



**UNIVERSIDAD TÉCNICA PARTICULAR DE LOJA**

*La Universidad Católica de Loja*

**ÁREA BIOLÓGICA Y BIOMÉDICA**

**MÉDICO**

**TRABAJO DE TITULACIÓN**

**Esteatosis hepática en niños y adolescentes obesos y sus  
factores asociados.**

**Autor:** Bastidas Vélez, Felipe Andrés.

**Director:** Paredes Cuenca, Fredy Gustavo.

**LOJA – ECUADOR**

**2021**



*Esta versión digital, ha sido acreditada bajo la licencia Creative Commons 4.0, CC BY-NC-SA: Reconocimiento-No comercial-Compartir igual; la cual permite copiar, distribuir y comunicar públicamente la obra, mientras se reconozca la autoría original, no se utilice con fines comerciales y se permiten obras derivadas, siempre que mantenga la misma licencia al ser divulgada. <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/deed.es>*

2021

## **Aprobación del director del trabajo de titulación**

Loja, 13 de septiembre del 2021

Doctor

Víctor Hugo Vaca Merino

**Coordinador de la titulación de medicina**

Loja.-

De mis consideraciones:

El presente trabajo de titulación denominado: Esteatosis hepática en niños y adolescentes obesos y sus factores asociados, por Felipe Andrés Bastidas Vélez, ha sido orientado y revisado durante su ejecución, por cuanto se aprueba la presentación del mismo. Así mismo, doy fe que dicho trabajo de titulación ha sido revisado por la herramienta antiplagio institucional.

Particular que comunico para los fines pertinentes.

Atentamente,

Fredy Gustavo Paredes Cuenca

C.I: 1102738240

### **Declaración de autoría y cesión de derechos**

“Yo, Felipe Andrés Bastidas Vélez, declaro y acepto en forma expresa lo siguiente:

- Ser autor del Trabajo de Titulación denominado: esteatosis hepática en niños y adolescentes obesos y sus factores asociados, de la Titulación de Medicina, específicamente de los contenidos comprendidos en: Introducción, Metodología, Resultados y Conclusiones, siendo el Dr. Fredy Gustavo Paredes Cuenca, director del presente trabajo; y, en tal virtud, eximo expresamente a la Universidad Técnica Particular de Loja y a sus representantes legales de posibles reclamos o acciones judiciales o administrativas, en relación a la propiedad intelectual. Además, ratifico que las ideas, conceptos, procedimientos y resultados vertidos en el presente trabajo investigativo son de mi exclusiva responsabilidad.
- Que mi obra, producto de mis actividades académicas y de investigación, forma parte del patrimonio de la Universidad Técnica Particular de Loja, de conformidad con el artículo 20, literal j), de la Ley Orgánica de Educación Superior; y, artículo 91 del Estatuto Orgánico de la UTPL, que establece: “Forman parte del patrimonio de la Universidad la propiedad intelectual de investigaciones, trabajos científicos o técnicos y tesis de grado que se realicen a través, o con el apoyo financiero, académico o institucional (operativo) de la Universidad”.
- Autorizo a la Universidad Técnica Particular de Loja para que pueda hacer uso de mi obra con fines netamente académicos, ya sea de forma impresa, digital y/o electrónica o por cualquier medio conocido o por conocerse, sirviendo el presente instrumento como la fe de mi completo consentimiento; y, para que sea ingresada al Sistema Nacional de Información de la Educación Superior del Ecuador para su difusión pública, en cumplimiento del artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Firma: .....

Autor: Felipe Andrés Bastidas Vélez.

C.I.: 1104343312

## Dedicatoria

A Dios por guiarme en cada uno de mis proyectos, a mis padres Dunia y Wladimir que a través de su continuo amor y esfuerzo me han ayudado a cumplir con excelencia cada uno de mis sueños, a mi hermano Cristian por ser reflejo de continua superación, a toda mi familia por el apoyo siempre brindado y finalmente a todos mis amigos, docentes y compañeros por sus palabras de motivación en el día a día.

Con cariño

**Felipe Andrés**

## **Agradecimiento**

Mi sincero agradecimiento a la Universidad Técnica Particular de Loja y a cada uno de los docentes de la Titulación de Medicina quienes me han formado profesionalmente, de igual manera, al Dr. Fredy Gustavo Paredes Cuenca por su acertada dirección en el presente Trabajo de Titulación, a mis compañeros/as de clase por las experiencias y el tiempo compartido.

**El autor**

## Índice de contenidos

<b>Carátula</b> .....	I
<b>Aprobación del director del trabajo de titulación</b> .....	II
<b>Dedicatoria</b> .....	V
<b>Agradecimiento</b> .....	VI
<b>Índice de contenidos</b> .....	VII
<b>Resumen</b> .....	1
<b>Abstract</b> .....	2
<b>Introducción</b> .....	3
<b>Pregunta de investigación</b> .....	5
<b>Metodología</b> .....	5
<b>Resultados</b> .....	8
<b>Conclusiones</b> .....	18
<b>Referencias</b> .....	19

## Índice de tablas

Tabla 1 Resumen de estudios que informan datos de prevalencia .....	10
Tabla 2 Prevalencia de NAFLD en estudios que informan estimaciones por separado para hombres y mujeres, y por separado para subgrupos de peso normal, sobrepeso y obesidad. ...	11

## Índice de figuras

Figura 1. Resultados de búsqueda y selección de documentos .....	8
--	---

## Resumen

**Fundamento:** La esteatosis hepática es la principal enfermedad que afecta al hígado en niños y adolescentes, su etiología actualmente no es totalmente conocida asociada principalmente con la obesidad se ha incrementado drásticamente en los últimos decenios, el objetivo de la investigación fue recopilar información sobre la enfermedad hepática grasa no alcohólica, su asociación con la obesidad en pacientes pediátricos y adolescentes, además la determinación de sus principales factores de riesgo.

**Método:** Se realizó una revisión bibliográfica en bases de datos de información biomédica los mismos que cumplen con estándares de calidad para su publicación, en idioma inglés y español de acuerdo a los criterios de selección.

**Resultados:** Se incluyeron 20 estudios grado B o superiores para el análisis, de los cuales se informó las tasas de prevalencia de esteatosis hepática asociada a la obesidad en pacientes pediátricos y adolescentes, y se determinó sus principales factores de riesgo.

**Conclusiones:** La obesidad es el principal factor de riesgo para la aparición de la esteatosis hepática, otros factores son la resistencia a la insulina, el factor genético, las dislipidemias y factores ambientales.

**Palabras clave:** Esteatosis hepática. Hígado Graso No Alcohólico. Obesidad. Adolescentes. Niños.

## Abstract

**Background:** Hepatic steatosis is the main disease that affects the liver in children and adolescents, its etiology is currently not fully known, mainly associated with obesity it is increased dramatically in recent decades, the objective of the research was to collect information on fatty liver disease non -alcoholic, its association with obesity in pediatric and adolescent patients, in addition to determining its main risk factors.

**Method:** A bibliographic review was performed in databases of biomedical information the same that have quality standards for publication, in English and Spanish according to the selection criteria.

**Results:** A total of 20 studies were included for the analysis, of which the prevalence rates of obesity-associated hepatic steatosis in pediatric and adolescent patients were reported, and their main risk factors were determined.

**Conclusions:** Obesity is the main risk factor for the appearance of hepatic steatosis, other factors are insulin resistance, the genetic factor, dyslipidemias and environmental factors.

**Key words:** Hepatic steatosis. Non-Alcoholic Fatty Disease. Obesity. Teenagers. Children.

## Introducción

La enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD) abarca un espectro de enfermedades hepáticas crónicas, que se caracteriza por la presencia de excesiva de grasa hepática (esteatosis) que tiene la capacidad de llevar en casos más grave a la presencia de esteatohepatitis no alcohólica (NASH), en la cual existirá una lesión acompañada de una inflamación hepatocelular capaz de avanzar y provocar necrosis, fibrosis y cirrosis hepáticas. (Temple et al., 2016).

La esteatosis hepática es la principal enfermedad hepática en niños y adolescentes que afecta según estudios a cerca del 10-20% de la población pediátrica total, pese a todo esto actualmente la patogénesis de la enfermedad no es conocida en su totalidad, varios autores la relacionan principalmente con la obesidad (Riemann et al., 2019; Temple et al., 2016), cuya prevalencia según la OMS se ha triplicado desde 1980, según cálculos en 2016 la OMS estimó que cerca de 170 millones de niños y adolescentes (menores de 18 años) tienen sobrepeso y en Ecuador la última encuesta nacional del 2018 demostró que 35 de cada 100 niños tienen sobrepeso por lo mismo y por las patologías que se asocian a la obesidad ya es uno de los problemas de salud pública del siglo XXI. (INEC, 2018; Organización Mundial de la Salud (OMS), 2016)

La enfermedad hepática grasa no alcohólica es una enfermedad multifactorial, su etiología no solo esta atribuida a la obesidad sino también a patologías como la resistencia a la insulina, dislipidemias, además factores ambientales y genéticos (Alterio et al., 2014), varios estudios realizados en Estados Unidos aseguran que la prevalencia de la enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD) varía según su origen étnico, se informa que su presencia es más alta en hispanoamericanos, seguido por estadounidenses de origen europeo y afroamericanos. Aunque actualmente no está resuelto, una serie de factores podrían explicar estas disparidades de origen étnico, en los cuales se incluyen; los factores genéticos, factores ambientales, el acceso a la atención médica y a la mayor presencia de enfermedades crónicas como el síndrome metabólico.

Además otro estudio en el cual se utiliza la red de datos de investigación clínica de la esteatohepatitis (NASH CRN), comparó pacientes latinos con NASH frente a pacientes blancos no latinos con NASH, y demostró que la edad de aparición de la esteatohepatitis (NASH) en pacientes hispanos de origen latino es mucho más temprana con una media de aparición de 44.2 años frente a una media de 50.9 años, es decir la aparición del NAFLD aparece en edades pediátricas entre (11.2 y 15 años) en pacientes latinos antes de evolucionar a su forma más grave la esteatohepatitis (NASH) en edades adultas. (Anderson et al., 2015; Younossi et al., 2018)

## Pregunta de investigación

¿Influye la obesidad en la aparición de la esteatosis hepática y cuáles son los factores asociados en niños y adolescentes?

## Metodología

En primera instancia se elaboró la pregunta de investigación mediante la estrategia PICO y se detalla a continuación:

- **Pregunta:** ¿Influye la obesidad en la aparición de la esteatosis hepática y cuáles son los factores asociados en niños y adolescentes?
- **Estrategia PICO:**

P (Paciente):	Pacientes pediátricos y adolescentes
I (Intervención):	Esteatosis hepática
C (Comparación):	Influencia o no de la obesidad
O (Resultados)	Influencia de obesidad en esteatosis la aparición de la esteatosis hepática y sus factores de riesgo

*Nota:* el autor

- **Objetivo de investigación:**

Recopilar información de varios artículos actualizados, estudios de recolección de datos y bibliografías que nos brinden información acerca de la aparición de la esteatosis hepática en pacientes pediátricos y adolescentes obesos, y a su vez describir los factores de riesgo para la aparición de esta patología.

- **Diseño:**

Se elaboró una revisión sistemática de documentos de sociedades científicas dedicadas a salud internacionales, así como de revisiones sistemáticas, metaanálisis y estudios científicos.

- **Estrategia de búsqueda:**

Se llevó a cabo una búsqueda de estudios originales, artículos científicos, metaanálisis, revisiones bibliográficas y guías de la práctica médica publicados por diferentes sociedades y asociaciones profesionales de todo el mundo y que previo a su publicación cumplan con los grados de recomendación B o superiores es decir, evidencia científica compuesta por estudios clasificados como 2++, que demuestren gran consistencia entre ellos, o evidencia científica extrapolada desde estudios clasificados como 1++ o 1+, publicados en bases de datos como Pubmed, Medline, UpToDate, NCBI, SCOPUS, Scielo, LILACS, DOAJ y Goggle Scholar, por medio de palabras MESH y operadores booleanos tanto en la lengua de inglés como español, en la cual se priorizo la terminología en inglés.

Además se analizaron libros y guías médicas internacionales con el fin de incluir conceptos básicos y para la obtención de datos oficiales se acudió a páginas estadísticas internacionales y páginas mundiales dedicadas a la salud.

- **Criterios de inclusión y exclusión:**

En la búsqueda se incluyó publicaciones científicas de diferentes sociedades y asociaciones dedicadas a la salud que cumplan con los criterios de calidad para ser publicados en las páginas ya antes mencionadas, dentro de la revisión sistemática los criterios de inclusión fueron todo tipo de estudio publicado internacionalmente que se relacionen con la presencia de esteatosis

hepática en población pediátrica y adolescentes, y estudios estadísticos retrospectivos que hayan sido publicados desde el 2014, se excluyó estudios de fuentes no científicas, estudios estadísticos que superen los seis años de publicación a la fecha actual y que excedan el límite de 18 años edad de la población estudiada.

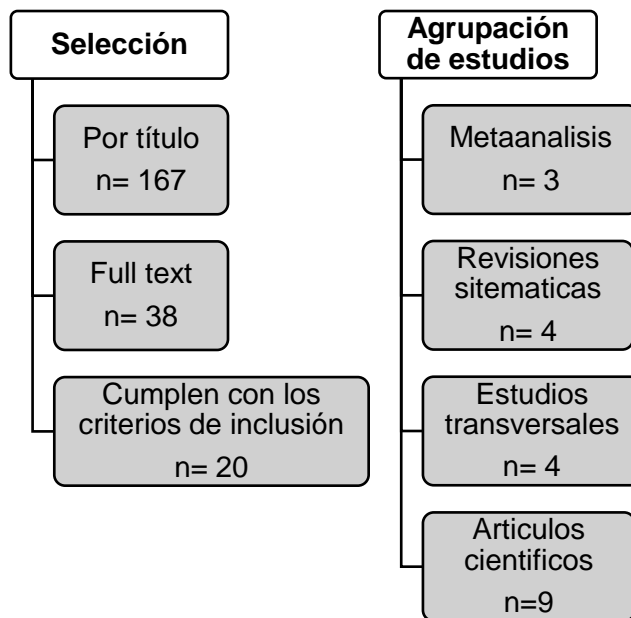
- **Extracción de datos:**

Tras la revisión bibliográfica se obtuvieron cerca de 167 estudios bibliográficos, de los cuales se excluyeron 147, como resultado se seleccionaron 20 estudios que incluyeron cerca de 7000 pacientes de los mismos que fueron 3 metaanálisis, 4 revisiones sistemáticas, 4 estudios transversales y 9 artículos que contienen información dedicada al objetivo-

- **Análisis de datos:**

La información obtenida se estructuró en dos grupos: uno dedicado a la información de la esteatosis hepática en niños y adolescentes obesos, y otro dedicado a la información de los factores de riesgo para desarrollar la patología.

Figura 1.  
Resultados de búsqueda y selección de documentos



Nota: el autor.

## Resultados

### - **Obesidad y esteatosis hepática**

La enfermedad del hígado graso alcohólico (EHGNA) es la principal enfermedad del hígado en todo el mundo, con prevalencias y tiempos que oscilan entre el 25% y el 45% en la mayoría de los estudios, en aumento paralelo con la obesidad y la diabetes. La enfermedad del hígado graso no alcohólico se describió por primera vez en 1980, y se divide en las categorías histológicas como enfermedad de hígado graso no alcohólico (NAFLD), que incluye pacientes con esteatosis hepática aislada y pacientes con esteatosis e inflamación leve no específica, y la esteatohepatitis no alcohólica, que se distingue del primero por la presencia adicional de características de

hepatocelular lesión con o sin fibrosis. (Rinella, 2015) El diagnóstico del mismo se sospecha ante una elevación de las aminotransferasas séricas, de conjunto con la presencia de imágenes ecográficas de grasa hepática, dadas por un aumento de la ecogenicidad del hígado. (Basain Valdés et al., 2016)

“El factor de riesgo más grande para desarrollar esteatosis hepática es la obesidad”(Riemann et al., 2019) por lo que la incidencia de esteatosis hepática no alcohólica aumentará en las próximas décadas debido al incremento de la obesidad en niños y adolescentes,(Contreras et al., 2015) siendo esta enfermedad de afectación silenciosa progresiva desde una inflamación de hígado hasta algún grado de cirrosis hepática que podría traer consecuencias como carcinoma hepático o simplemente asociarse a disfunción hepática desde hiperlipidemias, hiperglicemias, alteración de la coagulación, que pueden progresar a diabetes o alteración de la presión arterial elevada o infartos cardiacos. (Bejarano & Lazarte, 2014)

“La obesidad es un síndrome o trastorno nutricional multifactorial complejo con causas genéticas, conductuales y ambientales, constituye la forma más común de malnutrición en los países desarrollados y en muchos en vías de desarrollo”, (Camacho et al., 2010) se define como un índice de masa corporal (IMC) > percentil 95 para la edad y el sexo (Venezolana de Puericultura Pediatría Venezuela Saad, 2006), en Ecuador las cifras de obesidad en niños y adolescentes son alarmantes, datos revelados en 2018 por la última encuesta nacional de Salud y Nutrición (ENSANUT) revelan que 35 de cada 100 niños tienen sobrepeso, con un aumento significativo de 5.5 puntos desde la última encuesta del año 2012 (INEC, 2018).

Varios estudios que asocian la obesidad con la esteatosis demuestran sus altas prevalencias, un metaanálisis que estudió la tasa de prevalencia de comorbilidades asociadas a la obesidad en niños y adolescentes entre 5 y 18 años demostró que la enfermedad hepática de hígado graso no alcohólico está presente en el 2.6% de los pacientes con un peso adecuado es decir en 90 pacientes de 3495, mientras que en pacientes con sobrepeso el porcentaje aumento a 10.9%,

pero cuando hablamos de pacientes que ya presentan obesidad podemos observar que el porcentaje aumentó considerablemente estando presente en casi la mitad de los pacientes para ser exactos en el 46.7% de los pacientes, en el mismo estudio se evidenció una elevación de la alanina aminotransferasa (ALT) y aspartato aminotransferasa en 25.7% y 17.9% respectivamente es pacientes obesos con enfermedad hepática grasa no alcohólica. (Tabla 1). (Sharma et al., 2019) Metaanálisis como el de “Anderson 2015” expuso porcentajes similares de esteatosis hepática en pacientes pediátricos con sobrepeso con porcentajes de 12.5% (9.2 a 16.7 %), los valores subieron igualmente en pacientes obesos marcando un 36.1 (24.6 to 49.4 %), este mismo estudio logro marcar la diferencia entre sexo masculino y femenino, presentando un valor mayor en el sexo masculino demostrando 35.3% (26.0 to 45.8 %) mientras que el sexo femenino marco 21.8 %(15.5 to 29.8 %) (Tabla 2) (Anderson et al., 2015)

*Tabla 1*  
*Resumen de estudios que informan datos de prevalencia*

Enfermedad	Estudios	Unidad de estudio		Prevalencia			Rango de puntuación de calidad
		Total	Edad	Peso Normal (%)	Sobrepeso (%)	Obesidad (%)	
NAFLD (US)	5	5305	6-18	2.6 (90/3495)	10.9 (115/1059)	46.7 (309/662)	4-7
NAFLD (elevación ALT)	2	643	6-18	0.6 (2/322)	6.2 (8/130)	25.7 (49/191)	8-9
NAFLD (elevación AST)	1	496	14-17	16 (16/376)	10.9 (10/92)	17.9 (5/28)	9

Abreviaciones: NAFLD (enfermedad hepática grasa no alcohólica), ALT (alanina aminotransferasa), AST (aspartato aminotransferasa)

*Nota:* el autor

*Obtenido de: A systematic review and meta-analysis estimating the population prevalence of comorbidities in children and adolescents aged 5 to 18 years, por 17.Sharma, V., Coleman, S., Nixon, J., Sharples, L., Hamilton-Shield, J., Rutter, H., & Bryant, M. (2019)*

**Tabla 2**

*Prevalencia de NAFLD en estudios que informan estimaciones por separado para hombres y mujeres, y por separado para subgrupos de peso normal, sobrepeso y obesidad.*

Prevalencia (%)		
	Estudios de población general	Estudio clínico de población obesa
Hombres	9.0 (6.5 a 12.5)	35.3 (26.0 a 45.8)
Mujeres	6.3 (3.8 a 10.4)	21.8 (15.5 a 29.8)
Peso normal	2.3 (1.5 a 3.6)	-
Sobrepeso	12.5 (9.2 a 16.7)	-
Obeso	36.1 (24.6 a 49.4)	-
Combinado todo método diagnóstico		

*Nota:* el autor

*Obtenido de: The prevalence of non-alcoholic fatty liver disease in children and adolescents: A systematic review and meta-analysis, por Anderson, E. L., Howe, L. D., Jones, H. E., Higgins, J. P. T., Lawlor, D. A., & Fraser, A. (2015)*

Estudios de corte transversal en América Latina manifiestan porcentajes similares como el de “Bejarano y Lazarte 2014” con el 50% (Bejarano & Lazarte, 2014) “Gómez 2018” con el 49% (Gomez Saavedra, 2018) y hasta otros estudios como el que se realizó en Cuba, asocia a la presencia de esteatosis hepática con la obesidad de forma más drástica estando presente en 12 de 19 pacientes estudiados (Basain Valdés et al., 2016), estas cifras en Ecuador porcentajes no

varían, un estudio transversal realizado en la ciudad de Guayaquil con 671 pacientes pediátricos y adolescentes demostró que el 41.73% presentaba la enfermedad, de los cuales el 31% eran obesos. (Riemann et al., 2019).

Si bien se cree que la obesidad causa un exceso de ácidos grasos libres circulantes, aumenta la esteatosis hepática y contribuye al desarrollo de resistencia a la insulina, los mecanismos fisiopatológicos exactos por los cuales la obesidad aumenta el riesgo de NAFLD pediátrica siguen siendo poco conocidos. De hecho, no todos los niños obesos desarrollan NAFLD, lo que sugiere que otros factores pueden informar el riesgo, como el depósito preferencial de tejido adiposo visceral, en oposición al tejido adiposo subcutáneo. (Temple et al., 2016) El aumento y acumulación de triglicéridos en los hepatocitos es requisito indispensable para el desarrollo de esteatosis hepática. Estos triglicéridos acumulados provienen de tres fuentes: remanentes de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) y de quilomicrones, lipogénesis hepática y ácidos grasos sanguíneos; estas tres fuentes se incrementan en la resistencia a la insulina que ocurre en el paciente obeso, donde da lugar a una mayor producción de VLDL del tipo VLDL1, más cargada de triglicéridos. A pesar de la mayor producción de VLDL hepática, ante una mayor cantidad de triglicéridos, siempre se acumula grasa a nivel hepático y este fenómeno que ocurre en forma crónica lleva a la aparición del hígado graso. Cuando se metabolizan los triglicéridos en el tejido adiposo, se liberan ácidos grasos hacia la circulación y estos son captados y acumulados por los hepatocitos, por lo tanto, se produce un desbalance entre la captación, la síntesis, la salida y la oxidación de los ácidos grasos libres. (Basain Valdés et al., 2016)

El tejido adiposo visceral abdominal además presenta unas peculiaridades propias, donde incluimos una capacidad de lipólisis más alta con una mayor liberación de adipocinas. (Sanches et al., 2013) También hay evidencia que sugiere que, a medida que el lecho adiposo se expande, los adipocitos sufren de un entorno micro-hipóxico, debido a la insuficiencia de su red vascular,

lo que resulta en lesiones celulares y muerte, la consiguiente regulación positiva de la cascada proinflamatoria. (Mencin & Lavine, 2011)

Varios autores como “Ayonrinde 2015 y Manger 2013” mencionan que las adipocinas circulantes también parecen promover patrones específicos de almacenamiento de lípidos y estrés metabólico, que a su vez activan cascadas de señalización que inducen el estrés oxidativo y desencadenan una respuesta inflamatoria local y/o sistémica. Sin embargo, la masa adiposa visceral está mucho menos desarrollada en los niños, en comparación con los adultos, aunque se acumula rápidamente con el aumento de peso, particularmente en los hombres. Por lo que el tejido adiposo subcutáneo, aunque es menos metabólicamente activo que el tejido adiposo visceral, puede desempeñar un papel más importante en la NALFD pediátrica. De hecho, informes recientes describen diferencias específicas en la distribución del tejido adiposo subcutáneo entre los adolescentes con enfermedad hepática grasa no alcohólica y aquellos sin ella, estas diferencias son evidentes a partir de los tres años, pero no al nacer, lo que sugiere que los primeros tres años de vida podrían representar una ventana crítica en la que diversas interacciones entre factores genéticos, ambientales, epigenéticos y metabólicos que contribuyen al riesgo futuro de desarrollar enfermedad hepática grasa no alcohólica. (Temple et al., 2016)

#### - **Resistencia a la insulina**

Durante la patogénesis de la enfermedad hepática grasa no alcohólica, de acuerdo con la hipótesis de "golpes múltiples", dos golpes primarios, incluida la resistencia a la insulina y acumulación de ácidos grasos libres (FFA) inducen a la esteatosis y que producen el hígado más susceptible a golpes secundarios, como la acción de adipocitocinas, estresores oxidativos e inmunes respuestas que posteriormente conducen a la esteatohepatitis y fibrogénesis “Alberti 2009”, (Alterio et al., 2014). La asociación de resistencia a la insulina hepática con

hiperinsulinemia deteriora el proceso de oxidación mitocondrial de los ácidos grasos libres y la peroxidación lipídica, esto da como resultado la formación y la acumulación de metabolitos lipídicos tóxicos, que causa un estrés oxidativo y produce una lesión hepatocelular. El alto consumo glucémico y de comidas grasas que afectan el metabolismo de los carbohidratos, son teorías propuestas para explicar el complejo mecanismo por el cual la resistencia a la insulina podría causar la aparición del hígado graso en la obesidad. Esta dieta provoca la liberación de insulina, lo que resulta en concentraciones plasmáticas y hepatocelulares aumentadas de ácidos grasos libres (FFA). La enfermedad hepática grasa no alcohólica en niños se agravaría por disminución de la adiponectina plasmática la misma que atenúa la acción de la insulina sobre los receptores de insulina a través de su acción antiinflamatoria, que previene el daño hepatocelular por ácidos grasos libres. Por otro lado, el alto contenido del TNF- $\alpha$  conduce a una mayor resistencia a la insulina y en la producción mitocondrial de especies reactivas de oxígeno (ROS), también como disminución de los niveles plasmáticos de antioxidantes. (Neves et al., 2017)

#### - **Factores Genéticos**

La influencia de los factores genéticos que determinan la enfermedad hepática grasa no alcohólica no está bien definidos, el origen étnico explica la predisposición variable al desarrollo de la enfermedad hepática grasa no alcohólica, que tiene una frecuencia claramente mayor entre hispanos y asiáticos, mientras que es menor entre los niños de origen africano. (Neves et al., 2017) Además, grandes estudios de cohortes multiétnicas destacaron la variabilidad interétnica sustancial y su susceptibilidad en la enfermedad hepática grasa no alcohólica, con riesgo alto en hispanos, intermedio en europeos y bajo en afroamericanos, independiente de la adiposidad, resistencia a la insulina y factores socio económicos. Sin embargo, el riesgo de la enfermedad hepática grasa no alcohólica se reduce en niños hispanos del Caribe en comparación con niños hispanos estadounidenses, probablemente debido a la mezcla con la ascendencia africana

“Fernandes 2018”. Los estudios familiares también han demostrado que el riesgo progresivo de la enfermedad hepática grasa no alcohólica es 12.5 veces mayor en familiares de personas con NAFLD relacionada a cirrosis que en la población general, independientemente de la presencia de varios factores. “Causy 2017” (Nobili et al., 2019)

El mayor riesgo genético para el desarrollo de la enfermedad hepática grasa no alcohólica es el polimorfismo rs738409 de un solo nucleótido C> G que da como resultado la variante de proteína I148M de fosfolipasa tipo patatina que contiene el dominio 3 (PNPLA3). Esta variante es el principal determinante genético común de la enfermedad hepática contenido de grasa y es más frecuente en individuos hispanos, representando una gran fracción (más de la mitad) del aumento del riesgo de NAFLD en este grupo étnico. Se ha demostrado que la variante PNPLA3 I148M aumenta susceptibilidad a todo el espectro de daño hepático relacionado con NAFLD y puede llegar a ser un modificador general de la progresión de la enfermedad en el hígado. El transporte de la variante I148M aumenta el riesgo de enfermedad hepática, particularmente en niños y adolescentes, la cual interactúa con factores dietéticos, como ingesta de bebidas enriquecidas con fructosa. El mecanismo por el cual la variante I148M promueve la enfermedad hepática es relacionado con la acumulación de la proteína mutada presente en la superficie de las gotas de lípidos en los hepatocitos, afectando la remodelación, conjuntamente la proteína I148M altera liberación de retinol de las células estrelladas hepáticas, promoviendo inflamación y fibrogénesis. (Nobili et al., 2019)

#### - **Factores ambientales**

La predisposición genética debe colocarse en el contexto de factores ambientales que cumplen un papel importante, los factores más relevantes son los hábitos alimenticios, la actividad y los factores socioeconómicos. Aunque grandes cantidades de datos sugieren que la dieta la

composición podría predisponer a las personas a la enfermedad hepática grasa no alcohólica (NAFLD), la evidencia a nivel poblacional está menos caracterizada. En este contexto, un estudio publicado en 2014 informó que los pacientes con NAFLD tendían a residir en áreas con muchas opciones de fuentes de alimentos que incluyen supermercados, restaurantes y lugares de comida rápida. Además, aquellos pacientes con NAFLD eran más propensos al consumo de comidas menos saludables (comer alimentos procesados y / o alimentos con un alto contenido de grasa, sal y azúcar o jarabe de maíz) y reportando comer con más frecuencia en restaurantes. Otros estudios centrado en las evaluaciones nutricionales de pacientes con NAFLD ha documentado además el aumento del consumo de alimentos bajos en nutrientes, altos en sodio y altos en grasas, especialmente dietas altas en grasas derivadas de la carne y bajas cantidades de frutas frescas. Además de estos hábitos dietéticos, se encontró que las personas con hígado graso tenían muy bajos niveles de actividad física y mayor tiempo para sentarse en comparación con individuos sanos. La prevalencia de NAFLD también está relacionada con factores socioeconómicos, pero se debate su papel exacto, un estudio dedicado a explorar el papel de los factores ambientales en diferentes grupos étnicos con NAFLD, cultura, educación nivel, uso de la atención médica e ingresos, junto con la dieta y no encontró que los factores de estilo de vida y el sueño estuvieran independientemente asociados con el riesgo de desarrollar NAFLD, lo que sugiere que los factores ambientales podrían tener un papel importante conjuntamente con un antecedentes de predisposición genética. En general, estos datos confirman el concepto de que la NAFLD es una enfermedad compleja que se ve afectada por muchos factores interrelacionados como factores ambientales y predisposición genética. La contribución exacta de cada uno de los componentes genéticos o ambientales en la promoción de la carga de NAFLD no se conoce y podrían variar en diferentes regiones del mundo. (Younossi et al., 2018)

- **Dislipidemia**

La prevalencia de las dislipidemias estuvieron presentes en 19 estudios dentro del metaanálisis de “Sharma 2019”, que incluyó nueve poblaciones distintas con 18844 participantes, en general, la dislipidemia fue consistentemente mayor en niños con obesidad, y hubo un aumento general en su prevalencia al aumentar la categoría de peso, las prevalencias variaron del 1% al 23% en niños y adolescentes de peso saludable y de 0% a 62% en aquellos con obesidad. “Tandon et al y Minghelli et al” consideraron participantes de edades similares, de 10 a 18 y de 10 a 16 años de edad, respectivamente; sin embargo, la prevalencia reportada fue considerablemente diferentes, 61.5% y 0% en personas con obesidad, respectivamente. (Sharma et al., 2019) La dislipidemia se caracteriza por una elevación de triglicéridos (TG) y niveles de colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL-C) y por disminución de alta densidad concentraciones de colesterol de lipoproteínas (HDL-C). Por lo tanto la enfermedad hepática grasa no alcohólica se caracteriza por trastornos lipídicos como dislipidemia aterogénica, lipemia posprandial y disfunción de HDL.(Katsiki et al., 2016)

## Conclusiones

La enfermedad hepática grasa no alcohólica (NAFLD) es la principal enfermedad que afecta al hígado en niños y adolescentes, si bien es una enfermedad multifactorial su principal riesgo es la obesidad, la cual influye directamente en la aparición del hígado graso, estudios clínicos y metaanálisis reportan que la patología se encuentra presente entre el 31% a 46% de niños y adolescentes obesos, aunque los mecanismos fisiopatológicos exactos siguen siendo desconocidos el aumento de triglicéridos en los hepatocitos es un factor indispensable, los mismos que al metabolizarse son liberados a la circulación y captados por los hepatocitos promoviéndose un desbalance entre su captación y síntesis provocando su acumulación. Entre otros factores encontramos la resistencia a la insulina que está presente en gran parte de la aparición del hígado graso en el cual se afecta la oxidación mitocondrial de los ácidos grasos libres dando como resultado la formación y acumulación de lípidos tóxicos, además factores como la genética que refiere un polimorfismo rs738409 de un solo nucleótido C> G que da como resultado la variante de proteína I148M presente en diferentes grupos étnicos como los hispanos donde según estudios existen prevalencias mayores de la enfermedad, a esto le sumamos el factor ambiental que aunque estudios no revelan datos exactos no se descarta que los mismos cumplan un papel importante conjuntamente con la genética, por ultimo tenemos las dislipidemias presentes en gran número de pacientes con hígado graso la cual se caracteriza por una lipemia postprandial, una disfunción de las lipoproteínas de alta densidad (HDL) y dislipidemias aterogénicas.

## Referencias

- Alterio, A., Alisi, A., Liccardo, D., & Nobili, V. (2014). Non-alcoholic fatty liver and metabolic syndrome in children: A vicious circle. *Hormone Research in Paediatrics*, 82(5), 283–289. <https://doi.org/10.1159/000365192>
- Anderson, E. L., Howe, L. D., Jones, H. E., Higgins, J. P. T., Lawlor, D. A., & Fraser, A. (2015). The prevalence of non-alcoholic fatty liver disease in children and adolescents: A systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE*, 10(10). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0140908>
- Basain Valdés, J., Valdés Alonso, M., Tase Pelegrin, S., Pérez Martínez, M., Álvarez Viltres, M., & Mesa Martín, I. (2016). Caracterización clínica y epidemiológica de la esteatosis hepática en pacientes pediátricos con sobrepeso y obesidad. *Revista Archivo Médico de Camagüey*, 20(4), 368–377.
- Bejarano, H. A., & Lazarte, R. K. (2014). Childhood obesity related to development of Fatty Liver in children from 6 to 14 in Cochabamba, Bolivia. *Scielo*. [http://www.scielo.org.bo/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1817-74332014000100005](http://www.scielo.org.bo/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1817-74332014000100005)
- Camacho, N., Guillén, M., Gil, G., Paoli, M., Molina, Z., Cicchetti, R., Molina, Y., & Parra, I. (2010). Steatosis Hepática en Niños y Adolescentes obesos: Asociación con adiposidad, lípidos, insulina y enzimas hepática. *Revista Venezolana de Endocrinología y Metabolismo*, 8(1), 19–29.
- Contreras, V., Rivera, V., & Bocanegra, K. (2015). Aumento del grosor íntima-media carotídeo y esteatosis hepática en pacientes pediátricos con obesidad y anormalidades metabólicas. *Increased carotid intima-media thickness and steatosis in pediatric patients with*. 395–410.

- Gomez Saavedra, A. (2018). OBESIDAD ASOCIADA A ESTEATOSIS HEPATICA EN NIÑOS Y ADOLESCENTES HOSPITAL JORGE REATEGUI DELGADO PIURA 2018.
- INEC. (2018). Documento Metodológico de la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición ( ENSANUT ). 70.
- Katsiki, N., Mikhailidis, D. P., & Mantzoros, C. S. (2016). Non-alcoholic fatty liver disease and dyslipidemia: An update. *Metabolism: Clinical and Experimental*, 65(8), 1109–1123. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2016.05.003>
- Mencin, A., & Lavine, J. (2011). Lavine. Nonalcoholic fatty liver disease in children. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care.*, 14, 151–157.
- Neves, S., Assunção, F. De, Christian, N., Sorte, B., Alves, C. D., Mendes, P. S. A., Roberto, C., Alves, B., & Silva, L. R. (2017). NAFLD pathophysio. 34(3), 727–730.
- Nobili, V., Alisi, A., Valenti, L., Miele, L., Feldstein, A. E., & Alkhouri, N. (2019). NAFLD in children: new genes, new diagnostic modalities and new drugs. *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology*, 16(9), 517–530. <https://doi.org/10.1038/s41575-019-0169-z>
- Organización Mundial de la Salud (OMS). (2016). Establecimiento de áreas de acción prioritarias para la prevención de la obesidad infantil. Biblioteca, OMS, 88. <https://www.who.int/dietphysicalactivity/childhood/tools/es/>
- Riemann, C., Serrano, A., Carrion, S., & Salgado, G. (2019). Prevalencia de la esteatosis hepática en niños y adolescentes obesos entre 5 y 17 años y factores asociados; Hospital de Niños Dr. Roberto Gilbert Elizalde. *Medicina*, 20(2), 67–72. <https://doi.org/10.23878/medicina.v20i2.719>
- Rinella, M. E. (2015). Nonalcoholic fatty liver disease a systematic review. *JAMA - Journal of the American Medical Association*, 313(22), 2263–2273. <https://doi.org/10.1001/jama.2015.5370>

- Sanches, L., Monteiro, P. A., de Moura, B., Monteiro, P., Araújo, R., G Destro, D., & Freitas, I. F. (2013). Intra-abdominal fat is related to metabolic syndrome and non-alcoholic fat liver disease in obese youth.
- Sharma, V., Coleman, S., Nixon, J., Sharples, L., Hamilton-Shield, J., Rutter, H., & Bryant, M. (2019). A systematic review and meta-analysis estimating the population prevalence of comorbidities in children and adolescents aged 5 to 18 years. *Obesity Reviews*, 20(10), 1341–1349. <https://doi.org/10.1111/obr.12904>
- Temple, J. L., Cordero, P., Jiawei, J., Nguyen, V., & Oben, J. (2016). A Guide to Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in Childhood and Adolescence. *International Journal of Molecular Sciences*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4926480/>
- Venezolana de Puericultura Pediatría Venezuela Saad, S. D. (2006). *Archivos Venezolanos de Puericultura*. 69(3), 96–102.
- Younossi, Z., Anstee, Q. M., Marietti, M., Hardy, T., Henry, L., Eslam, M., George, J., & Bugianesi, E. (2018). Global burden of NAFLD and NASH: Trends, predictions, risk factors and prevention. *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology*, 15(1), 11–20. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2017.109>