibrosis hepática.**

Si en lugar de esa clasificación utilizamos la de NAFLD ausente o NAFLD presente, vemos que la proporción de niños sin NAFLD con PNFI menor a 9 sigue siendo mayor con un 62.7% ( $p 0.045$ ).

En el grupo de PNFI  $\geq 9$ , al igual que en la clasificación anterior, la proporción está muy repartida entre niños con NAFLD (57.4%) y niños sin NAFLD (44.7%). También estos resultados son estadísticamente significativos ( $p = 0.045$ ).

Al considerar las variables que se correlacionan de forma más fuerte con la fibrosis hepática, en nuestros resultados destacan diferencias significativas en el IMC ( $p < 0.001$ ), perímetro de cintura ( $p < 0.001$ ) y triglicéridos ( $p = 0.013$ ) siendo los valores más elevados en el grupo con valores de PNFI  $\geq 9$ .

En el resto de variables no encontramos diferencias estadísticamente significativas.

	PNFI		p
	< 6 n = 15	$\geq 6$ n = 83	
Edad, años	12.2 (11.3 ; 13.4)	11.9 (10.2 ; 13.3)	.775
Ecografía			
No NAFLD / esteatosis leve	14 (93.3)	60 (72.3)	.107
Esteatosis moderada/severa	1 (6.7)	23 (27.7)	
NAFLD			
No	11 (73.3)	41 (49.4)	.087
Sí	4 (26.7)	42 (50.6)	
Índice de masa corporal, kg/m <sup>2</sup>	24.7 (23.5 ; 27.9)	30.3 (27.6 ; 32.3)	< .001
Perímetro de cintura, cm	82 (70 ; 86)	95 (92 ; 102)	< .001
Triglicéridos, mg / dL	80 (63 ; 127)	96 (72 ; 121)	.534
Fosfatasa alcalina, U/L	480 (423 ; 569)	428 (318 ; 600)	.319
GGT, U/L	20 (18 ; 26)	16 (22 ; 28)	.801
AST U/L	19 (15 ; 28)	19 (14 ; 26)	.696
ALT U/L	12 (10 ; 19)	12 (10 ; 16)	.632
Ácido hialurónico	106 (88 ; 141)	104 (72.155)	.621

**Tabla 59. Clasificación según punto del corte del PNFI en 6 y la comparación de las variables relacionadas con fibrosis hepática.**

Si aplicamos el punto de corte en 6 (fibrosis si PNFI  $\geq 6$ , con una sensibilidad del 81.6 % también según Nobile et al.<sup>101</sup>), en nuestra población observamos que para un valor de PNFI menor a 6 el 93.3% de ese grupo pertenecen a sujetos sin NAFLD o esteatosis grado 1 (Tabla 59). En el grupo con valor para el PNFI  $\geq 6$  observamos también un alto porcentaje de estos sujetos con un 72.3%, aunque estas diferencias no son estadísticamente significativas ( $p = 0.107$ ).

Si en lugar de esa clasificación utilizamos la de NAFLD ausente o NAFLD presente, vemos que la proporción de niños sin NAFLD con PNFI menor a 6 sigue siendo mayor con un 73.3% aunque estas diferencias no son estadísticamente significativas (p 0.087).

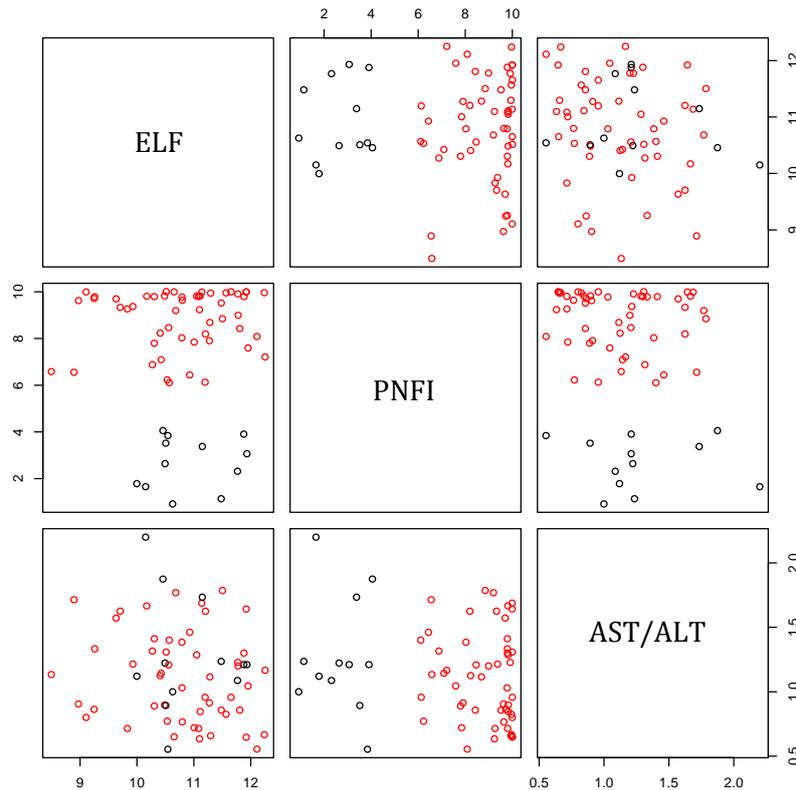
En el grupo de PNFI  $\geq 6$ , según esta clasificación, la proporción está muy repartida entre niños con NAFLD (50.6%) y niños sin NAFLD (49.4%), aunque tampoco estos resultados son estadísticamente significativos (p 0.087).

Esta vez, cuando analizamos las variables más relacionadas con la fibrosis hepática, sólo encontramos diferencias significativas en el IMC y perímetro de cintura (p <0.001 en ambas) observando que los valores son mayores en el grupo de PNFI  $\geq 6$ .

#### **4. ANÁLISIS CLUSTER.**

Dado que no se realizó biopsia hepática, no fue posible realizar un diagnóstico de fibrosis hepática. Alternativamente se realizó un análisis cluster. Las variables introducidas en el análisis cluster fueron: ELF, PNFI y AST/ALT, ya que fueron los índices repetidos en el mayor número de sujetos obesos (n=64). El número de clusters seleccionados fue de 2. Éstos correspondería eventualmente a los niños con y sin fibrosis hepática. En la figura 2 se muestran los diagramas de dispersión de las variables del análisis según los clusters determinados por el método *k-means*.

En este análisis observamos cómo los dos grupos que forman el análisis cluster son separados de forma notable por el PNFI y muy débilmente por el ELF. Sin embargo, los grupos del cluster no quedan separados claramente por el índice AST/ALT.



**Figura 50. Análisis cluster. Negro: cluster 1; Rojo: cluster 2.**

Además quisimos saber si alguno de los grupos formados por el cluster se correlacionaban con algunas de las variables que en la literatura se han correlacionado con más fuerza en aquellos pacientes afectados de un NAFLD avanzado y más concretamente con la fibrosis hepática (Tabla 60). En los clusters obtenidos, sólo se detectó una fuerte separación en las variables antropométricas IMC y perímetro de cintura. En el resto de las variables correlacionadas con la fibrosis hepática, GGT, AST, ALT, fosfatasa alcalina, ácido hialurónico y edad de los sujetos, no encontramos diferencias significativas entre los 2 clusters.

Por otro lado, cuando observamos qué grupos se relacionaban más con cada cluster las diferencias no son estadísticamente significativas. Aún así comprobamos cómo hay una tendencia a que los niños con menor probabilidad de presentar un NAFLD no avanzado (esteatosis grado 1 o ausencia de ésta) pertenezcan al cluster 1.

Según la clasificación en grupo de sujetos con NAFLD y grupo de sujetos sin NAFLD, las diferencias se acercan más a lo significativo aunque no llega a serlo con una  $p=0.053$ . De esta forma parece que el cluster 1 se relaciona más con los niños sin NAFLD (83.3%). La misma tendencia parece haber con la otra clasificación donde el 91.5% de los niños con ausencia de NAFLD/esteatosis 1 se encuentran en el cluster 1. Aunque como hemos dicho, no muestra diferencias estadísticamente significativas ( $p 0.265$ ).

	Cluster		p
	1 n = 12	2 n = 52	
Edad, años	12 (10.9 ; 13.2)	12 (10.4 ; 13.6)	.680
Ecografía No NAFLD / esteatosis leve Esteatosis moderada/severa	11 (91.5) 1 (8.3)	38 (73.1) 14 (26.9)	.265
NAFLD Si No	10 (83.3) 2 (16.7)	26 (50.0) 26 (50.0)	.053
Índice de masa corporal, kg/m <sup>2</sup>	24.7 (23.6 ; 27.8)	30.4 (27.5 ; 32.4)	.001
Perímetro de cintura, cm	79.5 (71.1 ; 84.9)	97.2 (92.1 ; 103.2)	< .001
Triglicéridos, mg / dL	76.0 (65.7 ; 133.5)	87.5 (67.0 ; 120.0)	.744
Fosfatasa alcalina, U/L	479 (424 ; 528)	410 (297 ; 580)	.232
GGT, U/L	20 (17.5 ; 22.5)	22 (15 ; 30)	.587
AST U/L	22 (15.7 ; 28)	19.5 (14 ; 26)	.648
ALT U/L	11.5 (10 ; 20.5)	12 (10 ; 16)	.702
Ácido hialurónico	110.2 (86.8 ; 160.6)	92.7 (68.9 ; 158.7)	.434

**Tabla 60. Análisis cluster en relación a diversas variables.**







## VI. DISCUSIÓN

---



## 1. Diferencias en las variables antropométricas, clínicas, analíticas y ecográficas entre niños obesos con y sin hígado graso.

La experiencia en cuanto a las características clínicas de los niños y adolescentes con NAFLD es limitada. La mayoría de los pacientes son identificados al evaluar un estado de obesidad, sin que padezcan síntomas. Por lo tanto el simple hecho de diagnosticar un estado de obesidad mediante los parámetros antropométricos, ya debe hacernos sospechar en un posible NAFLD secundario. El desarrollo de NAFLD en niños requiere la coexistencia de múltiples factores de riesgo, muchos de los cuales son similares a los identificados en la población adulta, que incluye obesidad, adiposidad abdominal, resistencia insulínica y la presencia de otros rasgos del síndrome metabólico. Sin embargo otros factores, como la etnia, sexo y distribución y progresión del desarrollo puberal, son exclusivos de la edad pediátrica.<sup>56</sup>

Aunque debemos recordar que el NAFLD es una patología que está infradiagnosticada sobre todo en la edad pediátrica, en todas las series pediátricas publicadas el NAFLD es más frecuente en el género masculino que en el femenino.<sup>50,57,66,72,73, 154,155</sup> Esto implica, bien que los estrógenos actúan como factor protector, o bien que los andrógenos pueden agravar el NAFLD. Parece que los estrógenos actúan como anti-apoptóticos y anti-fibrogénicos en estudios *in vitro* e *in vivo*,<sup>54</sup> reduciendo la oxidación lipídica que es una de las principales vías por las que se incrementa el riesgo de progresión de esteatosis simple a NASH.<sup>54</sup> En nuestra serie esto se repite ya que la proporción de varones y mujeres la encontramos en un 2:1 (66.7% en varones frente al 33.3% de las mujeres) muy similar a la serie de Schwimmer y cols.<sup>69</sup> donde la proporción de varones fue del 65% frente al 35% de las mujeres. Por otro lado, la mayoría de los estudios revelan que la prevalencia de NAFLD es mayor en adolescentes que en niños pequeños, con una edad media de presentación del NAFLD en un rango muy estrecho de los 11.6 a los 13.5 años.<sup>54,61,71,155</sup> La mediana de la edad en este grupo en nuestro estudio se sitúa en 12.2 años (RI 11.0 ; 13.6), muy similar a la edad media de los datos publicados de otras series.<sup>50,57,69</sup> Esta observación sugiere que la edad o, más

específicamente, el estadio de desarrollo puberal con los cambios hormonales correspondientes, es una variable significativa en el inicio del NAFLD.<sup>61</sup> Además, la alimentación poco saludable y el sedentarismo propios de este periodo, pueden ser también factores que propicien el inicio de la enfermedad.<sup>54</sup>

En cuanto a los datos antropométricos, la mayoría de los estudios encuentran una obesidad más severa en aquellos niños con NAFLD que en los obesos sin NAFLD<sup>66,96,97</sup> En población adulta muchos estudios arrojan estos resultados. Un ejemplo es la serie de Sobhonslidsuk y cols.<sup>157</sup> en la que el grupo de pacientes con NASH presenta valores de IMC mayores que los del grupo control ( $p < 0.001$ ). En el estudio de Iacobellis y cols.<sup>130</sup> de 2006, sólo relaciona el IMC  $> 26.3 \text{ kg/m}^2$  como único predictor independiente de fibrosis. Otros estudios señalan al IMC como predictor independiente de esteatosis hepática. Es un hecho el que, unido a la epidemia de obesidad en los países desarrollados, haya habido un importante incremento del NAFLD secundario a la misma. Los resultados de nuestro estudio confirman esta situación. En nuestra serie existe un valor medio de IMC en el grupo de los obesos con NAFLD ( $31.1 \text{ kg/m}^2 \pm 5.0$ ) más elevado que en el grupo de los obesos sin NAFLD ( $28.5 \text{ kg/m}^2 \pm 4.2$ ), siendo estas diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0.001$ ). En la mayoría de los estudios se publican valores similares. En la serie de Feldstein y cols.<sup>73</sup> de 66 pacientes con NAFLD, el IMC de este grupo se sitúa en  $31.2 \text{ kg/m}^2$ , valor muy similar al nuestro. Otros estudios arrojan datos parecidos con un IMC de  $30.3 \text{ kg/m}^2$  en la serie de Chan y cols.,<sup>66</sup>  $30.7 \text{ kg/m}^2$  en la de Carter-Kent y cols.<sup>55</sup> o la de Schwimmer y cols.<sup>69</sup> con  $31.6 \text{ kg/m}^2$ . Sin embargo, existen otros trabajos con resultados contradictorios como es el de Lin y cols. donde no encuentran diferencias significativas en el IMC entre el grupo de obesos con NAFLD y sin NAFLD.<sup>71</sup>

El IMC no es buen indicador para diferenciar la masa magra de la grasa, además de no dar información sobre la distribución grasa corporal. La masa grasa y más específicamente la adiposidad visceral, contribuye a la aparición de hígado graso, representando así una mayor influencia que el IMC en predecir la esteatosis hepática. Por ello, muchos estudios se han dedicado a evaluar la utilidad de algunas mediciones antropométricas sencillas para medir la adiposidad de dicha zona corporal. Indicadores indirectos de la composición corporal se utilizan tanto en adultos como en niños. Los más comunes son el perímetro de cintura, el perímetro

de cadera y los pliegues.<sup>148</sup> En la población pediátrica, la medida del perímetro de cintura a partir de los 2 años de edad representa un práctico parámetro antropométrico como medición indirecta de la grasa visceral identificándola y pudiendo así predecir el riesgo de NAFLD. Lin y cols.,<sup>71</sup> demostraron que el perímetro de cintura era factor independiente de la esteatosis hepática en niños y adolescentes obesos, siendo más influyente que el IMC. El motivo por el cual se propone utilizar este parámetro para predecir la esteatosis hepática es que es una medida indirecta de la obesidad central y un predictor conocido de complicaciones metabólicas tanto tempranas como tardías de la obesidad infantil. Incrementos en el perímetro de cintura reflejan tanto aumento del tejido graso visceral como aumento del tejido graso subcutáneo central.<sup>158</sup> En nuestra serie tanto la circunferencia de cadera como la de cintura se encuentran más elevadas en el grupo de obesos con NAFLD (102.7 cm  $\pm$  11.5 y 100.0 cm  $\pm$  13.7, respectivamente) que en aquellos sin NAFLD (94.7 cm  $\pm$  12.9 y 90.2 cm  $\pm$  11.0), siendo ambas diferencias estadísticamente significativas ( $< 0.001$ ). Aún así, existen estudios que no encuentran diferencias en el perímetro de cintura entre obesos con y sin hígado graso como es el de Mager y cols.<sup>159</sup> Sin embargo, en la práctica pediátrica, la utilidad diagnóstica del perímetro de la cintura se ve mermada por el hecho de ser ésta una variable que se incrementa durante el crecimiento requiriendo la comparación del valor del sujeto con los correspondientes estándares expresados en percentiles para sexo y edad. Por el contrario, el cociente entre el perímetro de la cintura y la estatura, también denominado índice cintura-talla (ICT), elimina la necesidad de comparar con un patrón de percentiles ya que permanece estable durante el crecimiento. Se ha demostrado que el ICT tiene mayor éxito en la detección y pronóstico de riesgo metabólico que otras medidas como el IMC, perímetro de cintura o suma de los pliegues tricípital y subescapular. Los puntos de corte para la obesidad los sitúa Marrodán y cols.<sup>160</sup> en 0.50 para los niños y 0.51 para las niñas. En nuestra población observamos que la mediana en los grupos de obesos están por encima de este punto de corte, estando incluso más elevado en el grupo de NAFLD con 0.62 (RI 0.58 ; 0.68). En cuanto al cociente cintura/cadera, se utiliza en población adulta y adolescente aunque no es aplicable para niños más pequeños. En nuestro estudio aun habiendo diferencias significativas entre grupos, los valores del grupo de NAFLD son muy similares a los del grupo sin NAFLD (0.97

vs 0.96). En la literatura se ha asociado circunferencias de cintura de percentiles por encima del p90 con esteatosis hepática, siendo considerada por muchos autores la aparición de esta patología en sí un rasgo de síndrome metabólico.<sup>70</sup>

Otras mediciones antropométricas como la de la grasa subcutánea arrojan en nuestra serie diferencias estadísticamente significativas ( $<0.001$ ) entre grupos. El pliegue que más información nos da sobre este tejido es el tricípital y el subescapular estando aumentados en el grupo de obesos y más aún en el de obesos con NAFLD. La diferencia entre el grupo de NAFLD y el grupo de obesos sin NAFLD es menor que la diferencia de éstos con el grupo control cuyos valores están muy por debajo. Aún así las mediciones de los pliegues durante el periodo de máximo crecimiento pueden ser variables y específicamente en relación a la máxima velocidad de crecimiento. Debido a esto, se deben utilizar otros métodos más específicos.<sup>148</sup>

Para una medición más exacta del tejido graso subcutáneo o visceral, muchos estudios consideran la ecografía abdominal un buen método, pudiendo sustituir incluso al TAC.<sup>148</sup> El estudio de Mook-Kanamori y cols.<sup>150</sup> demuestra una alta correlación entre los datos del TAC y los de la ecografía para la medición de la adiposidad abdominal. El papel de la grasa visceral y el NAFLD ha sido estudiada en un primer momento en adultos. El mecanismo por el cual la grasa visceral contribuye a la presencia de hígado graso es controvertido. Una de las hipótesis es la portal/visceral basada en el alto ritmo de lipólisis presente en la grasa visceral, aumentando de esta manera la liberación de AGL al torrente portal hepático lo que promueve la resistencia insulínica. Una hipótesis más reciente es la de enfermedad de almacén graso ectópico, el cual tiene en cuenta una visión más extensa del efecto endocrino, autocrino y paracrino de la enfermedad de almacén graso.<sup>75</sup> En la mayoría de los estudios publicados, se relaciona la grasa visceral con la afectación hepática independientemente incluso del IMC<sup>157</sup> como muestra el estudio de Das y cols.<sup>161</sup> donde compara pacientes normopesos con y sin NAFLD, encontrando que los pacientes con NAFLD presentaban un porcentaje de grasa corporal mayor que el grupo control. Los mayoría de los autores suelen coincidir en que el tejido graso visceral contribuye más que el subcutáneo a la patogénesis del NAFLD, aunque algunos estudios respaldan el papel predominante del tejido subcutáneo. Esto se debe a que se ha demostrado que sólo entre el 5 y el 20% de los AGL del sistema

venoso portal proviene del tejido graso visceral, siendo la mayoría originario del tejido subcutáneo. Un ejemplo es la serie que publica Choudhary y cols.<sup>162</sup> en la que el volumen de tejido subcutáneo graso se correlaciona de forma muy significativa con la esteatosis hepática. En cuanto a los datos ecográficos de la medición de adiposidad abdominal, en nuestra población encontramos diferencias en cuanto a grosor de tejido subcutáneo, tanto a nivel umbilical como epigástrico, entre los grupos ( $p < 0.001$ ). De la misma manera el tejido graso preperitoneal, tanto a nivel umbilical como preperitoneal, presenta valores incrementados en el grupo de los niños con hígado graso respecto a los obesos que no lo presentan o al grupo control, habiendo más diferencia con este último grupo como era de esperar ( $p < 0.001$ ). Resultados similares encontramos en la serie que en 2014 publica Sakuno y cols.<sup>148</sup> donde la grasa preperitoneal presenta diferencias significativas entre niños obesos con y sin NAFLDL con una  $p$  de  $< 0.0001$ . El tejido visceral comienza a aumentar en la infancia alrededor de los 5 años y lo sigue haciendo durante la adolescencia, independientemente de la grasa corporal total (GCT) o del tejido graso subcutáneo, aunque este aumento parece ser mayor en los niños durante la adolescencia que en las niñas a pesar de ser la GCT mayor en las niñas que en los niños.<sup>147</sup> La forma de medición de tejido graso visceral difiere según el grupo de trabajo. Algunos no consideran la grasa preperitoneal parte de la grasa visceral, sin embargo, en otros estudios más recientes consideran a ésta parte del tejido graso visceral, denominándola grasa intraabdominal. Sakuno y cols. en su estudio considera la grasa preperitoneal parte de la visceral, y encuentra diferencias entre el grupo de niños obesos con NAFLD y obesos sin NAFLD ( $p 0.04$ ).<sup>148,150</sup> Otros estudios como el publicado por Fishbein y cols.<sup>151</sup>, encuentran que la fracción grasa hepática se correlaciona con el tejido adiposo visceral pero no así con el tejido graso subcutáneo. Dâmaso y cols.<sup>153</sup> en su serie de 181 adolescentes encuentra que por cada centímetro de incremento en la grasa visceral, se incrementa el riesgo en un 1.97 en niños y un 2.08 en niñas de desarrollar NAFLD. Muchos estudios en adultos han demostrado un incremento de la grasa visceral en individuos con NAFLD. Mediante ecografía Nakao y cols.<sup>163</sup> demuestra que el tejido graso visceral es el único factor de riesgo independiente para la esteatosis. Sabir y cols.<sup>164</sup> también muestra que la correlación entre el tejido adiposo visceral y la esteatosis es más fuerte que la del tejido subcutáneo o preperitoneal.<sup>151</sup> Cuando nosotros

calculamos en los diferentes grupos la grasa visceral sin incluir la grasa preperitoneal, encontramos también éstas diferencias, con un valor para el grupo NAFLD de 5.21 cm (RI 3.26 ; 5.89), obesos sin NAFLD de 4.21 cm (RI 3.47 ; 5.25) y para el grupo control de 3.53 cm (RI 3.47 ; 4.24), no presentando diferencias estadísticamente significativas (p 0.07). También quisimos comparar la grasa intraabdominal entre los diferentes grupos encontrando así diferencias significativas con un mayor grosor de grasa intraabdominal en los niños con NAFLD. Por lo tanto parece que la grasa visceral es mayor en el grupo de NAFLD en correspondencia a otros estudios<sup>148,150,151,153,157</sup> donde también hacen esta apreciación. Parece que si consideramos la grasa preperitoneal dentro de la grasa visceral, grasa intraabdominal, nos ayuda más a diferenciar a los niños con y sin hígado graso.

Basándonos en el estudio de Suzuki y cols.<sup>185</sup> quien desarrolla el índice de grasa abdominal (AFI) medido por ecografía, encontramos que este índice es mayor en el grupo control que en los obesos (<0.001). Aún así los valores entre los obesos con y sin NAFLD presentan muy poca diferencia, incluso es mayor en el grupo de NAFLD. Este dato parece coincidir con el del Suzuki donde el AFI es mayor en el grupo de obesos con NAFLD que en el grupo libre de NAFLD.<sup>148</sup> Sin embargo este índice fue desarrollado en población adulta y no en población pediátrica; aunque los autores creen que los estudios en población pediátrica son muy relevantes.

En resumen, las 3 poblaciones de nuestro estudio presentan características ecográficas diferentes que podrían estar relacionadas con la condición de obesidad e hígado graso, hecho muy consolidado ya por otros estudios.

El examen físico no es una herramienta sensible para la detección precoz de NAFLD o para la valoración de la función hepática. Aunque en ocasiones los pacientes están asintomáticos los signos que encontramos en nuestra serie son los que marca el estado de obesidad, siendo más frecuentes en el grupo de hígado graso. En general la clínica del NAFLD es totalmente inespecífica y casi siempre, como en nuestro serie, asociada a obesidad. La *acantosis nígricans* suele encontrarse hasta en el 49% de los pacientes siendo un signo muy característico, estando incluso sólo presente en sujetos con NAFLD en algunas series. En nuestra muestra encontramos una frecuencia de un 80% en el grupo de hígado graso, disminuyendo algo en el grupo de obesos sin hígado graso con un 65.5% y estando

ausente en el grupo control. Por lo tanto aunque no sea un signo del NAFLD en sí, hay que tenerlo muy presente en la exploración ya que nos puede hacer sospechar su presencia. La hepatomegalia es un signo que se detecta en pocos pacientes debido a que por el exceso de grasa es difícil apreciar por palpación o percusión.<sup>58</sup> En nuestra población el número fue mínimo (2 pacientes del grupo) dato que podría estar infraestimado. Otros signos como las estrías, adipomastia, pseudohipogenitalismo, intertrigo, foliculitis y genu valgo son frecuentes en ambos grupos siendo todos ellos, menos las estrías que aparecen en la mitad de los pacientes de ambos grupos, algo más frecuentes en el grupo de NAFLD y prácticamente ausentes en el grupo control. Todo esto concuerda con el dato de que los sujetos con hígado graso en nuestra serie tiene una obesidad más severa que los no grasos, por lo tanto los signos que acompañan a la obesidad será más frecuente en este grupo. En el NAFLD se han descrito otros síntomas que nos indican ya una enfermedad hepática crónica como es la esplenomegalia, borde hepático duro, eritema palmar y arañas vasculares.<sup>72</sup> En ningún sujeto encontramos signos clínicos de enfermedad hepática avanzada lo que nos puede hacer pensar que al encontrarse nuestra población aún en una fase de enfermedad temprana, los signos clínicos no nos ayuden especialmente en distinguir a los niños con NAFLD.

La forma de presentación más habitual de NAFLD en la infancia y adolescencia es un paciente predominantemente del sexo masculino, con obesidad, *acantosis nígricans*, hipertrigliceridemia y elevación de transaminasas (más de la ALT que de la AST). Esta última aseveración no siempre es así ya que el nivel de las cifras de transaminasas puede ser normal o estar elevado de forma constante o intermitente. En ausencia de biopsia hepática, la presunta NASH ha sido habitualmente diagnosticada por los rasgos ecográficos junto al aumento de transaminasas, utilizadas como prueba diagnóstica no invasiva de la enfermedad.<sup>67</sup> Aún así la sensibilidad y especificidad de las transaminasas no ha sido bien establecida en el diagnóstico pediátrico de NAFLD.<sup>61</sup> En la serie de Peña-Quintana y cols.<sup>77</sup> el 27.7% de los pacientes con NAFLD presentaban elevación de transaminasas, aunque existía relación con la presencia del hígado graso. En este caso el 25% presentaba elevados los niveles de GGT y fosfatasa alcalina, con niveles normales de bilirrubina. Otras series como la de Chan y cols.<sup>66</sup> en el grupo

de obesos con hígado graso encuentran elevación de ALT en el 24% de los pacientes y de GGT en el 19%, siendo muy parecida, del 25%, en la serie de Patton y cols.<sup>61</sup> En nuestra muestra no encontramos medias elevadas de niveles de transaminasas en ningún grupo pudiendo deberse a que la mayoría de los sujetos enfermos se encuentran en el inicio de la enfermedad ya que muchos de ellos fueron reclutados desde Atención Primaria. Sólo 6 (12.5%) pacientes del grupo de obesos con NAFLD presentaban elevación de cifras de AST por encima de 35 UI/L, sólo 4 (8%) niveles incrementados de ALT por encima de 30 UI/L y 5 (10%) niveles aumentados de GGT por encima de 40 UI/L. Sólo 3 (6%) cursaban con cifras elevadas de ambas transaminasas y uno de ellos además de GGT. Las series publicadas con biopsia hepática con diagnóstico de NASH, presentan niveles de ALT por encima de 100 y de AST por encima de 60 como es el estudio de Carter-Kent y cols.<sup>55</sup> La diferencia en los valores de la mayoría de estudios con nuestra serie podría estar debida a que en éstos uno de los criterios de inclusión es la elevación de transaminasas o parten de una población biopsiada por persistencia de la elevación de las mismas siendo pacientes muy evolucionados. A pesar de no estar siempre presente en los sujetos con NAFLD, es el hallazgo más frecuente y en ocasiones el único. Un estudio de 176 niños con NAFLD, se identificó a la AST y GGT como predictores independientes de la severidad de la enfermedad.<sup>54</sup>

Los niveles de transaminasas considerados normales varían entre estudios ya que los valores normales los marca una muestra poblacional aleatoria que cada laboratorio elabora en base a la cual determinan el rango. En esas muestras no excluyen a los pacientes con NAFLD por lo que pueden estar sesgadas y probablemente el rango determinado sea mayor al de la población sana. La mayoría de los estudios determinan un nivel máximo de normalidad de 35 UI para la AST y 30 UI para la ALT<sup>61</sup> (otros determinan el corte en 40 UI<sup>132</sup> incluso alguno en 50 UI<sup>165</sup>). Nosotros utilizamos estos cortes al ser los más utilizados en la literatura. Estudios de niveles de normalidad de transaminasas en poblaciones sanas pediátricas sitúan el valor máximo de la normalidad para la ALT mucho más bajo, en 25 UI para los niños y 22 UI para las niñas.<sup>74</sup> La GGT y la fosfatasa alcalina suelen estar levemente elevadas. Hay series en las que hasta el 88% de los pacientes con NAFLD presentan aumento de los niveles de GGT.<sup>73</sup> Nosotros encontramos la GGT en niveles normales en los 3 grupos aunque subiendo la

mediana en el grupo de niños con hígado graso con sólo el 6% de pacientes con GGT elevada. En cuanto a la fosfatasa alcalina sí encontramos aumento de los niveles normales en la mediana tanto en el grupo de NAFLD como en el de obesos sin NAFLD (67% y 55%, respectivamente), más frecuente en los sujetos con NAFLD por la probable mayor afectación hepática. Los niveles de plaquetas y bilirrubina son normales en nuestros pacientes lo que indicaría que probablemente ninguno tenga afectación hepática grave con cirrosis, donde aparecerían estos valores alterados.

La hiperlipidemia, en la mayoría de las ocasiones hipertrigliceridemia sola o en combinación con colesterol HDL disminuido, es un hallazgo también frecuente.<sup>61,69</sup> La frecuencia varía entre 20-80% según el estudio.<sup>67</sup> Parece que éste es el primer impacto en la patogénesis del NAFLD, aunque algunas evidencias experimentales indican que la acumulación de TG *per se* no daña al hepatocito e incluso puede representar un mecanismo de protección contra la lipotoxicidad y el daño hepático. Otros lípidos como los AGL y el colesterol libre, se han ligado a la progresión del NASH.<sup>166,167</sup> En nuestro estudio la mediana tanto del colesterol como de los TG están en los 3 grupos dentro de la normalidad, con una tendencia al aumento de los TG en el grupo del NAFLD. En cambio encontramos en un 48% de los sujetos afectados de NAFLD disminución de los niveles de colesterol-HDL, aunque la misma proporción aproximadamente la encontramos en el grupo de los obesos sin NAFLD.

Parte de éste primer impacto también se considera la hiperinsulinemia. En adultos la RI se ha identificado como marcador de desarrollo de la enfermedad.<sup>66</sup> Otros autores han demostrado una fuerte asociación entre la hiperinsulinemia y los niveles elevados de ALT.<sup>61</sup> La mediana de insulina de los grupos de nuestra serie no se encuentra elevada. Ningún sujeto del grupo de NAFLD presenta hiperinsulinemia, a pesar de haber un alto porcentaje de estos niños con *acantosis nígricans* (80%), que se podría explicar por la corta evolución de la enfermedad.

Para prevenir la progresión de la enfermedad es necesario un diagnóstico precoz del NAFLD. Debido a ello ha crecido el interés en el desarrollo de métodos diagnósticos no invasivos de NASH y fibrosis. De los hasta ahora desarrollados ninguno ha sustituido al gold standard que es la biopsia hepática pero ha ayudado

a disminuir la necesidad de ésta. Entre ellos están los marcadores directos de fibrogénesis, como el ácido hialurónico (AH), el inhibidor tisular de la metaloproteinasa 1 (TIMP1) y procolágeno III N-péptido terminal (PIIINP). En nuestra serie encontramos una gran diferencia entre los valores de estos marcadores en el grupo de obesos con y sin hígado graso con respecto al grupo control siendo significativa en el HA y PIIINP pero no en el TIMP1. Existe una tendencia en el TIMP1 y PIIINP a aumentar en el grupo de NAFLD. En cuanto al HA, no existe esta tendencia en el grupo del NAFLD. El HA se ha utilizado como marcador de fibrosis sobre todo, por lo que profundizaremos en el siguiente apartado.

El NAFLD y NASH también se ha asociado con factores de riesgo cardiometabólicos, entre los que se encuentra la obesidad, ya que aumentan el riesgo de enfermedades cardiovasculares.<sup>137,168</sup> La afectación cardíaca es una de las consecuencias de la presencia de uno o varios de estos factores. En el adulto si la obesidad tiene una duración suficiente, va a producir una disfunción cardíaca. Se ha observado en grupos de sujetos obesos un aumento en el grosor del septo al final de la diástole, un aumento del grosor de la pared posterior y un aumento del IMVI, en comparación con grupos de no obesos.<sup>169</sup> En adultos se ha descrito un IMVI de  $>51 \text{ g/m}^{2,7}$  como valor asociado con consecuencias cardiovasculares adversas. Aunque en adultos el aumento del IMVI ha demostrado ser un predictor de morbimortalidad cardiovascular, no queda claro que en niños tenga el mismo pronóstico.<sup>170</sup> Además de la obesidad, el NAFLD se ha asociado directamente con alteraciones cardíacas. Sert y cols.<sup>171</sup> encuentra que adolescentes con NAFLD comparado con obesos sin NAFLD y controles sanos, presentan valores más elevados de IMVI. Singh y cols.<sup>141</sup> sin embargo, aunque encuentra diferencias en el IMVI entre los obesos y los controles sanos, no observa diferencias entre los obesos con y sin hígado graso, además de que todos los sujetos presentan valores normales. En adultos los valores de normalidad de la MVI ha sido mejor establecida que en niños. Se han utilizado diferentes métodos para normalizar la MVI a la talla, entre ellas la que mayor popularidad ha tomado es dividir la MVI entre la talla elevada a la 2.7. En uno de los intentos de establecer cortes de normalidad para la población pediátrica, Khoury y cols.,<sup>172</sup> basándose en una

población sana normopesa, establece para mayores de 9 años un corte de 40 g/m<sup>2,7</sup> (p95) para niñas y uno de 45 g/m<sup>2,7</sup> (p95) para niños, como límite de la normalidad. Aún así es difícil de establecer estos rangos de normalidad ya que el MVI depende fuertemente de la talla corporal, parámetro que en la edad pediátrica experimenta cambios dramáticos. De esta manera la relación entre MVI y la talla difiere en los diferentes estadios de desarrollo por los que el individuo pasa.<sup>173</sup> En nuestra población observamos que de manera similar a otros estudios, el IMVI aumenta en los obesos en relación a los controles sanos pero también entre los obesos con y sin NAFLD, lo que confirmaría la afectación cardíaca en relación a la condición de presentar hígado graso. Las medianas se encuentran por debajo del corte de normalidad indicado por Khoury de 40-45 g/m<sup>2,7</sup>, aunque en el grupo de NAFLD el 29% de sujetos y en el grupo sin NAFLD el 20%, presentan un IMVI por encima del corte. Esto podría indicar que dichos niños tienen mayor probabilidad de padecer complicaciones futuras cardiometabólicas; aunque se necesitarían más estudios donde se le hicieran un seguimiento para poder corroborarlo.

En general, encontramos muchas diferencias entre los grupos, sobre todo entre las variables antropométricas, clínicas y ecográficas, siendo menores en los datos analíticos. La explicación probablemente es que sea debido a la corta evolución de la enfermedad en nuestra serie de pacientes aun habiendo ya diferencias a otros niveles.

## **2. Diferencias en los parámetros antropométricos, clínicos, analíticos y ecográficos entre los diferentes grados de esteatosis.**

Según nuestros resultados existen diferencias entre los obesos con y sin hígado graso y con el grupo control en muchas de las variables estudiadas, pero ¿encontramos estas diferencias de la misma forma dentro de los diferentes grados de esteatosis?

Aunque la esteatosis y la fibrosis sean dos rasgos histopatológicos distintos que pueden estar presentes a la vez o no en un mismo sujeto, la mayoría de los estudios

encuentran que los individuos con fibrosis avanzada tienen mayor grado de esteatosis así como de inflamación.<sup>99,100</sup> Ya que no pudimos biopsiar a nuestros pacientes, el único modo de clasificarlos en mayor o menor probabilidad de padecer un NAFLD más o menos avanzado fue la imagen ecográfica. En base a esta clasificación hemos realizado la comparación de las distintas variables que puedan afectar en el avance de la enfermedad. Además, basándonos en el estudio de El-Koofy y cols.,<sup>80</sup> agrupamos a nuestros niños obesos en dos grupos, por un lado los obesos sin esteatosis hepática más aquellos con esteatosis grado 1, y por otro lado los sujetos con esteatosis grado 2 y 3. De este modo este autor comprobó que mejoraba la sensibilidad y el valor predictivo negativo, demostrando que los sujetos con ecografía normal o grado 1 de esteatosis probablemente no tuviera evidencia histopatológica de NAFLD y que todos los sujetos con NASH/fibrosis presentaron grado 2-3 de esteatosis por ecografía. Por lo tanto, además de realizar la subclasificación por grados de esteatosis, para hacer una nueva aproximación a la probabilidad de presentar una fibrosis hepática, nosotros realizamos también la agrupación que propone El-Koofy en su estudio. De esta manera encontramos diferencias significativas en variables que con la otra clasificación no encontrábamos, como veremos posteriormente.

En cuanto a los datos antropométricos, además de que los grados de obesidad más severos están relacionados con el NAFLD en la mayoría de las ocasiones, parece que esto también se relaciona en muchos de los estudios con los grados de severidad de los distintos rasgos de la enfermedad: esteatosis, inflamación o fibrosis.<sup>174</sup> En un trabajo donde, como nosotros, se realizó el diagnóstico por ecografía, encuentran diferencias significativas en el IMC así como en el perímetro de cintura y cadera, incrementándose todos ellos con el grado severidad de la esteatosis ( $p < 0.02$ ).<sup>66</sup> Aunque en muchos estudios se asocia el perímetro de cintura con el grado de severidad de la esteatosis,<sup>175</sup> incluso en algunos con fibrosis hepática,<sup>176,177</sup> en nuestra serie el perímetro de cintura aun aumentando con el grado de esteatosis, no arroja diferencias significativas ( $p = 0.075$ ). Sin embargo cuando clasificamos según el estudio de El-Koofy encontramos que el perímetro de cintura experimenta diferencias significativas entre ambos grupos estando la media 10 cm por encima en el grupo de esteatosis 2/3. En cuanto a la relación entre factores clínicos y demográficos y la presencia o severidad de la

fibrosis hepática, muchos investigadores han tratado sobre este tema. Uno de ellos es el autor Iacobellis y cols.<sup>130</sup> quien en su estudio de 2006 en pacientes pediátricos biopsiados, sólo relaciona el IMC >26.3 como el único predictor independiente de fibrosis hepática. Por otra parte, Nobili y cols.<sup>155</sup> en su serie divide a los sujetos según presenten o no fibrosis hepática, encontrando un mayor IMC en el grupo de fibrosis ( $p = 0.004$ ), demostrando que una obesidad significativa, independientemente de otros factores de riesgo, incrementa las probabilidades de padecer fibrosis hepática. Además los niños del grupo de fibrosis presentan una edad más avanzada (media de 12.3 años) que el grupo sin fibrosis (media de 10.9 años) con una  $p$  de 0.05, siendo también indicador independiente de la enfermedad. Es de esperar encontrar grados más avanzados de NAFLD/NASH en sujetos de mayor edad ya que el desarrollo de la enfermedad y la progresión a estadios más avanzados es tiempo-dependiente. A pesar de ello otros investigadores no encuentran diferencias en la edad como es el de Iacobellis y cols.<sup>130</sup> Por otro lado aunque la mayoría de los estudios demuestran que a mayor grado de obesidad mayor grado de la enfermedad, hay autores que no concluyen lo mismo. Carter-Kent y cols. no encuentra diferencias entre el grupo de fibrosis significativa y no significativa.<sup>55</sup> Sin embargo la diferencia es que compara diferentes grados de fibrosis y no la presencia o ausencia de la misma. Patton y cols.<sup>78</sup> no encuentra asociación entre la fibrosis y el IMC, aunque los niños con fibrosis tienen un porcentaje de grasa corporal mayor que aquellos sin fibrosis. En nuestro estudio aun siendo significativo, el porcentaje de grasa corporal lo encontramos más elevado en el grupo de esteatosis moderada que en la severa, aunque al clasificarlos según El-Koofy las diferencias se hacen más notables. Nosotros aunque no pudimos confirmar el grado de fibrosis de los pacientes, sí encontramos diferencias entre los grados de esteatosis en cuanto al IMC, además del perímetro de cintura y cadera. En consonancia con otras investigaciones se repite el hecho de que se observa mayor grado de esteatosis a medida que la obesidad es más severa, encontrando una diferencia de hasta 5 puntos entre el IMC del grupo de esteatosis leve con el de moderada, siendo esta diferencia menor, de 1.6, entre el grupo de esteatosis moderada y severa ( $p < 0.001$ ).

En cuanto al género, en la literatura no parece haber diferencias entre niños y niñas con respecto a la presencia de fibrosis. En nuestra población tampoco

encontramos en el sexo diferencias entre los grados de esteatosis.<sup>174</sup> Tampoco encontramos diferencias en la edad entre los diferentes grados de esteatosis en ninguna de las clasificaciones.

Otros datos antropométricos como el de la grasa subcutánea medida por los pliegues cutáneos arrojan diferencias entre los grupos. Tanto el pliegue tricípital como el subescapular y el suprailíaco presenta una amplia diferencia entre el grupo esteatosis leve y el grupo moderada/severa. De otra parte, entre estos dos últimos la diferencia es escasa e incluso encontramos medidas mayores en el grupo de esteatosis moderada que en la severa. Esta situación podrá explicarse debido a que probablemente en los grupos de esteatosis moderada y severa haya una mezcla de individuos con enfermedad en diferentes grados de NASH/fibrosis por lo que nosotros no encontremos diferencias, dato que habría que comprobar por biopsia. Chan y cols.<sup>66</sup> en su estudio encuentra algo parecido, donde el pliegue subescapular se relaciona positivamente con la severidad de la esteatosis.

La distribución de grasa corporal nos puede ayudar a predecir el riesgo o no de padecer hígado graso, comprobado en multitud de series.<sup>148,150,151</sup> Cuando comparamos esas variables entre los diferentes grados de esteatosis, encontramos más disparidad en los resultados. Varios estudios han mostrado que la grasa visceral es un fuerte predictor del incremento de esteatosis sugiriendo que esta grasa juega un papel importante en la génesis del hígado graso, como muestran nuestros datos, pero que posteriormente el incremento en la esteatosis puede ocurrir independientemente. De esta forma Fracanzani y cols.<sup>175</sup> concluyen que una vez presenta el NAFLD, la obesidad visceral no es un gran determinante de la severidad del daño hepático. Sin embargo existen discrepancia y así, en la serie de Dâmaso y cols.<sup>153</sup> demuestran una correlación positiva entre la grasa visceral y el grado de esteatosis. Burguer y cols.<sup>75</sup> en su serie pediátrica de 392 niños sobrepesos/obesos, encuentra de forma significativa que la grasa visceral es mayor en los sujetos con mayor fracción grasa hepática, sin embargo, encontraba en éstos menor grasa subcutánea. Park y cols.<sup>178</sup> en una serie adulta publicada en 2007 demuestra también que el tejido graso visceral se correlaciona con el grado de esteatosis, no siendo así con el tejido subcutáneo. En nuestra población, en el único dato ecográfico de adiposidad abdominal donde encontramos diferencias

significativas ( $p = 0.009$ ) es en la grasa preperitoneal a nivel epigástrico donde vemos que aumenta con el grado de esteatosis aunque con poca diferencia. Esto va más en consonancia con los estudios que indican que la grasa visceral se relaciona con la presencia o no de esteatosis pero no con el avance de ésta. Sin embargo, cuando calculamos la grasa visceral e intraabdominal sí vemos diferencias entre los grados de esteatosis, sobre todo del grado 1 con respecto a los grados 2 y 3 (las diferencias entre moderada y severa son casi inexistentes), dato que iría más en consonancia con los estudios que afirman que la grasa visceral influye en el grado de enfermedad. La grasa subcutánea no arroja diferencias significativas aunque sí encontramos que el grosor se incrementa a medida que aumenta la esteatosis, haciéndose significativa al agrupar por una lado a los obesos sin hígado graso con los de esteatosis grado 1 y por otro a los de esteatosis 2-3, siendo las diferencias aún así mínimas. Esto parece coincidir con muchos autores, como Fishbein y cols.,<sup>151</sup> quienes encuentran una relación más fuerte del tejido graso visceral con la patología hepática que el tejido subcutáneo. Además el AFI tampoco parece relacionarse con los grados de esteatosis. El estudio de Choudhary y cols.<sup>162</sup> aunque encuentre diferencias significativas entre el volumen del tejido visceral y subcutáneo graso entre pacientes sin NASH, NASH borderline y NASH, las diferencias entre el grupo borderline y NASH son prácticamente ausentes en el caso de la visceral, e incluso más alto en el grupo borderline en el caso de la subcutánea. Sin embargo, en la población australiana presentada por Van der Poorten *et al.* a pesar de encontrar que la extensión de la inflamación hepática y la fibrosis se incrementa significativamente a medida que aumenta la grasa visceral, no encuentra correlación entre la grasa visceral y el grado de esteatosis, aunque sí hay una fuerte correlación entre el aumento del porcentaje de la grasa hepática y el incremento del grado de inflamación y fibrosis.<sup>179</sup> Esto nos hace pensar de nuevo que los sujetos de nuestra serie con grados más avanzados de esteatosis puedan tener más inflamación y fibrosis que los que presenten menor porcentaje de grasa hepática. Otro estudio, en este caso japonés, tampoco encuentra correlación entre el grado de NASH y el tejido graso visceral.<sup>180</sup> En un estudio reciente de Ha y cols.<sup>181</sup> además de encontrar correlación de la grasa visceral con el grado de esteatosis, el tejido subcutáneo fue un predictor significativo de únicamente el NAFLD moderado/severo ( $>33\%$  grasa hepática).

Se sabe que, resultados clínicos adversos son más frecuentes en pacientes con NAFLD avanzado que en individuos con esteatosis hepática simple. Se han citado estados avanzados de fibrosis hepática como predictor significativo de mortalidad, principalmente de causas cardiovasculares. Tanto en adultos como en niños con NAFLD, estadios más avanzados de la enfermedad se han asociado a aumento en los valores de IMVI. Exactamente, Sesti y cols.<sup>168</sup> asocia por primera vez en población adulta a grupos con media y alta probabilidad de fibrosis con aumento en el IMVI. Alp y cols.<sup>182</sup> correlaciona la disfunción cardíaca con el grado de esteatosis hepática. En nuestra serie observamos que la MVI aumenta con el aumento del grado de esteatosis de forma significativa, aunque a pesar de que el IMVI también lo hace, los resultados no son significativos. Esto podría deberse al pequeño número de sujetos en cada grupo al hacer esta clasificación, ya que si los agrupamos en obesos sin NAFLD y esteatosis grado 1 por un lado, y esteatosis grado 2/3 por el otro, encontramos también diferencias significativas en el IMVI. En el grupo de esteatosis más avanzada la media la encontramos en 40.7 g/m<sup>2,7</sup> donde el 38% de los pacientes estarían por encima del límite de la normalidad marcado por Khoury frente al 15% del grupo de esteatosis leve o ausente. Así podríamos decir que el grado de esteatosis 2-3 medido por ecografía se podría relacionar con una mayor probabilidad de tener afectación cardíaca secundaria y por lo tanto complicaciones futuras.

Al igual que para el diagnóstico de NAFLD la sensibilidad y especificidad de los niveles de transaminasas no están bien establecidos, tampoco hay mucho acuerdo en cuanto a la capacidad para diferenciar diferentes estadios de NASH o fibrosis. Muchos autores confirman que los niveles de AST muestran una correlación positiva con el grado de fibrosis, siendo además el único parámetro que distingue a pacientes con fibrosis significativa de aquellos con fibrosis no significativa o ausente.<sup>55,155</sup> Aún así, ni los niveles de ALT o AST solos ni en combinación con otros datos clínico-analíticos son buenos para predecir la presencia de fibrosis severa.<sup>55</sup> Earl Kim y cols.<sup>134</sup> encuentra niveles mucho más elevados en el grupo de sujetos con fibrosis por elastografía de tránsito que en el grupo sin fibrosis. Sin embargo, Nobili y cols.<sup>101</sup> no encuentra diferencia significativa entre esos grupos, aunque sí en la GGT. Los niveles elevados de GGT se han descrito en grados 3 y 4 de fibrosis considerándose un dato útil.<sup>69</sup> En la serie de Chan y cols.<sup>66</sup> existe una fuerte

asociación positiva entre la severidad del hígado graso y los niveles elevados de ALT y GGT. La fuerte asociación entre el grado de esteatosis y la elevación de la ALT sugiere que cuanto mayor grado de esteatosis, mayor el grado de inflamación y el posible desarrollo de la enfermedad. Por otra parte la elevación de ALT se ha correlacionado con la obesidad central en el estudio de Chan y cols.,<sup>66</sup> sugiriendo que la obesidad central puede correlacionarse con el desarrollo inflamatorio en un hígado pre-esteatósico. Aún así los niveles normales de transaminasas no excluye la presencia de fibrosis o incluso cirrosis, no siendo marcadores fiables de severidad de NAFLD. En nuestros pacientes no encontramos diferencias en la AST ni ALT, con medianas similares en los 3 grupos. Aunque sin diferencias significativas, la GGT parece aumentar en el grupo de esteatosis severa con respecto a la leve/moderada pero con valores de mediana dentro de la normalidad. En la serie de Feldstein y cols.<sup>73</sup> 5 pacientes sometidos a biopsias de repetición, debido a persistencia de transaminasas elevadas, que en una primera biopsia no presentaban fibrosis, en las posteriores 4 de ellos presentaban algún grado de fibrosis y alguno de ellos avanzada, ocurriendo esto en un relativo corto periodo de tiempo. Esto determina la importancia de identificar a aquellos niños con NAFLD en riesgo de presentar un desarrollo de la enfermedad mucho más rápido. La presencia y severidad de fibrosis ha sido asociada en muchas ocasiones a IMC y perímetro de cintura, así como los niveles de ALT, insulina o la edad avanzada. Nosotros encontramos diferencias significativas en los niveles de insulina entre los grados de esteatosis aunque siempre dentro de niveles de normalidad.

La hipertrigliceridemia también ha mostrado ser un predictor de fibrosis hepática en niños con NAFLD en algunas series como en la de Nobili y cols.,<sup>101</sup> sin embargo éste no encontraba que el colesterol lo fuera. Nosotros encontramos que en el grupo de sujetos con grados más avanzados de esteatosis por ecografía los niveles de triglicéridos tienden a ser más altos que en los que no tienen esteatosis o ésta es leve, aunque sólo un paciente presenta niveles por encima del límite superior de la normalidad. Sin embargo acorde con el estudio de Nobili, tampoco encontramos diferencias con el colesterol.

El HA está considerado el mejor predictor de fibrosis en adultos. En la serie de Hartley y cols.<sup>106</sup> el HA demuestra ser una variable predictiva de fibrosis significativa. Este autor daba para un corte de 50 ng/ml un VPN de 0.86, mientras

que para un valor de 200 ng/ml daba una E de 0.9 para el diagnóstico de fibrosis significativa. En el estudio italiano de Nobili y cols.<sup>107</sup> de 100 niños con biopsia hepática para NAFLD, el HA experimenta un incremento de sus valores al aumentar el grado de fibrosis. Determinaba un punto de corte de  $\geq 1200$  ng/ml con una buena precisión diagnóstica para la fibrosis significativa. Nuestros pacientes no alcanzan niveles tan altos de HA. De los pacientes con NAFLD sólo el 10% (5 pacientes) presentan niveles por encima de 230 ng/ml, rango intercuartílico mínimo del grupo de fibrosis grado 1 del estudio de Nobili, no coincidiendo con los pacientes con mayor grado de esteatosis.<sup>107</sup> Otros estudios<sup>129</sup> no encuentran que el HA sea un buen marcador de fibrosis debido a la aún conservada función hepática de los sujetos, a lo que también es probable que se deban nuestros resultados. Sin embargo, en el estudio de Earl Kim y cols.<sup>134</sup> con sujetos con enfermedad avanzada con fibrosis, no encuentran diferencias significativas en los niveles de HA entre estos pacientes y los que no presentan fibrosis siendo además valores medios por debajo de 200 ng/ml.

El TIMP-1, estudiado mayoritariamente en población adulta como marcador de fibrosis hepática, inhibe las enzimas degradantes de colágeno. En el hígado, la expresión del TIMP-1 aumenta con la fibrosis avanzada y está significativamente elevada en la cirrosis. Boeker y cols.<sup>110</sup> demuestra este aumento comparando los niveles entre sujetos sanos, sujetos con hepatitis crónica y sujetos con cirrosis. Encuentra una correlación significativa entre los valores en plasma de TIMP-1 tanto con la actividad inflamatoria como con la fibrosis. En nuestra serie no hay diferencias significativas en los valores aunque sí parece que los niveles de las medianas de cada grupo se incrementa con el grado de esteatosis. Lo mismo sucede con el PIIINP donde no vemos diferencias significativas aunque de la misma forma la mediana de cada grupo se incrementa a medida que el grado de esteatosis avanza. Aunque sí encontrábamos diferencias significativas en el grupo total de NAFLD con el resto de los grupos, cuando comparamos entre grados de esteatosis no sucede lo mismo. De nuevo puede ser debido a que estos 3 parámetros se han utilizado como marcadores de fibrosis hepática y la mayoría de nuestros pacientes no presentan una enfermedad muy evolucionada.

Resumiendo, vemos que si tenemos en cuenta las variables que a lo largo de los años de estudio, en la literatura, se han asociado a fibrosis hepática de algún grado,

en nuestra serie encontramos diferencias entre los grados de esteatosis en muchas de ellas. Destacables son las diferencias que marcan el IMC, el perímetro de cintura, la grasa visceral e intraabdominal y los triglicéridos, acercándonos así más a la idea que en los grupos de esteatosis más avanzada haya más probabilidad de fibrosis. Todo esto obligatoriamente tendría que ser comprobado por biopsia hepática.

### **3. Relación de los índices de fibrosis hepática con las variables antropométricas, clínicas, analíticas y ecográficas.**

Este estudio surge a raíz de un problema fundamental que es el aumento del NAFLD en población obesa pediátrica. La presencia de fibrosis de cualquier grado se considera un factor importante en el pronóstico del NAFLD y en la predicción del riesgo de desarrollar cirrosis. Debido a esto hay una importante necesidad de un diagnóstico precoz, ya que mientras que el NAFLD simple es una condición benigna no progresiva, la fibrosis hepática implica futuras complicaciones en el niño. El gold standard en estos momentos continúa siendo la biopsia hepática. Ésta no solo es un procedimiento caro sino que además comporta un riesgo de complicaciones derivadas de la técnica que la hace menos aceptable si cabe en la población infantil. Por ello en los últimos años se ha trabajado en la búsqueda de métodos no invasivos para el diagnóstico de esta patología. Aunque en población adulta existen varios índices validados para la detección de fibrosis hepática, en la población pediátrica únicamente encontramos validado el PNFI por el grupo de Nobili.<sup>100</sup>

Nosotros no hemos podido realizar biopsia hepática a los niños de nuestra serie por imperativo ético. La herramienta que hemos utilizado y en la que nos hemos basado para clasificar a nuestros pacientes fue la ecografía hepática, siendo la única manera de poder dividir a nuestros pacientes y hacer una aproximación a lo que debiera ser la mayor o menor probabilidad de padecer un NAFLD avanzado. Probablemente los pacientes con esteatosis más avanzada presenten una histología más avanzada de la enfermedad pudiendo haber ya algún grado de

fibrosis, aunque esto no fue posible comprobarlo por biopsia por el motivo ya mencionado. Como ya hemos dicho anteriormente, aunque la esteatosis y la fibrosis sean dos rasgos histopatológicos distintos que pueden estar presentes a la vez o no, la mayoría de los estudios encuentran que los sujetos con fibrosis avanzada tienen mayor grado de esteatosis así como de inflamación.<sup>99,100</sup>

A la hora de comparar los diferentes índices en nuestra población quisimos subdividir los grupos por estadio prepuberal y puberal. Algunos estudios han demostrado que el estadio puberal es mayor en niños sin fibrosis que en aquellos con fibrosis. Esto puede estar indicando la presencia de genes susceptibles aun no identificados que predisponen a un desarrollo más agresivo en estos niños. El estudio de Sartorio y cols.<sup>183</sup> encuentra en su serie que hay menos niños con NAFLD en los que están en estadio puberal avanzado que en los prepuberales.

Uno de los primeros índices que se aplicaron a la población pediátrica fue el ratio AST/ALT hace aproximadamente una década. Partimos de que este índice depende directamente de los niveles de transaminasas, cuya relación con el grado de fibrosis es, como hemos visto anteriormente, controvertida. Debido a esto, la validez de este índice para la detección de fibrosis es también cuestionado, con estudios que no encuentran diferencias entre grupos de niños con y sin fibrosis hepática.<sup>105,130</sup> Incluso en población adulta no sirve para distinguir entre fibrosis leve y moderada-severa.<sup>104</sup> Aunque se establezca el valor AST/ALT de <1 para la detección de fibrosis, esto no se repite en todos los estudios publicados en población infantil con fibrosis.<sup>55,73</sup> En nuestra serie vemos que a medida que aumenta el grado de esteatosis, los valores de AST/ALT son más bajos. Tras hacer la comparación entre grupos de la población general, subdividiéndolos según hayan iniciado o no la pubertad y ajustándolo por edad y sexo, ya que estas variables pueden influir en los resultados, vemos que el AST/ALT sigue estando por debajo de 1 en el grupo de obesos con NAFLD pero solo en estadio puberal. En el estudio de Carter Kent y cols.<sup>55</sup> vemos que los valores de este índice en niños con NAFLD con y sin fibrosis hepática están también por debajo de 1 al igual que los de Yang y cols.<sup>105</sup> Pese a que en el grupo prepuberal no hay diferencias significativas entre los grupos de obesos, sí encontramos que la media de este índice es más baja en el grupo de NAFLD, aunque en este caso no por debajo de 1. Aunque pudiera deberse a que los niños prepuberales fueran más jóvenes y por lo tanto tengan un

curso de enfermedad más corto que los púberes y así menor alteración de transaminasas, nosotros no encontramos diferencias en la edad entre ambos grupos. Por lo tanto, en nuestro estudio encontramos claras diferencias en este índice entre grupos pero dado que no sabemos con certeza qué pacientes están afectados de fibrosis y que este índice no está validado en población pediátrica con estudios poco concluyentes, no podemos decir que estas diferencias pudieran estar influenciadas por la probable fibrosis que tengan estos niños aunque sí por la condición de NAFLD por ecografía. A favor de que pueda estar relacionado con algún grado de fibrosis, y así con mayor afectación hepática, es su correlación negativa aunque débil con el ácido hialurónico y el PIIINP. Aunque en contra, debemos de decir que estas variables no arrojaron diferencias significativas en nuestra serie entre los grados de esteatosis. Por otra parte, destacamos que es un índice que se correlaciona bastante bien con el IMC y el porcentaje de masa grasa de forma negativa, dato que también nos haría pensar que pudiera estar relacionado en nuestra serie con enfermedad más avanzada.

El índice APRI también lo incluimos en nuestro estudio al ser un test simple basado en parámetros incluidos en la valoración hepática rutinaria. En un principio se estudió en poblaciones adultas con enfermedad hepática alcohólica o hepatitis viral con buenos resultados. En el primer estudio donde se aplicó en población pediátrica, la media de este índice en los pacientes con fibrosis se encontraba por encima de 0.5,<sup>131</sup> punto de corte por encima del cual otros estudios posteriores sitúan mayor riesgo de fibrosis.<sup>132</sup> En estudios posteriores realizados en poblaciones pediátricas también con patología hepática diferente al NAFLD, se muestran resultados variados pero, por lo general, con una precisión diagnóstica para el APRI bastante aceptable, sobre todo en la detección de fibrosis significativa o avanzada.<sup>132,133,184</sup> Cuando es utilizado en poblaciones pediátricas con NAFLD encuentran medias en los grupos de fibrosis de 0.51 a 1.04, con una aceptable precisión diagnóstica de fibrosis hepática.<sup>100,134</sup> Nosotros encontramos medias muy por debajo de 0.5 en todos los grupos. También observamos medias del APRI muy similares en el grupo control y el grupo de NAFLD por encima incluso de los valores de los obesos sin NAFLD. Esto hace que las correlaciones sean contradictorias ya que presenta, aunque débil, una correlación negativa con el IMC y pliegues tricípital y subescapular. Por otro lado presenta una correlación positiva

con los niveles de ALT que podría explicarse por la relación directa del APRI con los niveles de AST, siendo probable que en un mismo individuo puedan estar alteradas ambas. El APRI es un índice no estudiado ampliamente en población pediátrica para el diagnóstico de fibrosis hepática en NAFLD, con una precisión diagnóstica en los estudios publicados en los últimos años en poblaciones con NAFLD más bajas que otros métodos no invasivos.<sup>100,134</sup> Además este índice maneja variables relacionadas con el NASH o la fibrosis, como son las plaquetas, siendo una variable que probablemente aún no esté alterada en nuestra población ya que esto sólo lo encontraríamos en estadios muy avanzados de la enfermedad. Nosotros no encontramos pacientes con trombocitopenia entre los NAFLD debido a que probablemente estos pacientes aun pudiendo tener fibrosis estén aún en una fase muy inicial como para favorecer cambios hemodinámicos con hipertensión portal, alteración en la producción de trombopoyetina y secuestro esplénico. Por lo tanto era de esperar que debido a que el APRI no está validado en población infantil con NAFLD junto con la probable baja prevalencia de fibrosis avanzada en nuestra población, los resultados no sean esperanzadores, ya que es en la detección de fibrosis significativa o avanzada donde algunos estudios arrojaron mayor precisión diagnóstica.<sup>132,133</sup>

Por otro lado, el FIB4 muy utilizado en población adulta, tanto en pacientes con NAFLD como con afectación hepática por causa diferente, ha demostrado detectar con alta precisión sobre todo aquellos pacientes con fibrosis avanzada.<sup>103,122</sup> Aunque hay muchos estudios en población adulta, pocos valores de referencia del FIB4 tenemos de poblaciones pediátricas. Los primeros datos que tenemos son de 2012 en la serie de Yang y cols.<sup>105</sup> donde la media de los valores del índice FIB4 en los niños con fibrosis va de 0.24 (en aquellos con fibrosis leve) a 0.31 (en aquellos con fibrosis significativa) con diferencias significativas entre ambos, aunque no tenemos valores en población obesa sin NAFLD. Datos similares presenta recientemente Alkhouri y cols.<sup>100</sup> Nosotros no hemos encontrado diferencias significativas en los valores de este índice entre los diferentes grupos. Vemos que las medias se mueven entre 0.168 y 0.290, siendo muy similares, y más altas, las medias del grupo control y del grupo con NAFLD, al igual que pasaba con el APRI. Debido a que este índice depende directamente de la edad de los pacientes, las transaminasas y las plaquetas, esto podría explicarse. Este es un índice

influenciado por la edad partiendo del concepto de que el desarrollo de NAFLD es tiempo-dependiente. Nosotros no hemos encontrado diferencias en la edad entre los obesos sin NAFLD y con esteatosis leve, y aquellos con esteatosis más avanzada. En cuanto a las transaminasas, aun habiendo diferencias significativas entre los grupos de la población general, los valores medios eran similares en controles y grupo NAFLD y no observamos hipertransaminasemia en ninguno de los grupos. Por otro lado como hemos explicado ya anteriormente, las plaquetas no están alteradas en nuestros pacientes con NAFLD, variable de la que también depende este índice. Las correlaciones que encontramos son muy débiles en general y ninguna con variables relacionadas con la fibrosis, excepto con la GGT aunque esta correlación es pobre y además esta variable no arroja diferencias en nuestra serie entre los grados de esteatosis. En cualquier caso, los resultados para el índice FIB4 no son concluyentes.

El índice de Forns es otro de los índices muy poco utilizado en niños. En adultos nace en 2002 y no es hasta 2012 cuando en la serie de Yang y cols.<sup>105</sup> lo vemos aplicado en población infantil con NAFLD. Dado que no contamos con otros datos de referencia en niños, observamos que las medias en niños con fibrosis en esa serie van de -1.06 en niños con fibrosis leve a -0.69 en niños con fibrosis significativa. En nuestra población donde observamos las diferencias más significativas son en el grupo prepúber, entre el grupo control y los grupos de obesos pero no entre estos últimos. Los valores más bajos los encontramos en el grupo control con una media de -2.91. En los grupos de obesos las medias son ligeramente más elevadas pero muy similares entre sí, siendo en el grupo de NAFLD de -1.69 algo más cercana en este grupo al de la serie de Yang con fibrosis leve. En cuanto a las correlaciones con variables implicadas en el NAFLD y en la fibrosis, vemos las correlaciones más fuertes positivas con el perímetro de cintura, el perímetro de cadera y el ratio cintura/talla,<sup>98,177</sup> siendo las dos primeras variables significativas en nuestra serie entre los grados de esteatosis. También vemos que se correlaciona negativamente con los niveles de colesterol-HDL aunque este no es predictor de fibrosis.<sup>176</sup> Observamos correlación aunque más débil con la GGT siendo ésta una variable que se ha relacionado con la fibrosis hepática<sup>53</sup> y que en nuestra serie no ha arrojado diferencias entre grados de esteatosis. Los valores encontrados en la literatura y los obtenidos en nuestro

estudio no se asemejan a los mostrados en población adulta. En ésta se proponen puntos de corte de 4.21 para este índice para la presencia o no de fibrosis, cifras que no se alcanzan en nuestro estudio.<sup>120</sup> Este índice, al igual que el FIB4, maneja, entre otras, variables como son la edad y las plaquetas, motivo por el cual, como antes explicamos, puede que este índice en nuestra población no arroje datos concluyentes.

El PNFS por su parte también es de destacar en la fase prepuberal donde se encuentran diferencias notables entre el grupo control y de obesos sin hígado graso con el grupo de NAFLD. En el estudio donde se describe este índice<sup>100</sup> los valores de las medias oscilan entre 13.2 (fibrosis no avanzada) a 24.7 (fibrosis avanzada). En nuestra serie los valores son mucho más elevados incluso en el grupo control aunque en comparación con éste, los valores del grupo con NAFLD son los más altos con diferencias significativas en el grupo prepúber. Este índice maneja variables muy relacionadas en mucho de los estudios con el NAFLD avanzado y con la fibrosis como es la GGT, ALT, la fosfatasa alcalina y las plaquetas, en las que en nuestra población encontramos diferencias significativas, excepto en las plaquetas como ya dijimos anteriormente. Debido a esto, tiende a separar niños con fibrosis avanzada.<sup>100</sup> Sin embargo es un índice que en nuestra serie muestra correlaciones muy débiles con las diferentes variables sin destacar ninguna relacionada con fibrosis, excepto la AST con la que se observa una correlación algo débil. Por lo tanto para saber si realmente nos está separando a aquellos niños con mayor probabilidad de padecer fibrosis hepática, tendríamos que realizar la biopsia, dado que este índice ha sido aplicado en poblaciones con enfermedad avanzada.

En 2009 el grupo de Nobili y cols.,<sup>135</sup> derivado de esta necesidad de búsqueda de métodos no invasivos de fibrosis hepática en niños con NAFLD, aplica por primera vez en esta población el índice ELF ya utilizado y validado en adultos pocos años atrás.<sup>123</sup> Éste obtiene muy buenos resultados para la detección de fibrosis significativa o avanzada aunque concluye que debe ser validado en otras poblaciones antes de ser propuesto en la práctica clínica. En 2011 vuelve a aplicarse en población pediátrica con NAFLD con buenos resultados también, sobre todo, para la detección de fibrosis significativa y avanzada.<sup>99</sup> Las medias del

ELF en grupos sin fibrosis hepática las encontramos entre 7.92 y 8.0, en el primer y segundo estudio, respectivamente. Las medias más bajas de los grupos con algún grado de fibrosis hepática se sitúan entre 8.34 y 8.7, en el primer y segundo estudio, respectivamente. En nuestra población encontramos que la media sube en el grupo de niños con NAFLD. Al ajustar por edad y sexo, y subdividir por desarrollo puberal, encontramos los mismos resultados. Aún así las medias parecen más altas que en los estudios que tenemos de referencia, ya que en el grupo control, tanto prepuberal como puberal, observamos valores de 9.21 y 8.26, respectivamente. Entre los grupos de obesos sin hígado graso y aquellos con hígado graso no vemos diferencias con medias muy similares. Hay que tener en cuenta que el ELF es un índice que arroja más precisión en fibrosis significativa o avanzada pudiendo ser la prevalencia de éstas en nuestra población muy baja. Por otro lado, el ELF maneja variables relacionadas directamente con el daño hepático, y cuyos valores varían mucho durante este proceso con el progreso en la edad.<sup>135</sup> También es probable que aun habiendo sujetos en nuestra serie con fibrosis, la limitada progresión fibrogénica de la enfermedad haga poco fiable la aplicación de este índice que incluye parámetros característicos de fases avanzadas. Sin embargo vemos que el ELF en nuestra serie se correlaciona bastante bien con variables relacionadas en la literatura con NAFLD más avanzado e incluso con fibrosis. Se correlaciona positivamente con el IMC y el porcentaje de masa grasa, así como con la GGT y FA. Una correlación positiva aunque menos débil la encontramos con los triglicéridos, también demostrado predictor de fibrosis hepática en niños.<sup>101</sup> Se correlaciona negativamente aunque de forma más débil con el porcentaje de agua corporal y el colesterol-HDL. No vemos que se correlacione con la grasa visceral especialmente. Aún así, en los estudios del ELF indican que es discutida su aplicación en atención primaria, de donde parte de nuestra muestra procede, ya que únicamente se ha aplicado en poblaciones con enfermedad crónica y con una alta prevalencia de fibrosis.<sup>135</sup>

En 2009 también es desarrollado otro índice en población pediátrica con NAFLD con muy buenos resultados, el PNFI.<sup>101</sup> Este índice, a diferencia del ELF, muestra utilidad para detectar aquellos sujetos con algún grado de fibrosis dando un punto de corte de  $\geq 9$ . En nuestra población es el índice en el que mayores diferencias encontramos tanto en los grupos de la población general como en los subgrupos de

grados de esteatosis. Esto se confirma al ajustar por edad y sexo, y subdividir por desarrollo puberal, con unos resultados muy buenos. Obtenemos la media más alta en el grupo de NAFLD con 8.47-8.62 (prepúberes y púberes, respectivamente). Vemos que este índice en nuestro estudio es el que muestra unas correlaciones más fuertes con variables relacionadas con la fibrosis (IMC, ratio cintura/talla, pliegues tricípital y subescapular y masa grasa),<sup>130</sup> la mayoría de las cuales en nuestra serie encontramos diferencias entre los diferentes grados de esteatosis. También encontramos que es el índice que mejor se correlaciona con la grasa preperitoneal y subcutánea, y, aunque débil, el que mayor correlación presenta con la grasa intraabdominal, variables que también arrojan diferencias significativas entre grados de esteatosis en nuestra serie. Además es el que presenta una relación más fuerte con la MVI. Esto unido a que es el único índice validado en población infantil, nos hace pensar que sea éste el que con mayor probabilidad nos clasifique nuestra población en aquellos pacientes con mayor probabilidad de fibrosis hepática. Mayor evidencia obtenemos cuando clasificamos a nuestros pacientes en aquellos con PNFI <9 y ≥9. Volvemos a ver que, variables relacionadas con fibrosis están más elevadas en el grupo de PNFI ≥9 como es el IMC, el perímetro de cintura y los triglicéridos. También vemos que en el grupo de PNFI <9 el porcentaje de pacientes con ausencia de esteatosis o esteatosis grado 1 es mayor (94.1%). El grupo de PNFI ≥9 es más diverso con porcentajes de pacientes similares del grupo de ausencia de esteatosis o grado 1 que del grupo de esteatosis 2 y 3. Dado el alto VPP de este punto de corte para este índice, puede que parte de los sujetos que no tienen esteatosis, bien tengan algún grado no valorable por ecografía o bien presenten fibrosis sin ningún grado de esteatosis; aunque esto sólo se podría confirmar mediante biopsia. Cuando aplicamos el punto de corte de ≥6 para el que Nobili<sup>101</sup> demuestra mayor sensibilidad aunque baja especificidad, las diferencias no son significativas en cuanto al porcentaje de cada grupo que forman parte de las subclasificación que hace este punto de corte. Aún así seguimos viendo mayor IMC y perímetro de cintura en los sujetos con PNFI ≥6. Por lo que parece que en nuestra población el punto de corte de PNFI ≥9 discrimina mejor a nuestros sujetos, aunque esto habría que confirmarlo con biopsia. Esto se podría explicar por la alta precisión del PNFI para detectar los casos con fibrosis pero no para descartar aquellos sin fibrosis.<sup>101</sup>

Otra aproximación que quisimos poner en práctica en nuestra serie fue la del algoritmo de Alkhoury y cols.<sup>99</sup> aunque esto no tuvo resultados muy fiables ya que el ELF en nuestra serie mostraba valores muy elevados comparado con otras series y además, a diferencia del PNFI, está más enfocado a detectar fibrosis significativa y avanzada. Al aplicar este algoritmo, el 83% de los pacientes obesos tanto con NAFLD como sin NAFLD presentaban fibrosis, dato que no es creíble. Este algoritmo también se aplicó por primera y única vez en población con alta prevalencia de fibrosis donde concluían que probablemente no fuera aplicable en la comunidad, además de puntualizar que estos dos índices no distinguen entre esteatosis simple y NASH. Su uso iría dirigido a aquellos niños en los que, con sospecha de NAFLD, queremos determinar la probabilidad de tener fibrosis en la biopsia.

Finalmente, al intentar otra aproximación más para discriminar a los pacientes con mayor riesgo de presentar fibrosis, se realiza el análisis cluster pero con resultados decepcionantes. Destacar que los grupos resultantes de este cluster quedan muy bien diferenciados por el PNFI nuevamente. El grupo que se caracteriza por presentar valores mayores de PNFI presenta de nuevo valores mayores para el IMC y el perímetro de cintura, variables correlacionadas en la literatura con la fibrosis hepática. También parece haber una tendencia a un mayor porcentaje de sujetos sin esteatosis o esteatosis leve en el cluster con menor PNFI y por lo tanto valores menores en IMC y perímetro de cintura aunque no obtenemos resultados totalmente significativos. Sin embargo, el AST/ALT y el ELF no nos clusteriza bien la muestra, dato que ya esperábamos dado los resultados anteriores.

Tenemos que tener en cuenta que con los métodos no invasivos para la detección de fibrosis hepática, lejos de sustituir a la biopsia hepática, lo que pretendemos es identificar con más precisión a aquellos individuos con mayor riesgo de tener fibrosis hepática y por lo tanto que deben ser sometidos a la biopsia. De esta manera se estrecharía más el círculo de los niños que deben ser sometidos a una técnica de riesgo, evitándola en muchos pacientes.

Parece que todos excepto el FIB4 arrojan algo de diferencias pero sin duda de nuestro estudio hay que destacar el PNFI. El PNFI es el que presenta correlaciones más fuertes con variables que en la literatura se han considerado factor

independiente de fibrosis hepática. Por otra parte es el que mejor nos clasifica a nuestra población en base a los datos ecográficos sugestivos de una posible enfermedad más avanzada. Además, unido a esto, debemos darle más importancia a este índice ya que es el único validado en poblaciones pediátricas.

#### **4. Diferencias en el test de la Metacetina.**

Realizamos este test de aliento con metacetina en nuestra población ya que es un test no invasivo, simple y seguro. En población adulta se ha desarrollado como una prueba precisa para identificar la reserva funcional hepática en poblaciones con afectación hepática de diverso origen<sup>86,88</sup> así como en NAFLD.<sup>84</sup> Aunque esto no se ha confirmado en población pediátrica ya que hay poca experiencia al respecto. En nuestra población no parece que el test de la metacetina nos ayude a diferenciar a aquellos niños con afectación hepática. Aunque el carbono espirado a los 120 minutos sea estadísticamente significativo entre los grupos, los rangos intercuartílicos tanto de los obesos sin hígado graso como de los obesos con hígado graso están muy solapados. Tampoco los resultados son esperanzadores entre grupos de diferente grado de esteatosis. Lo que más podríamos destacar es la correlación positiva, aunque débil, del índice PNFI con el carbono espirado a los 120 minutos de la ingesta. Teniendo en cuenta que el PNFI es el índice en el que encontramos más diferencias en nuestra población entre grupos, esto podría abrir una pequeña puerta a la investigación en este terreno en próximos estudios. En realidad no existe en la literatura ningún estudio con el que poder comparar nuestros resultados ya que la experiencia es escasa. Sólo encontramos la pequeña serie de Shteyer y cols.<sup>90</sup> con atresia biliar y con colestasis neonatal donde sí encuentra diferencias entre los niños con fibrosis y sin ella.

Se necesitan más estudios en población pediátrica para determinar la utilidad de este tipo de test del aliento en la afectación hepática.

## 5. Limitaciones.

Sin duda una de las limitaciones del presente estudio, y la más importante, es la falta de biopsia hepática. Aunque ésta es el *gold standard* para el diagnóstico de la fibrosis hepática, tenemos que tener en cuenta que nuestro estudio parte de una población donde la mayoría de los sujetos están reclutados desde Atención Primaria o en una fase de la enfermedad, en principio, temprana. Esto junto a que se trate de una población infantil, hace que no sea ético la realización de la biopsia en nuestro medio. Debido a esto no podemos ser más concluyentes con nuestros hallazgos. Por otro lado, el número muestral de los grupos de los diferentes grados de esteatosis nos limita al no poder comparar los índices de fibrosis hepática al subdividirlos por estadio puberal debido al pequeño número de individuos de cada grupo. Esto hace que no hayamos podido conocer si existen diferencias en los índices entre los diferentes grados de esteatosis.

Se necesitarían más estudios, multicéntricos, con mayor número de pacientes y con un seguimiento posterior a los sujetos para ver la evolución, dato que sería importante para la interpretación de los resultados de los índices a falta de estudio histológico.







## **VII. CONCLUSIONES**

---



1. Los pacientes con mayor grado de esteatosis presentan una obesidad más avanzada (aumento del IMC, perímetros de cintura, cadera, brazo y muslo, pliegues subcutáneos, ratio cintura/cadera, porcentaje de masa grasa) y una mayor adiposidad abdominal y masa ventricular izquierda medidas por ecografía.

2. No existen diferencias en las características clínicas de los pacientes con diferentes grados de esteatosis.

3. No encontramos diferencias entre las variables relacionadas directamente con la fibrogénesis (ácido hialurónico, TIPM1 y PIIINP) entre los diferentes grados de esteatosis, aunque existe una tendencia a aumentar con el grado de la misma. Sin embargo, sí existen diferencias entre el ácido hialurónico y PIIINP entre obesos con y sin NAFLD, y los controles.

4. El PNFI es el índice de fibrosis hepática que mejor se correlaciona con las variables relacionadas con fibrosis hepática, en las que en nuestra serie encontramos diferencias significativas entre los grados de esteatosis.

- El aumento en el PNFI se relaciona fuertemente con el aumento del IMC, ratio cintura/talla, pliegue tricípital y subescapular y masa grasa.
- El aumento en el PNFI se relaciona bastante bien con aumento de la grasa preperitoneal, de la grasa subcutánea, de la grasa intraabdominal y de la masa ventricular izquierda.
- Valores del PNFI  $\geq 9$  se relacionan con aumento del IMC, perímetro de cintura y aumento en los valores de los triglicéridos.

5. El test de la  $^{13}\text{C}$ -Metacetina no presenta diferencias significativas en la población general, en los grados de esteatosis ni correlación fuerte con ningún índice de fibrosis hepática.







## VIII. BIBLIOGRAFÍA

---



1. Foz M. Historia de la obesidad. *Monogr Humanitas*. 2004; 6:3-19.
2. Bray GA. Obesity: Historical development of scientific and cultural ideas. *Int J Obes*. 1990; 14:909-26.
3. Brown PJ, Konner M. An anthropological perspective on obesity. *Ann N Y Acad Sci*. 1987; 499:29-46.
4. Jeffcoate W. Obesity is a disease: food for thought. *Lancet*. 1998; 351:903-4.
5. González-González JJ, Sanz-Álvarez L y García Bernardo C. La obesidad en la historia de la cirugía. *Cir Esp*. 2008; 84:188-95.
6. Papavramidou NS, Papavramidis ST, Christopoulou-Aletra H. Galenon obesity: etiology, effects, and treatment. *World J Surg*. 2004; 28:631-5.
7. Stunkard AJ, LaFleur WR, Wadden TA. Stigmatization of obesity in medieval times: Asia and Europe. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 1998; 22:1141-4.
8. Powers PS. Social and cultural factors in obesity. En: Powers PS (ed). *Obesity. The regulation of weight*. Baltimore: Williams and Wilkins; 1980. 201-243.
9. Enzi G, Busetto L, Inelmen EM, Coin A, Sergi G. Historical perspective: visceral obesity and related comorbidity in Joannes Baptista Morgagni's «De sedibus et Causis Morborum per Anatomen Indagata». *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2003; 27:534-5.
10. Hassall A. Observations on the development of the fat vesicle. 1849. *Obes Res*. 1993; 1:419-20.
11. Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature*. 1994; 372:425-32.
12. Snyder EE, Walts B, Pérusse L, Chagnon YC, Weisnagel SJ, Rankinen T et al. The human obesity gene map: the 2003 update. *Obes Res*. 2004; 12:369-439.
13. Cockerham WC. *Sociología de la Medicina*. 8ª ed. Madrid: Prentice Hall; 2001.

14. Report of a WHO Consultation. Obesity: Preventing and managing the global epidemic. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2000.
15. Rubio MA, Salas-Salvadó J, Barbany M, Moreno B, Aranceta J, Bellido D et al. Consenso SEEDO 2007 para la evaluación del sobrepeso y la obesidad y el establecimiento de criterios de intervención terapéutica. *Rev Esp Obes.* 2007; 7-48.
16. World Health Organization. Overweight and obesity [sede web]. Geneva, Switzerland: World Health Organization; Updated January 2015 [acceso Marzo 2015]. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>
17. Ruiz Jiménez MA. Factores de riesgo cardiovasculares en niños y adolescentes. Madrid: Díaz de Santos; 2003.
18. Gargallo Fernández M, Basulto Marset J, Breton Lesmes I, Quiles Izquierdo J, Formiguera Sala X, Salas-Salvadó J, Grupo de Consenso FESNAD SEEDO. Recomendaciones nutricionales basadas en la evidencia para la prevención y el tratamiento del sobrepeso y la obesidad en adultos (Consenso FESNAD-SEEDO). Metodología y resumen ejecutivo. *Nutr Hosp.* 2012; 27:777-787.
19. Aranceta J, Serra LL, Foz-Sala M, Moreno B y grupo colaborativo SEEDO. Prevalencia de la obesidad en España. *Med Clin (Barc).* 2005; 125:460-6.
20. Aranceta J, Pérez Rodrigo C, Serra Majem L, Ribas Barba L, Quiles Izquierdo J, Vioque J et al. y el Grupo Colaborativo para el Estudio de la Obesidad en España. Prevalencia de la obesidad en España: resultados del estudio SEEDO 2000. *Med Clin (Barc).* 2003; 120:608-12.
21. Estudio prospectivo Delphi. Costes sociales y económicos de la obesidad y sus patologías asociadas: (hipertensión, hiperlipidemias y diabetes) : los tratamientos de futuro y el coste-beneficio generado por su aplicación en el horizonte del año 2005 en España : estudio prospectivo Delphi : libro blanco. Madrid. Gabinete de estudios Bernard-Krief; 1999.
22. Sánchez Janáriz H. Abordaje de la obesidad infantil y juvenil en Canarias. Prevención cardiovascular desde la infancia [sede web]. Canarias: Gobierno de Canarias. Consejería de Sanidad. Servicio Canario de la Salud. Dirección General de

Programas Asistenciales. 2012. [acceso Febrero de 2015] Disponible en: [www3.gobiernodecanarias.org/sanidad/scs/content/5e6bd169-0ee5-11e2-afb1-b9b294c3b92c/AbordajeObesidadInfantilyJuvenil.pdf](http://www3.gobiernodecanarias.org/sanidad/scs/content/5e6bd169-0ee5-11e2-afb1-b9b294c3b92c/AbordajeObesidadInfantilyJuvenil.pdf)

23. Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad (SEEDO). Consenso SEEDO'2000 para la evaluación del sobrepeso y la obesidad y el establecimiento de criterios de intervención terapéutica. *Med Clin (Barc)* 2000; 115:587-597.

24. Instituto nacional de estadística. Encuesta Nacional de Salud 2001-2012 [sede web]. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad; 2013 [acceso Marzo 2015]. Disponible en: <http://www.msssi.gob.es/estadEstudios/estadisticas/encuestaNacional/encuestaNac2011/NotaTecnica2011-12.pdf>

25. Aranceta J, Pérez Rodrigo C, Serra Majem L, Ribas L, Quiles Izquierdo J, Vioque J et al. y Spanish Collaborative Group for the Study of Obesity. Original Communication Influence of sociodemographic factors in the prevalence of obesity in Spain. The SEEDO'97 Study. *Eur J Clin Nutr.* 2001; 55:430-435.

26. Argente J. Obesidad infantojuvenil: una enfermedad heterogénea con nuevos fundamentos fisiopatológicos. *An Pediatr (Barc).* 2011; 75:1-5.

27. Centers for disease control and prevention. Health Effects of Childhood Obesity [sede web]. Clifton Road Atlanta: CDC; 2015 [actualizada el 27 de Agosto de 2015; acceso Septiembre de 2015]. Disponible en: <http://www.cdc.gov/healthyschools/obesity/facts.htm>

28. Martos-Moreno G.A. y Argente J. Obesidades pediátricas: de la lactancia a la adolescencia. *An Pediatr (Barc).* 2011; 75:63.e1—63.e23.

29. Hernández M, Castellet J, Narvaíza JL, Rincón JM, Ruiz I, Sánchez E et al. Tablas y curvas de crecimiento. Fundación Faustino Orbegozo Eizaguirre. Bibao. Disponible en: [http://www.fundacionorbegozo.com/wp-content/uploads/pdf/estudios\\_1988.pdf](http://www.fundacionorbegozo.com/wp-content/uploads/pdf/estudios_1988.pdf)

30. Serra Majem L, Ribas Barba L, Aranceta Bartrina J, Pérez Rodrigo C, Saavedra Santana P y Peña Quintana L. Obesidad infantil y juvenil en España. Resultados del Estudio enKid (1998-2000). *Med Clin (Barc)*. 2003; 121:725-32.
31. Lama More RA, Alonso Franch A, Gil-Campos M, Leis Trabazo R, Martínez Suárez V, Moráis López A et al y Comité de Nutrición de la AEP Obesidad Infantil. Recomendaciones del Comité de Nutrición de la Asociación Española de Pediatría Parte I. Prevención. Detección precoz. Papel del pediatra. *An Pediatr (Barc)*. 2006; 65:607-15.
32. Estudio ALADINO: Estudio de Vigilancia del Crecimiento, Alimentación, Actividad Física, Desarrollo Infantil y Obesidad en España 2011. Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Madrid, 2013.
33. Estudio ALADINO 2013: Estudio de Vigilancia del Crecimiento, Alimentación, Actividad Física, Desarrollo Infantil y Obesidad en España 2013. Agencia Española de Consumo, Seguridad Alimentaria y Nutrición. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Madrid, 2014.
34. Estudio ALADINO en Canarias: Estudio de Vigilancia del Crecimiento, Alimentación, Actividad Física, Desarrollo Infantil y Obesidad en Canarias 2013. Dirección General de Salud Pública del Servicio Canario de la Salud, 2014.
35. Martínez Álvarez JR, Villarino Marín A, García Alcón RM, Calle Purón ME, Marrodán Serrano MD. Obesidad infantil en España: hasta qué punto es un problema de salud pública o sobre la fiabilidad de las encuestas. *Nutr. clín. diet. hosp.* 2013; 33:80-88.
36. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Informe anual del Sistema Nacional de Salud, 2012 Disponible en [www.msssi.gob.es](http://www.msssi.gob.es)
37. Organisation for economic co-operation and development. OECD.Stat [sede web]. París, Francia: Organisation for economic co-operation and development. Disponible en: <https://data.oecd.org/>

38. Organización mundial de la salud. Patrones de crecimiento infantil [sede web]. Ginebra, Suiza: Organización mundial de la salud. Disponible en: <http://www.who.int/childgrowth/standards/es/>
39. Cole TJ, Bellizzi MC, Flegal KM, Dietz WH. Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: international survey. *BMJ* 2000; 320:1240.
40. Lama More RA. La obesidad en los niños. Un problema de todos. Comité de Nutrición de la Asociación Española de Pediatría. Madrid: Tile Von; 2009.
41. Gurney JM and Jellife DB. Arm anthropometry in nutritional assessment: nomogram for rapid calculation for muscle circumference and cross-sectional muscle and fat areas. *Am J Clin Nutr.* 1973; 26:912-5.
42. Moreno LA, Mesana MI, González-Gross M, Gil CM, Ortega FB, Fleta J et al and the AVENA Study Group. Body fat distribution reference standards in spanish adolescents: the AVENA study. *Int J Obesity.* 2007; 31:1798–1805.
43. Salvador J, Frühbeck G. Regulación de la ingesta alimentaria: una perspectiva clínica. *Endocrinol Nutr.* 2005; 52:404-30.
44. Serra L, Aranceta J, Pérez C, Moreno B, Tojo R, Delgado A y Grupo colaborativo AEP-SENC-SEEDO. Curvas de referencia para la tipificación ponderal. Madrid: IM&C; 2002.
45. Martínez Costa C. Valoración nutricional. En: Argüelles Martín F, García Novo M D, Pavón Belinchón P, Román Riechmann E, Silva García G, Sojo Aguirre A. (eds.). Tratado de Gastroenterología, hepatología y nutrición pediátrica aplicada de la SEGHN. 1ª ed. Madrid: Ergón; 2011. p. 631-40.
46. Dalmau Serra J, Alonso Franch M, Gómez López L, Martínez Costa C y Sierra Salinas C. Obesidad Infantil. Recomendaciones del Comité de Nutrición de la Asociación Española de Pediatría. Parte II. Diagnóstico. Comorbilidades. Tratamiento. *An Pediatr (Barc).* 2007; 66:294-304.

47. Herrero Álvarez M, Moráis López AB, Pérez Macarrilla JD. Valoración nutricional en Atención Primaria, ¿es posible? *Rev Pediatr Aten Primaria*. 2011; 13:255-69.
48. Martos-Moreno GA, Barrios V, Martínez G, Hawkins F and Argente J. Effect of Weight Loss on High-Molecular Weight Adiponectin in Obese Children. *Obesity*. 2010; 18:2288–2294.
49. De la Cerda Ojeda F y Herrero Hernando C. Hipertensión arterial en niños y adolescentes. *Protoc diagn ter pediatr*. 2014; 1:171-89.
50. Peña Quintana L. Esteatosis hepática en la infancia. *Pediátrika*. 2007; 27:13-19.
51. Marion AW, Baker AJ, Dhawan A. Fatty liver disease in children. *Arch Dis Child*. 2004; 89:648–652.
52. Farrell GC, George J, de la M Hall P, McCullough AJ. Fatty Liver Disease: NASH and Related Disorders. Malden, MA: Blackwell Publishing; 2005:1-319.
53. Vajro P, Lenta S, Socha P, Dhawan A, McKiernan P, Baumann U et al. Diagnosis of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Children and Adolescents: Position Paper of the ESPGHAN Hepatology Committee. *JPGN*. 2012; 54:700–713.
54. Loomba R, Sirlin CB, Schwimmer JB and Lavine JE. Advances in Pediatric Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Hepatology*. 2009; 50:1282–1293.
55. Carter-Kent C, Yerian LM, Brunt EM, Angulo P, Kohli R, Ling SC et al. Nonalcoholic Steatohepatitis in Children: A Multicenter Clinicopathological Study. *Hepatology*. 2009; 50:1113–1120.
56. Alisi A, Manco M, Vania A and Nobili V. Pediatric Nonalcoholic Fatty Liver Disease in 2009. *J Pediatr*. 2009; 155:469-74.
57. Carter-Kent C, Brunt EM, Yerian LM, Alkhouri N, Angulo P, Kohli R et al. Relations of Steatosis Type, Grade, and Zonality to Histological Features in Pediatric Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *JPGN*. 2011; 52:190–197.
58. Peña Quintana L, Aguiar Santana I, Ruiz Moreno M. Esteatosis hepática y esteatohepatitis. En: F Arguelles Martín, García Novo MD, Pavón Belichón P, Román

Riechmann E, Silva García, G, Sojo Aguirre A eds. Tratado de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica aplicada de la Sociedad Española de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica. Madrid: Ergon; 2011. p. 577-585.

59. Farrell GC and Larter CZ. Nonalcoholic Fatty Liver Disease: From Steatosis to Cirrhosis. *Hepatology*. 2006; 43:S99-S112.

60. Angulo P and Lindor KD. Non-alcoholic fatty liver disease. *J Gastroenterol Hepatol*. 2002; 17:S186-90.

61. Patton HM, Sirlin C, Behling C, Middleton M, Schwimmer JB, and Lavine JE. Pediatric Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Critical Appraisal of Current Data and Implications for Future Research. *JPGN*. 2006; 43:413-427.

62. Schwimmer JB, Deutsch R, Kahen T, Lavine JE, Stanley C, Behling C. Prevalence of fatty liver in children and adolescents. *Pediatrics*. 2006; 118:1388-93.

63. Fitzpatrick E, Mitry RR, Quaglia A, Hussain MJ, deBruyne R and Dhawan A. Serum Levels of CK18 M30 and Leptin Are Useful Predictors of Steatohepatitis and Fibrosis in Paediatric NAFLD. *JPGN*. 2010; 51:500–506.

64. Maffei C, Banzato C, Rigotti F, Nobili V, Valandro S, Manfredi R et al. Biochemical Parameters and Anthropometry Predict NAFLD in Obese Children. *JPGN*. 2011; 53:590–593.

65. Brunt EM. Nonalcoholic Steatohepatitis. *Semin Liver Dis*. 2004; 24.

66. Chan DFY, Li AM, Chu WCW, Chan MHM, Wong EMC, Liu EKH et al. Hepatic steatosis in obese Chinese children. *Int J Obesity*. 2004; 28:1257–1263.

67. Giorgio V, Prono F, Graziano F and Nobili V. Pediatric non alcoholic fatty liver disease: old and new concepts on development, progression, metabolic insight and potential treatment targets. *BMC Pediatr*. 2013; 13:40.

68. Kleiner DE, Brunt EM, Van Natta M, Behling C, Contos MJ, Cummings OW et al. for the Nonalcoholic Steatohepatitis Clinical Research Network. Design and

Validation of a Histological Scoring System for Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Hepatology*. 2005; 41:1313-1321.

69. Schwimmer JB, Behling C, Newbury R, Deutsch R, Nievergelt C, Schork NJ et al. Histopathology of Pediatric Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Hepatology*. 2005; 42:641-649.

70. Karim MF, Al-Mahtab M, Rahman S, Khan M. NASH in children – A short review. *KUST Med J*. 2010; 2:24-26.

71. Lin YC, Chang PF, Yeh SJ, Liu K and Chen HC. Risk Factors for Liver Steatosis in Obese Children and Adolescents. *Pediatr Neonatol*. 2010; 51:149–154.

72. Wieckowska A and Feldstein A. Nonalcoholic fatty liver disease in the pediatric population: a review. *Curr Opin Pediatr*. 2005; 17:636-41.

73. Feldstein AE, Charatcharoenwitthaya PS, Treeprasertsuk S, Benson JT, Enders FB, Angulo P. The natural history of non-alcoholic fatty liver disease in children: a follow-up study for up to 20 years. *Gut*. 2009; 58:1538–1544.

74. Schwimmer JB, Dunn W, Norman GJ, Pardee PE, Middleton MS, Kerkar N et al. SAFETY study: Alanine aminotransferase cutoff values are set too high for reliable detection of pediatric chronic liver disease. *Gastroenterology*. 2010; 138:1357–1364.e2.

75. Burgert T, Taksali S, Dziura J, Goodman TR, Yeckel CW, Papademetris X et al. Alanine Aminotransferase Levels and Fatty Liver in Childhood Obesity: Associations with Insulin Resistance, Adiponectin, and Visceral Fat. *J Clin Endocr Metab*. 2006; 91:4287-94.

76. Fishbein MH, Miner M, Mogren C and Chalekson J. The Spectrum of Fatty Liver in Obese Children and The Relationship of Serum Aminotransferases to Severity of Steatosis. *JPGN*. 2003; 36:54–61.

77. Peña-Quintana L, Colino E, Montesdeoca N, González D, Aguiar IA, Saavedra P et al. Obesity and non-alcoholic fatty liver disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2005; 40:686-7.

78. Patton H, Lavine JE, Van Natta ML, Schwimmer JB, Kleiner D and Molleston J the Nonalcoholic Steatohepatitis Clinical Research Network (NASH CRN). Clinical Correlates of Histopathology in Pediatric Nonalcoholic Steatohepatitis (NASH). *Gastroenterology*. 2008; 135:1961–1971.e2.
79. Schwimmer JB, Pardee PE, Lavine JE, Blumkin AK and Cook S. Cardiovascular Risk Factors and the Metabolic Syndrome in Pediatric Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Circulation*. 2008; 118: 277–283.
80. El-Koofy N, El-Karakasy H, El-Akel W, Helmy H, Anwar G, El-Sayeda R et al. Ultrasonography as a non-invasive tool for detection of nonalcoholic fatty liver disease in overweight/obese Egyptian children. *Eur J Radiol*. 2012; 81:3120-3.
81. Shannon A, Alkhouri N, Carter-Kent C, Monti L, Devito R, Lopez R et al. Ultrasonographic Quantitative Estimation of Hepatic Steatosis in Children with Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD). *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2011; 53: 190–195.
82. Fitzpatrick E, Quaglia A, Vimallesvaran S, Basso MS, and Dhawan A. Transient elastography is a useful noninvasive tool for the evaluation of fibrosis in paediatric chronic liver disease. *JPGN*. 2013; 56: 72–76.
83. Braden B, Faust D, Sarrazin U, Zeuzem S, Dietrich CF, Caspary WF et al. <sup>13</sup>C-methacetin breath test as liver function test in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005; 21:179–185.
84. Fierbinteanu-Braticevici C, Plesca DA, Tribus L, Panaitescu E, Braticevici B. The role of <sup>13</sup>C-methacetin breath test for the non-invasive evaluation of nonalcoholic fatty liver disease. *J Gastrointestin Liver Dis*. 2013; 22:149-56.
85. Lock JF, Taheri P, Bauer S, Holzhütter HG, Malinowski M, Neuhaus P et al. Interpretation of non-invasive breath test using <sup>13</sup>C-labeled substrates- A preliminary resport with <sup>13</sup>C-Methacetin. *Eur J Med Res*. 2009; 14:547-50.
86. Pijls KE, de Vries H, Nikkessen S, Bast A, Wodzig WK and Koek GH. Critical appraisal of <sup>13</sup>C breath tests for microsomal liver function: aminopyrine revisited. *Liver Int*. 2014; 34:487-94.

87. Ilan Y. Review article: the assessment of liver function using breath tests. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007; 26:1293–1302.
88. Kochel-Jankowska A, Hartleb M, Jonderko K, Kaminska M, Kasicka-Jonderko A. 13C-methacetin breath test correlates with clinical indices of liver disease severity in patients with primary biliary cirrhosis. *J Physiol Pharmacol.* 2013; 64:27-33.
89. Razlan H, Marzuki NM, Sharon Tai ML, Shamsul AS, Ong TZ and Mahadeva S. Diagnostic Value of the 13CMethacetin Breath Test in Various Stages of Chronic Liver Disease. *Gastroenterol Res Pract.* 2011; 235796.
90. Shteyer E, Lalazar G, Hemed N, Pappo O, Granot E, Yerushalmi B et al. Continuous 13C-methacetin breath test differentiates biliary atresia from other causes of neonatal cholestasis. *JPGN.* 2013; 56:60–65.
91. Vranova J, Hendrichova M, Kolarova H, Kratka K, Rosina J, Horak J. 13C-methacetin breath test in the evaluation of disease severity in patients with liver cirrhosis. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.* 2013; 157:392-400.
92. Kinugasa A, Tsunamoto K, Furukawa N, Sawada T, Kusunoki T, Shimada N. Fatty liver and its fibrous changes found in simple obesity of children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1984; 3:408-14.
93. Kawasaki T, Hashimoto N, Kikuchi T, Takahashi H, Uchiyama M. The relationship between fatty liver and hyperinsulinemia in obese Japanese children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1997; 24:317-21.
94. Quirós-Tejeira RE, Rivera CA, Ziba TT, Mehta N, Smith CW, Butte NF. Risk for nonalcoholic fatty liver disease in Hispanic youth with BMI > or =95th percentile. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2007; 44:228-36.
95. Huang SC, Yang YJ. Serum retinol-binding protein 4 is independently associated with pediatric NAFLD and fasting triglyceride level. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2013; 56:145-50.

96. Tominaga K, Kurata JH, Chen YK, Fujimoto E, Miyagawa S, Abe I et al. Prevalence of fatty liver in Japanese children and relationship to obesity. An epidemiological ultrasonography survey. *Dig Dis Sci*. 1995; 40:2002-9.
97. Franzese A, Vajro P, Argenziano A, Puzziello A, Iannucci MP, Saviano MC et al. Liver involvement in obese children. Ultrasonography and liver enzyme levels at diagnosis and during follow-up in an Italian population. *Dig Dis Sci*. 1997; 42:1428-32.
98. Roberts EA. Pediatric nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD): A “growing” problem? *J Hepatol*. 2007; 46:1133-42.
99. Alkhoury N, C Carter-Kent, López R, Rosenber WM, Pinzani M, Bedogni G et al. A Combination of the pediatric NAFLD fibrosis index and enhanced liver fibrosis test identifies children with fibrosis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2011; 9:150-5.
100. Alkhoury N, Mansoor S, Giammaria P, Liccardo D, López R, Nobili V. The development of the pediatric NAFLD Fibrosis Score (PNFS) to predict the presence of advanced fibrosis in children with nonalcoholic fatty liver disease. *PLoS One*. 2014; 9:e104558.
101. Nobili V, Alisi A, Vania A, Tiribelli C, Pietrobattista A and Bedogni G. The pediatric NAFLD fibrosis index: a predictor of liver fibrosis in children with non-alcoholic fatty liver disease. *BMC Med*. 2009; 7:21.
102. Adams LA. Biomarkers of liver fibrosis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2011; 26:802-9.
103. Alkhoury N and McCullough AJ. Noninvasive diagnosis of NASH and liver fibrosis within the spectrum of NAFLD. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*. 2012; 8: 661-668.
104. Sebastiani G and Alberti A. Non invasive fibrosis biomarkers reduce but not substitute the need for liver biopsy. *World J Gastroenterol*. 2006; 12:3682-94.
105. Yang HR, Kim HR, Kim MJ, Ko JS, Seo JK. Noninvasive Parameters and hepatic fibrosis scores in children with nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol*. 2012; 18:1525-30.

106. Hartley JL, Brown RM, Tybulewicz A, Hayes P, Wilson DC, Gillett P et al. Hyaluronic acid predicts hepatic fibrosis in children with hepatic disease. *JPGN*. 2006; 43:217-221.
107. Nobili V, Alisi A, Torre G, De Vito R, Pietrobattista A, Morino G et al. Hyaluronic acid predicts hepatic fibrosis in children with nonalcoholic fatty liver disease. *Transl Res*. 2010; 156:229–234.
108. Dos Santos VN, Leite-Mór MMB, Kondo M, JMartins JR, Nader H, Lanzoni VP et al. Serum laminin, type IV collagen and hyaluronan as fibrosis markers in non-alcoholic fatty liver disease. *Brazilian J Med Biol Res*. 2005; 38:747-53.
109. Sakugawa H, Nakayoshi T, Kobashigawa K, Yamashiro T, Maeshiro T, Miyagi S et al. Clinical usefulness of biochemical markers of liver fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol*. 2005; 11:255-9.
110. Boeker KHW, Haberkorn CI, Michels D, Flemming P, Manns MP, Lichtinghagen R. Diagnostic potential of circulating TIMP-1 and MMP-2 as markers of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C. *Clin Chim Acta*. 2002; 316:71-81.
111. Pathik P, Ravindra S, Ajay C, Prasad B, Jatin P, Prabha S. Fibroscan versus simple noninvasive screening tools in predicting fibrosis in high-risk Nonalcoholic fatty liver disease patients from Western India. *Ann Gastroenterol*. 2015; 28:281-286.
112. McPherson S, Stewart SF, Henderson E, Burt AD, Day CP. Simple non-invasive fibrosis scoring systems can reliably exclude advanced fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Gut*. 2010; 59:1265-9.
113. McPherson S, Anstee QM, Henderson E, Day CP and Burt AD. Are simple noninvasive scoring systems for fibrosis reliable in patients with NAFLD and normal ALT levels? *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2013; 25:652-8.
114. Kruger FC, Daniels CR, Kidd M, Swart G, Brundyn K, van Rensburg C et al. APRI: A simple bedside marker for advanced fibrosis that can avoid liver biopsy in patients with NAFLD/NASH. *S Afr Med J*. 2011; 101:477-80.

115. Yilmaz Y, Yonal O, Kurt R, Bayrak M, Aktas B, Ozdogan O. Noninvasive assessment of liver fibrosis with the aspartate transaminase to platelet ratio index (APRI): Usefulness in patients with chronic liver disease. *Hepat Mon.* 2011; 11:103–106.
116. Arora A, Sharma P. Non-invasive diagnosis of fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease. *J Clin Exp Hepatol.* 2012; 2:145–155.
117. Tapper EB, Krajewski K, Lai M, Challies T, Kane R, Afdhal N et al. Simple non-invasive biomarkers of advanced fibrosis in the evaluation of non-alcoholic fatty liver disease. *Gastroenterol Rep (Oxf).* 2014; 2:276–280.
118. Wai CT, Greenson JK, Fontana RJ, Kalbfleisch JD, Marrero JA, Conjeevaram HS et al. A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology.* 2003; 38:518-526.
119. Della Corte C, Alisi A, Nobili V. Indirect markers of fibrosis in chronic liver diseases: Is aspartate transaminase-to-platelet ratio (APRI) a useful test? *Hepat Mon.* 2011; 11:558-559.
120. Forns X, Ampurdanès S, Llovet JM, Aponte J, Quintó L, Martínez-Bauer E et al. Identification of Chronic Hepatitis C Patients Without Hepatic Fibrosis by a Simple Predictive Model. *Hepatology.* 2002; 36:986-992.
121. Angulo P, Hui JM, Marchesini G, Bugianesi E, George J, Farrell GC et al. The NAFLD Fibrosis Score: a noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD. *Hepatology.* 2007; 45:846-854.
122. Shah AG, Lydecker A, Murray K, Tetri BN, Contos MJ, Sanyal AJ and NASH Clinical Research Network. Use of the FIB4 index for non-invasive evaluation of fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2009; 7:1104–1112.
123. Rosenberg WMC, Voelker M, Thiel R, Becka M, Burt A, Schuppan D et al. Serum markers detect the presence of liver fibrosis: a cohort study. *Gastroenterology.* 2004; 127:1704-13.

124. Guha IN, Parkes J, Roderick P, Chattopadhyay D, Cross R, Harris S et al. Noninvasive markers of fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease: validating the european liver fibrosis panel and exploring simple markers. *Hepatology*. 2008; 47:455-460.
125. Imbert-Bismut F, Ratziu V, Pieroni L, Charlotte F, Benhamou Y, Poynard T and MULTIVIRC Group. Biochemical markers of liver fibrosis in patients with hepatitis C virus infection: a prospective study. *Lancet*. 2001; 357:1069-75.
126. Ratziu V, Massard J, Charlotte F, Messous D, Imbert-Bismut F, Bonyhay L et al. Diagnostic value of biochemical markers (FibroTest-FibroSURE) for the prediction of liver fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *BMC Gastroenterol*. 2006; 6:6.
127. Trivedi P, Dhawan A, Risteli J, Risteli L, Mirza M, Cheeseman P et al. Prognostic value of serum hyaluronic acid and type I and III procollagen propeptides in extrahepatic biliary atresia. *Pediatr Res*. 1995; 38:568-73.
128. Lebensztejn DM, Wierzbicka A, Socha P, Pronicki M, Skiba E, Werpachowska I et al. Cytokeratin-18 and hyaluronic acid levels predict liver fibrosis in children with non-alcoholic fatty liver disease. *Acta Biochim Pol*. 2011; 58:563-6.
129. Fitzpatrick E, Mitry RR, Quaglia A, Hussain MJ, deBruyne R and Dhawan A. Serum levels of CK18 M30 and leptin are useful predictors of steatohepatitis and fibrosis in paediatric NAFLD. *JPGN*. 2010; 51:500–506.
130. Iacobellis A, Marcellini M, Andriulli A, Perri F, Leandro G, Devito R et al. Non invasive evaluation of liver fibrosis in paediatric patients with nonalcoholic steatohepatitis. *World J Gastroenterol*. 2006; 12:7821-5.
131. De Lédinghen V, Le Bail B, Rebouissoux L, Fournier C, Foucher J, Miette V et al. Liver stiffness measurement in children using fibroscan: feasibility study and comparison with fibrotest, aspartate transaminase to platelets ratio index, and liver biopsy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2007; 45:443-50.

132. McGoogan KE, Smith PB, Choi SS, Berman W and Jhaveri R. Performance of the AST to Platelet Ratio Index (APRI) as a noninvasive marker of fibrosis in pediatric patients with chronic viral hepatitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2010; 50:344-6.
133. Kim SY, Seok JY, Han SJ and Koh H. Assessment of liver fibrosis and cirrhosis by Aspartate Aminotransferase-to-Platelet Ratio Index in children with biliary atresia. *JPGN.* 2010; 51:198-202.
134. Kim E, Kang Y, Hahn S, Lee MJ, Park YN, Koh H. The efficacy of aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index for assessing hepatic fibrosis in childhood nonalcoholic steatohepatitis for medical practice. *Korean J Pediatr.* 2013; 56:19-25.
135. Nobili V, Parkes J, Bottazzo G, Marcellini M, Cross R, Newman D. Performance of ELF serum markers in predicting fibrosis stage in pediatric non-alcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology.* 2009; 136:160-7.
136. Cote AT, Harris KC, Panagiotopoulos C, Sandor GGS, Devlin AM. Childhood obesity and cardiovascular dysfunction. *J Am Coll Cardiol.* 2013; 62:1309-19.
137. Pacifico L, Chiesa C, Anania C, De Merulis A, Osborn JF, Romaggioli S et al. Nonalcoholic fatty liver disease and the heart in children and adolescents. *World J Gastroenterol.* 2014; 20:9055-71.
138. Kibar AE, Paç FA, Oflaz MB, Ballı S, Ece I. Echocardiographic evaluation of left ventricular function in normotensive obese children: a comparative analysis according to body mass index. *Arch Turk Soc Cardiol.* 2012; 40:337-346.
139. Kibar AE, Paç FA, Ece I, Oflaz MB, Ballı S, Bas VN et al. Effect of obesity on left ventricular longitudinal myocardial strain by speckle tracking echocardiography in children and adolescents. *Balkan Med J.* 2015; 32:56-63.
140. Abacı A, Tascılar ME, Sarıtas T, Yozgat Y, Yesilkaya E, Kılı A et al. Threshold value of subepicardial adipose tissue to detect insulin resistance in obese children. *Int J Obes.* 2009; 33:440-446.

141. Singh GK, Vitola BE, Holland MR, Sekarski T, Patterson BW, Magkos F et al. Alterations in Ventricular Structure and Function in Obese Adolescents with Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *J Pediatr*. 2013; 162:1160–1168.
142. Pacifico L, Di Martino M, De Merulis A, Bezzi M, Osborn JF, Catalano C et al. Left ventricular dysfunction in obese children and adolescents with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2014; 59:461-470.
143. Goland S, Shimoni S, Zornitzki T, Knobler H, Azoulay O, Lutaty et al. Cardiac abnormalities as a new manifestation of nonalcoholic fatty liver disease: echocardiographic and tissue Doppler imaging assessment. *J Clin Gastroenterol*. 2006; 40:949-55.
144. Fotbolcu H, Yakar T, Duman D, Cevik C, Karaahmet T, Kurtoglu U et al. Aortic elastic properties in nonalcoholic fatty liver disease. *Blood Press Monit*. 2010; 15:139-45.
145. Hallsworth K, Hollingsworth KG, Thoma C, Jakovljevic D, MacGowan GA, Anstee QM et al. Cardiac structure and function are altered in adults with non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2013; 58:757-62.
146. Rijzewijk LJ, van der Meer RW, Smit JW, Diamant M, Bax JJ, Hammer S et al. Myocardial steatosis is an independent predictor of diastolic dysfunction in type 2 diabetes mellitus. *J Am Coll Cardiol*. 2008; 52:1793-9.
147. Staiano AE, Broyles ST, Gupta AK and Katzmarzyk PT. Ethnic and sex differences in visceral, subcutaneous, and total body fat in children and adolescents. *Obesity*. 2013; 21:1251-5.
148. Sakuno T, Tomita LM, Tomita CM, Back Giuliano IC, Ibagy A, Medeiros Perin NM et al. Sonographic evaluation of visceral and subcutaneous fat in obese children. *Radiol Bras*. 2014; 47:149–153.
149. Sanches Silveira L, Alves Monteiro P, Mello Antunes BM, Monteiro Seraphim P, Araújo Fernandes R, Destro Christofaro DG et al. Intra-abdominal fat is related to

metabolic syndrome and non-alcoholic fat liver disease in obese youth. *BMC Pediatrics*. 2013; 13:115.

150. Mook-Kanamori DO, Holzhauser S, Hollestein LM, Durmus B, Manniesing R, Koek M et al. Abdominal fat in children measured by ultrasound and computed tomography. *Ultrasound Med Biol*. 2009; 35:1938-46.

151. Fishbein MH, Mogren C, Gleason T and Stevens WR. Relationship of Hepatic Steatosis to Adipose Tissue Distribution in Pediatric Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2006; 42:83-8.

152. Yoo JW, Lee NG, Kim HJ, Cho HM and You JH. The relationships between intra-abdominal echogenicity, cardiometabolic risk factors and physical performance in obese children. *Biomed Mater Eng*. 2014; 24:2793-9.

153. Dâmaso AR, do Prado WL, de Piano A, Tock L, Caranti DA, Lofrano MC et al. Relationship between nonalcoholic fatty liver disease prevalence and visceral fat in obese adolescents. *Dig Liver Dis*. 2008; 40:132-9.

154. Schwimmer JB, McGreal N, Deutsch R, Finegold MJ, Lavine JE. Influence of Gender, Race, and Ethnicity on Suspected Fatty Liver in Obese Adolescents. *Pediatrics*. 2005; 115:e561–e565.

155. Nobili V, Marcellini M, Devito R, Ciampalini P, Piemonte F, Comparcola D et al. NAFLD in Children: A prospective clinical-pathological study and effect of lifestyle advice. *Hepatology*. 2006; 44:458-65.

156. Patton HM, Sirlin C, Behling C, Middleton M, Schwimmer JB, Lavine JE. Pediatric Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Critical Appraisal of Current Data and Implications for Future Research. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2006; 43:413-27.

157. Sobhonslidsuk A, Jongjirasiri S, Thakkestian A, Wisedopas N, Bunnag P, Bunnag G. Visceral fat and insulin resistance as predictors of non-alcoholic steatohepatitis. *World J Gastroenterol*. 2007; 13:3614-3618.

158. McCarthy HD, Jarrett KV, Emmett PM, Rogers I and the ALSPAC Study Team. Trends in waist circumferences in young British children: a comparative study. *Int J Obes*. 2005; 29:157-62.
159. Mager DR, Yap J, Rodriguez-Dimitrescu C, Mazurak V, Ball G, Gilmour S. Anthropometric measures of visceral and subcutaneous fat are important in the determination of metabolic dysregulation in boys and girls at risk for nonalcoholic fatty liver disease. *Nutr Clin Pract*. 2013; 28:101-11.
160. Marrodán MD, Román Martínez-Álvarez J, González-Montero De Espinosa M, López-Ejeda N, Cabañas MD y Prado C. Precisión diagnóstica del índice cintura-talla para la identificación del sobrepeso y de la obesidad infantil. *Med Clin (Barc)*. 2013; 140:296-301.
161. Das K, Das K, Mukherjee PS, Ghosh A, Ghosh S, Mridha AR et al. Nonobese Population in a Developing Country Has a High Prevalence of Nonalcoholic Fatty Liver and Significant Liver Disease. *Hepatology*. 2010; 51:1593-602.
162. Choudhary NS, Duseja A, Kalra N, Das A, Dhiman RK, Chawla YK. Correlation of adipose tissue with liver histology in Asian Indian patients with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Ann Hepatol*. 2012; 11:478-86.
163. Nakao K, Nakata K, Ohtsubo N, Maeda M, Moriuchi T, Ichikawa T et al. Association between nonalcoholic fatty liver, markers of obesity, and serum leptin level in young adults. *Am J Gastroenterol*. 2002; 97:1796-801.
164. Sabir N, Sermez Y, Kazil S, Zencir M. Correlation of abdominal fat accumulation and liver steatosis: importance of ultrasonographic and anthropometric measurements. *Eur J Ultrasound*. 2001; 14:121-8.
165. Wiegand S, Keller KM, Röbl M, L'Allemand D, Reinehr T, Widhalm K et al. Obese boys at increased risk for nonalcoholic liver disease: evaluation of 16 390 overweight or obese children and adolescents. *Int J Obes*. 2010; 34:1468-74.
166. McClain CJ, Barve S, Deaciuc I. Good fat/bad fat. *Hepatology*. 2007; 45(6):1343-6.

167. Malhi H, Gores GJ. Molecular mechanisms of lipotoxicity in nonalcoholic fatty liver disease. *Semin Liver Dis.* 2008; 28:360-9.
168. Sesti G, Sciacqua A, Fiorentino TV, Perticone M, Succurro E, Perticone F. Association between noninvasive fibrosis markers and cardio-vascular organ damage among adults with hepatic steatosis. *PLoS One.* 2014; 9:e104941.
169. Kamal HM, Atwa HA, Saleh OM, Mohamed FA. Echocardiographic evaluation of cardiac structure and function in obese Egyptian adolescents. *Cardiol Young.* 2012; 22:410-6.
170. Kharod AM, Ramlogan SR, Kumar S, Raghuveer T, Drake W, Dai H et al. Childhood Obesity Increases Left-Ventricular Mass Irrespective of Blood Pressure Status. *Pediatr Cardiol.* 2014; 35:353-60.
171. Sert A, Pirgon O, Aypar E, Yilmaz H, Odabas D. Relationship between left ventricular mass and carotid intima media thickness in obese adolescents with non-alcoholic fatty liver disease. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2012; 25:927-34.
172. Khoury PR, Mitsnefes M, Daniels SR, Kimball TR. Age-Specific Reference Intervals for Indexed Left Ventricular Mass in Children. *J Am Soc Echocardiogr.* 2009; 22:709-14.
173. Foster BJ, Mackie AS, Mitsnefes M, Ali H, Mamber S, Colan SD. A novel method of expressing left ventricular mass relative to body size in children. *Circulation.* 2008; 117:2769-75.
174. Pardee PE, Lavine JE, Schwimmer JB. Diagnosis and treatment of pediatric nonalcoholic steatohepatitis and the implications for bariatric surgery. *Semin Pediatr Surg.* 2009; 18:144-51.
175. Fracanzani AL, Valenti L, Bugianesi E, Vanni E, Grieco A, Miele L. Risk of nonalcoholic steatohepatitis and fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease and low visceral adiposity. *J Hepatol.* 2011; 54:1244-9.

176. Vongsuvan R, George J, McLeod D, van der Poorten D. Visceral adiposity index is not a predictor of liver histology in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol.* 2012; 57:392-8.
177. Manco M, Bedogni G, Marcellini M, Devito R, Ciampalini P, Sartorelli MR. Waist circumference correlates with liver fibrosis in children with non-alcoholic steatohepatitis. *Gut.* 2008; 57:1283-7.
178. Park BJ, Kim YJ, Kim DH, Kim W, Jung YJ, Yoon JH. Visceral adipose tissue area is an independent risk factor for hepatic steatosis. *J Gastroenterol Hepatol.* 2008; 23:900-7.
179. Van der Poorten D, Milner KL, Hui J, Hodge A, Trenell MI, Kench JG. Visceral fat: a key mediator of steatohepatitis in metabolic liver disease. *Hepatology.* 2008; 48:449-57.
180. Eguchi Y, Mizuta T, Sumida Y, Ishibashi E, Kitajima Y, Isoda H et al. The pathological role of visceral fat accumulation in steatosis, inflammation, and progression of nonalcoholic fatty liver disease. *J Gastroenterol.* 2011; 46 Suppl 1:70-8.
181. Ha Y, Seo N, Shim JH, Kim SY, Park JA, Han S et al. Intimate association of visceral obesity with non-alcoholic fatty liver disease in healthy asians: a case-control study. *J Gastroenterol Hepatol.* 2015; 30:1666-72.
182. Alp H, Karaarslan S, Selver Eklioglu B, Atabek ME, Altin H, Baysal T. Association between nonalcoholic fatty liver disease and cardiovascular risk in obese children and adolescents. *Can J Cardiol.* 2013; 29:1118-25.
183. Sartorio A, Del Col A, Agosti F, Mazzilli G, Bellentani S, Tiribelli C et al. Predictors of non-alcoholic fatty liver disease in obese children. *Eur J Clin Nutr.* 2007; 61:877-83.
184. Lebensztejn DM, Skiba E, Sobaniec-Lotowska M, Kaczmarek M. A Simple Noninvasive Index (APRI) Predicts Advanced Liver Fibrosis in Children With Chronic Hepatitis B. *Hepatology.* 2005; 41:1434-5.

185. Suzuki R, Watanabe S, Hirai Y, Akiyama K, Nishide T, Matsushima et al. Abdominal wall fat index, estimated by ultrasonography, for assessment of the ratio of visceral fat to subcutaneous fat in the abdomen. *Am J Med.* 1993; 95:309-14.

186. R Core Team. R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria: R Foundation for Statistical Computing: 2014.

187. Hastie T, Tibshirani R and Friedman J. The Elements of Statistical Learning. Data Mining, Inference and Prediction. Stanford, California Springer-Verlag: 2001.







## **IX. ANEXO I**

---



**1. CUADERNO DE RECOGIDA DE DATOS:**

Incluir adjunto al cuestionario la hoja firmada de consentimiento informado del sujeto.

Sujeto (nombre y apellidos):

Número de código:

Fecha de cumplimentación:

**DATOS DEMOGRÁFICOS**

➤ Fecha de nacimiento //

Día Mes Año

➤ Edad:  años  meses

➤ Sexo:

1 Hombre

2 Mujer

➤ Indique la etnia del padre/madre:

Étnia del padre:

Étnia de la madre:

1 Caucásico/Blanco

2 Afro americano/Negro

3 Árabe

4 Asiático/Oriental

99 Otros.....Especificar.....

1 Caucásico/Blanco

2 Afro americano/Negro

3 Árabe

4 Asiático/Oriental

99 Otros.....Especificar.....

Si la respuesta no es 1 y 1, excluir.

**CLASE SOCIAL**

Indique el nivel de estudios del padre/madre del niño/a:

¿Qué estudios ha realizado el padre del niño/a?

¿Qué estudios ha realizado la madre del niño/a?

- 
- 1 Sin estudios
- 2 No sabe leer o escribir
- 3 Estudios de 1º Grado (Estudios primarios, EGB hasta 5º)
- 4 Estudios de 2º Grado, primer ciclo (Graduado escolar, EGB hasta 8º, Bachiller elemental)
- 5 Estudios de 2º grado, segundo ciclo (Bachiller Superior, FP, BUP, Aprendizaje y Maestría industrial, COU)
- 6 Estudios de 3º grado, primer ciclo (Perito, Ingeniero técnico, Escuelas Universitarias, Magisterio)
- 7 Estudios de 3º grado, segundo y tercer ciclo (Ingeniero superior, Licenciado, Doctorado, Master)
- 98 NS/NC

- 1 Sin estudios
- 2 No sabe leer o escribir
- 3 Estudios de 1º Grado (Estudios primarios, EGB hasta 5º)
- 4 Estudios de 2º Grado, primer ciclo (Graduado escolar, EGB hasta 8º, Bachiller elemental)
- 5 Estudios de 2º grado, segundo ciclo (Bachiller Superior, FP, BUP, Aprendizaje y Maestría industrial, COU)
- 6 Estudios de 3º grado, primer ciclo (Perito, Ingeniero técnico, Escuelas Universitarias, Magisterio)
- 7 Estudios de 3º grado, segundo y tercer ciclo (Ingeniero superior, Licenciado, Doctorado, Master)
- 98 NS/NC
-

---

Está el padre del niño trabajando en la actualidad:

- 0 No  
 1 Sí  
 98 NS/NC

Está la madre del niño trabajando en la actualidad:

- 0 No  
 1 Sí  
 98 NS/NC
- 

Si la respuesta fué no, ¿Por qué motivo?

Si la respuesta fué no, ¿Por qué motivo?

- 1 Jubilado  
 2 En paro, con subsidio  
 3 En paro, sin subsidio  
 4 Estudiando  
 5 Invalidez  
 98 NS/NC  
 99  
Otros.....Especificar.....

- 1 Jubilado  
 2 En paro, con subsidio  
 3 En paro, sin subsidio  
 4 Estudiando  
 5 Invalidez  
 98 NS/NC  
 99 Otros. Especificar.....
- 

Estado civil de los padres

- 0 Casados  
 1 Separados  
 2 Divorciados  
 3 Viudo/a  
 4 Pareja de hecho

¿Quién pasa la mayor parte del tiempo con el niño?

- 0 Madre
- 1 Padre
- 2 Ambos
- 3 Otros (abuelos, tios...)

### **ANTECEDENTES FAMILIARES DEL PADRE/MADRE**

¿Ha presentado el padre/madre del niño hipertensión (presión alta)?

- 0 Ninguno
- 1 El padre
- 2 La madre
- 3 El padre y la madre
- 98 NS/NC

¿Ha presentado o presenta el padre/madre del niño obesidad?

- 0 Ninguno
- 1 El padre
- 2 La madre
- 3 El padre y la madre
- 98 NS/NC

¿Ha presentado o presenta el padre/madre del niño diabetes del adulto (azúcar en la sangre)?

- 0 Ninguno
- 1 El padre
- 2 La madre
- 3 El padre y la madre
- 98 NS/NC

- ¿Ha presentado o presentan el padre/madre del niño infarto de miocardio?
- 0 Ninguno  
 1 El padre  
 2 La madre  
 3 El padre y la madre  
 98 NS/NC
- ¿Ha presentado o presenta el padre/madre del niño problemas vasculares cerebrales?
- 0 Ninguno  
 1 El padre  
 2 La madre  
 3 El padre y la madre  
 98 NS/NC
- ¿Ha presentado el padre/madre del niño hipercolesterolemia (colesterol alto)?
- 0 Ninguno  
 1 El padre  
 2 La madre  
 3 El padre y la madre  
 98 NS/NC
- ¿Ha presentado o presenta el padre/madre del niño triglicéridos elevados?
- 0 Ninguno  
 1 El padre  
 2 La madre  
 3 El padre y la madre  
 98 NS/NC

**ANTECEDENTES FAMILIARES DE LOS ABUELOS MATERNOS**

- ¿Han presentado los abuelos del niño hipertensión (presión alta)?  0 Ninguno  
 1 Uno  
 2 Dos  
 98 NS/NC
- ¿Han presentado o presentan los abuelos del niño obesidad?  0 Ninguno  
 1 Uno  
 2 Dos o más  
 98 NS/NC
- ¿Han presentado o presentan los abuelos del niño diabetes del adulto (azúcar en la sangre)?  0 Ninguno  
 1 Uno  
 2 Dos o más  
 98 NS/NC
- ¿Han presentado o presentan los abuelos del niño infarto de miocardio?  0 Ninguno  
 1 Uno  
 2 Dos o más  
 98 NS/NC
- ¿Han presentado o presentan los abuelos del niño problemas vasculares cerebrales?  0 Ninguno  
 1 Uno  
 2 Dos o más  
 98 NS/NC
- ¿Ha presentado alguno de los abuelos del niño hipercolesterolemia (colesterol alto)?  0 Ninguno  
 1 Uno  
 2 Dos o más  
 98 NS/NC

- ¿Han presentado o presentan los abuelos del niño triglicéridos elevados?
- 0 Ninguno  
 1 Uno  
 2 Dos o más  
 98 NS/NC

### **ANTECEDENTES FAMILIARES DE LOS ABUELOS PATERNOS**

- ¿Han presentado los abuelos del niño hipertensión (presión alta)?
- 0 Ninguno  
 1 Uno  
 2 Dos  
 98 NS/NC

- ¿Han presentado o presentan los abuelos del niño obesidad?
- 0 Ninguno  
 1 Uno  
 2 Dos o más  
 98 NS/NC

- ¿Han presentado o presentan los abuelos del niño diabetes del adulto (azúcar en la sangre)?
- 0 Ninguno  
 1 Uno  
 2 Dos o más  
 98 NS/NC

- ¿Han presentado o presentan los abuelos del niño infarto de miocardio?
- 0 Ninguno  
 1 Uno  
 2 Dos o más  
 98 NS/NC

- ¿Han presentado o presentan los abuelos del niño problemas vasculares cerebrales?
- 0 Ninguno  
 1 Uno  
 2 Dos o más  
 98 NS/NC

¿Ha presentado alguno de los abuelos del niño hipercolesterolemia (colesterol alto)?

0 Ninguno  
 1 Uno  
 2 Dos o más  
 98 NS/NC

¿Han presentado o presentan los abuelos del niño triglicéridos elevados?

0 Ninguno  
 1 Uno  
 2 Dos o más  
 98 NS/NC

Datos antropométrico (referidos)  
del padre

Peso ,  kg

Talla  cm

Datos antropométricos (referidos)  
de la madre

Peso ,  kg

Talla  cm

- Ganancia ponderal durante el embarazo:  kg
- Diabetes gestacional:  0 No  
 1 Sí
- Hipertensión durante el embarazo  
 0 No  
 1 Sí
- Tratamiento diabetes gestacional:  
 0 Dieta  
 1 Insulina  
 2 Ambos  
 3 Otros

- Hábitos tóxicos durante el embarazo:
  - 0 No
  - 1 Tabaco
  - 2 Alcohol
  - 3 Tabaco más alcohol
  - 4 Drogas
  
- Toxi-infecciones:
  - 0 No
  - 1 Si. *Especificar:*
  
- Tipo de parto:
  - 0 Espontáneo
  - 1 Cesárea
  - 2 Forcéps
  - 3 Ventosa
  
- Edad gestacional:  semanas
  
- Peso al nacimiento:  g
  
- Longitud al nacimiento: ,  cm
  
- Perímetro de cráneo al nacimiento: ,  cm (**Opcional**)
  
- En niñas, presencia de menarquia
  - 0 No
  - 1 Sí

<sub>98</sub> NS/NCSí ha tenido la menarquia, ¿a qué edad?  Años  Meses

➤ Enfermedades anteriores:

0 No1 Sí Especificar.....**TRATAMIENTO CONCOMITANTE**

<b>DIABETES</b>		Principio Activo	Dosis	Fecha inicio
<input type="checkbox"/>	1 Dieta			<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> / <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	2 Hábitos de vida			<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> / <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	3 Hipoglucemiantes orales			<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> / <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	4 Insulina			<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> / <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
<b>HTA (antihipertensivos)</b>		Principio Activo	Dosis	Fecha inicio
<input type="checkbox"/>	5 Alfa bloqueantes			<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> / <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	6 Diuréticos			<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> / <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	7 Beta bloqueantes			<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> / <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	8 IECA			<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> / <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	9 ARA-II			<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> / <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	10 Calcioantagonistas			<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> / <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	11 Simpaticolíticos			<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> / <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
<b>OTROS TRATAMIENTOS</b>		Principio Activo	Dosis	Fecha inicio
<input type="checkbox"/>	12 AINEs			<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> / <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>

<input type="checkbox"/>	13	Ansiolíticos			<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> / <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	14	Antidepresivos			<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> / <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	15	Antibióticos			<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> / <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	16	Antifúngicos			<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> / <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	17	Anticoagulantes			<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> / <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	18	Antiarrítmicos			<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> / <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	19	Digitálicos			<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> / <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	20	Hipolipemiantes			<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> / <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	21	Antiulcerosos			<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> / <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	22	Antiácidos			<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> / <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	23	Antiretrovirales			<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> / <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	24	Broncodilatadores			<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> / <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	25	Corticoides			<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> / <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	26	Tratamiento hormonal			<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> / <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	99	Otros: Especificar.....			<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> / <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>

## ➤ Historia alimentaria del primer año de vida :

- Lactancia materna exclusiva:

0 No

1 Sí

- Duración:  meses

- Lactancia artificial:

0 No

1 Sí

- Inicio:  meses

- Duración:  meses

- Marca:

- Lactancia mixta:

0 No

1 Sí

- Inicio artificial:  meses

- Duración:  meses

- Marca:

## ➤ Alimentación complementaria:

- Inicio alimentación complementaria:  meses

- Inicio de cereales:  meses

- Inicio de frutas:  meses

- Inicio de verdura:  meses

- Inicio de carne:  meses

- Inicio de pescado:  meses
- Inicio de huevo:  meses
- Inicio de yogur:  meses
- Inicio de legumbres:  meses
- Inicio de fiambres:  meses
- Inicio de zumos:  meses
- Inicio de bebidas azucaradas y o carbonatadas:  meses
- Inicio de snacks salados:  meses
- Inicio de snacks dulces:  meses
- Inicio leche entera:  meses

**NOTAS DEL INVESTIGADOR**

Comentarios: curso de la entrevista, interrupciones significativas, comentarios que ayuden al entrevistador a recordar esta entrevista, etc.

.....

.....

.....

.....

Por favor puntúe el grado de fiabilidad de las respuestas del participante:

Nada fiable



1 1

2 2

3 3

4 4

5 5

Muy fiable

**CUESTIONARIO DE ACTIVIDAD FÍSICA**

1. ¿En que vas al colegio? <sub>1</sub> Caminando.

<sub>2</sub> Transporte público.

<sub>3</sub> Transporte particular.

2.- Si tu respuesta fue caminando, ¿Cuánto tiempo te lleva llegar al colegio?

mins.

3.- ¿Cuántas horas a la semana realizas de educación física durante el horario escolar?

<sub>1</sub> Ninguna

<sub>2</sub> 1 hora a la semana

<sub>3</sub> 2 horas a la semana

<sub>4</sub> 3 horas a la semana

Si realizas algún deporte más de una hora, especificar cual:

4.- ¿Cuánto tiempo al día/semana dedicas a las siguientes actividades, ya sea en el colegio o en casa?

	Colegio				Casa			
	Día	Semana	Fin de semana	NS/NC	Día	Semana	Fin de semana	NS/NC
Actividades que no requieren actividad física (lectura, TV, sentado/caminar poco)	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> mins	<input type="checkbox"/> días <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> mins	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> mins	<input type="checkbox"/> 98	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> mins	<input type="checkbox"/> días <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> mins	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> mins	<input type="checkbox"/> 98
Caminar bastante, sin esfuerzos vigorosos (jardinería, pescar, pasar en bici...)	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> mins	<input type="checkbox"/> días <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> mins	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> mins	<input type="checkbox"/> 98	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> mins	<input type="checkbox"/> días <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> mins	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> mins	<input type="checkbox"/> 98
Caminar bastante, con esfuerzos vigorosos (correr, esquiar, tenis, bailar, juegos de pelota)	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> mins	<input type="checkbox"/> días <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> mins	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> mins	<input type="checkbox"/> 98	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> mins	<input type="checkbox"/> días <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> mins	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> mins	<input type="checkbox"/> 98
Esfuerzos vigorosos y de mucha actividad	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> mins	<input checked="" type="checkbox"/> días <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> mins	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> mins	<input type="checkbox"/> 98	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> mins	<input type="checkbox"/> días <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> mins	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> mins	<input type="checkbox"/> 98
Actividades en el hogar	-	-	-	<input type="checkbox"/> 98	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> mins	<input type="checkbox"/> días <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> mins	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> mins	<input type="checkbox"/> 98
Actividad física en familia	-	-	-	<input type="checkbox"/> 98	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> mins	<input type="checkbox"/> días <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> mins	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> mins	<input type="checkbox"/> 98

5. ¿Es miembro su hijo/a de algún club deportivo?

<sub>1</sub> Sí

<sub>2</sub> No

¿Cuánto tiempo pasa al día haciendo ejercicio en el club deportivo?

|\_\_|\_\_| min/día |\_\_|\_\_| min/semana |\_\_|\_\_| días/semana

¿Qué tipo de deporte practica su hijo/a en el club deportivo?

Por favor, marque la opción que corresponda.

fútbol

natación

tenis

gimnasia rítmica

Otra. Por favor, especificar:

### **CUESTIONARIO DE SEDENTARISMO Y PATRONES DE CONSUMO**

6. ¿Cuánto tiempo suele ver su hijo/a la televisión/vídeo/DVD por día?

	Nada en absoluto	Menos de 30 min. por día	Menos de 1 hora por día	Aprox. 1-2 horas por día	Aprox. 2-3 horas por día	Más de tres horas por día	NS/NC
Entre semana	<input type="radio"/> <sub>1</sub>	<input type="radio"/> <sub>2</sub>	<input type="radio"/> <sub>3</sub>	<input type="radio"/> <sub>4</sub>	<input type="radio"/> <sub>5</sub>	<input type="radio"/> <sub>6</sub>	<input type="radio"/> <sub>98</sub>
Sábado/domingo	<input type="radio"/> <sub>1</sub>	<input type="radio"/> <sub>2</sub>	<input type="radio"/> <sub>9</sub>	<input type="radio"/> <sub>4</sub>	<input type="radio"/> <sub>5</sub>	<input type="radio"/> <sub>6</sub>	<input type="radio"/> <sub>98</sub>

7. ¿Cuánto tiempo suele usar su hijo/a el ordenador (Internet, videojuegos..)?

	Nada en absoluto	Menos de 30 min. por día	Menos de 1 hora por día	Aprox. 1-2 horas por día	Aprox. 2-3 horas por día	Más de tres horas por día	NS/NC
Entre semana	<input type="radio"/> <sub>1</sub>	<input type="radio"/> <sub>2</sub>	<input type="radio"/> <sub>3</sub>	<input type="radio"/> <sub>4</sub>	<input type="radio"/> <sub>5</sub>	<input type="radio"/> <sub>6</sub>	<input type="radio"/> <sub>98</sub>
Sábado/domingo	<input type="radio"/> <sub>1</sub>	<input type="radio"/> <sub>2</sub>	<input type="radio"/> <sub>9</sub>	<input type="radio"/> <sub>4</sub>	<input type="radio"/> <sub>5</sub>	<input type="radio"/> <sub>6</sub>	<input type="radio"/> <sub>98</sub>

8. ¿Cuánto tiempo suele usar su hijo la consola al día?

	Nada en absoluto	Menos de 30 min. por día	Menos de 1 hora por día	Aprox. 1-2 horas por día	Aprox. 2-3 horas por día	Más de tres horas por día	NS/NC
Entre semana	<input type="radio"/> <sub>1</sub>	<input type="radio"/> <sub>2</sub>	<input type="radio"/> <sub>3</sub>	<input type="radio"/> <sub>4</sub>	<input type="radio"/> <sub>5</sub>	<input type="radio"/> <sub>6</sub>	<input type="radio"/> <sub>98</sub>
Sábado/domingo	<input type="radio"/> <sub>1</sub>	<input type="radio"/> <sub>2</sub>	<input type="radio"/> <sub>9</sub>	<input type="radio"/> <sub>4</sub>	<input type="radio"/> <sub>5</sub>	<input type="radio"/> <sub>6</sub>	<input type="radio"/> <sub>98</sub>

9. ¿Cuánto tiempo suele usar el móvil al día?

	Nada en absoluto	Menos de 30 min. por día	Menos de 1 hora por día	Aprox. 1-2 horas por día	Aprox. 2-3 horas por día	Más de tres horas por día	NS/NC
Entre semana	<input type="radio"/> <sub>1</sub>	<input type="radio"/> <sub>2</sub>	<input type="radio"/> <sub>3</sub>	<input type="radio"/> <sub>4</sub>	<input type="radio"/> <sub>5</sub>	<input type="radio"/> <sub>6</sub>	<input type="radio"/> <sub>98</sub>
Sábado/domingo	<input type="radio"/> <sub>1</sub>	<input type="radio"/> <sub>2</sub>	<input type="radio"/> <sub>9</sub>	<input type="radio"/> <sub>4</sub>	<input type="radio"/> <sub>5</sub>	<input type="radio"/> <sub>6</sub>	<input type="radio"/> <sub>98</sub>

10. ¿Cuáles de los siguientes aparatos tiene su hijo/a en su habitación? ¿y en el hogar?

Por favor, marque todas las opciones que correspondan.

<input type="radio"/> <sub>1</sub> habitación	<input type="radio"/> <sub>2</sub> hogar
---	--

- |  |                                    |                                    |
|--|------------------------------------|------------------------------------|
| <input type="radio"/> Televisor              | <input type="radio"/> <sub>1</sub> | <input type="radio"/> <sub>2</sub> |
| <input type="radio"/> Ordenador              | <input type="radio"/> <sub>1</sub> | <input type="radio"/> <sub>2</sub> |
| <input type="radio"/> Conexión a Internet    | <input type="radio"/> <sub>1</sub> | <input type="radio"/> <sub>2</sub> |
| <input type="radio"/> Vídeo/DVD              | <input type="radio"/> <sub>1</sub> | <input type="radio"/> <sub>2</sub> |
| <input type="radio"/> Equipo musical         | <input type="radio"/> <sub>1</sub> | <input type="radio"/> <sub>2</sub> |
| <input type="radio"/> Consola de videojuegos | <input type="radio"/> <sub>1</sub> | <input type="radio"/> <sub>2</sub> |
| <input type="radio"/> Móvil                  | <input type="radio"/> <sub>1</sub> | <input type="radio"/> <sub>2</sub> |
| <input type="radio"/> Ninguno de ellos       |                                    |                                    |

11. ¿Cuándo suele ver su hijo/a la televisión?

Por favor, marque todas las opciones que correspondan.

- <sub>1</sub> No la ve
- <sub>1</sub> Pronto por la mañana (6-9 a.m.) SI  <sub>1</sub> NO  <sub>2</sub>
- <sub>2</sub> Por la mañana (9-12 a.m.) SI  <sub>1</sub> NO  <sub>2</sub>
- <sub>3</sub> Al mediodía (12-3 p.m.) SI  <sub>1</sub> NO  <sub>2</sub>
- <sub>4</sub> Después de comer (3-6 p.m.) SI  <sub>1</sub> NO  <sub>2</sub>
- <sub>5</sub> Por la tarde (6-9 p.m.) SI  <sub>1</sub> NO  <sub>2</sub>
- <sub>6</sub> Por la noche (9-12 p.m.) SI  <sub>1</sub> NO  <sub>2</sub>
- <sub>98</sub> NS/NC

12. ¿Con quién suele ver su hijo/a la televisión?

Por favor, marque la situación más habitual.

- <sub>1</sub> Solo
- <sub>2</sub> Con sus padres/tutores
- <sub>3</sub> Con sus hermanos/as
- <sub>4</sub> Con sus amigos/as
- <sub>5</sub> Apenas ve la televisión..

13. ¿Comes enfrente del TV?:

- 1 Nunca
- 2 Casi nunca
- 3 Casi siempre
- 4 Siempre

14. ¿Cuántas horas sueles dormir a diario durante la semana?  horas

15. ¿Cuántas horas sueles dormir los días de fin de semana?  horas

16. ¿Cuántas horas al día dedicas a hacer los deberes o tareas escolares fuera del horario del colegio?

- 1 Ninguna
- 2 Media hora al día
- 3 1 hora al día
- 4 2 horas al día
- 5 Más de 3 horas
- 98 NS/NC

17. ¿Qué comes y con qué frecuencia lo haces mientras?

	Juegas videojuegos						Navegas en Internet						Ves la TV					
	Nunca	A veces	Todos los días	Varias veces al día	Siempre	NS/NC	Nunca	A veces	Todos los días	Varias veces al día	Siempre	NS/NC	Nunca	A veces	Todos los días	Varias veces al día	Siempre	NS/NC
Snack salado (patatas)	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 98	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 98	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 98
Bollería	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 98	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 98	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 98
Bocadillo	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 98	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 98	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 98
Fruta	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 98	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 98	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 98
Frutos secos	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 98	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 98	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 98
Chucherías	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 98	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 98	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 98

18. En el último mes, ¿con qué frecuencia ha consumido su hijo/a los siguientes alimentos y bebidas?

Indicar en cada uno de los alimentos con qué frecuencia lo consume, eligiendo una de las 9 casillas que aparecen a la derecha. Si consumé 2 veces al día ese alimento poner una cruz dentro de la casilla 2-3 al día.

Por favor, límitese a las cuatro últimas semanas y excluya las comidas del colegio o guardería.

LACTEOS		Nunca o casi nunca <input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	Veces al día				A la semana			Al mes	NS/NC <input type="checkbox"/> <sub>98</sub>	TIPO
			1 <input type="checkbox"/> 2	2-3 <input type="checkbox"/> 3	4-6 <input type="checkbox"/> 4	+6 <input type="checkbox"/> 5	1 <input type="checkbox"/> 6	2-4 <input type="checkbox"/> 7	5-6 <input type="checkbox"/> 8	1-3 <input type="checkbox"/> 9		
Leche	Sin azúcar <input type="checkbox"/> <sub>1</sub>										<input type="checkbox"/> <sub>1</sub> Desnatada <input type="checkbox"/> <sub>2</sub> Semidesnatada <input type="checkbox"/> <sub>3</sub> Entera	
	Con azúcar <input type="checkbox"/> <sub>2</sub>										<input type="checkbox"/> <sub>1</sub> Desnatada <input type="checkbox"/> <sub>2</sub> Semidesnatada <input type="checkbox"/> <sub>3</sub> Entera	
Yogurt	Natural o kéfir sin azúcar <input type="checkbox"/> <sub>1</sub>										<input type="checkbox"/> <sub>1</sub> Desnatada <input type="checkbox"/> <sub>2</sub> Entera	
	Yogur azucarado <input type="checkbox"/> <sub>2</sub>										<input type="checkbox"/> <sub>1</sub> Desnatada <input type="checkbox"/> <sub>2</sub> Entera	
	Bebidas lácteas fermentadas (actimel <sup>®</sup> , LCR <sup>®</sup> , etc)										<input type="checkbox"/> <sub>1</sub> Desnatada <input type="checkbox"/> <sub>2</sub> Entera	
Queso											<input type="checkbox"/> <sub>1</sub> Fresco	
											<input type="checkbox"/> <sub>2</sub> Curado/semicurado	
											<input type="checkbox"/> <sub>3</sub> Untar (ej. Philadelphia)	
											<input type="checkbox"/> <sub>4</sub> Queso rallado	
Nata												
Batidos lácteos												

HUEVO, CARNES Y PESCADOS	Nunca o casi nunca <input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	Veces al día				A la semana			Al mes	NS/NC <input type="checkbox"/> <sub>98</sub>	TIPO
		1 <input type="checkbox"/> 2	2-3 <input type="checkbox"/> 3	4-6 <input type="checkbox"/> 4	+6 <input type="checkbox"/> 5	1 <input type="checkbox"/> 6	2-4 <input type="checkbox"/> 7	5-6 <input type="checkbox"/> 8	1-3 <input type="checkbox"/> 9		
Huevo											<input type="checkbox"/> <sub>1</sub> Frito/revuelto/ tortilla
											<input type="checkbox"/> <sub>2</sub> Duro/escalfado
Pollo/pavo											<input type="checkbox"/> <sub>1</sub> Fresco cocinado
											<input type="checkbox"/> <sub>2</sub> Frita
Carne de ternera o vaca											<input type="checkbox"/> <sub>1</sub> Fresca cocinada
											<input type="checkbox"/> <sub>2</sub> Frita
Carne de cerdo											<input type="checkbox"/> <sub>1</sub> Fresca cocinada
											<input type="checkbox"/> <sub>2</sub> Frita
Carne de cordero											
Productos loncheados y conservados listos para cocinar (embutidos, jamón, lomo,etc)											
Pescado blanco, varitas de pescado											<input type="checkbox"/> <sub>1</sub> Cocinado
											<input type="checkbox"/> <sub>2</sub> Frito
Pescado azul											<input type="checkbox"/> <sub>1</sub> Cocinado
											<input type="checkbox"/> <sub>2</sub> Frito
Mariscos											

VERDURAS Y HORTALIZAS	Nunca o casi nunca <input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	Veces al día				A la semana			Al mes	NS/NC <input type="checkbox"/> <sub>98</sub>	TIPO
		1 <input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	2-3 <input type="checkbox"/> <sub>3</sub>	4-6 <input type="checkbox"/> <sub>4</sub>	+6 <input type="checkbox"/> <sub>5</sub>	1 <input type="checkbox"/> <sub>6</sub>	2-4 <input type="checkbox"/> <sub>7</sub>	5-6 <input type="checkbox"/> <sub>8</sub>	1-3 <input type="checkbox"/> <sub>9</sub>		
Vegetales crudos (mezclados en la ensalada, zanahoria, pepino, lechuga, escarola, endibias, tomate, etc)											
Vegetales cocinados (Col, coliflor, brócoles, judías verdes, etc)											
Patatas											<input type="checkbox"/> <sub>1</sub> Cocinadas
											<input type="checkbox"/> <sub>2</sub> Fritas
FRUTAS	Nunca o casi nunca <input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	Veces al día				A la semana			Al mes	NS/NC <input type="checkbox"/> <sub>98</sub>	TIPO
		1 <input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	2-3 <input type="checkbox"/> <sub>3</sub>	4-6 <input type="checkbox"/> <sub>4</sub>	+6 <input type="checkbox"/> <sub>5</sub>	1 <input type="checkbox"/> <sub>6</sub>	2-4 <input type="checkbox"/> <sub>7</sub>	5-6 <input type="checkbox"/> <sub>8</sub>	1-3 <input type="checkbox"/> <sub>9</sub>		
Frutas frescas (también licuadas) sin azúcar añadido											
Frutas frescas (también licuadas) con azúcar añadido											
Zumos de frutas naturales											
LEGUMBRES	Nunca o casi nunca <input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	Veces al día				A la semana			Al mes	NS/NC <input type="checkbox"/> <sub>98</sub>	TIPO
		1 <input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	2-3 <input type="checkbox"/> <sub>3</sub>	4-6 <input type="checkbox"/> <sub>4</sub>	+6 <input type="checkbox"/> <sub>5</sub>	1 <input type="checkbox"/> <sub>6</sub>	2-4 <input type="checkbox"/> <sub>7</sub>	5-6 <input type="checkbox"/> <sub>8</sub>	1-3 <input type="checkbox"/> <sub>9</sub>		
Lentejas											
Garbanzos											
Alubias											

AZÚCARES	Nunca o casi nunca <input type="checkbox"/> 1	Veces al día				A la semana			Al mes	NS/NC <input type="checkbox"/> 98	TIPO
		1 <input type="checkbox"/> 2	2-3 <input type="checkbox"/> 3	4-6 <input type="checkbox"/> 4	+6 <input type="checkbox"/> 5	1 <input type="checkbox"/> 6	2-4 <input type="checkbox"/> 7	5-6 <input type="checkbox"/> 8	1-3 <input type="checkbox"/> 9		
Azúcar añadido											
Miel											
Membrillo											
Mermeladas, confituras											
Colacao, nesquik, chocolate											
Nocilla o crema de avellanas											
CEREALES, PASTA, ARROZ	Nunca o casi nunca <input type="checkbox"/> 1	Veces al día				A la semana			Al mes	NS/NC <input type="checkbox"/> 98	TIPO
		1 <input type="checkbox"/> 2	2-3 <input type="checkbox"/> 3	4-6 <input type="checkbox"/> 4	+6 <input type="checkbox"/> 5	1 <input type="checkbox"/> 6	2-4 <input type="checkbox"/> 7	5-6 <input type="checkbox"/> 8	1-3 <input type="checkbox"/> 9		
Pan											<input type="checkbox"/> 1 Pan blanco
											<input type="checkbox"/> 2 Biscottes
Pan integral											<input type="checkbox"/> 1 Pan integral
											<input type="checkbox"/> 2 Biscottes
Pan de molde											<input type="checkbox"/> 1 Blanco
											<input type="checkbox"/> 2 Integral
Galletas sin azúcar, integrales, de cereales...											
Cereales desayuno de											<input type="checkbox"/> 1Azucarados, chocolateados
											<input type="checkbox"/> 2No azucarados, copos de avena
											<input type="checkbox"/> 3 Barritas de cereales

Pasta, fideos											<input type="checkbox"/> <sub>1</sub> Normal
											<input type="checkbox"/> <sub>2</sub> Integral
Arroz											<input type="checkbox"/> <sub>1</sub> Normal
											<input type="checkbox"/> <sub>2</sub> Integral
Pizza como plato principal											
SNACKS, APERITIVOS DULCES	Nunca o casi nunca <input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	Veces al día				A la semana			Al mes	NS/NC <input type="checkbox"/> <sub>98</sub>	TIPO
		1 <input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	2-3 <input type="checkbox"/> <sub>3</sub>	4-6 <input type="checkbox"/> <sub>4</sub>	+6 <input type="checkbox"/> <sub>5</sub>	1 <input type="checkbox"/> <sub>6</sub>	2-4 <input type="checkbox"/> <sub>7</sub>	5-6 <input type="checkbox"/> <sub>8</sub>	1-3 <input type="checkbox"/> <sub>9</sub>		
Tortas o bollos, pasteles (ej. tarta de manzana, crepes, palmeras de hojaldre, etc)											
Chocolate, barras de chocolate (Mars, Lion, Kit Kat, etc)											
Galletas, Pasteles envasados, tartas (ej. donuts, bollycao, cañas de chocolate, etc)											
Caramelos, chucherías, gominolas, etc.											
Helados, polos, sorbetes de fruta (ej. magnum, calippo, etc)											

SNACKS, APERITIVOS SALADOS	Nunca o casi nunca <input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	Veces al día				A la semana			Al mes	NS/NC <input type="checkbox"/> <sub>98</sub>	TIPO
		1 <input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	2-3 <input type="checkbox"/> <sub>3</sub>	4-6 <input type="checkbox"/> <sub>4</sub>	+6 <input type="checkbox"/> <sub>5</sub>	1 <input type="checkbox"/> <sub>6</sub>	2-4 <input type="checkbox"/> <sub>7</sub>	5-6 <input type="checkbox"/> <sub>8</sub>	1-3 <input type="checkbox"/> <sub>9</sub>		
Frutos secos y semillas (pipas, cacahuetes,...)											
Patatas fritas, aperitivos de maíz, palomitas de maíz,(cheetos, gusanitos..)											
ACEITES Y GRASAS	Nunca o casi nunca <input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	Veces al día				A la semana			Al mes	NS/NC <input type="checkbox"/> <sub>98</sub>	TIPO
		1 <input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	2-3 <input type="checkbox"/> <sub>3</sub>	4-6 <input type="checkbox"/> <sub>4</sub>	+6 <input type="checkbox"/> <sub>5</sub>	1 <input type="checkbox"/> <sub>6</sub>	2-4 <input type="checkbox"/> <sub>7</sub>	5-6 <input type="checkbox"/> <sub>8</sub>	1-3 <input type="checkbox"/> <sub>9</sub>		
Mantequilla											
Margarina											
Aceite de oliva											
Aceite de girasol											
Mahonesa y derivados de la mahonesa (ej. salsa rosa, tártara,etc)											
Ketchup											

BEBIDAS	Nunca o casi nunca <input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	Veces al día				A la semana			Al mes <input type="checkbox"/> <sub>9</sub>	NS/NC <input type="checkbox"/> <sub>98</sub>	TIPO
		1 <input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	2-3 <input type="checkbox"/> <sub>3</sub>	4-6 <input type="checkbox"/> <sub>4</sub>	+6 <input type="checkbox"/> <sub>5</sub>	1 <input type="checkbox"/> <sub>6</sub>	2-4 <input type="checkbox"/> <sub>7</sub>	5-6 <input type="checkbox"/> <sub>8</sub>			
Agua										<input type="checkbox"/> <sub>1</sub> Natural	
										<input type="checkbox"/> <sub>2</sub> Sabor añadido (naranja, melocotó, etc)	
Bebidas azucaradas: refrescos, té embotellado, etc											
Bebidas light o bebidas refrescantes sin azúcar (ej. coca cola light, coca cola zero, etc)											
Bebidas deportivas, energéticas (aquarius <sup>R</sup> , isostar <sup>R</sup> , etc)											
Zumos envasados de frutas (naranja, manzana, piña, etc)											
Café											
Té											
Infusiones											

ALIMENTOS PRECOCINADOS	Nunca o casi nunca <input type="checkbox"/> 1	Veces al día				A la semana			Al mes	NS/NC <input type="checkbox"/> 98	TIPO
		1 <input type="checkbox"/> 2	2-3 <input type="checkbox"/> 3	4-6 <input type="checkbox"/> 4	+6 <input type="checkbox"/> 5	1 <input type="checkbox"/> 6	2-4 <input type="checkbox"/> 7	5-6 <input type="checkbox"/> 8	1-3 <input type="checkbox"/> 9		
Alimentos precocinados (croquetas, empanadillas, lasañas, barritas de pescado, San Jacobo, etc)											
Pizza											
Hamburguesa											
Productos sustitutos de la carne y productos de soja	Nunca o casi nunca <input type="checkbox"/> 1	Veces al día				A la semana			Al mes	NS/NC <input type="checkbox"/> 98	TIPO
		1 <input type="checkbox"/> 2	2-3 <input type="checkbox"/> 3	4-6 <input type="checkbox"/> 4	+6 <input type="checkbox"/> 5	1 <input type="checkbox"/> 6	2-4 <input type="checkbox"/> 7	5-6 <input type="checkbox"/> 8	1-3 <input type="checkbox"/> 9		
Tofu, tempé, leche de soja, yogures de soja, etc											

**EXPLORACION FISICA**

## 1. Medidas antropométricas del niño/a participante

<b>Antropometría</b>	<b>Medida 1</b>	<b>Medida 2</b>	<b>Medida 3</b>
Peso (kg)	□□□,□□	□□□,□□	□□□,□□
Talla (cm)	□□□,□□	□□□,□□	□□□,□□
Perímetro cintura (cm)	□□□,□□	□□□,□□	□□□,□□
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	□□□,□□	□□□,□□	□□□,□□
Masa libre de grasa (kg)	□□,□□	□□,□□	□□,□□
Masa libre de grasa (%)	□□,□□	□□,□□	□□,□□
Masa grasa (kg)	□□,□□	□□,□□	□□,□□
Masa grasa (%)	□□,□□	□□,□□	□□,□□
Agua corporal (kg)	□□,□□	□□,□□	□□,□□
Agua corporal (%)	□□,□□	□□,□□	□□,□□
M. Basal (kcal)	□□,□□	□□,□□	□□,□□

Estadio Tanner:

1

2

3

4

5

## 2. Sígnos clínicos

<b>Signos</b>	<b>No</b>	<b>Sí</b>
Acné	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1
Hipertrichosis	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1
Acantosis nigricans	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1
Estrías	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1
Adipomastia	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1
Pseudo hipogonitalismo	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1

## 3. Tensión arterial

	<b>Medida 1</b>	<b>Medida 2</b>
Frecuencia cardíaca (lat/min)	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>

---

Tensión diastólica (mmhg)	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
Tensión sistólica (mmhg)	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>

---

4. Otros signos clínicos:

Auscultación cardio-pulmonar:

.....  
.....

Exploración abdominal:

.....  
.....

Otros hallazgos llamativos en la exploración física:

.....  
.....

5. Problemas con respecto a la exploración

Antropometría:

.....  
.....

Tensión arterial:

.....  
.....

**OTRAS EXPLORACIONES**

Edad ósea:  años  meses

Ecografía hepática:

Otras (especificar):

.....  
.....

**PREGUNTAS PREVIAS A LA EXTRACCION VENOSA**

1. ¿Ha Sufrido el niño algún accidente grave, intervención quirúrgica o enfermedad aguda importante en los últimos 3 meses

0 No

1 Sí (*Posponer*)

98 NS/NC

2. ¿Ha presentado el niño alguna enfermedad leve (como catarro con fiebre, diarrea, vómitos etc.) o ha tomado AINEs en la última semana?

0 No

1 Sí (*Posponer*)

98 NS/NC

3. ¿A qué hora ha comido o bebido el niño por última vez (excepto agua)?

Horas  minutos

4. Horas de ayuno  (si menos de 8/10 horas, posponer)

5. ¿Ha realizado el niño algún ejercicio físico intenso en las últimas 24 horas?

0 No

1 Sí

98 NS/NC

*Si la respuesta a las dos primeras preguntas es afirmativa o si el ayuno ha sido menor de 8/10 horas, se pospondrá la extracción venosa para otro día, pero se seguirá con la exploración.*

Fecha de la extracción //

Extracción realizada

0 No. Indicar razón.....

1 Sí

Problemas con la extracción:

.....  
.....

Problemas con el procesamiento de la muestra:

.....  
.....

## 2. CONSENTIMIENTO INFORMADO:

<b>HOJA DE OTORGAMIENTO DEL CONSENTIMIENTO INFORMADO</b>
--

Título del estudio: " EVALUACIÓN DE LA VALIDEZ DE LOS ÍNDICES DE FIBROSIS HEPÁTICA EN PACIENTES PEDIÁTRICOS Y ADOLESCENTES OBESOS CON Y SIN HÍGADO GRASO NO ALCOHÓLICO".

Yo, \_\_\_\_\_ (Nombre y apellidos)

He podido hacer preguntas sobre el estudio.

He recibido respuestas satisfactorias a mis preguntas.

He recibido suficiente información sobre el estudio.

He hablado con: \_\_\_\_\_ (Nombre del investigador)

Comprendo que la participación es voluntaria.

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

1. Cuando quiera.
2. Sin tener que dar explicaciones.
3. Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.

En mi presencia se me ha dado toda la información pertinente adaptada a mi nivel de entendimiento por lo que estoy de acuerdo y presto mi conformidad para participar en el estudio.

Firma del participante: \_\_\_\_\_ Fecha: \_\_\_\_\_

Firmas del investigador o persona autorizada: \_\_\_\_\_ Fecha: \_\_\_\_\_







## **X. ANEXO II**

---



## 1. COMUNICACIONES:

Parte de los resultados de esta tesis han sido publicados como comunicaciones en los siguientes congresos:

- Título: "**RELACIÓN ENTRE LA ECOGRAFÍA Y EL TEST DE METACETINA-<sup>13</sup>CO<sub>2</sub> EN PACIENTES CON OBESIDAD E HÍGADO GRASO NO ALCOHÓLICO**". Aguiar Santana I, Ruiz Derlinchán B, Montoro González B, Nimo Román A, Bozicnic S, Gil A, Peña Quintana L.

Congreso: XVIII Congreso de Gastroenterología pediátrica.

Ámbito del congreso: Nacional.

Tipo de evento: Congreso.

Fecha de realización: 5-7 de Mayo 2011.

- Título: "**TEST DINÁMICO DE METACETINA-<sup>13</sup>CO<sub>2</sub> EN EL DIAGNÓSTICO DE HÍGADO GRASO NO ALCOHÓLICO EN PACIENTES CON OBESIDAD**". Aguiar Santana I, Nimo Román A, Montoro González B, Ruiz Derlinchán B, Bozicnic S, Gil A, Peña Quintana L.

Congreso: 60 Congreso de la Asociación Española de Pediatría.

Ámbito del congreso: Nacional.

Tipo de evento: Congreso.

Fecha de realización: 16-18 de Junio 2011.

- Título: "**DETERMINACIÓN DE FIBROSIS MEDIANTE LA UTILIZACIÓN DE DIFERENTES ÍNDICES EN NIÑOS OBESOS CON Y SIN NAFLD**". Ruiz Derlinchán B, Rangel O, Aguiar I, Nimo A, Montoro B, Gil A, Peña Quintana L, Aguilera García CM.

Congreso: XX Congreso de la SEGHP.

Ámbito del congreso: Nacional.

Tipo de evento: Congreso.

Fecha de realización: 23-25 de Mayo 2013.

- **Título: "¿SON ÚTILES LOS PARÁMETROS BIOQUÍMICOS EN LA DETERMINACIÓN DE FIBROSIS HEPÁTICA EN PACIENTES OBESOS CON HÍGADO GRASO?"** Montoro González B, Ruiz Derlinchán B, Bozicnic S, Rangel O, Aguiar Santana I, Gil A, Nimo Román A, Peña Quintana L, Aguilera García CM.

Congreso: XXVII Congreso Nacional de la Sociedad Española de Pediatría Extrahospitalaria y Atención Primaria.

Ámbito del congreso: Nacional.

Tipo de evento: Congreso.

Fecha de realización: 17-19 Octubre 2013.

## **2. PREMIOS GANADOS:**

- Premio en el 60 Congreso de la Asociación Española de Pediatría. Valladolid; Junio 2011. Finalista entre las 10 mejores comunicaciones:

**"TEST DINÁMICO DE METACETINA-<sup>13</sup>CO<sub>2</sub> EN EL DIAGNÓSTICO DE HÍGADO GRASO NO ALCOHÓLICO EN PACIENTES CON OBESIDAD".**

I. Aguiar Santana, A. Nimo Román, B. Montoro González, B. Ruiz Derlinchán, S. Bozicnic, A. Gil, L. Peña Quintana. 60 Congreso de la Asociación Española de Pediatría. Valladolid; Junio 2011.

- Premio primer accésit Nestlé a la mejor Comunicación de Hepatología en el XX Congreso de la SEGHP. Málaga. 23-25 de Mayo 2013.

**"DETERMINACIÓN DE FIBROSIS MEDIANTE LA UTILIZACIÓN DE DIFERENTES ÍNDICES EN NIÑOS OBESOS CON Y SIN NAFLD".**

Ruiz Derlinchán, B. Rangel, O. Aguiar, I. Nimo, A. Montoro, B. Gil, A. Peña Quintana, L. Aguilera-García, CM. XX Congreso de la SEGHP. Málaga. 23-25 de Mayo 2013.