



UNIVERSIDAD DE MURCIA

ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO

**Medición de la Rigidez Hepática con
Elastosonografía en Niños con
Sobrepeso y Obesidad**

D^a. Regina M. Sánchez Jiménez

2016



UNIVERSIDAD DE MURCIA
Escuela Internacional de Doctorado

**MEDICIÓN DE LA RIGIDEZ HEPÁTICA CON
ELASTOSONOGRAFÍA EN NIÑOS CON
SOBREPESO Y OBESIDAD**

Dña. Regina M. Sánchez Jiménez

Directores

**Dr. Juan de Dios Berná Serna
Dr. Juan de Dios Berná Mestre**

2016



UNIVERSIDAD DE
MURCIA

D. Juan de Dios Berná Serna, Catedrático de Universidad del Área de Radiología y Medicina Física en el Departamento de Dermatología, Estomatología y Radiología y Medicina Física, AUTORIZA:

La presentación de la Tesis Doctoral titulada "MEDICIÓN DE LA RIGIDEZ HEPÁTICA CON ELASTOSONOGRAFÍA EN NIÑOS CON SOBREPESO Y OBESIDAD ", realizada por D. Regina M. Sánchez Jiménez , bajo mi inmediata dirección y supervisión, y que presenta para la obtención del grado de Doctor por la Universidad de Murcia.

En Murcia, a 16 de mayo de 2016

Una firma manuscrita en tinta, que parece ser la del Dr. Juan de Dios Berná Serna, sobre una línea horizontal.



UNIVERSIDAD DE
MURCIA

D. Juan de Dios Berná Mestre , Profesor Contratado Doctor de Universidad del Área de Radiología y Medicina Física en el Departamento de Dermatología, Estomatología, Radiología y Medicina Física, AUTORIZA:

La presentación de la Tesis Doctoral titulada " **MEDICIÓN DE LA RIGIDEZ HEPÁTICA CON ELASTOSONOGRAFÍA EN NIÑOS CON SOBREPESO Y OBESIDAD** ", realizada por D^a. **Regina M. Sánchez Jiménez**, bajo mi inmediata dirección y supervisión, y que presenta para la obtención del grado de Doctor por la Universidad de Murcia.

En Murcia, a 16 de Mayo de 2016

“La ciencia es bella y es por esa belleza que debemos trabajar en ella, y quizás, algún día, un descubrimiento científico como el radio, puede llegar a beneficiar a toda la humanidad”

Marie Curie

*A mis padres, por haberme enseñado el
valor de la educación.*

*A mis abuelos, por haber enriquecido mi
alma.*

AGRADECIMIENTOS

A mis directores de tesis, Dr. Juan de Dios Berná Serna y Dr. Juan de Dios Berná Mestre, muchas gracias por haberme dado la oportunidad de realizar la presente Tesis Doctoral, por creer en mí, por las palabras de ánimo y por la infinita paciencia que habéis demostrado tener conmigo. Gracias por hacer fácil lo que yo veía imposible.

A mis compañeros del servicio de Radiodiagnóstico del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, y en especial a los integrantes del programa salud 5-10, por haber compartido conmigo infinidad de horas dentro y fuera del hospital. Gracias por haberme enseñado a ser una buena profesional. Gracias por vuestra amistad.

A la Facultad de Ciencias del Deporte de la Universidad de Murcia, al Ayuntamiento y al Hospital de Molina de Segura, y al Servicio de Endocrinología del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, por el apoyo, la increíble predisposición y el buen clima de trabajo y compañerismo que reinó durante la realización del estudio.

A la Fundación para el Fomento y la Investigación Sanitaria de la Región de Murcia (FFIS), y en particular a Guadalupe Ruiz Merino por su apoyo en el procesamiento estadístico y por la gran paciencia que ha demostrado tener.

A mi familia, pilar básico de mi vida. A mis padres, ejemplos de esfuerzo y sacrificio, por haberme dado todo sin pedir nada a cambio, y en especial a mi padre, muchas gracias por los ánimos, la ayuda y la experiencia prestada; sin ti esta tesis no hubiera visto nunca la luz. A mis hermanos, por haberme cuidado y haber sido siempre un ejemplo para mí. A Javier, mi compañero de viaje, por apoyarme en todo y hacerme feliz cada día, y por último, a mis sobrinos: Alejandro, Hugo y Eva, por poner siempre una sonrisa en nuestro rostro y dar luz a nuestras vidas.

Y como no, gracias a Simba, por haber compartido muchas horas de estudio conmigo, allá cuando comenzaba mi camino en el mundo de la medicina.

A todos, infinitas gracias.

ÍNDICE DE CONTENIDOS



ÍNDICE DE CONTENIDOS

PRIMERA PARTE

FUNDAMENTO TEÓRICO

Capítulo I. OBESIDAD INFANTO JUVENIL	25
1.1. Definición y clasificación	27
1.2. Epidemiología e importancia actual	28
1.3. Etiopatogenia de la obesidad	30
1.4. Métodos de determinación de la composición corporal	31
1.4.1. Índice de Masa corporal (IMC)	31
1.4.2. Perímetro cintura (PC)	32
1.4.3. Valoración de pliegues cutáneos	33
1.5. Factores de riesgo	33
1.5.1. Sociodemográficos	33
1.5.2. Antecedentes en la infancia	34
1.5.3. Estilos de vida	34
1.6. Comorbilidades asociadas a la obesidad	35
1.7. Estrategias de prevención	36
1.8. Tratamiento	40
1.8.1. Dieta	40
1.8.2. Actividad física	41
1.8.3. Terapia conductual	42
1.8.4. Otros tratamientos: farmacológico y quirúrgico	42
Capítulo II. ENFERMEDAD GRASA NO ALCOHÓLICA DEL HÍGADO	45
2.1. Anatomía hepática	47

2.2. Concepto	49
2.3. Epidemiología y situación actual	49
2.4. Etiología y Factores de riesgo	51
2.5. Mecanismo patogénico	52
2.6. Patrones histológicos	54
2.7. Pronóstico	57
2.8. Tratamiento	57
Capítulo III. MÉTODOS DE VALORACIÓN DE LA ENFERMEDAD GRASA HEPÁTICA	59
3.1. Métodos invasivos: biopsia hepática	61
3.2. Métodos no invasivos	64
3.2.1. Exploración Clínica	64
3.2.2. Características antropométricas	64
3.2.3. Pruebas bioquímicas básicas	64
- Alanino aminotransferasa (ALT) ó transaminasa glutámico-pirúvica (GPT) y aspartato aminotransferasa (AST) o glutámico-oxalacética (GOT).	65
- Gamma-glutamyltranspeptidasa (GGT)	66
- Lípidos (Triglicéridos y Colesterol)	67
- Insulina.	67
- Glucosa	68
3.2.4. Marcadores séricos e índices bioquímicos	69
3.2.4.1. Marcadores séricos de inflamación y fibrosis hepática	69
3.2.4.2. Algoritmos matemáticos con variables clínicas y analíticas	70
3.2.5. Técnicas de imagen	71
3.2.5.1. Ultrasonidos (ecografía).	71
3.2.5.2. Tomografía computerizada.	75
3.2.5.3. Resonancia magnética nuclear.	76

- Técnicas convencionales	76
- Técnicas avanzadas: elastografía y espectroscopia por resonancia.	78
3.2.5.4. Elastografía por ultrasonidos.	83
Capítulo IV. ACTIVIDAD FÍSICA INFANTOJUVENIL	91
4.1. Importancia de la actividad física para la salud	93
4.2. Recomendaciones según la OMS para niños y jóvenes entre 5 y 17 años	93
4.3. Efectos de la actividad física en los niños y jóvenes	96

SEGUNDA PARTE

ESTUDIO EMPÍRICO

Capítulo V. DISEÑO METODOLÓGICO DE INVESTIGACIÓN (MATERIAL Y MÉTODOS)	99
5.1. Justificación de la investigación	101
5.2. Definición del problema de investigación	102
5.3. Hipótesis y Objetivos	102
5.3.1. Diseño del Programa SALUD 5-10 y organización	104
5.3.2. Diseño del trabajo de investigación y participantes del estudio	104
5.4. Tamaño muestral	107
5.5. Consideraciones éticas	110
5.6. Procedimiento. Descripción del programa de intervención	110
5.6.1. Plan actitudinal y de adherencia	111
5.6.2. Evaluación y seguimiento	112
5.7. Variables dependientes evaluadas pre y post intervención	112
5.7.1. Antropometría y composición corporal	112
5.7.2. Condición física	113
5.7.3. Análisis bioquímico	114

5.7.4. Tensión arterial	114
5.7.5. Evaluación ecográfica de la ecogenicidad hepática y la elastografía hepática (ARFI)	114
5.8. Análisis estadístico	117
Capítulo VI. RESULTADOS.	119
6.1 Características antropométricas y clínicas pre y post-intervención.	121
6.2 ARFI pre-postintervención.	123
6.3. ARFI y EHGNA pre-postintervención.	126
Capítulo VII. DISCUSIÓN	129
Capítulo VIII. CONCLUSIONES	145
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	149
ANEXOS	177

ABREVIATURAS

- AECOSAN: Agencia Española de consumo, seguridad alimentaria y nutrición.
- AESAN: Agencia Española de seguridad alimentaria y nutrición.
- AEPED: Asociación Española de Pediatría.
- AGL: Ácidos grasos libres.
- ALADINO: Estudio de vigilancia del crecimiento, alimentación, actividad física, desarrollo infantil y obesidad.
- ARFI: Impulsode fuerza de radiación acústica.
- AST-GOT: Aspartato aminotransferasa, glutámico-oxalacética.
- ATL-GPT: Alanino aminotransferasa, transaminasa glutámico-pirúvica.
- CT: Colesterol total.
- DM-II: Diabetes mellitus tipo II.
- DXA: Absorciometría con rayos X de doble energía.
- ECV: Enfermedades cardiovasculares.
- EFSUMB: Federación Europea de sociedades de ecografía en medicina y biología.
- EHNA: Esteatohepatitis no alcohólica.
- Elasto-RM: Elastografía por resonancia magnética.
- ENT: Enfermedades no transmisibles.
- ERM: Espectroscopia por resonancia magnética.
- ESPGHAN: Sociedad Europea de gastroenterología pediátrica, hepatología y nutrición.
- ET: Elastografía de transición.
- FDA: Agencia de administración de fármacos y alimentos.
- FEN: Fundación Española de nutrición.
- FIAB: Federación Española de Industrias de Alimentación y Bebidas.
- FRCV: Factores de riesgo cardiovascular.
- CG: Grupo control.
- GGT: Gamma glutamil transpeptidasa.
- GI: Grupo intervención.
- HDLc: High density lipoprotein, lipoproteína de alta densidad.

- HNE: 4-hidroxinonenal.
- HTA: Hipertensión arterial.
- IL-6: Interleucina 6.
- IL-8: Interleucina 8.
- IMC: Índice de masa corporal.
- IS: Intensidad de señal.
- LDLc: Low density lipoprotein, lipoproteína de baja densidad.
- LHD: Lóbulo hepático derecho.
- LHI: Lóbulo hepático izquierdo.
- LSH: Lipasa sensible a hormonas.
- MDA: Malondialdehído.
- OMS: Organización mundial de la salud.
- PAOS: Código de autorregulación de la publicidad de alimentos y bebidas dirigidas a menores.
- PC: Perímetro de cintura.
- PCR: Proteína C reactiva.
- PERSEO: Programa Piloto Escolar de Referencia para la Salud y el Ejercicio contra la Obesidad.
- PPM: Partes por millón.
- PTX3: Pentraxina plasmática 3.
- RDI: Región de interés.
- RI: Resistencia insulínica.
- RLO: Radicales libres de oxígeno.
- RMN: Resonancia magnética nuclear.
- SM: Síndrome metabólico.
- TC: Tomografía computerizada.
- TG: Triglicéridos.
- TGF- β 1: Factor de crecimiento beta-1.
- TNF- α : Factor de necrosis tumoral alfa.
- US: Ultrasonidos.
- Vc: Velocidad de onda de corte.
- VHC: Virus de la hepatitis C.

Primera Parte

**FUNDAMENTO TEÓRICO
O PLANTEAMIENTO
GENERAL**



CAPÍTULO I.

OBESIDAD INFANTO JUVENIL



Capítulo I. OBESIDAD INFANTO-JUVENIL

1.1. Definición y clasificación

La obesidad es una enfermedad nutricional multifactorial que se define por un exceso de grasa corporal. Tiene su origen en una interacción de dos factores principalmente: genético y ambiental, siendo el componente ambiental el más trascendente, que se establece por un desequilibrio entre la ingesta y el gasto energético. La obesidad se traduce en un acumulo excesivo de tejido adiposo y se manifiesta por un exceso de peso y volumen corporal (Serra, et al. 2003; Ballabriga, et al. 2001).

Atendiendo a la clasificación de la obesidad, existen diversos métodos en la literatura; En base a la distribución de la misma, se reconocen tres fenotipos:

- Obesidad central, androide (por su mayor frecuencia en hombres) o tipo manzana, con acumulación grasa fundamentalmente a nivel abdominal.
- Obesidad periférica, tipo pera o ginoide (por su mayor frecuencia en mujeres), con acumulación grasa de predominio en región femoro-glútea.
- Obesidad generalizada, donde la distribución grasa no se localiza en ninguna zona corporal en especial, dándose esta con mayor frecuencia en individuos prepúberes (Skelton y Rudolph, 2009).

La obesidad central o androide es más patogénica, relacionándose con riesgo incrementado de diabetes, hipertensión, dislipemia y eventos isquémicos cardiacos (Klein, Wadden, Harvey y Sugerman, 2002).

La obesidad periférica se relaciona sobre todo con problemas circulatorios venosos y con litiasis biliar (Bueno, 2006).

Por otro lado, desde un punto de vista etiopatogénico se admite la existencia de dos grandes grupos, el primero de ellos es la obesidad simple, nutricional o exógena, que padecen alrededor el 95% de los niños obesos, donde el gasto energético y la ingesta están alterados; El 5% restante padecerá una etiología endocrina, secundaria o

endógena como causante de dicha obesidad. Las causas más habituales son las enfermedades endocrinológicas, neurológicas, síndromes genéticos así como las secundarias a la ingesta de fármacos de forma crónica (Bueno, 2004).

1.2. Epidemiología e importancia actual

En los últimos años, la obesidad ha dejado de ser un problema exclusivamente estético y ha traspasado la barrera de la salud y la sanidad, al convertirse en una auténtica epidemia a escala mundial. Su proliferación en la sociedad ha llegado a tal punto que los especialistas han pasado a denominarla “globesidad”, término acuñado en un Simposio Científico organizado por el Centro de Investigación Biomédica en Red-Fisiopatología de la Obesidad y la Nutrición (CIBERObn).

Según refiere la Organización Mundial de la Salud (OMS) en su nota descriptiva número 311 de Enero de 2015, la prevalencia mundial de la obesidad se ha multiplicado por más de dos entre 1980 y 2014. En 2014, más de 1900 millones de adultos de 18 o más años tenían sobrepeso, de los cuales, más de 600 millones eran obesos. En 2013, más de 42 millones de niños menores de cinco años tenían sobrepeso (OMS, 2016).

En los Estados Unidos, la prevalencia de la obesidad en niños y adolescentes entre 6 y 19 años de edad se ha triplicado desde 1980 a 2000 (Odgen, Carroll y Flegal, 2003).

La situación de España no es distinta al resto del mundo, tal y como lo demuestran estudios sobre prevalencia de sobrepeso y obesidad que se han realizado en nuestro territorio. Entre los más referenciados en la literatura destacan dos: el estudio Enkid y el estudio ALADINO, ambos con utilización del peso y la talla.

El estudio Enkid, realizado entre los años 1998 y 2000, es un estudio transversal sobre una muestra de 423 niños con edades comprendidas entre los 2 y los 24 años, seleccionada en base al censo oficial. Dicho estudio presenta como resultado una prevalencia de obesidad en este grupo de edad del 13,9 % y de sobrepeso del 12,4%. En conjunto, sobrepeso y obesidad suponen el 26,3 %. Por zonas geográficas, las tasas de

obesidad más elevadas se vieron en la comunidad de Canarias y en la región sur de España, tanto en los chicos como en las chicas y en todos los grupos de edad (Serra, et al. 2003).

El estudio ALADINO (estudio de vigilancia del crecimiento, alimentación, actividad física, desarrollo infantil y obesidad) realizado entre los años 2010 y 2011, incluyó niños entre 6 y 9,9 años de edad, con una muestra total de 7923 alumnos, arrojando una prevalencia de sobrepeso de un 26,1% y de obesidad de un 19,1%, lo que significa que el 45,2% de la muestra presentaba exceso peso.

Al año siguiente, se publicó una nueva edición del estudio ALADINO, con una muestra de 3426 niños de 7 y 8 años, que arrojaba datos similares a los de años anteriores, con una prevalencia de sobrepeso del 24,6% y de obesidad del 18,4%, utilizando estándares de crecimiento de la Organización Mundial de la Salud.

Por tanto, la obesidad es un problema médico y de salud pública muy relevante, considerándose actualmente como uno de los problemas de salud pública más importante del siglo XXI. En numerosos estudios se ha documentado una fuerte relación entre obesidad (en la infancia y adolescencia) y enfermedad cardiovascular futura (Martín-Gómez, et al. 2010; Krebs y Jacobson, 2003; Hu, 2008).

Dado que las enfermedades cardiovasculares son una de las primeras causas de mortalidad y hospitalización en España así como una fuente importante de gasto sanitario, la actuación temprana sobre factores de riesgo modificables presentes en algunas ocasiones desde la infancia está en el punto de mira actualmente. Es importante la evaluación e intervención precoz de la obesidad infantil ya que es el mejor momento de la vida para intentar evitar la progresión de la enfermedad así como el desarrollo temprano de enfermedades cardiovasculares asociadas, que se pondrán de manifiesto en la etapa adulta.

1.3. Etiopatogenia de la obesidad

La obesidad es un trastorno multifactorial en cuya etiopatogenia están implicados factores genéticos, metabólicos, psicosociales y ambientales.

Hoy en día está plenamente aceptado el papel de los genes en la obesidad. Se ha identificado la participación de 600 genes, marcadores y regiones cromosómicas asociados o ligados a fenotipos de obesidad, como por ejemplo la deficiencia congénita de leptina o de su receptor (Rankinen, et al. 2006).

La obesidad también puede estar causada por enfermedades monogénicas, lo que es mucho más infrecuente (en torno al 5 %) y cursa con clínica grave y muy precoz, como pueden ser el síndrome de Prader-Willi o en síndrome de Lawrence-Moon-Bield. Asimismo, la obesidad también puede ser secundaria a fármacos (corticoesteroides, antidepresivos, anticonvulsivantes, antihistamínicos...) o a otras endocrinopatías (Síndrome de Cushing, hipotiroidismo, acromegalia, feocromocitoma...) (Acere, 2008).

También se ha postulado que la microbiota intestinal que coloniza el intestino humano está relacionada con el desarrollo de la obesidad. Se sabe que dicha microbiota desarrolla tareas bioquímicas esenciales tales como la obtención de energía a través de la dieta, síntesis de vitaminas y otros compuestos absorbibles. Desequilibrios en la composición de la microbiota intestinal se han asociado con el desarrollo de resistencia insulínica y aumento del peso corporal (Cani et al. 2008).

Sin embargo, dado el crecimiento exponencial que ha ocurrido durante los últimos años, los que parecen tener más peso son los factores ambientales. Se sabe que los hábitos nutricionales y el estilo de vida contribuyen al desarrollo de obesidad. Por una parte, la ingesta de nutrientes con alto contenido en grasa llega a crear un hiperinsulinismo crónico, que aumenta el apetito y crea una sobreingesta con almacenamiento en el tejido adiposo; por otro lado, el sedentarismo conlleva una disminución del gasto energético favoreciendo la obesidad. Asimismo, los cambios demográficos y culturales, como el incremento de familias monoparentales o la reducción del número de

hermanos influyen en el comportamiento alimentario y de actividad física en la población infantil (Serra, et al. 2003).

1.4. Métodos de determinación de la composición corporal

Los métodos de uso más habitual en la práctica clínica son las medidas antropométricas: el índice de masa corporal (IMC), el perímetro de la cintura (PC) así como la medición de pliegues cutáneos (en especial el tricipital) (Valtueña, Arijá y Salas, 1996).

Otras técnicas que valoran la masa grasa y los componentes muscular, visceral y esquelético del organismo son: la absorciometría con rayos X de doble energía (DXA), la bioimpedancia eléctrica, la tomografía computarizada (TC) y la resonancia magnética nuclear (RMN). Estos métodos precisan una mayor cualificación técnica y son del alto coste, por tanto su uso no es generalizado en la evaluación de la obesidad.

Entre las condiciones que debe reunir el método ideal de determinación de la composición corporal en niños destacan las siguientes: debe ser aplicable en niños sanos y enfermos de todas las edades, debe tener alta exactitud, precisión y reproducibilidad, una baja variabilidad intra e interobservador, baja dificultad técnica, un coste razonable así como el menor grado de invasividad posible.

1.4.1. Índice de Masa corporal (IMC)

Es un índice que no diferencia entre masa grasa y magra. Aún así, su uso es aceptado internacionalmente. Se calcula como peso (Kg) / talla (m^2). En la población adulta están bien establecidos los puntos de corte del IMC que definen el sobrepeso y la obesidad, estableciéndose los resultados de IMC superiores a 25kg/m² para sobrepeso y de 30 kg/m² para definir obesidad (A national clinical guideline, 2010).

Sin embargo, la valoración de la obesidad en niños y adolescentes es más difícil, debido a que éstos se encuentran en una situación de permanente cambio. Por esta razón no

se debe utilizar un valor absoluto para expresar los límites de la normalidad o el grado de obesidad si no que estos deben relacionarse con los valores de referencia para su edad, sexo y talla (Cole y Rolland, 2002). En los niños menores de dos años no es correcto usar el IMC sino que se deben utilizar tablas de peso referido a la talla (Krebs et al. 2007). Por tanto, el IMC relacionado con la edad y el sexo es un indicador aceptado para la estimación de la obesidad en niños de 2 a 18 años, tanto para estudios epidemiológicos como para el cribado clínico (Scottish Intercollegiate Guidelines Network –SIGN-. 2010). El criterio que goza de mayor aceptación y el que seguiremos en la presente tesis es el propuesto por la OMS en el año 2007, mediante la elaboración de datos de referencia sobre el crecimiento en edades comprendidas entre los 5 y los 19 años, basados en datos del Centro Nacional de Estadísticas Sanitarias. Aquí se define sobrepeso como $>+1SD$ o $P85-97$ (equivalente al IMC 25 kg/m² a los 19 años) y obesidad como $>+2SD$ o $P>97$ (equivalente al IMC 30 kg/m² a los 19 años) (De Onis, 2007). Así, mediante las tablas y gráficos basadas en percentiles y puntaje z, podemos saber cuántas desviaciones estándar del promedio está un determinado valor (Anexo 1).

1.4.2. Perímetro cintura (PC)

El perímetro de cintura (PC) ha ido ganando importancia en los últimos años como indicador de obesidad en niños y adultos. Numerosas investigaciones sostienen que el mayor acúmulo de tejido adiposo visceral se asocia a mayores riesgos para la salud y los trastornos metabólicos en niños y adultos (Katzmarzyk, et al. 2004; Gower, Nagy y Goran, 1999).

El PC es mucho más eficiente que el IMC en la predicción de resistencia a la insulina, la presión arterial, los niveles séricos de colesterol y los niveles de triglicéridos, por lo tanto es un indicador fácil de realizar que proporciona una información muy útil sobre el riesgo cardiovascular y metabólico (Lee, et al. 2006; Maffei, et al. 2001; Savva, Tornaritis y Savva. 2000).

La medida estandarizada debe de ser tomada con una cinta métrica flexible en el punto medio entre la última costilla y la cresta ilíaca superior. Aunque actualmente no existe

un punto de corte estandarizado de PC a partir del cual se asuma un riesgo elevado, se van publicando percentiles en algunas poblaciones. (Eisenmann, 2005; Fredriks, et al. 2005; McCarthy, Jarrett y Crawley. 2001). De forma general se considera que se tiene un riesgo elevado cuando el perímetro de cintura está en el percentil 90-95 de la población para la edad y sexo.

1.4.3. Valoración de pliegues cutáneos

Es un método más práctico y útil en clínica para valorar la magnitud de los depósitos de grasa. Se determina mediante compás de espesor. Lo ideal es realizar mediciones de los pliegues bicipital (en la cara anterior del brazo, en el punto medio entre el acromion y el olécranon); tricipital (en la parte posterior del brazo, el punto medio entre el acromion y el olécranon); subescapular (en el vértice escapular inferior, en dirección oblicua) y suprailíaco (por encima de la cresta iliaca, perpendicularmente entre axila y cadera). Tiene limitaciones obvias que incluyen la variabilidad interobservador, variaciones en la compresión del pliegue, cambios en la densidad corporal con la edad, y la incertidumbre de una adecuada relación entre grasa subcutánea y grasa interna (Fuentes, 2007).

1.5. Factores de riesgo

Existen numerosos factores de riesgo asociados al desarrollo de la obesidad en la etapa infanto-juvenil, entre los que destacan:

1.5.1. Sociodemográficos

El IMC de los padres y de los hijos a partir de 3 años se correlaciona positivamente con el riesgo de padecer obesidad en los hijos. Siendo el riesgo mayor en hijos varones con ambos padres obesos. Probablemente en estos casos participan un doble origen: genético y ambiental (Haemer, et al. 2009).

El nivel socioeconómico elevado es un factor de riesgo de obesidad en los países pobres, sin embargo en los países desarrollados en nivel socioeconómico bajo es generalmente el factor de riesgo de obesidad (Kristensen, et al. 2006).

Según los países, habitar en un medio rural o urbano puede ser un factor de riesgo o de protección. En caso de habitar en un país pobre el medio rural parece un factor de protección, ocurriendo lo contrario en países desarrollados, que se identifica como un factor de riesgo.

1.5.2. Antecedentes en la infancia

El rebote adiposo precoz, antes de los 5-6 años, se ha relacionado con mayor predisposición y persistencia de obesidad infantil. También es un factor de riesgo el incremento a partir de los 8 años de más de 2 unidades de IMC al año.

Tener un peso mayor de 4kg al nacimiento se ha asociado a padecer obesidad infantil y en la etapa adulta, siempre y cuando se asocie a diabetes gestacional (Boney, et al. 2005).

Por otro lado, como factor protector, se ha objetivado que la lactancia materna mejora los perfiles lipídicos, cifras tensionales y desarrollo neuroconductual de los niños lactantes (Wu y Chen, 2009). Esto parece estar en relación a la presencia en la leche materna de hormonas como la leptina, adiponectina, factor de crecimiento tipo insulina-I (IGF-1), grelina, obestatina y resistina.

1.5.3. Estilos de vida

La escasa actividad física y el sedentarismo, indirectamente estimado por el número de horas consumidas en actividades sedentarias (televisión, ordenador, videojuegos) están significativamente asociadas a la obesidad (Jain, 2004).

La duración del sueño también se ha visto que influye en el desarrollo de obesidad, como lo demuestra el estudio de Serra, et al (2001) donde se objetivó que la prevalencia de obesidad fué inferior en el grupo que dormía una media 10 horas en relación con los que dormían menos de 7 horas.

La alimentación es un factor de riesgo muy importante en relación con la obesidad. Se ha descrito como factor de riesgo un consumo elevado de proteínas animales en los primeros años de vida y una dieta rica en ácidos grasos saturados trans y poliinsaturados (Cañete et al, 2007). Asimismo, también es un factor de riesgo la preferencia de comida rápida, de alta densidad energética y bebidas azucaradas, con pobre consumo de frutas, verduras y hortalizas.

1.6. Comorbilidades asociadas a la obesidad

Padecer obesidad después de los 3 años de edad se asocia a largo plazo con un mayor riesgo de obesidad en la edad adulta, y por lo tanto, con un aumento de la mortalidad y morbilidad, con persistencia de trastornos metabólicos asociados, aumento del riesgo cardiovascular y algunos tipos de cáncer (OMS, 2000).

Se ha documentado, que la obesidad infantil se asocia a un riesgo aumentado de enfermedad cardiovascular, con hiperinsulinemia y menor tolerancia a la glucosa, alteraciones en el perfil lipídico en sangre e incluso hipertensión arterial. Los cambios metabólicos observados en niños y adolescentes obesos se conocen como “síndrome premetabólico” y pueden estar relacionados con trastornos endocrinos que se observan en la obesidad, como déficit de hormona del crecimiento o hiperleptinemia (Aranceta, et al. 2005; Freedman, et al. 1999).

Como complicaciones a nivel hepático destacan el desarrollo de esteatosis simple y esteatohepatitis no alcohólica (EHNA). Otro problema gastrointestinal es la mayor incidencia de litiasis biliar, particularmente frecuente en chicas obesas, especialmente si han hecho régimen y han adelgazado de forma considerable y rápida. En su patogenia influyen el incremento de la saturación biliar de colesterol, deshidratación,

hipomotilidad de la vesícula biliar por dietas bajas en grasa y la acción estrogénica (Kaechele, et al. 2006).

También se han descrito problemas ortopédicos, que se acompañan de alteraciones de la movilidad física y por lo tanto mayor inactividad como por ejemplo la epifisiolisis de la cabeza del fémur. Asimismo se describen trastornos de la respuesta inmune con el consiguiente aumento de la susceptibilidad a infecciones, alteraciones cutáneas (que dificultan la normal cicatrización de las heridas), problemas respiratorios nocturnos e incluso apnea del sueño (Neiser, et al. 2003).

Por último, pero no por ello menos importantes, cabe destacar las consecuencias psicosociales relacionadas con la presencia de obesidad, con baja autoestima, aislamiento social, discriminación así como patrones anormales de conducta (Lobstein y Frelut, 2003).

1.7. Estrategias de prevención

En el año 2000, la OMS puso en evidencia la problemática emergente sobre la obesidad a nivel mundial, calificándola como la “epidemia del siglo XXI” (WHO, 2000). No fue hasta el año 2004, cuando la OMS publicó la primera “Estrategia mundial sobre Régimen Alimentario, Actividad Física y Salud”, con 4 objetivos fundamentales (WHO, 2004, p. 4).

1. Reducir los factores de riesgo de enfermedades no transmisibles asociados a un régimen alimentario poco sano y a la falta de actividad física mediante una acción de salud pública esencial y medidas de promoción de la salud y prevención de la morbilidad.
2. Promover la conciencia y el conocimiento generales acerca de la influencia del régimen alimentario y de la actividad física en la salud, así como del potencial positivo de las intervenciones de prevención.

3. Fomentar el establecimiento, el fortalecimiento y la aplicación de políticas y planes de acción mundiales, regionales, nacionales y comunitarios encaminados a mejorar las dietas y aumentar la actividad física, que sean sostenibles, integrales y hagan participar activamente a todos los sectores, con inclusión de la sociedad civil, el sector privado y los medios de difusión.
4. Seguir de cerca los datos científicos y los principales efectos sobre el régimen alimentario y la actividad física, respaldar las investigaciones sobre una amplia variedad de esferas pertinentes y fortalecer los recursos humanos que se necesiten en este terreno para mejorar y mantener la salud.

Desde entonces, la prevención de la obesidad ha tenido un importante desarrollo en proyectos y documentos, tanto a nivel nacional, europeo como internacional.

Al año siguiente, Europa publicó el libro verde titulado “Fomentar una alimentación sana y la actividad física: una dimensión europea para la prevención del exceso de peso, la obesidad y las enfermedades crónicas”, siendo una iniciativa en forma de consulta destinada a obtener opiniones y fomentar el debate sobre las medidas más eficaces para prevenir la obesidad y fomentar la alimentación sana y la práctica de actividad física (CEE, 2005).

Posteriormente, basándose en el libro verde, la comisión Europea publicó el libro blanco: “Estrategia europea sobre problemas de salud relacionados con la alimentación, el sobrepeso y la obesidad”, documento que tenía por objeto establecer un planteamiento integrado de la Unión Europea para contribuir a reducir los problemas de salud relacionados con la mala alimentación, el sobrepeso y la obesidad, en especial en los niños (CEE, 2007).

A nivel Español, destaca la estrategia NAOS para la nutrición, actividad física y prevención de la obesidad. Dicha estrategia se puso en marcha en el año 2005, con el

objetivo de sensibilizar a la población del problema que la obesidad representa para la salud, y de impulsar todas las iniciativas que contribuyan a lograr que los ciudadanos y especialmente los niños y los jóvenes adopten hábitos de vida saludables, implicando a todos los componentes de la sociedad: Administraciones Públicas, expertos en el tema, empresas del sector privado, consumidores, y en definitiva a toda la población en general. Considera el ámbito escolar como prioritario, ya que es gran pilar básico sobre el que actuar de forma temprana.

En el año 2010, a través de la Fundación Española de la Nutrición (FEN) y Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición (AESAN) se publicó “el libro blanco de la nutrición en España”, que recogió por primera vez, y de manera integrada y pluridisciplinar, las debilidades, amenazas, fortalezas y oportunidades de la nutrición en España (Varela, 2013).

A raíz de todas las publicaciones anteriormente descritas, se han puesto en marcha multitud de programas. En nuestro país sirva como ejemplo el programa PERSEO (2006) (Programa Piloto Escolar de Referencia para la Salud y el Ejercicio contra la Obesidad), que consiste en un conjunto de intervenciones sencillas en los centros escolares que pretenden promover hábitos de vida saludables entre los alumnos, implicando también a las familias y actuando simultáneamente sobre el comedor y el entorno escolar para facilitar la elección de las opciones más sanas. El programa está dirigido al alumnado de educación primaria, de entre 6 y 10 años, de 67 centros escolares (unos de control y otros de intervención) de Andalucía, Canarias, Castilla y León, Extremadura, Galicia, Murcia, Ceuta y Melilla, alcanzando cerca de 14.000 alumnos. Intervienen profesores, asociaciones de padres, familias y profesionales sanitarios de atención primaria. Sus objetivos principales son promover la adquisición de hábitos alimentarios saludables, estimular la práctica de actividad física regular entre los escolares, detectar precozmente la obesidad y evitar que progrese, sensibilizar a la sociedad en general, y sobre todo al entorno escolar de la importancia que los educadores tienen en este campo, crear un entorno escolar y familiar que favorezca una alimentación equilibrada y la práctica frecuente de actividad física.

En el año 2011, la directora ejecutiva de la AESAN presentó los resultados de la evaluación del programa Perseo durante la V Convención NAOS, destacando los excelentes datos de participación y de apreciación por parte de familias y alumnado, así como el efecto positivo en los hábitos de actividad física y alimentación de los alumnos integrantes del estudio. Los resultados del Programa Piloto PERSEO demuestran que la intervención pública es eficaz en la prevención de la obesidad infantil y en la instauración de hábitos alimentarios y de actividad física saludable, siendo fundamental considerar la implementación a largo plazo (Programa Perseo, s.f.).

En el ámbito empresarial destaca el código PAOS (código de autorregulación de la publicidad de alimentos y bebidas dirigidas a menores), que existe desde el año 2005, con una posterior ampliación en el año 2012, dirigida por el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad y la AECOSAN (agencia Española de consumo, seguridad alimentaria y nutrición), junto con la Federación Española de Industrias de Alimentación y Bebidas (FIAB), la Asociación para la Autorregulación de la Comunicación Comercial (AUTOCONTROL), el sector de la distribución (ANGED, ASEDAS y ACES), la hostelería (FEHR) y la restauración (FEHRCAREM) como agentes estratégicos en la cadena de la alimentación. Dicho código se aplica como un elemento de correulación que permite reducir la presión de venta sobre población infantil y mejorar la calidad y contenido de todo tipo de anuncios de alimentos y bebidas dirigidos a menores. El Código PAOS establece un conjunto de reglas éticas que guían a las compañías adheridas en el desarrollo, ejecución y difusión de sus mensajes de publicidad de alimentos y bebidas dirigidos a menores para evitar una excesiva presión publicitaria sobre ellos. El Código PAOS de 2005 se reforzó en el 2009, mediante un acuerdo de colaboración con los operadores de televisión, con el objetivo de regular la publicidad de alimentos y bebidas dirigida a niños y jóvenes, con el fin de prevenir la obesidad y promover hábitos saludables (PAOS, 2012).

En el ámbito sanitario sobresale la necesidad de la detección precoz de la obesidad en cualquier tipo de consulta y en cualquier nivel asistencial, otorgando la máxima importancia a los profesionales de Atención Primaria.

1.8. Tratamiento

El tratamiento de la obesidad es tremendamente complejo (Moreno Aznar y Alonso Franch, 2010), debiendo ser multidisciplinar y prolongado en el tiempo por ser un proceso crónico. Los resultados obtenidos a largo plazo son desalentadores, ya que la mayoría de los niños vuelven a su percentil de peso previo a lo largo del tiempo. Para lograr la pérdida de masa grasa y peso corporal a lo largo del tiempo es necesario modificar la conducta alimenticia y la actividad física, no sólo en el niño, sino también de todos los miembros de la familia. Para alcanzar el éxito se debe contar con un entorno multidisciplinar, que requiere un equipo compuesto de pediatras, dietistas, especialistas en educación física, enfermeras y psicólogos, actuando sobre tres pilares básicos: dieta, actividad física y terapia conductual.

1.8.1. Dieta

En este grupo de edad, sólo en raras ocasiones se requieren grandes restricciones calóricas. Debe realizarse con toda la familia, eligiendo regímenes de comidas variadas, apetecibles y adaptadas tanto al niño como a su familia, en forma de una dieta equilibrada con 25-30% de grasa, 50-55% de hidratos de carbono y 15-20% de proteínas, repartiéndose entre 5-6 comidas al día y acompañado de abundante ingesta de agua. Debe suprimirse el exceso de ingesta de alimentos con alto contenido energético (bollería, galletas, caramelos, entre otros). Se evitarán las grasas y los azúcares refinados y se debe cocinar preferentemente al horno, cocido o a la plancha. Sería recomendable que el primer plato fuera ensalada y el postre una pieza de fruta fresca.

Tabla 1. Dieta equilibrada por raciones o equivalencias para niños y adolescentes

Grupo de alimentos	Número de raciones diarias			
	7-10 años	11 a 14 años		15 a 18 años
		Niñas	Niños	Niñas Niños
Leche y derivados	2	3	3	3 3
Carnes, pescados, huevos y legumbres	1	1,5	2	1,5 3
Farináceos	4	4	5	4 6
Verduras y ensaladas	1	2	2	2 2
Fruta	1	2	2	2 2
Grasas	5	5	5	5 5
Azúcares	2	3	3	3 3
Total energía (kcal)	2.000	2.200	2.500	2.200 3.000

Distribución de macronutrientes

Proteínas 15-20%

Grasas 30%

Hidratos de carbono 50-55%

Definición de equivalencias

- <i>Lácteos</i> 250 ml de leche 2 yogures 40 g de queso tipo bola 125 g de requesón	- <i>Verdura</i> 200 g de ensalada, verdura fresca o congelada
- <i>Carnes, pescados, huevos</i> 100 g de carne o pescado 2 huevos 60 g de jamón	- <i>Fruta</i> 150 g de cualquier fruta
- <i>Farináceos</i> 80 g de pan 60 g de legumbres 60 g de cereales para el desayuno 50 g de galletas María 60 g de arroz o pasta 200 g de patata	- <i>Azúcares</i> 10 g de azúcar 10 g de cacao en polvo instantáneo 15 g de mermelada o miel
	- <i>Grasas</i> 10 ml de aceite (oliva) 12 g de mantequilla o margarina 15 g de frutos secos

Nota. Fuente: Soriano, Guillén y Muñoz Calvo (2007, p. 359)**1.8.2. Actividad física**

El ejercicio aumenta el gasto energético, mejora la sensibilidad a la insulina, disminuye los niveles de triglicéridos (TG), aumenta la tasa de C-HDL (High density

lipoprotein) y de masa magra y disminuye el tejido adiposo, siendo una parte primordial en el tratamiento de la obesidad. Se debe realizar actividad aeróbica moderada al menos durante 30 minutos al día. Se limitarán las actividades sedentarias como ver la TV, internet, jugar a videojuegos..., a un máximo de 1-2 horas diarias (August, et al, 2008).

1.8.3. Terapia conductual

La terapia conductual es muy importante para lograr la adaptación del niño y su familia a los nuevos hábitos alimentarios. Los familiares deben seguir la misma alimentación que el niño y deben acompañarles en las actividades deportivas siempre que sea posible. Es muy importante que la familia reciba información sobre la obesidad, sus complicaciones a largo plazo y, sobre todo la forma de tratarla. Se deben utilizar estrategias de reforzamiento para compensar las posibles frustraciones debidas a algún tipo de alteración de los planes previstos.

1.8.4. Otros tratamientos: farmacológicos y quirúrgicos

Tras el fracaso de estos tres principios básicos, se puede recurrir a la terapia farmacológica y/o quirúrgica, con unas indicaciones muy precisas en la edad pediátrica.

Tratamiento farmacológico. La experiencia en la infancia con fármacos antiobesidad es muy limitada. No está demostrada su eficacia a largo plazo y ninguno de los fármacos utilizados hasta el momento está exento de efectos secundarios (Glazer, 2001).

La Agencia de Administración de Fármacos y Alimentos (FDA) no aprueba el uso de los mismos en niños ni adolescentes jóvenes, por lo que se reserva a pacientes adolescentes en los que el crecimiento se encuentre finalizado y siempre que la obesidad sea muy severa, asocie otras comorbilidades y haya sido refractaria a tratamientos habituales.

Cirugía bariátrica. A pesar de que existe alguna experiencia en la literatura, en el momento actual está contraindicada en pacientes por debajo de los 18 años. La cirugía bariátrica es una cirugía importante no está exenta de efectos secundarios, algunos de ellos muy importantes, por lo que se contempla sólo como última opción terapéutica,

en situaciones muy excepcionales y siempre cuando hayan fracasado las terapias convencionales y se haya completado el periodo de crecimiento y pubertad (Yanovski, 2001).

Capítulo II.

ENFERMEDAD GRASA NO ALCOHÓLICA DEL HÍGADO



Capítulo II. ENFERMEDAD DEL HÍGADO GRASO NO ALCOHÓLICO (EHGNA)

2.1. Anatomía hepática

El hígado es el órgano más voluminoso del organismo. Es de color rojo oscuro y presenta una consistencia firme, pero a la vez es friable y frágil. Su peso aproximado es de 1500 gr. en cadáver.

Ocupa el receso subfrénico derecho, que está limitado por el diafragma superior y lateralmente, el colon transverso y mesocolon transverso inferiormente y la región celíaca medialmente, en definitiva, el hígado ocupa el hipocondrio derecho, extendiéndose hacia el epigastrio e hipocondrio izquierdo. Presenta una superficie lisa y dos caras: una diafragmática y otra visceral (Figura 1). Está compuesto por 4 lóbulos: izquierdo, derecho, caudado y cuadrado. Se mantiene anclado gracias a estructuras de sostén tales como el ligamento coronario, los ligamentos triangulares, falciforme y el omento menor principalmente. Recibe su vascularización a través de la vena porta y la arteria hepática, y su drenaje hasta la vena cava a través de las venas suprahepáticas. Está inervado por el plexo celiaco, el nervio vago izquierdo y el nervio frénico derecho a través del plexo frénico. Está rodeado por la cápsula de Glisson y se halla prácticamente recubierto por peritoneo, excepto en el área desnuda diafragmática.

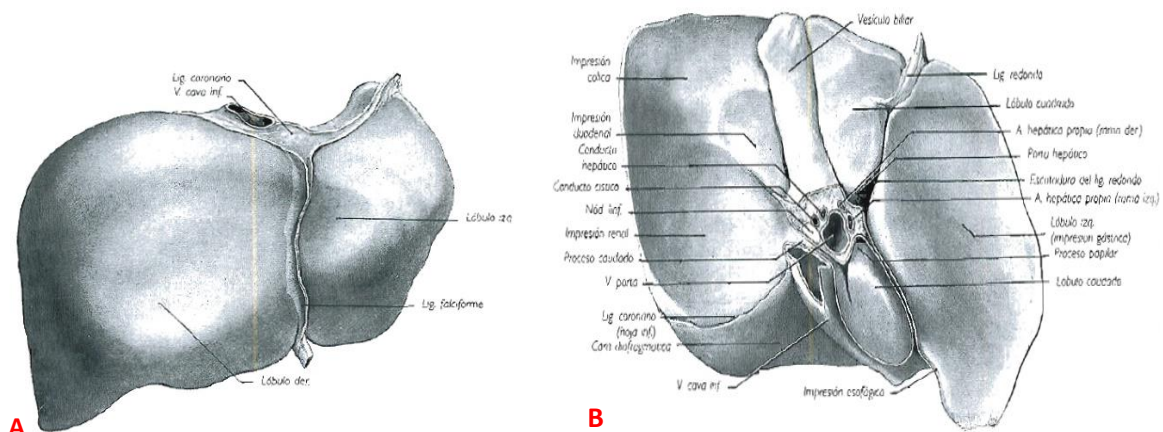


Figura 1. Cara diafragmática (A) y cara visceral (B) hepática.

Fuente: Rouvière y Delmas, (1999)

Es una víscera fundamental para el organismo que interviene en gran variedad de procesos, como son la formación de linfa, el almacenamiento y filtración de sangre, funciones metabólicas (de carbohidratos, lípidos y proteínas), funciones secretoras y excretoras (como por ejemplo la producción de bilis), catabolismo de sustancias hormonales, el almacenamiento de vitaminas y metales, así como funciones inmunológicas (Rouvière y Delmas, 1999).

En cuanto a la división anatómica del hígado, está ampliamente aceptada la separación conforme a la anatomía de Couinaud. Esta descripción se basa en segmentos portales; cada segmento tiene su aporte sanguíneo (arteria, venoso portal y venoso hepático), linfáticos y drenaje biliar propios, existiendo ocho segmentos. Las venas hepáticas derecha, media e izquierda dividen el hígado longitudinalmente en cuatro secciones.

Cada una de estas secciones se divide a su vez transversalmente por un plano imaginario que pasa a través de los pedículos portales principal derecho e izquierdo. Así, el segmento I es el lóbulo caudado, los segmentos II y III son los segmentos superior izquierdo y lateral inferior, el IV (dividido a su vez en IVa y IVb) es el segmento medial del lóbulo izquierdo. El lóbulo derecho consta de los segmentos V, VI, VII, VIII (Figura 2) (Rumack y Carol, 2006).

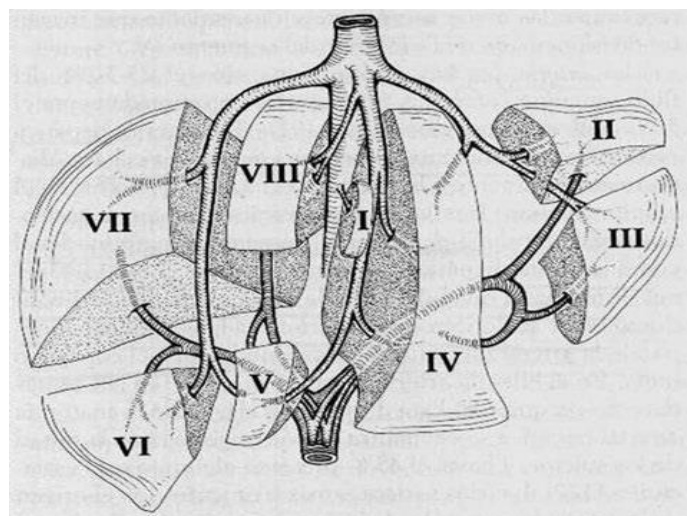


Figura 2. Diagrama de la anatomía segmentaria según la descripción de Couinaud

Fuente: Pinedo y Coronado, (2008)

2.2. Concepto

El término enfermedad del hígado graso no alcohólico (EHGNA) abarca un amplio espectro de diversas condiciones hepáticas. Requiere de dos premisas principalmente: que no coexistan causas secundarias de acumulación de grasa en el hígado, tales como consumo crónico de alcohol, uso de medicamentos esteatogénicos o enfermedades hereditarias y que se encuentre evidencia de esteatosis hepática, ya sea por imagen o mediante análisis histológicos. La esteatosis hepática comprende un amplio espectro que varía desde la acumulación de grasa en mas del 5 % de los hepatocitos (lo que corresponde con esteatosis hepática simple), esteatohepatitis (caracterizada por la presencia de esteatosis hepática e inflamación con o sin fibrosis), hasta el posterior desarrollo de cirrosis y carcinoma hepatocelular (Brunt, 2010).

2.3. Epidemiología y situación actual

Morán, et al. (1983) describieron por primera vez el fenómeno de esteatosis y esteatohepatitis (EHNA) en niños. Durante estas últimas décadas, la EHGNA ha alcanzado proporciones epidémicas, convirtiéndose en una de las causas más frecuentes de enfermedad crónica hepática en todo el mundo, creciendo de forma paralela a la epidemia de obesidad (Day, 2011). Actualmente, se sabe que la esteatosis hepática y la EHNA pueden estar presentes desde edades muy tempranas (Nobili, Marcellini, Devito, et al. 2006).

Al igual que con los adultos, si esta enfermedad progresa, puede desencadenar una cirrosis hepática. Este hecho no está ampliamente demostrado debido a las pocas publicaciones de seguimiento a largo plazo de niños con EHGNA realizadas. Una de ellas, es la publicada en el año 2009 por Feldstein, et al. Dichos autores realizaron un estudio de seguimiento a largo plazo (20 años) de un grupo de 66 pacientes con edades comprendidas entre 3.9 ± 13.9 años. En el inicio de este estudio, 2/3 de los niños eran obesos (percentil mayor del 97), 55 niños presentaban al menos 1 característica de síndrome metabólico y la mayoría presentaban niveles elevados de TG, C-LDL (Low density lipoprotein), niveles de transaminasas y GGT (Gamma glutamil transpeptidasa).

Durante los años de seguimiento de estos pacientes, se les recomendó llevar un estilo de vida sano, con realización de ejercicio físico así como modificaciones en la dieta. Al año siguiente de iniciar el seguimiento, el 49% de los niños perdieron al menos el 10% de su peso de inicio, de los cuales un 86% mejoró o normalizó los niveles de transaminasas. Sin embargo, al final del seguimiento, el 76% de los niños habían recuperado el peso, y en el 46% de ellos los niveles de transaminasas habían vuelto a los niveles basales. Asimismo, se observó que 4 pacientes desarrollaron diabetes tipo II, dos pacientes murieron y otros dos se sometieron a un trasplante hepático por cirrosis descompensada. Por lo tanto, se demostró que pacientes pediátricos afectados de esteatohepatitis pueden progresar a cirrosis y enfermedad hepática terminal, requiriendo trasplante de hígado, e incluso llegando a morir, teniendo en general una supervivencia menor en comparación con la población general para su misma edad y sexo.

Las últimas encuestas estiman que la prevalencia del hígado graso no alcohólico pediátrico en individuos obesos está en torno al 70 a 80 %, con una razón hombre-mujer de 2:1 (Alisi, et al. 2009a; Mencin y Lavine, 2011).

Basándose únicamente en la determinación de los niveles de transaminasas, se estima que HGNA afecta al 3-9% de la población pediátrica en general, lo que se incrementa al 10-25% en la población pediátrica con sobrepeso/obesidad, dependiendo de la edad y etnia (Strauss, 2000). Se piensa que, dado que los niveles de transaminasas no son unos indicadores precisos de la presencia de grasa en el hígado, la verdadera prevalencia puede ser significativamente mayor.

Como en los adultos, los niños afectados por hígado graso no alcohólico pueden presentar un aumento del perímetro de cintura (PC), hipertensión arterial (HTA) así como resistencia a la insulina (RI), que aumentan el riesgo de desarrollo de Diabetes Mellitus (DM) tipo 2, síndrome metabólico (SM) así como enfermedades cardiovasculares (ECV), que se pondrán de manifiesto en la etapa adulta (Alisi, et al. 2009b; Kelishadi, et al. 2009).

2.4. Etiología y Factores de riesgo

Pese a estar aún lejos de conocer todos los factores implicados en el desarrollo de hígado graso no alcohólico, se describe en la literatura que influyen factores genéticos y ambientales.

Dentro de los ambientales podemos encontrar el sedentarismo, la dieta hipercalórica y la adiposidad visceral, lo que generalmente conlleva a sobrepeso, obesidad, elevación del PC, niveles altos de transaminasas, DM tipo II, colesterol y TG elevados, así como RI (Alisi, et al. 2012).

El bajo peso al nacer combinado con una recuperación temprana está asociado con obesidad y es un factor de riesgo para EHGNA (Bojórquez-Ramos, 2014).

Además, otro posible elemento implicado es la microbiota intestinal, que actúa como facilitador de la permeabilidad intestinal y el paso de endotoxinas (Miele, et al. 2009).

No obstante, a pesar de la diversidad de factores que se describen, se sabe que la obesidad es el principal factor de riesgo para la EHGNA pediátrica (Alisi, et al.2012).

Dentro de los factores genéticos implicados, estudios recientes sostienen un fuerte componente familiar (Dongiovanni, et al. 2013). Ser de origen hispano también se ha descrito como factor de riesgo en algunos artículos, mientras que ser de raza negra parece ser un factor protector (Schwimmer, et al.2006).

Asimismo, se han demostrado la existencia de polimorfismos de nucleótido simple (sólo afectan a una base) en genes involucrados en el metabolismo de los lípidos, (tales como patatin-like fosfolipasa 3 y apolipoproteína C3), en el estrés oxidativo (superóxido dismutasa 2), en la señalización de la insulina (receptor de la insulina 1) y en la fibrogenesis (Krupple-like factor 6), estando todos asociados con alto riesgo de desarrollo y progresión en EHGNA (Dongiovanni, et al. 2013).

2.5. Mecanismo patogénico

A pesar de los avances de los últimos años, aún no es del todo conocido el complejo mecanismo patogénico que envuelve la EHGNA, donde el proceso básico se basa en la existencia de diversas alteraciones metabólicas que conducen a la acumulación de cantidades anormales de vacuolas grasas y otros elementos dentro del parénquima de las células hepáticas.

La teoría patogénica actualmente más aceptada es la del doble "impacto", basada en el modelo propuesto por Day y James en 1998. (Day y James, 1998). Basándose en esta teoría, Martín Domínguez, et al. (2013) resumen de manera sobresaliente dicho mecanismo (Figura 3).

En el "primer impacto", la reducción de la capacidad celular para responder a la acción de la insulina provoca una hiperinsulinemia compensatoria. En el tejido adiposo actúa sobre la lipasa sensible a hormonas (LSH) aumentando el riesgo de lipólisis con la consiguiente liberación de ácidos grasos libres (AGL) en el hígado. La absorción de glucosa disminuye a nivel muscular, mientras que en el hepatocito la hiperinsulinemia aumenta la gluconeogénesis, disminuye la síntesis de glucógeno y aumenta la captación de AGL, altera el transporte de TG, tales como VLDL e inhibe la beta-oxidación.

El "segundo impacto" es una consecuencia del estrés oxidativo en los hepatocitos, que se compensa inicialmente por los mecanismos antioxidantes celulares. Sin embargo, la sobrecarga hepática de AGL genera radicales libres de oxígeno (RLO) en la cadena mitocondrial que actúan sobre los ácidos grasos de las membranas de las células que causan la peroxidación lipídica. Los RLO inducen la síntesis de citoquinas proinflamatorias por las células de Kupffer hepáticas, tales como el factor alfa de necrosis tumoral (TNF - α), el factor de crecimiento beta -1 (TGF - β 1), Fas ligando y la interleucina-8 (IL - 8). Los productos finales de la peroxidación lipídica, el 4 - hidroxinonenal (HNE) y malondialdehído (MDA), también están implicados en la patogénesis del daño hepático debido a la toxicidad directa; pueden intervenir en la formación de los cuerpos de Mallory y aumentar la síntesis de colágeno por las células

estrelladas. Esta segunda fase podría explicar la evolución de la actividad necroinflamatoria, la fibrosis y la cirrosis hepática.

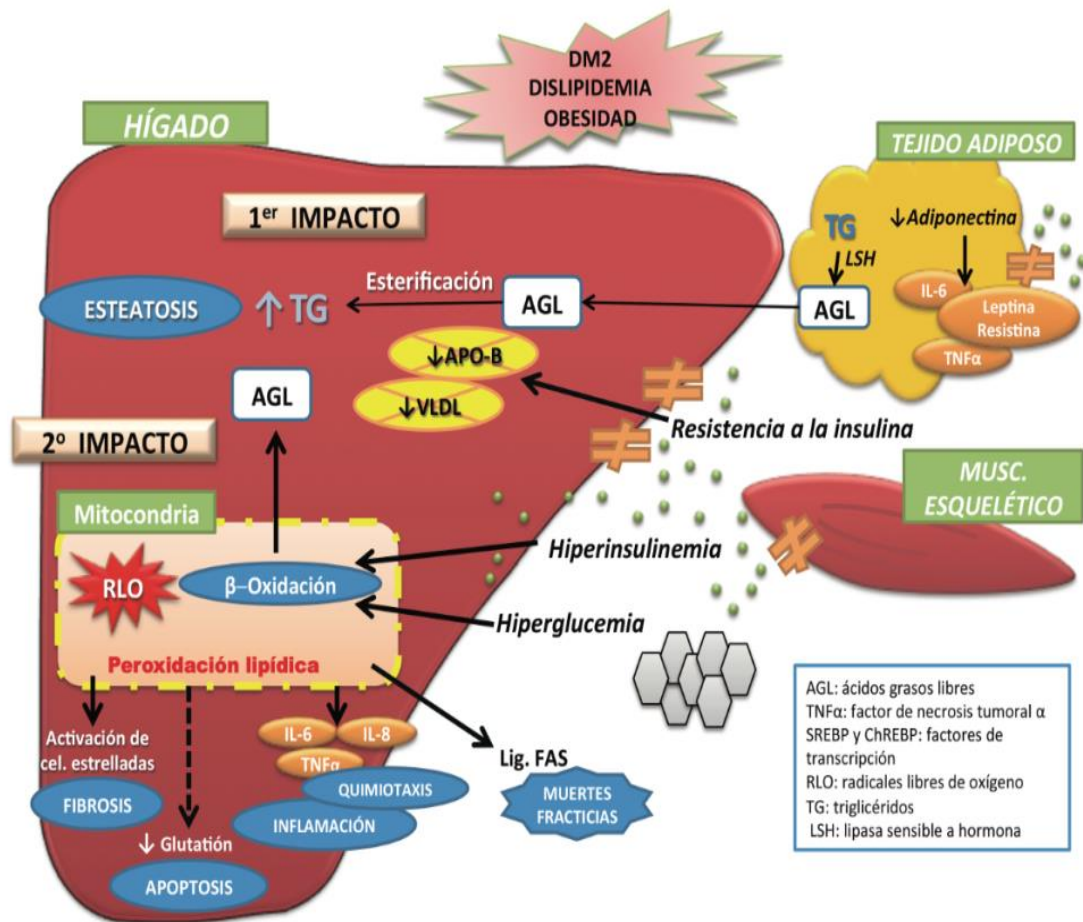


Figura 3. Etiopatogenia de la EHGNA.

Fuente: MartínDomínguez, González Casas, Mendoza Jiménez-Ridruejo, García Buey y Moreno-Otero, (2013).

Además, en los últimos años se ha sugerido un papel crucial del intestino en los mecanismos patogénicos de hígado graso no alcohólico, el llamado “eje hígado-visceral”. En adultos, se ha demostrado que la EHGNA se asocia con aumento de la permeabilidad y proliferación bacteriana intestinal, y que estos factores están asociados con la gravedad de la esteatosis hepática. En particular, en estos pacientes existe un proceso de interrupción de uniones estrechas, que podrían explicar la contribución de

los productos intestinales (como lipopolisacáridos) a la progresión de la enfermedad hepática (Miele, et al. 2009).

En resumen, el desarrollo de hígado graso simple a EHNA encierra múltiples causas como son la RI, los malos hábitos de vida, fenómenos de estrés oxidativo, etc. combinado con factores genéticos (Figura 4).

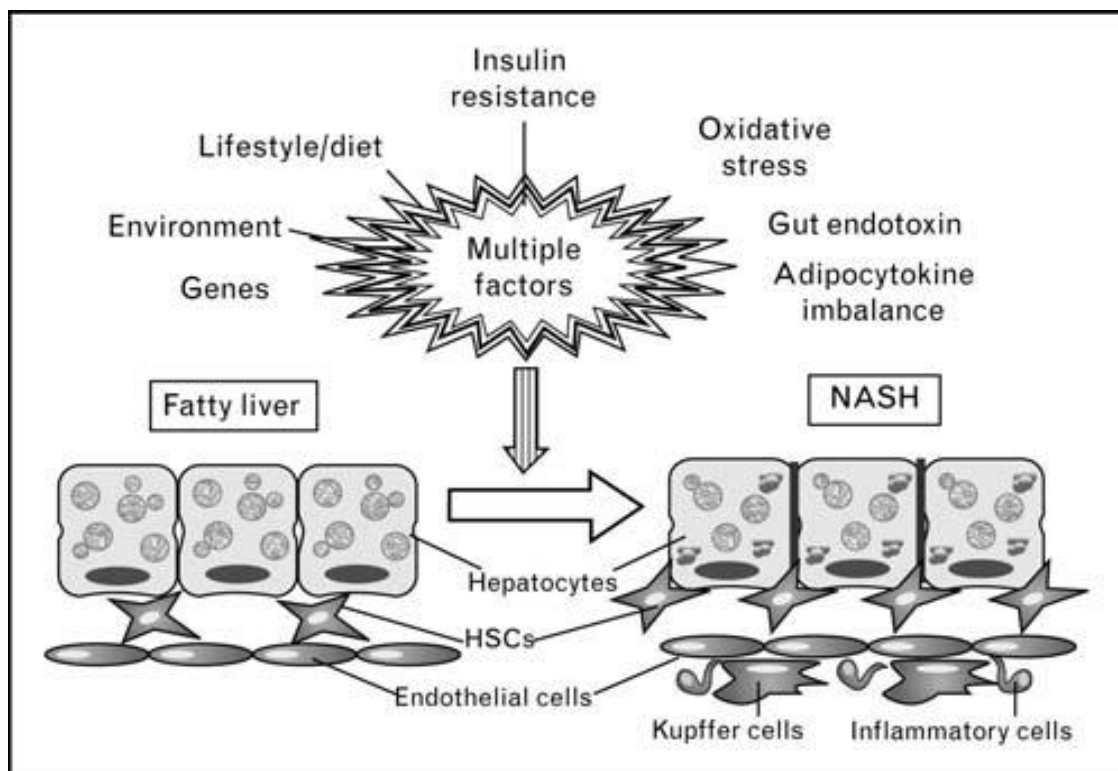


Figura 4. Patogénesis simplificada de esteatohepatitis no alcohólica. HSCs: Células estrelladas hepáticas.

Fuente: Alisi, et al. (2010)

2.6. Patrones histológicos

Los hallazgos histológicos clásicos que caracterizan la EHNA comprenden principalmente: esteatosis, balonización, inflamación y fibrosis (Figura 5) (Tiniakos, 2010). El criterio principal que define al hígado graso es la presencia de esteatosis,

mientras que para el diagnóstico de EHNA se requiere la asociación de esteatosis con balonización e inflamación.

La esteatosis es la acumulación de cantidades anormales de grasa en forma de triglicéridos dentro de las células hepáticas. La presencia de más del 5% de hepatocitos con esteatosis en una muestra de hígado es el criterio aceptado para diagnosticar histológicamente la enfermedad (Brunt y Tiniakos, 2010).

Existen dos formas de depósito graso, la primera de ellas es la forma macrovacuolar, donde los hepatocitos están llenos de gotas de grasa iguales o mayores que el tamaño del núcleo, que va desplazando al núcleo celular a la periferia (Della Corte, et al., 2012), y la segunda es la forma microvacuolar, donde grupos de hepatocitos contienen numerosas gotitas de lípidos en su citoplasma, permaneciendo el núcleo en el centro de la célula. Ambas formas de esteatosis pueden coexistir en un mismo órgano (patrón mixto). Cantidades menores del 5% de depósito graso en las células hepáticas son consideradas fisiológicas (Hübscher, 2006).

El siguiente escalón en la enfermedad corresponde a la EHNA, para cuyo diagnóstico debe estar presente la esteatosis, el daño hepatocitario (en forma de balonización y cuerpos apoptóticos) y la inflamación lobulillar. La balonización es definida como el agrandamiento de 1,5-2 veces el tamaño normal del hepatocito (Lackner, 2008).

En el caso de la inflamación lobulillar, ésta se representa por la presencia de un infiltrado inflamatorio, que consiste en la presencia de linfocitos, histiocitos y células de Kupffer, que frecuentemente forman microgranulomas (Alisi, et al. 2011). Si el daño continúa, la siguiente etapa es la identificación de fibrosis, que ocurre como respuesta a la inflamación, con depósito de fibras de colágeno y otras fibras de la matriz extracelular a lo largo de los sinusoides y alrededor de los hepatocitos, que de forma progresiva van remodelando la arquitectura del parénquima (Brunt y Tiniakos, 2010). Cuando la enfermedad está avanzada, se desarrollan puentes de fibrosis y finalmente cirrosis (Brunt y Tiniakos, 2009).

La EHGNA en niños muestra las mismas lesiones morfológicas que las observadas en adultos, aunque el patrón de distribución de las lesiones es a menudo diferente. En el año 2005, Schwimmer, et al propusieron una clasificación de esteatohepatitis en niños en dos subtipos. El tipo 1 que presentaban un patrón histológico similar al adulto, con esteatosis, balonización y/o fibrosis perisinusoidal y el tipo 2, más frecuente en niños, caracterizado por esteatosis, inflamación portal, y/o fibrosis en ausencia de balonización y fibrosis perisinusoidal (Schwimmer, 2005).

Otros autores sostienen la existencia de un patrón intermedio en más del 50% de los casos en este grupo de edad, por lo que esta clasificación no se usa en la práctica clínica (Carter-Kent, 2009).

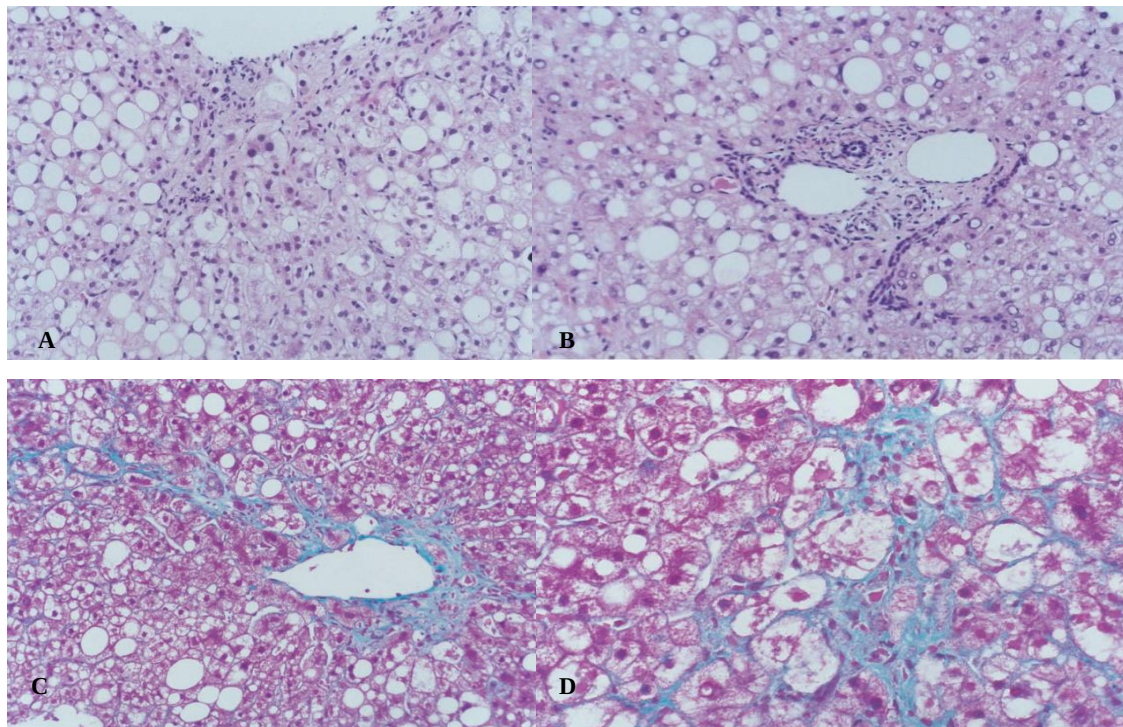


Figura 5: Imágenes histológicas de algunas alteraciones de la EHGNA. A: esteatosis predominantemente macrovesicular, hepatocitos balonizados, algunos de ellos con material intracitoplasmático (cuerpos de Mallory), así como leve infiltrado inflamatorio (Tinción hematoxilina-eosina, 20x). B: misma biopsia que imagen A centrada en el leve infiltrado inflamatorio (tinción hematoxilina-eosina, 20x). C: tractos colágenos perivenulares y fibrosis perisinusoidal (Tinción tricrómica de Masson, 20x). D: Fibrosis pericelular alrededor de hepatocitos balonizados perisinusoidal (Tinción tricrómica de Masson, 40x).

Fuente: Brunt, et al. (1999)

Finalmente, cabe destacar que si las injurias cesan, los dos primeros estadios (esteatosis simple y esteatohepatitis) son reversibles, de ahí la importancia de actuar sobre las causas conocidas de manera precoz.

2.7. Pronóstico

Aunque tradicionalmente se ha considerado que la EHNA era una entidad de pronóstico benigno, en los últimos años se ha puesto de manifiesto que esto no es así. Los pacientes adultos afectados de EHNA tienen una tasa de mortalidad significativamente mayor que los afectados de esteatosis simple, siendo las causas de muerte más frecuentes la enfermedad cardiovascular y la enfermedad hepática avanzada (Ekstedt, 2006).

En el caso de los pacientes pediátricos con fibrosis avanzada o cirrosis el pronóstico permanece aún poco conocido debido al limitado número de estudios que se han realizado a largo plazo en esta población (Alisi, 2010).

2.8. Tratamiento

Dado que la mayoría de los pacientes con hígado graso no alcohólico tienen sobrepeso u obesidad, la primera intervención terapéutica es la pérdida de peso gradual y sostenido a través de una dieta adecuada y un incremento en la actividad física.

A nivel de tratamiento farmacológico se han propuesto tres tipos de fármacos para el tratamiento de la EHNA pediátrica: metformina, antioxidantes (vitamina E) y ácido ursodesoxicólico. Desafortunadamente, ninguno de estos fármacos ha demostrado ser eficaz en la mejora de daño hepático en niños con EHNA (Della Corte, et al. 2014).

Los probióticos también se han propuesto como una opción de tratamiento para los pacientes con hígado graso no alcohólico y esteatohepatitis no alcohólica debido a su función de equilibrio en la flora intestinal, que puede actuar como una posible fuente

de daño oxidativo hepatotóxico como hemos explicado anteriormente. Un metanálisis reciente ha demostrado que los probióticos pueden reducir las lesiones de EHNA en hígado y pueden mejorar las pruebas de función hepática en adultos (Yan-Yan, et al. 2013). En la población infantil también existen estudios que señalan a los agentes probióticos como una terapia beneficiosa adicional (Vajro, 2011).

Aunque los resultados parecen ser alentadores, se necesitan más estudios que evalúen la implicación clínica del tratamiento con probióticos en el hígado graso y EHNA para poder implementarlos como tratamiento complementario de manera segura.

CAPÍTULO III.

MÉTODOS DE VALORACIÓN DE LA ENFERMEDAD GRASA HEPÁTICA



Capítulo III. MÉTODOS DE VALORACIÓN DE LA ENFERMEDAD GRASA HEPÁTICA

La importancia del diagnóstico temprano de pacientes con EHGNA radica en diferenciar los pacientes afectos de EHNA de los pacientes con esteatosis simple así como gradar la fibrosis, para poder actuar sobre los mecanismos causantes y así frenar el posible desarrollo a fases más avanzadas de la enfermedad. Se dividen principalmente en métodos invasivos y no invasivos.

3.1. Métodos invasivos: biopsia hepática

Clásicamente la biopsia hepática se considera el “Gold estándar” para el diagnóstico de EHGNA. En 2012, la sociedad Europea de gastroenterología pediátrica, hepatología y nutrición (ESPGHAN) publicó una guía para el diagnóstico de la EHGNA. Esta guía describe a la biopsia como “el imperfecto Gold-estándar” para el diagnóstico de la misma, siendo la única manera de distinguir entre esteatosis simple y EHNA, y de determinar la severidad del daño hepático y la presencia de fibrosis extendida (Vajro, et al. 2012).

En referencia a la EHGNA, se han descrito tres escalas específicas para la valoración histopatológica de las lesiones: las dos de mayor relevancia fueron publicadas por Brunt y Matteoni, ambas en el año 1999.

La escala de Brunt (60) valora la esteatosis, la actividad necroinflamatoria y la fibrosis, estableciendo las siguientes categorías (Brunt, et al. 1999):

Esteatosis

- Grado 0: No hay presencia de esteatosis
- Grado 1: <33% esteatosis
- Grado 2: 33-66% esteatosis
- Grado 3: >66% esteatosis

Actividad Necroinflamatoria

- Grado 0: Sin signos de actividad necroinflamatoria.
- Grado 1 (Leve): Esteatosis <66%, posibilidad de algún hepatocito balonizado, a nivel intra-acinar algún foco inflamatorio e infiltrado de polimorfonucleares y/o linfocitos y sin inflamación portal o leve.
- Grado 2 (Moderada): Esteatosis de cualquier grado, degeneración balonizante, infiltrado intra-acinar de polimorfonucleares, inflamación portal e intra-acinar de media a moderada, que puede llevar fibrosis asociada.
- Grado 3 (Severa): Esteatosis panacinar, balonización generalizada, inflamación intra-acinar, infiltración de polimorfonucleares con hepatocitos balonizados e inflamación portal de media a moderada.

Fibrosis

- Grado 0: Ausencia de fibrosis.
- Grado 1: Fibrosis perisinusoidal/pericelular leve.
- Grado 2: Fibrosis perisinusoidal/pericelular con fibrosis periportal.
- Grado 3: Fibrosis perisinusoidal/pericelular con fibrosis periportal y fibrosis en puentes.
- Grado 4: Cirrosis.

Por otro lado, Matteoni describió otro sistema que clasifica la enfermedad en cuatro tipos, atendiendo a las siguientes características (Matteoni, et al. 1999):

- Tipo 1: Esteatosis sin inflamación ni fibrosis
- Tipo 2: Esteatosis con inflamación lobular, sin fibrosis
- Tipo 3: Esteatosis y presencia de hepatocitos balonizados
- Tipo 4: Esteatosis y presencia de hialina de Mallory y/o fibrosis

Aunque la biopsia hepática se considera la prueba de referencia en la estadificación de la hepatopatía crónica, es un método invasivo, con alto coste por paciente, no exento

de complicaciones (Poynard, et al. 2000), algunas menores asociadas al procedimiento: dolor, hemorragia leve o hipotensión transitoria así como otras de mayor gravedad, como hemorragias que requieren transfusión o tratamiento quirúrgico, perforación de órganos adyacentes, neumo-hemotorax, peritonitis biliar, sepsis, reacción alérgica a anestésicos, y en un porcentaje muy pequeño (1:10000 a 1:20000), puede producirse incluso la muerte (Rockey, et al., 2009).

Además, presenta una serie de limitaciones, entre las que destaca la presencia de una variabilidad intra e interobservador, así como un error de muestreo, ya que normalmente una biopsia hepática supone un volumen de 1/50000 del total del órgano, representando sólo una pequeña cantidad de tejido, que puede no ser representativa del verdadero grado de fibrosis que presente el paciente, ya que en muchas ocasiones la enfermedad afecta al hígado de una manera parcheada. Existen estudios que han demostrado que en función del lóbulo hepático de donde se extrae la muestra puede haber diferencias de al menos un grado de fibrosis en el 33% de los casos (Regev, et al. 2002).

Por otro lado, las biopsias hepáticas deben tener una longitud de al menos 2,5cm para emitir un diagnóstico de seguridad en el 80% de los casos, lo que en la práctica clínica generalmente no se cumple, ya que se toman muestras más pequeñas, lo que implica que en muchos casos se infravalore el grado de afectación grasa del hígado (Bedossa, et al. 2003).

También destaca como inconveniente la visión estática que da de la enfermedad en un determinado momento, que imposibilita saber cuál será la evolución que sufrirá el paciente, no permitiendo el seguimiento periódico que generalmente requieren dichos pacientes.

Además, si nos centramos en la población infantil, el cociente riesgo/beneficio cobra mayor importancia que en la población adulta, por las particularidades especiales que requiere realizar una biopsia hepática a un paciente de poca edad (Nobili, et al. 2011).

Por tanto, aunque la biopsia sigue siendo a día de hoy la técnica de referencia, no puede ser usada como una herramienta de screening en población “sana”, debiendo ser reemplazada por métodos indirectos de detección de la enfermedad, tales como técnicas de imagen y marcadores serológicos, que están generando esperanzas alentadoras sobre nuevos procedimientos diagnósticos de menor coste, más disponibles y menos cruentos, que puedan constituir una alternativa a la biopsia hepática.

3.2. Métodos no invasivos

3.2.1. Exploración Clínica

La mayoría de los pacientes no tienen síntomas específicos. Algunos refieren fatiga, malestar general o leve dolor abdominal localizado en el cuadrante superior derecho (Bojórquez-Ramos, 2014).

3.2.2. Características antropométricas

La adiposidad visceral es el mayor contribuyente para el hígado graso. En niños, el PC por sí solo representa un parámetro antropométrico práctico para identificar adiposidad central y predecir un incremento en el riesgo de RI y SM, así pues, la importancia de la medición de la circunferencia de cintura en EHGNA en pediatría está bien establecida (Lin, et al. 2010).

3.2.3. Pruebas bioquímicas básicas

En un paciente que se sospeche la presencia de esteatosis hepática se deben de realizar estudios de sangre que incluyan los niveles de transaminasas (GOT/AST y GPT/ALT), gamma-glutamil transpeptidasa (GGT), glucosa, insulina así como un panel de lípidos. Cabe destacar que ninguno de estos datos es específico para establecer el diagnóstico de EHGNA, no proporcionan información sobre la etiología ni diferencian entre los estadios de esteatosis simple y esteatohepatitis (Fierbinteanu-Braticevici, et al. 2010).

- ***La alanino aminotransferasa (ALT) o anteriormente llamada Transaminasa glutámico-pirúvica (GPT) y la aspartato aminotransferasa (AST) o glutámico-oxalacética (GOT).***

La ALT cataliza la transferencia del grupo amino de la alanina al 2-oxoglutarato, formando piruvato y glutamato y la AST cataliza la transferencia del grupo amino del aspartato al 2-oxoglutarato, formando oxalacetato y glutamato. Por lo tanto, son enzimas que transfieren un aminoácido a un cetoácido para dar lugar a aminoácidos distintos de los originales. Pese a haber detectado una gran cantidad de reacciones de transaminación en el hígado, las únicas transaminasas con valor clínico son la ALT y la AST.

Aunque estas enzimas no son específicas del hígado, se catabolizan en el hígado. Las concentraciones de ambas en plasma reflejan la liberación debida a renovación celular fisiológica o a lesión celular, que provocan alteraciones de la permeabilidad de la membrana citoplasmática que permiten el paso de las enzimas desde el espacio intracelular. El valor sérico de la ALT oscila entre 5-45 U/L y de la AST de 10-50 U/L. Ambas enzimas se han utilizado clásicamente como marcadores de daño hepático, aunque debido a su amplia distribución tisular aparecerán alteradas en otras patologías como afecciones cardíacas o musculares.

La característica principal del daño hepatocelular agudo es el aumento de los niveles de transaminasas, que normalmente se sitúan más de ocho veces por encima de los niveles de referencia. En la mayoría de las formas de daño hepático agudo, al principio el nivel de AST será mayor que el de ALT, debido a la elevada actividad de la AST en los hepatocitos. Pasadas 24-48 horas, si el daño persiste la ALT alcanzará concentraciones mayores debido a su mayor vida media.

Por otro lado, en el daño hepático crónico frecuentemente la ALT está más elevada, aunque a medida que la fibrosis progresa la actividad de la AST aumenta gradualmente debido a que la extensión del daño hepático aumenta la liberación enzimática de las

mitocondrias de los hepatocitos. Por tanto, con la evolución de la enfermedad la proporción de AST aumenta con respecto a la de ALT, de modo que para el momento en que se presenta la cirrosis los niveles de AST son a menudo mayores que los de ALT (Henry, 2005).

Clásicamente los niños afectados de hígado graso no alcohólico tienen ligeramente elevadas las enzimas hepáticas alaninotransferasa (ALT) y aspartatotransferasa (AST), en ausencia de consumo de alcohol u otras causas esteatogénicas (Nobili, et al., 2009).

Aunque los niveles séricos elevados de enzimas hepáticas a menudo infraestiman el daño hepático intracelular, se utilizan como una prueba de primera elección para la detección de hígado graso pediátrico (Rodríguez, et al. 2010).

Cabe señalar que niveles normales de transaminasas no excluyen la presencia de fibrosis y cirrosis hepática (Bugianesi, et al. 2004).

- ***Gamma-glutamyltranspeptidasa (GGT)***

La GGT cataliza la transferencia de una porción de gamma-glutamyl de glutatión a un aceptor que puede ser un aminoácido, un péptido o una molécula agua, con formación de glutamato, un neurotransmisor.

Generalmente está unida a la membrana plasmática de las células con gran capacidad de excreción o absorción, como los hepatocitos, los túbulos renales proximales, las células epiteliales intestinales y las de la próstata. Existen varias isoenzimas, que no son específicas de tejido. La liberación celular de GGT está relacionada principalmente con la liberación de fragmentos de membrana, siendo el hígado la mayor fuente de actividad.

La GGT muestra marcados cambios según la edad y el sexo, y tiene una vida media de entre siete y diez días. Su determinación está indicada principalmente para la detección de daño hepático, sin ser específica de ningún tipo etiología. Su concentración tiende a ser más elevada en los trastornos obstructivos y en las lesiones hepáticas ocupantes de

espacio que en el daño directo de los hepatocitos. Los valores normales en niños de hasta 10 años suelen ser en torno a 5-32 U/L (Henry, 2005).

- **Lípidos (Triglicéridos y Colesterol)**

El colesterol total (CT) y los triglicéridos son lípidos insolubles en agua que son transportados en sangre unidos a unas proteínas (apoproteínas) formando unas macromoléculas llamadas lipoproteínas. Sus valores normales oscilan en el caso del colesterol total entre 120-200 mg/dl y para los triglicéridos en niños de 6 a 11 años entre 31-114 mg/dl. Hay autores que sostienen que la hipertrigliceridemia se da con frecuencia en niños obesos con enfermedad por hígado graso no alcohólico (Schwimmer, et al. 2003). Dentro de las lipoproteínas, destacan dos por su elevada relevancia clínica: las primeras son las lipoproteínas de baja densidad, o LDL se caracterizan por su contenido en apo B-100 y tienen como componente lipídico mayoritario los ésteres de colesterol; La función de las LDL es el transporte y entrega de colesterol a las células, incluyendo tejidos periféricos e hígado. Dichas lipoproteínas son reconocidas por los receptores de LDL situados en la membrana plasmática que reconocen apo B-100 y apo E, siendo su valor normal entre 60-140 mg/dl (Goldstein, et al. 2009). Las segundas en importancia son las lipoproteínas de alta densidad, o HDL, que se caracterizan por su contenido en apo A-I, teniendo también como componente principal los ésteres de colesterol. Su síntesis depende, por una parte, del catabolismo de las partículas ricas en triglicéridos (quilomicrones y VLDL) y, por otra parte, de la síntesis de apo A-I, en un principio no asociada a lípidos, por parte del hígado y del intestino (Fielding, 2007). La más conocida de las funciones de las HDL es el transporte reverso de colesterol (desde los tejidos al hígado), aunque otras, como la inhibición de la modificación oxidativa de las LDL o su capacidad antiinflamatoria y antitrombótica, parecen también altamente relevantes. Su valor normal oscila entre 30-65mg/dl.

- **Insulina**

La insulina es una hormona polipeptídica, formada por 51,5 aminoácidos, con una estructura molecular similar a un pentágono, producida en las células beta de los

Islotes de Langerhans pancreáticos en forma de proinsulina unida a péptido C (forma inactiva) y cuya principal función es la glucoreguladora. Se conoce como resistencia a la insulina (RI) la alteración de la respuesta tisular a la acción de la insulina, que en la práctica se refiere a una menor captación de glucosa mediada por la insulina, que puede afectar a muchos órganos, aunque los más importantes son el hígado, en músculo y el tejido adiposo. La RI obliga a mantener unos niveles elevados de insulina en plasma (hiperinsulinismo), lo que somete a los tejidos a una inadecuada acción lipogénica, favoreciendo de esta manera la obesidad abdominal y la producción hepática de triglicéridos, que llegará a producir una dislipemia (hipertrigliceridemia, descenso de HDLc y aumento de LDLc). El hiperinsulinismo facilita asimismo la aparición de HTA.

Para el diagnóstico de RI se han ideado diversos modelos que relacionan la glucemia y la insulinemia en ayunas, tales como el HOMA (Homeostasis Model Assessment), (Matthews, 1985).

$$\text{HOMA} = \text{Insulina (mcUI/mL)} \times \text{Glucemia (mg/dl)} / 405.$$

Se ha visto que la hiperinsulinemia debido a la RI, podría ser el primer golpe patogenético de hígado graso no alcohólico, llegando a ser un predictor de fibrosis hepática progresiva (Sundaram, et al. 2009).

- **Glucosa**

Los hidratos de carbono constituyen el grupo de biomoléculas más abundantes en la naturaleza, y dentro de ellas, la de mayor importancia metabólica es la glucosa, dado que es el combustible por excelencia de todas las células. Su principal misión es la de proporcionar energía para los distintos procesos celulares. Los valores normales de glucosa en sangre (glucemia) en población pediátrica oscilan entre 60-100 mg/dl.

3.2.4. Marcadores séricos e índices bioquímicos

La identificación de biomarcadores serológicos como métodos diagnósticos de inflamación y fibrosis hepática ha ido en aumento en los últimos años. Entre sus ventajas destacan su naturaleza no invasiva, y que tanto su error de muestreo como la variabilidad en relación con el analizador es prácticamente nulo. Además, las determinaciones pueden realizarse repetidamente en el tiempo, permitiendo por lo tanto un control en el tiempo de la enfermedad. Hasta hace pocos años, la utilización de los marcadores serológicos de fibrosis hepática se circunscribía a pacientes con virus de la hepatitis C (VHC), extendiéndose posteriormente a otras enfermedades hepáticas, incluida la EHNA.

3.2.4.1. Marcadores séricos de inflamación y fibrosis hepática

En los últimos años se han propuesto una serie de marcadores de inflamación hepática que pueden ayudar al diagnóstico, tanto en adultos como en edades pediátricas.

Entre los reactantes de fase aguda destacan la proteína C reactiva (PCR), cuyos niveles pueden ser útiles para diferenciar entre esteatosis simple y EHNA y la pentraxina plasmática 3 (PTX3) que permite la evaluación del estadio de fibrosis en correlación con los niveles de interleucina 6 (IL-6) (Inoue, et al. 2012).

Otros biomarcadores que se han visto relacionados son los niveles plasmáticos bajos de adiponectina (Lebensztejn, et al. 2009), o por el contrario, el hallar niveles altos de TNF- α en suero (Manco, et al. 2007).

Sin embargo, aún no se dispone de datos en la actualidad que apoye su uso generalizado en el diagnóstico de la EHNA en pacientes pediátricos.

3.2.4.2. Algoritmos matemáticos con variables clínicas y analíticas

Con el objetivo de mejorar la precisión respecto al uso de biomarcadores aislados en la identificación de los distintos grados de fibrosis hepática, se han diseñado múltiples índices que combinan marcadores serológicos con variables clínicas, la mayoría de ellos estudiados en la población adulta. Entre ellos destacan:

- ✓ **SteatoTest:** ensayo que estima la esteatosis hepática evaluando nueve marcadores bioquímicos (α -2-microglobulina, haptoglobina, apolipoproteína 1, bilirrubina total, GGT, glucosa en ayunas, TG, CT y ALT), ajustados por edad, sexo, peso y altura del paciente. Este test ha sido validado para la evaluación de la EHGNA con una S33% y E 94% (Festi, et al. 2013).
- ✓ **Índice de hígado graso (IHG):** valora el IMC, PC, TG y GGT. Un estudio encontró que predice la resistencia a la insulina, los factores de riesgo cardiovasculares (FRCV) así como la detección de la EHGNA (Fierbinteanu-Braticevici, et al. 2010).
- ✓ **Fibrotest:** algoritmo descrito en un estudio clínico transversal llevado a cabo en pacientes con VHC utilizando la biopsia hepática como estándar de referencia (Imbert-Bismut, et al. 2001). En el estudio fueron incluidos once biomarcadores, siendo los que ofrecían mejores resultados la haptoglobina, α 2-macroglobulina, apoA-1, GGT y bilirrubina total, ajustado por edad y sexo. Este test, originalmente descrito en pacientes con la hepatitis crónica por virus C, ha mostrado una buena correlación con el hígado resultados de la biopsia en pacientes con EHGNA.
- ✓ **Índice de fibrosis pediátrico:** calculada en base a la edad, el PC y los TG, parece predecir la presencia de fibrosis en los niños con EHGNA, pero todavía tiene que ser validado, especialmente para el seguimiento de la enfermedad (Nobili, et al. 2009).

- ✓ **Algoritmo matemático ELF:** desarrollado a partir de un estudio clínico llevado a cabo por el Grupo Europeo de Fibrosis Hepática, incluyendo el ácido hialurónico, el colágeno tipo III , y el inhibidor tisular de la metaloproteinasa I. Dicho algoritmo se ha propuesto como una prueba de detección para la fibrosis progresiva, con una buena capacidad de predicción. Un estudio evaluó la puntuación ELF en la predicción de la fibrosis hepática en niños con EHGNA, demostrando un alto grado de sensibilidad y especificidad, en comparación con la biopsia hepática (Nobili, et al. 2009). Hay estudios que demuestran que la combinación de panel de ELF y el índice de fibrosis en los niños es significativamente mejor en la diferenciación de cualquier estadio de la enfermedad (Alkhoury, et al. 2011).

3.2.5. Técnicas de imagen

Las técnicas de imagen son una parte muy importante para el diagnóstico de la enfermedad por hígado graso no alcohólico, ya que poseen un carácter puramente no invasivo, que las dota de excelentes herramientas para su uso en la población infanto-juvenil.

3.2.5.1. Ultrasonidos (Ecografía).

La ecografía (US) es la técnica de elección en pacientes con sospecha o evidencia de enfermedad hepática (Macías Rodríguez, et al. 2003).

La ecografía es rentable y está ampliamente disponible, pero está limitada por la variabilidad interobservador e intraobservador y no se considera lo suficientemente precisa para la cuantificación de esteatosis, ya que para su detección, se precisa una infiltración grasa de al menos un 30% (Strauss, et al. 2007).

Algunos estudios sostienen que los ultrasonidos tienen entre un 60-94% de sensibilidad y un 84-95% especificidad para la detección de esteatosis hepática, incrementándose la sensibilidad a medida que se incrementa la severidad de los depósitos grasos (Schwenzer, et al. 2009).

Un hígado sano presenta unas características ecográficas determinadas (Figura 6). Es isoecogénico con la cortical renal, presenta una ecoestructura homogénea, una longitud de hasta 15 cm en un corte longitudinal medido en la línea media claviclar derecha, pudiendo definirse vasos sanguíneos en su interior y el diafragma en su porción superior y lateral (Zwiebel, 1995).

La esteatosis hepática por ecografía aparece como un incremento difuso de la ecogenicidad debido al incremento en el “brillo” hepático causado por una acumulación intracelular de lípidos. La infiltración grasa de los hepatocitos da lugar a una serie de cambios en la imagen ecográfica del hígado, que puede variar dependiendo de la cantidad de grasa y de si los depósitos son difusos o focales.

En la infiltración grasa focal hay regiones de mayor ecogenicidad dentro de un fondo de parénquima hepático normal. Por el contrario, los islotes de parénquima hepático normal pueden aparecer como masas hipoecoicas dentro de un hígado infiltrado graso y denso.

En la esteatosis difusa la infiltración grasa afecta de manera uniforme al parénquima hepático. Se clasifica en (Rumack Carol, 2006, p. 96):

- Leve: aumento difuso mínimo de la ecogenicidad hepática, con visualización normal del diafragma y del borde de los vasos intrahepáticos (Figura 6).
- Moderada: aumento difuso moderado de la ecogenicidad hepática, con ligera pérdida de la visualización de los vasos intrahepáticos y del diafragma (Figura 7).
- Grave: Aumento acentuado de la ecogenicidad, con mala penetración del segmento posterior del lóbulo derecho y mala visualización o ninguna de los vasos hepáticos y diafragma.

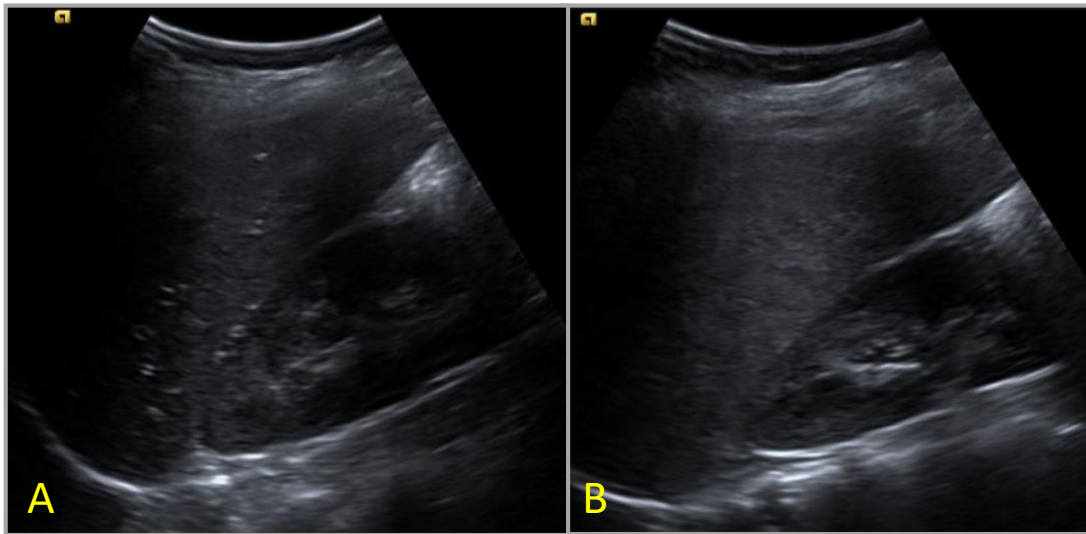


Figura 6. A: hígado normal isoecoico con respecto a la corteza renal y con visualización de los radicales porta de forma normal. B: hígado con esteatosis leve, donde se aprecia un aumento de su “brillo” con respecto a cortical renal, con leve pérdida en la visualización de radicales porta.

Fuente: Elaboración propia

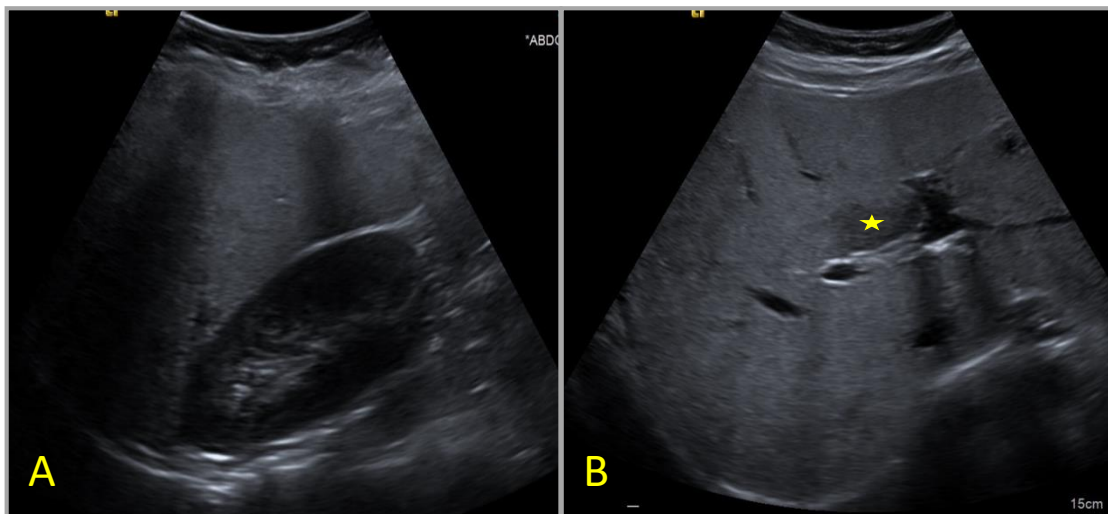


Figura 7. A: hígado con mayor aumento de la ecogenicidad hepática con respecto a la cortical renal, que representa un caso de esteatosis hepática moderada. B: área de respetto graso (estrella).

Fuente: Elaboración propia

A medida que la enfermedad progresa, la superficie hepática se va volviendo nodular (refleja la presencia de septos fibróticos y nódulos de regeneración), la ecogenicidad se torna de fina a gruesa, hasta adoptar en fases avanzadas un aspecto heterogéneo. Así

mismo, debido a cambios en la microcirculación hepática, en los estadios iniciales el hígado puede estar aumentado de tamaño, pero con la evolución de la enfermedad se produce atrofia del lóbulo hepático derecho. Por el contrario, es frecuente observar aumento del tamaño del lóbulo caudado y del segmento lateral del lóbulo izquierdo, debido a que sus vasos nutricios están menos comprometidos por la distorsión arquitectural que se produce en la cirrosis hepática. Además pueden añadirse datos como la hipertensión portal, la presencia de esplenomegalia así como la aparición de ascitis y varices portosistémicas que hacen el diagnóstico de cirrosis hepática más consistente (Figura 8) (Marin-Serrano y Segura-Cabral, 2011).



Figura 8. Imagen ecográfica que muestra un hígado de superficie nodular, con presencia de ascitis, indicativo de hígado con signos de hepatopatía crónica avanzada.

Fuente: elaboración propia.

3.2.5.2. Tomografía computerizada

En un TC sin contraste, el hígado normal posee un valor de atenuación ligeramente mayor que el bazo y los vasos intrahepáticos deben verse como estructuras de menor atenuación que el parénquima hepático.

La presencia de grasa hepática puede ser diagnosticada por TC sin contraste si la atenuación del hígado es al menos 10UH menor que la del bazo, o si la atenuación del hígado es menor de 40UH (figura 9). En los casos severos de infiltración grasa, los vasos intrahepáticos pueden aparecer hiperdensos por la cantidad de grasa que contiene el parénquima hepático (Limanond, et al. 2004).

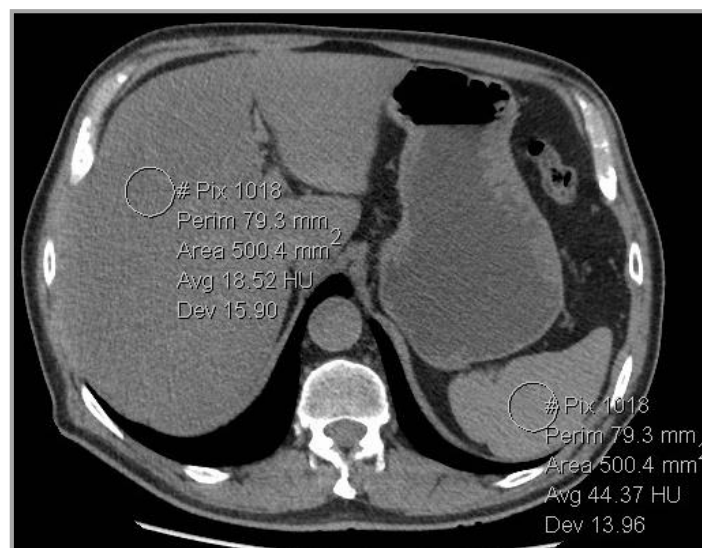


Figura 9. Corte axial de TC sin contraste iv a nivel hepático. Hígado que muestra una densidad disminuida (18UH), siendo asimismo menor que la densidad del bazo (44UH), indicativo de esteatosis hepática.

Fuente: Elaboración propia

En TC con contraste intravenoso la comparación del hígado y el bazo no son fiables para el diagnóstico de hígado graso (Johnston, et al. 1998).

La TC sin contraste está considerada como el mejor método para la estimación del hígado graso, aunque no es sensible para detectar cantidades leves de contenido lipídico

hepático (5-30%) (Saadeh, et al. 2002). Además, su principal limitación es el uso de radiaciones ionizantes, lo que limita su uso en estudios longitudinales y en niños.

Además, si la enfermedad progresa, la TC también da información acerca de signos de hepatopatía crónica, tales como la superficie hepática nodular, entre otros. (Figura 10).

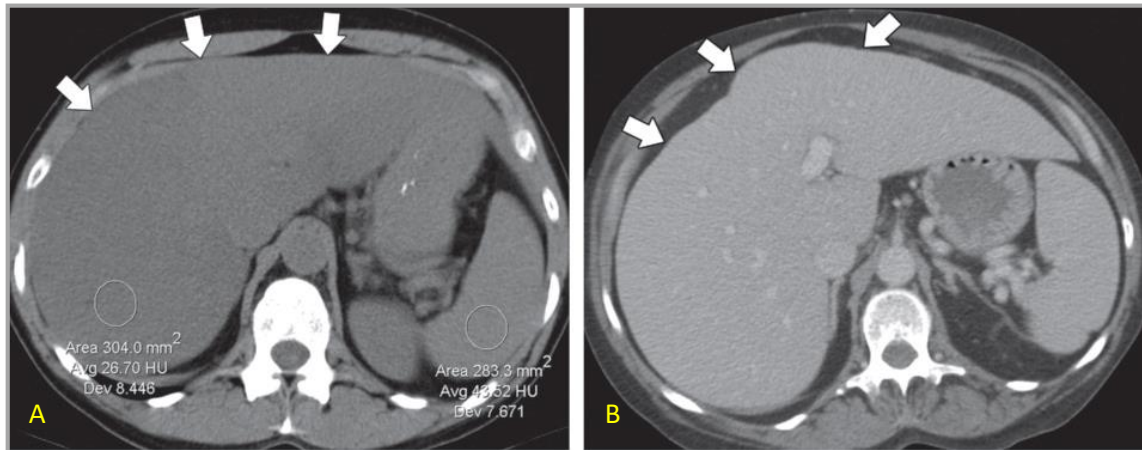


Figura 10. Imágenes de TC axial que muestran la progresión de la EHGNA desde esteatosis a fibrosis. (A) TC sin contraste en caso de esteatosis hepática, con una atenuación menor que en bazo (26 UH y 44 UH respectivamente). (B) Imagen axial de TC con contraste obtenida en el mismo paciente 10 años después demuestra la presencia de una superficie hepática nodular, indicativo de hepatopatía crónica.

Fuente: Xiaozhou, et al. 2009.

3.2.5.3. Resonancia magnética nuclear

La resonancia magnética es uno de los métodos de imagen más sensible para la detección y caracterización de la infiltración grasa hepática, estimando ésta mediante el uso de imágenes convencionales o por el contrario, mediante técnicas más avanzadas como el uso de espectroscopia por resonancia magnética o elastografía por resonancia magnética (elasto-RM).

- *Técnicas convencionales*

Dentro de las técnicas convencionales, la utilización de imágenes potenciadas en T1 eco de gradiente en fase y fase opuesta es la secuencia de imagen de RM más ampliamente utilizada para la evaluación de hígado graso. Se basa en la diferencia entre las frecuencias de precesión de los protones de la grasa y el agua. La intensidad de señal en fase es debida a la señal del agua mas la señal de la grasa, por el contrario, la

intensidad de señal en fase opuesta es debida a la señal del agua menos la señal de la grasa. Así pues, la intensidad de la señal del parénquima hepático normal es similar en fase y fase opuesta (Figura 11). En el caso del hígado graso, la intensidad de señal será más baja en fuera de fase que en fase (Figura 12). Usando este método es posible detectar y cuantificar el porcentaje de grasa, con una buena correlación con los análisis histológicos (Levenson, et al. 1991; Charatcharoenwitthaya y Lindor, 2007), según la fórmula:

$$\text{Fracción hepática de grasa} = (IS_{\text{en-fase}} - IS_{\text{fuera de fase}}) / 2IS_{\text{en-fase}}$$

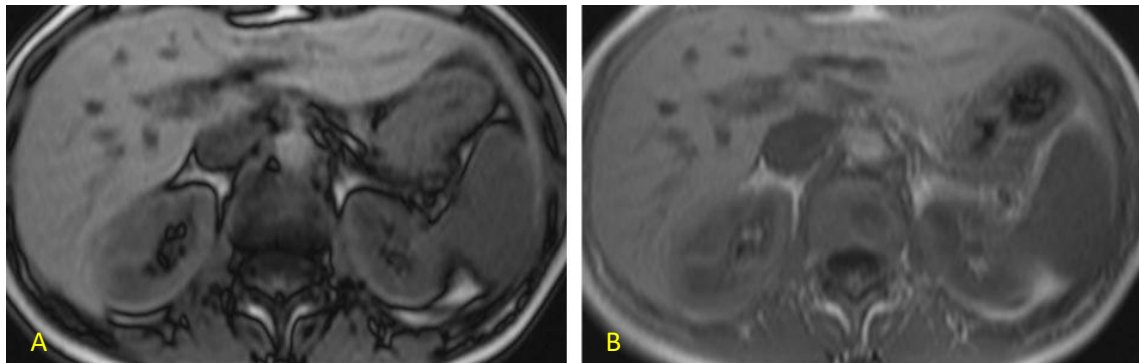


Figura 11. Apariencia normal del hígado en RM. Imagen axial en fase opuesta (A) y en fase (B) muestra una intensidad de señal similar en el parénquima hepático.

Fuente: Okka, 2006

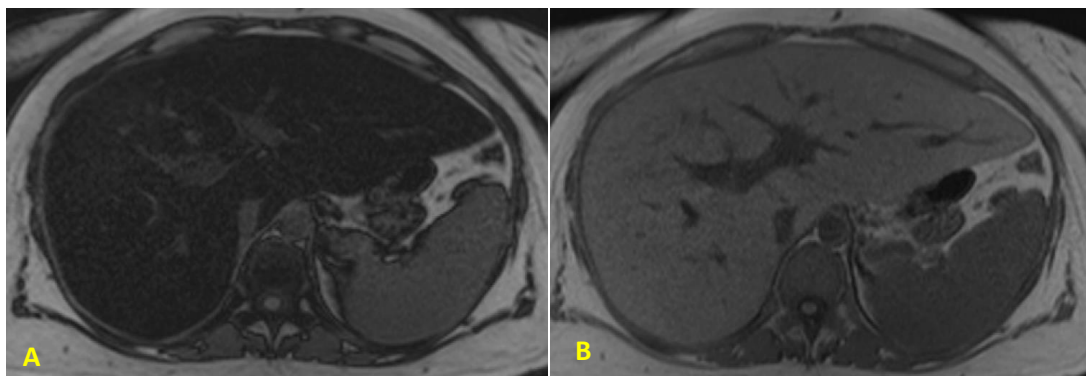


Figura 12. Imágenes en fase opuesta (A) y fase (B) que muestran una caída de señal en fase opuesta con respecto a fase, indicativo de esteatosis.

Fuente: Ramalho, 2014

- ***Técnicas avanzadas: elastografía y espectroscopia por resonancia***

a) *Elastografía por resonancia magnética (Elasto-RM)*

La elastografía por resonancia magnética produce imágenes codificadas a color que indican la elasticidad de los tejidos. Puede ser implementada en un sistema convencional de resonancia magnética añadiendo un hardware y software adecuado y acoplando un dispositivo mecánico para generar la propagación de ondas mecánicas en el hígado. Se basa en el concepto biológico de que la rigidez hepática es mayor a medida que avanza la fibrosis. Para realizar el examen se coloca un dispositivo mecánico adyacente al hígado en contacto con el cuerpo del paciente. Dicho dispositivo genera ondas de corte a una frecuencia determinada (típicamente entre 40 y 120 Hz). Las imágenes son adquiridas mediante secuencias eco de gradiente a medida que las ondas se propagan a través del parénquima hepático. La velocidad de propagación y la longitud de onda depende de la rigidez del tejido (se incrementan a medida que la rigidez del tejido aumenta) (Silvana, et al. 2009). Los gradientes que utiliza son contraste de fases (Phase-contrast) programados que oscilan sincrónicamente con las vibraciones aplicadas. El resultado de estas imágenes es procesado por un algoritmo especial que genera mapas cuantitativos de rigidez llamados elastogramas, que al ser tomados en regiones de interés dentro del parénquima hepático proporcionan valores de elasticidad significativos. La unidad de medida de la elasticidad es el kPa (Talwalkar, et al. 2008) (Figura 13).

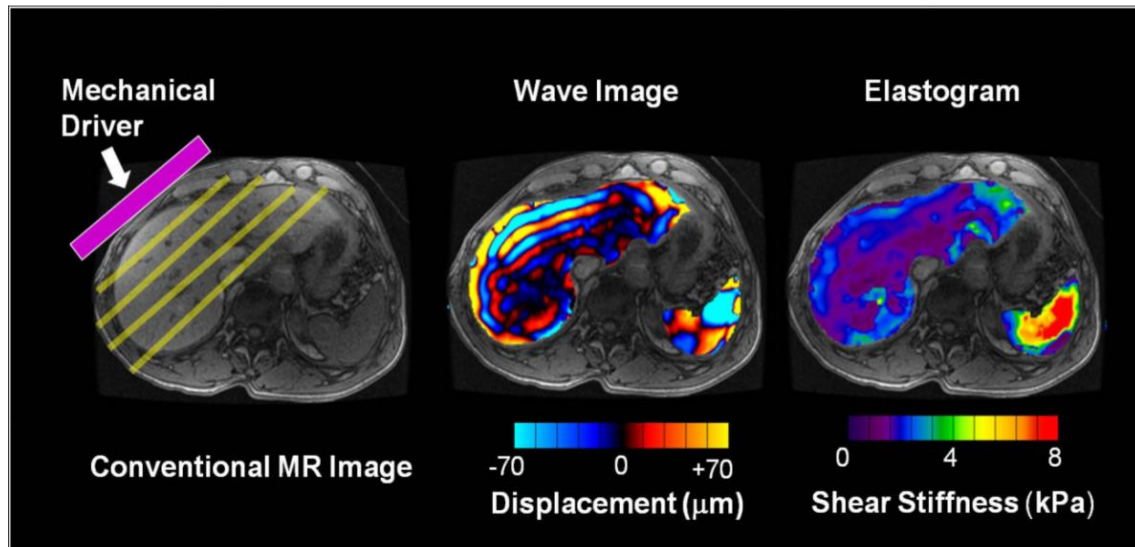


Figura 13. Resumen de los tres pasos fundamentales de la elastografía por RM. Se coloca el dispositivo mecánico sobre la superficie del cuerpo que genera ondas de propagación (imagen de la izquierda). La imagen del centro muestra el patrón de desplazamiento de la onda en los tejidos. Imagen resultante llamada elastograma que representa la rigidez del tejido (derecha).

Fuente: Sudhakar, Venkatesh, Meng Yin y Ehman (2013)

La mayoría de los estudios sostienen que el parénquima hepático normal tiene valores de rigidez de corte inferior a 3 kPa. Este valor es útil para distinguir los pacientes con hígado normal de los afectados por EHNA y fibrosis (Rouvière, et al. 2006; Asbach, et al. 2008). La fibrosis hepática puede ser diagnosticada con alta sensibilidad y especificidad si la rigidez hepática está por encima de este valor, así como también ha demostrado ser útil para diferenciar entre diferentes etapas de la fibrosis (Huwart, et al. 2008).

En pacientes con EHNA, la presencia de esteatosis simple no tiene un efecto significativo en la rigidez hepática, sin embargo, en el caso de progresión de la enfermedad a EHNA, la rigidez hepática aumenta, incluso antes de la aparición de fibrosis (Chen, et al. 2011).

En definitiva, sea cual sea la causa, la rigidez del hígado aumenta gradualmente con el estadio histológico de fibrosis. Algunos autores sostienen que la elastografía por RM es útil para diferenciar los pacientes con fibrosis hepática clínicamente significativa (METAVIR etapa F2-4) de aquellos individuos con un menor grado de fibrosis, incluidas las personas sin enfermedad hepática crónica (Yin, et al. 2007; Wang, et al. 2011) (Figura 14).

La mayoría de estos estudios incluyen pacientes con fibrosis de varias etiologías. Dado que cree que el grado, la extensión, el patrón y distribución de la fibrosis puede ser diferente en dichas etiologías son necesarios un mayor número de estudios poblacionales para poder estandarizar la técnica e incorporar valores de corte precisos para cada etiología.

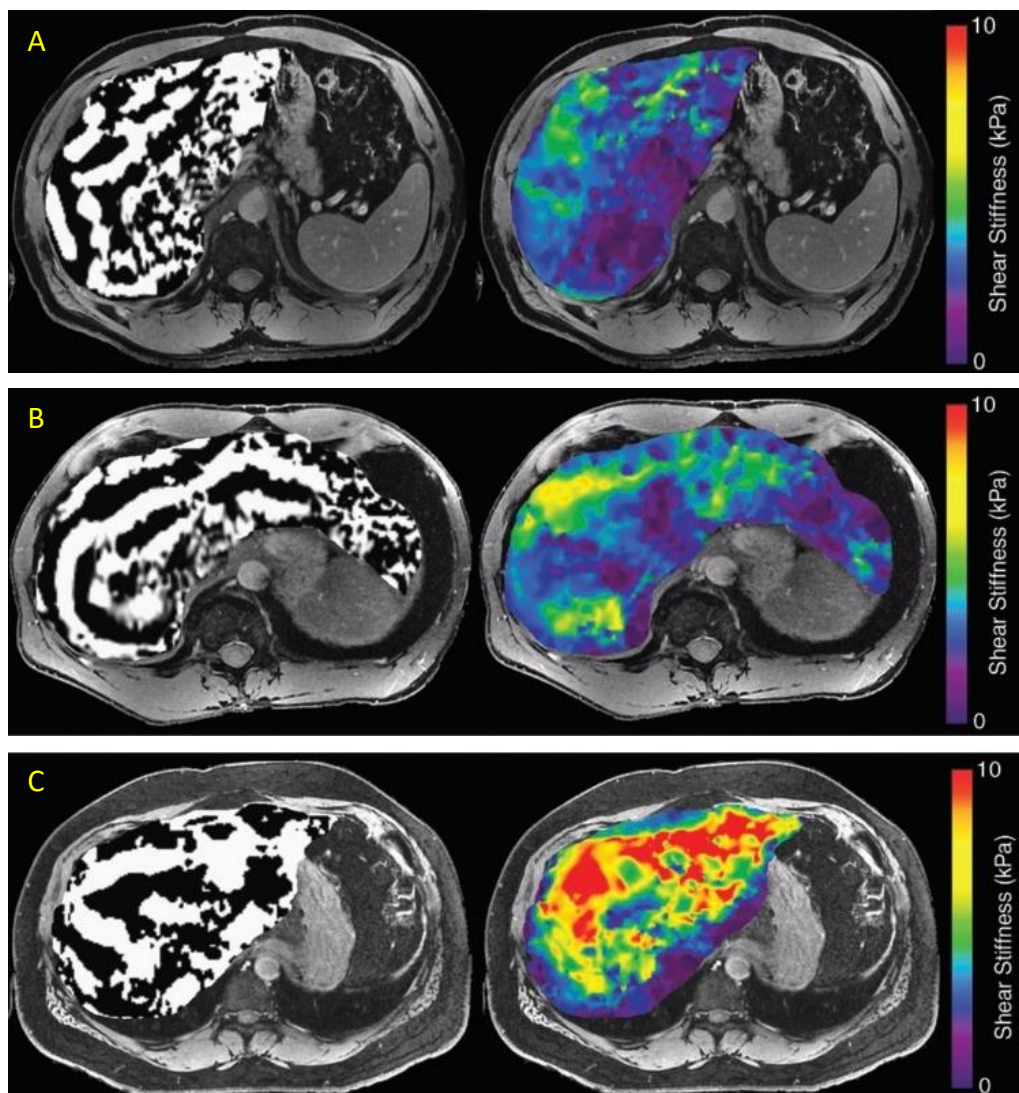


Figura 14. Ejemplo de elasto-RM de 3 pacientes con diferentes estadios de fibrosis hepática. Las imágenes de la izquierda corresponden con imágenes de propagación de la onda y las de la derecha elastogramas. A. Paciente con biopsia F0 (sin fibrosis). B. Paciente con estadio F2 y C. Paciente con estadio F4. Los tres elastogramas muestran progresivamente mayor rigidez (mayor cantidad de color rojo), hecho que concuerda con los análisis histológicos. A mayor estadio de la enfermedad se incrementa la rigidez hepática.

Fuente: Silvana, Faria, et al. (2009)

Como ventajas de esta técnica de imagen frente a la biopsia hepática destaca la oportunidad de visualizar todo el parénquima hepático así como el patrón fibrótico, hecho muy importante, ya que la fibrosis afecta al hígado de manera parcheada, por lo que la biopsia puede tener un potencial error de muestreo al coger zonas no afectas de un hígado que realmente sí lo está. Además la elastografía por RM proporciona una oportunidad para la orientación de la toma de biopsia hacia zonas con mayor afectación de fibrosis (Lee, et al, 2011). Además, la técnica puede ser utilizada en pacientes obesos, con presencia de ascitis o con interposición del intestino entre el hígado y la pared anterior abdominal (síndrome de Chilaiditi). Este procedimiento es bien tolerado por la mayoría de los pacientes, pudiendo ser incorporado al estudio de RM convencional añadiendo poco tiempo de exploración más.

Como principal limitación destaca un elevado coste así como una disponibilidad todavía escasa en los centros sanitarios. Además, su reciente desarrollo implica que los resultados sobre su utilización en el diagnóstico de fibrosis hepática son todavía escasos, generalmente basados en un bajo número de pacientes y necesitan ser validados.

b) Espectroscopia por RM

La espectroscopia por resonancia magnética (ERM) es una técnica funcional que es capaz de diferenciar los metabolitos que componen un tejido y permite la demostración de las concentraciones de dichos metabolitos a través de un espectro basado en el fenómeno de desplazamiento químico. Un espectro es un gráfico que muestra la intensidad y la frecuencia de un metabolito dentro de un determinado voxel. El desplazamiento de frecuencia o la ubicación de los productos químicos en relación con la del agua permiten la generación de información cualitativa y cuantitativa acerca de las sustancias químicas que se producen dentro de los tejidos, formando la base de caracterización de los tejidos mediante esta técnica. Mediante un software determinado, los picos de metabolitos resultantes son identificados por su frecuencia (su posición en el espectro) y expresados en partes por millón (ppm). El núcleo más común usado para la espectroscopia in vivo es el hidrógeno, seguido del sodio y el

fósforo. En definitiva, la base de la espectroscopia por RM es la aplicación de un fenómeno de desplazamiento químico para generar información cualitativa y cuantitativa sobre las sustancias químicas que se producen en la escala de frecuencias entre el agua y la grasa, y su objetivo principal es identificar y cuantificar esas variaciones químicas de los tejidos que permitan detectar una determinada patología (Aliya, 2009). Para medir estos metabolitos en un tejido se puede usar la espectroscopia univoxel o la espectroscopia multivoxel. La primera genera un volumen rectangular o cúbico sencillo (entre 1 y 8 cm³) mientras que la segunda permite la adquisición de múltiples voxels que conforman una matriz en una, dos o tres dimensiones. La gráfica resultante del espectro consiste en diferentes picos alineados en el eje X. La posición en dicho eje refleja la frecuencia de resonancia expresada en partes por millón, y la altura o el área bajo el pico da una medida relativa de la concentración del metabolito al que representa.

Originalmente la ERM fue establecida para el cerebro, fundamentalmente para el diagnóstico de tumores, infartos, infecciones y enfermedades neurodegenerativas. Posteriormente se ha ido extendiendo su uso al resto de órganos del cuerpo, principalmente para la caracterización del tejido y la detección de malignidad en una determinada lesión.

Una de las aplicaciones que presenta la ERM es la evaluación de la EHGNA. De forma general, se ha visto que en el espectro, el pico de lípidos con respecto al pico de agua se incrementa a medida que lo hace el grado de esteatosis (Thomas, et al. 2005) (Figura 15).

Aunque los resultados parecen esperanzadores, al igual que ocurre con la elastografía por RM, esta técnica aún está en investigación, requiriéndose más estudios poblacionales para poder implementarla como rutina en la práctica diaria de todos los pacientes.

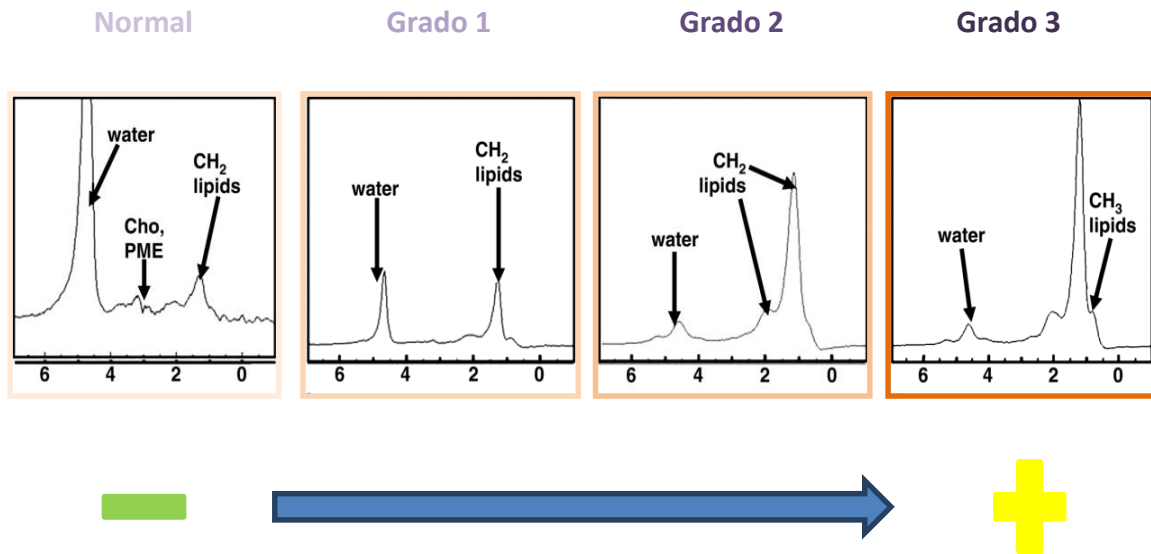


Figura 15. ERM que muestra un incremento relativo del pico de lípidos con respecto al pico de agua a medida que avanza el grado de esteatosis.

Fuente: Adaptado de Aliya Qayyum, (2009)

3.2.5.4. Elastografía por ultrasonidos

La palpación manual es una técnica antigua que forma parte de la rutina de exploración de cualquier paciente. Sin embargo, su aplicación está limitada a órganos accesibles y la información que se extrae de la misma no deja de tener un componente subjetivo. A grandes rasgos la elastografía por ultrasonidos nos permite conocer cuán elástico es un tejido, como si el explorador pudiera palparlo con sus propias manos. En función de esa elasticidad obtendremos datos importantes acerca de la naturaleza del órgano o tejido explorado.

Esta técnica se comenzó a desarrollar a principios de los años 90, descrita inicialmente por Ophir, et al. (1991) y posteriormente perfeccionada por Pesavento, et al. (1999). Aprovecha la elasticidad como una característica intrínseca que poseen los tejidos permitiendo una evaluación objetiva de la misma en las diferentes estructuras tisulares. La elasticidad tisular resultante en un determinado tejido se refleja posteriormente en una imagen. Desde su invención, se han descrito múltiples aplicaciones en el estudio de tejidos como el hígado, la mama, la próstata, el tiroides y los vasos sanguíneos (Irk, et

al, 2009; Gheonea, et al. 2011; Mansor, et al, 2012; Barr, et al. 2012 y Itokawa, et al. 2011).

Existen dos clases de sonoelastografía principalmente: la semicuantitativa (strainelastography) y la cuantitativa (shear-wave elastography):

- a) La sonoelastografía semicuantitativa adquiere los datos correspondientes a la anatomía tisular pre-deformación o compresión. Posteriormente se aplica una pequeña presión, mediante un compresor externo (transductor ecográfico) o una función fisiológica (respiración) y se adquiere otro mapa de la anatomía tisular (postcompresión o deformación). El desplazamiento del tejido deformado se calcula mediante la comparación de estos dos mapas anatómicos y se refleja en un mapa de colores (Ophir, et al, 1991; - Yamakoshi, et al. 1990; Parker, et al. 1990).
- b) La sonoelastografía cuantitativa mide el desplazamiento del tejido independientemente de la presión aplicada, al enviar microimpulsos acústicos con niveles mínimos de energía hacia los diferentes tejidos. De esta manera se crea un mapa tisular relativo al desplazamiento de las estructuras adyacentes. En ésta, no hay necesidad de comprimir con el transductor por lo que existe menos variabilidad intra e interobservador, es decir, mayor reproducibilidad. Dentro de la elastosonografía cuantitativa podemos distinguir tres subgrupos de imágenes:
 - Cualitativa: que nos ofrece un mapa de colores de la lesión con respecto al tejido adyacente.
 - Cuantitativa: que nos ofrece un valor en kPa o m/s determinado medido en la región de interés (RDI).
 - Combinación de ambas: sobre un mapa cualitativo de colores se puede medir en una región de interés el valor de dureza del tejido (Dickinson y Hill, 1982; Wilson y Robinson, 1982; Krouskop, Dougherty y Vinson, 1987).

Los datos se procesan calculando el módulo de elasticidad del tejido, en función de una serie de parámetros técnicos. Las distintas casas comerciales han integrado los software de elastografía en los equipos de ultrasonidos, poniendo diferentes nombres a esta base física: ARFI (Acoustic Radiation Force Impulse Imaging), Shear Wave Point Quantification, Elastografía cuantitativa ShearWave™, etc.

En la presente tesis, todos los pacientes han sido examinados con ecografía convencional así como con ARFI cuantitativo (Impulso de fuerza de radiación acústica) (Virtual Touch™ cuantificación tisular, Siemens ACUSON S2000).

Como hemos comentado anteriormente, la técnica ARFI cuantitativa evalúa de forma objetiva la consistencia o dureza de los tejidos. La información básica que aporta la técnica es la velocidad a la que unimpulso predeterminado (velocidad de onda de corte o V_c) atraviesa una RDI previamente elegida por el examinador. El fundamento de la técnica consiste en que el transductor envía múltiples pulsos acústicos de corta duración emitidos a 2,6 MHz, que provocan la distorsión del tejido con un desplazamiento transversal. A continuación, el transductor emite pulsos de rastreo que recogen a partir de esta distorsión la velocidad en m/s a la que los pulsos iniciales han atravesado el tejido (Figura 16). De forma general, a mayor rigidez del tejido a estudiar, más rápida será la velocidad de onda de corte. Los resultados se expresan en m/s con un rango de medición de 0.5-5.9 m/s. El tiempo aproximado en realizar la técnica ARFI es de 5 minutos aproximadamente (Nightingale, McAleavey y Trahey, 2003) (Figura 17).

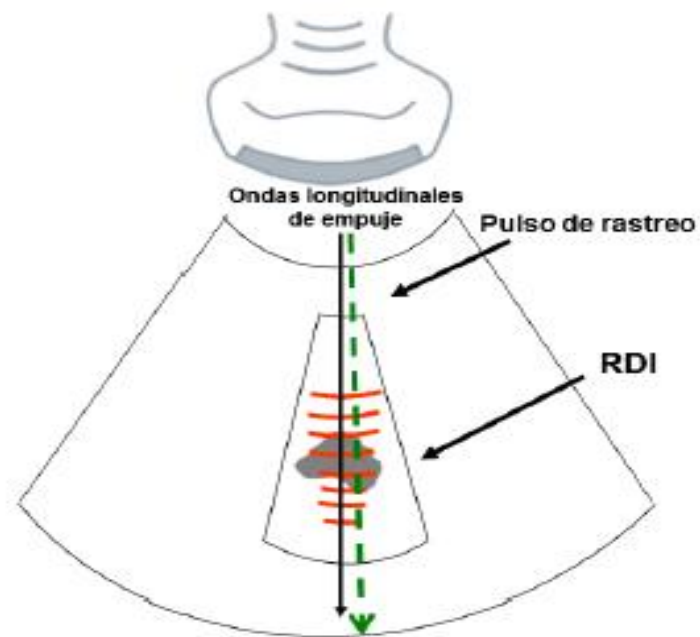


Figura 16. Se muestra de manera esquemática la base física del proceso anteriormente descrito.

Fuente: Nightingale, McAleavey y Trahey, (2003)

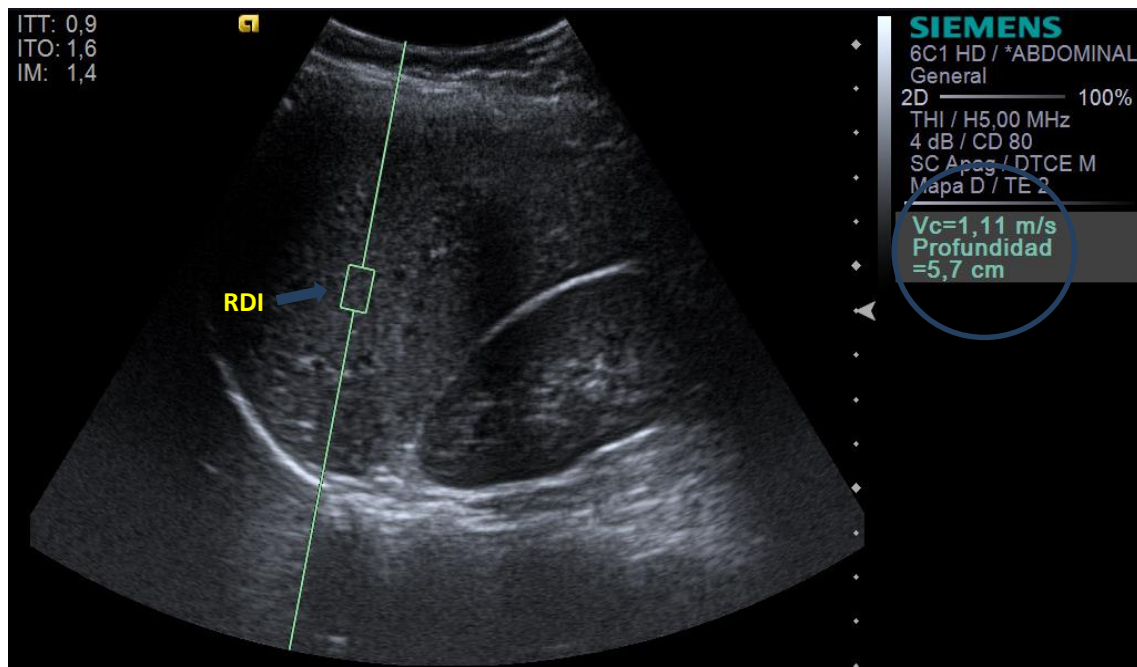


Figura 17. Imagen ecográfica hepática con técnica ARFI cuantitativo. RDI: región de interés para la toma de velocidades. A la derecha se muestra la Vc resultante así como la profundidad a la que está realizada la medida.

Fuente: Elaboración propia

ARFI puede complementar fácilmente y de inmediato a cualquier ecografía hepática en modo B y Doppler Color, pudiéndose realizar los tres procedimientos en un mismo acto. Además, la elección de la región de interés (RDI) a explorar se elige con control visual en tiempo real. No se ve afectada por la presencia de ascitis ni por la presencia de índices de masa corporal elevados (Guzmán-Aroca, et al. 2012).

Aunque las aplicaciones clínicas de la técnica ARFI son numerosas, acorde con lo publicado por Guzmán Aroca, Abellán Rivera, y Reus Pintado (2014), la mayor parte de las publicaciones existentes sobre esta técnica se centran en el estudio de la fibrosis relacionada con la hepatitis C crónica, pero también existen publicaciones en la Hepatitis B, hígado graso no alcohólico, trasplante renal, caracterización de lesiones focales hepáticas, pancreáticas, valoración de partes pequeñas (como mama y tiroides) así como la evaluación de distintos órganos en pacientes pediátricos y adolescentes. En los diferentes estudios realizados en el hígado, se correlaciona la Vc obtenida mediante ARFI con la clasificación histológica METAVIR de referencia, en un intento de establecer un sistema de gradación para estimar el grado de fibrosis (D. Cosgrove, et al. 2013).

Cada tejido del organismo tiene unas propiedades mecánicas características, que van acondicionar el modo y la velocidad a la que el sonido lo atraviese. Por ello, la Vc obtenida para cada tejido es una propiedad intrínseca a él (Zhai, et al. 2008).

En el caso del hígado sano, se han publicado pocas series sobre datos elastográficos en individuos sanos, siendo la de Popescu y cols una de las más referenciadas, que concluye una Vc media de $1,15 \pm 0,21$ m/s (Popescu, et al. 2011).

En el caso de la población infantil, existen aún pocos estudios realizados mediante ésta técnica, la mayoría de ellos que refieren los valores normales en individuos sanos así como afectados de hepatopatías crónicas de diversas etiologías. Las series existentes en individuos sanos son muy recientes, y publican unas Vc que oscilan entre $1,07 \pm 0,10$ m/s (Matos, Trindade y Noruegas, 2014), $1,11 \pm 0,12$ m/s (Noruegas, et al. 2012), $1,12 \pm 0,01$ (Lee, Kim, Han y Yoon, 2013), $1,16 \pm 0,14$ m/s (Eiler, et al. 2012), hasta $1,19 \pm 0,04$ m/s

(Fontanilla, et al. 2014), aunque si bien es cierto que se trata de estudios con diferente número de muestra, rangos de edad incluidos así como localización en la toma de medidas en el hígado. No obstante, las Vc en niños sanos parecen ser similares a las encontradas en adultos sanos.

En cuanto al protocolo de medida de las velocidades hepáticas, la mayoría de las publicaciones encuentran unas velocidades en el lóbulo hepático izquierdo mayores que en el lóbulo hepático derecho, tanto en adultos como en población pediátrica (D'Onofrio, Gallotti, Mucelli, Popescu, Sporea, Sirli y et al, 2010; Popescu, Sporea, Sirli y et al, 2011; Eiler, Kleinholdermann, Albers, 2012). Este hecho puede ser debido a que el lóbulo hepático izquierdo es más propenso a la compresión, está más cerca del sistema cardiovascular y por tanto de su latido cardiaco o también debido a su menor tamaño con respecto al lóbulo hepático derecho, que hace que colocar la RDI sea más complicado. Por todo esto, se sugiere la determinación de las velocidades en distintos segmentos del lóbulo hepático derecho, no menos de 6 determinaciones, aunque en este sentido, aún no se ha establecido un protocolo común para la realización de la técnica ARFI, siendo necesarios un mayor número de estudios para poder unificar criterios (Piscaglia, et al. 2011; Karlas, et al. 2011; Toshima, et al. 2011).

Similar a la técnica ARFI, existe otra técnica para la valoración cuantitativa de la elasticidad: la elastografía de transición (ET), comercializada con el nombre de FibroScan® por la empresa Echosens (París, Francia). El FibroScan® consta de un transductor de ultrasonidos de 5 megahercios de frecuencia acoplado sobre el eje de un vibrador. La sonda del transductor de ultrasonidos, que se coloca sobre la piel en un espacio intercostal a la altura del lóbulo hepático derecho, genera una vibración de baja frecuencia y moderada amplitud que induce una onda elástica que se propagará a través del tejido. Esta propagación es analizada mediante la adquisición de señales de ultrasonido con las que se genera el mapa de rastreo de dicha onda elástica, de acuerdo a los parámetros de profundidad y tiempo. De esta manera, se determina la velocidad de propagación de la onda elástica, que está relacionada con la elasticidad tisular hepática: a menor elasticidad del tejido, mayor velocidad de propagación de la onda (Figura 18).

La estimación de la rigidez hepática mediante FibroScan® viene dada por la velocidad de la onda de corte calculada a partir del módulo de Young's, expresado por la siguiente fórmula:

$$E = 3PV_s^2$$

Donde P es la densidad de masa y V_s es la velocidad de onda de corte. Este cálculo se realiza automáticamente por el aparato de FibroScan® y los resultados se expresan en Kilopascales (Sandrin, et al. 2003). Sin embargo, este cálculo puede inducir a error ya que la densidad de masa P se considera una constante cuando en realidad difiere según si el hígado está normal, congestivo, graso o fibrótico. Por lo tanto los resultados ARFI expresados en m/s son más relevantes, ya que corresponden a una medida directa basada en un fenómeno físico real mientras que el FibroScan® se corresponde con un cálculo de estimación indirecta (Boursier, et al. 2010).

El FibroScan® mide la elasticidad de un cilindro de parénquima hepático de aproximadamente 1 centímetro de diámetro y entre 2-4 centímetros de longitud. La profundidad de las mediciones oscila entre 25 y 45 milímetros (Sandrin, et al. 2003).

Diversos estudios han valorado la exactitud diagnóstica del FibroScan® en comparación con la biopsia hepática. La mayoría están realizados en pacientes con VHC, pero también en pacientes con hepatopatía por virus B, VIH, o EHGNA (Friedrich-Rust, et al. 2008; Marcellin, et al. 2009 y Kwok, et al. 2014). En la mayoría de los trabajos se describe una asociación estadísticamente significativa entre la medida de la elasticidad hepática y los distintos estadios de fibrosis obtenidos mediante el análisis histológico.

Las principales limitaciones descritas de la técnica son la presencia de ascitis (ya que las ondas de baja frecuencia no se transmiten a través de líquidos) y la obesidad, pues la grasa de los tejidos interfiere con la difusión de las ondas elásticas y de ultrasonidos, imposibilitando la adecuada realización del procedimiento (Sandrin, et al. 2003). Recientemente, en un intento de paliar esta última desventaja, se ha comercializado un

nueva sonda XL que posibilita que la señal penetre a mayor profundidad y que la medición se realice entre 35-75 milímetros (Myers, et al. 2012). También se han reportado problemas técnicos al realizar la exploración a pacientes con espacios intercostales estrechos.

Estas limitaciones suponen la principal desventaja frente al ARFI, que cuenta con un ecógrafo incorporado, por lo que aporta una mayor precisión a la hora de la elección de la RDI, permitiendo la realización de ecografía, Doppler y elastografía en un mismo acto.



Figura 18. Imágenes de elastografía de transición en un individuo sano (imagen de la izquierda) y en un paciente con cirrosis hepática (imagen de la derecha).

Fuente: Woo Kyoung Jeong, et al. 2014

CAPÍTULO IV.

ACTIVIDAD FÍSICA

INFANTOJUVENIL



Capítulo IV. ACTIVIDAD FÍSICA INFANTOJUVENIL

4.1. Importancia de la actividad física para la salud

La inactividad física constituye el cuarto factor de riesgo más importante de mortalidad en todo el mundo (6% de defunciones a nivel mundial), sólo superado por la hipertensión (13%), el consumo de tabaco (9%) y el exceso de glucosa en la sangre (6%). El sobrepeso y la obesidad representan un 5% de la mortalidad mundial (OMS. Global health risks, 2009).

La inactividad física está cada vez más extendida en muchos países, y ello repercute considerablemente en la salud general de la población mundial, en la prevalencia de enfermedades no transmisibles (ENT) (como por ejemplo las enfermedades cardiovasculares, diabetes o el cáncer) y en sus factores de riesgo, como la hipertensión, el exceso de glucosa en la sangre o el sobrepeso. Se estima que la inactividad física es la causa principal de aproximadamente el 21–25% de los cánceres de mama y de colon, 27% de la diabetes, y sobre un 30% de las cardiopatías isquémicas (Ibídem, 2009).

Además, las ENT representan actualmente casi la mitad de la carga mundial total de morbilidad. Se ha estimado que, de cada 10 defunciones, seis son atribuibles a las ENT (OMS. The global burden of disease, 2004).

Está demostrado que la actividad física practicada con regularidad reduce el riesgo de cardiopatías coronarias y accidentes cerebrovasculares, DM tipo II, HTA, cáncer de colon, cáncer de mama y depresión. Además, la actividad física es un factor determinante en el consumo de energía, por lo que es fundamental para conseguir el equilibrio energético y el control del peso (OMS. Preventing chronic diseases, 2005).

4.2. Recomendaciones según la OMS para niños y jóvenes entre 5 y 17 años

Según las recomendaciones mundiales sobre actividad física para la salud publicadas por la OMS en el año 2010, la actividad física consiste en juegos, deportes, desplazamientos, actividades recreativas, educación física o ejercicios

programados, en el contexto de la familia, la escuela o las actividades comunitarias, con el fin de mejorar las funciones cardiorrespiratorias, musculares, la salud ósea y por lo tanto reducir el riesgo de ENT, recomendándose que (<http://apps.who.int>, 2016, p. 1):

- Los niños y jóvenes de 5 a 17 años inviertan como mínimo 60 minutos diarios en actividades físicas de intensidad moderada a vigorosa.
- La actividad física por un tiempo superior a 60 minutos diarios reportará un beneficio aún mayor para la salud.
- La actividad física diaria debería ser, en su mayor parte, aeróbica. Convendría incorporar, como mínimo tres veces por semana, actividades vigorosas que refuercen, en particular, los músculos y huesos.

Estas recomendaciones son válidas para todos los niños y jóvenes independientemente de su sexo, raza, origen étnico o nivel de ingresos.

En la misma línea que la OMS, en España, la asociación española de pediatría (AEPED) de forma conjunta con el Consejo General de Colegios Oficiales de Licenciados en Educación Física y en Ciencias de la Actividad Física y el Deporte, también publicaron un díptico con consejos sobre actividad física para niños y adolescentes, con las siguientes recomendaciones (<http://www.aeped.es>, 2016, p. 1):

- Se recomienda la realización de actividad física moderada o vigorosa durante un mínimo de 60 minutos diarios, pudiendo repartirse en dos o más sesiones, en su mayor parte aeróbica e intercalando actividades vigorosas para el fortalecimiento muscular y óseo tres veces a la semana. La actividad física durante más de 60 minutos aporta beneficios adicionales para la salud.
- Es necesario evitar conscientemente el sedentarismo. Cualquier tipo de actividad cotidiana es mejor opción que permanecer sedentario. En este sentido, y a modo de ejemplo, en los desplazamientos cotidianos es recomendable caminar, utilizar la bicicleta y subir por las escaleras en lugar de utilizar medios de transporte,

ascensores y escaleras mecánicas. Es recomendable potenciar el desplazamiento al centro educativo andando o en bicicleta. Obviamente, es importante asegurar el tiempo de estudio y de aprendizaje como una actividad sedentaria prioritaria; sin embargo, se debe limitar en todo lo posible el tiempo que el niño o el adolescente esté en situación de inactividad física o sedentarismo totalmente pasivo, realizando actividades en el tiempo del recreo escolar y potenciando las actividades extraescolares.

- El desarrollo de la actividad y ejercicio físico será un momento de diversión y juego. Son preferibles las actividades en grupo, divertidas y al aire libre que permitirán un refuerzo positivo, consiguiendo que se mantengan como “hábito divertido” y se incorporen a lo cotidiano con más facilidad que los “hábitos saludables” impuestos y muy sacrificados para los niños. Desarrollar ejercicios de fortalecimiento muscular a través del juego.
- Se debe asegurar que el entorno físico en el que se practique una actividad sea adecuado y sin peligros. Del mismo modo, también se deben cumplir las normas de seguridad básicas para la práctica de cualquier deporte (utilización de casco y protecciones en caso necesario, material reflectante para evitar atropellos, etc.).
- La actividad física se recomienda en cualquier condición de salud. No solamente la debe practicar el niño sano. La práctica habitual de actividad física ha mostrado innumerables beneficios, adaptada a cada situación o enfermedad, mejorando globalmente el estado de salud (condición cardiorrespiratoria, actitud, estado de ánimo, capacidad de recuperación física, etc.) y la evolución clínica de los niños con enfermedad crónica y discapacidad. Incluso en aquellas condiciones que tradicionalmente desaconsejaban su práctica (discapacidad motora, síndromes hipotónicos, enfermedades con afectación cardiorrespiratoria, etc.).
- A la hora de hacer deporte, hay que asegurar el aporte de líquidos, sobre todo cuando la actividad es intensa y el ambiente caluroso. Es conveniente hidratarse antes, durante y después del ejercicio físico, ya que cualquier ejercicio, aunque

sea moderado, produce la eliminación de cierta cantidad de agua y sales minerales, sobre todo a través del sudor en países con unas condiciones ambientales de más de 25 °C de temperatura y en especial en zonas con alta humedad relativa; además de un consumo energético. Todo ello es importante para que la práctica de ejercicio sea provechosa, fácil de asumir y sin riesgo metabólico.

4.3. Efectos de la actividad física en los niños y jóvenes

La realización de una actividad física adecuada ayuda a los niños y jóvenes a:

- Desarrollar un aparato locomotor sano
- Desarrollar un sistema cardiovascular sano y mantener un peso corporal estable. En los estudios en los que participaron niños y adolescentes en programas de intervención de ejercicio que duran de meses a dos años, la mitad de los estudios mostraron que las medidas de adiposidad como la grasa total, grasa abdominal o IMC se redujeron significativamente (Janssen, et al. 2010).
- Aprender a controlar el sistema neuromuscular (coordinación y control de los movimientos).
- Efectos psicológicos beneficiosos gracias a un mejor control de la ansiedad y la depresión.
- Contribuir al desarrollo social de los jóvenes, dándoles la oportunidad de expresarse fomentando la autoconfianza, la interacción social y la integración.
- Adoptar con más facilidad otros comportamientos saludables, como evitar el consumo de tabaco, alcohol y drogas, con mejor rendimiento escolar.

Segunda Parte

ESTUDIO EMPÍRICO



Capítulo V.

DISEÑO METODOLÓGICO DE INVESTIGACIÓN



Capítulo V. DISEÑO METODOLÓGICO DE INVESTIGACIÓN

En este capítulo desarrollamos el marco empírico sobre el que se ha sustentado toda la investigación, describiendo las directrices esenciales que van a guiar, tanto el problema de investigación propuesto en base a un objetivo general y una serie de objetivos específicos, como los aspectos metodológicos y procedimentales más relevantes que hemos tomado en consideración para implementar este trabajo de investigación denominado, *“medición de la rigidez hepática con elastosonografía en niños con sobrepeso y obesidad”*.

5.1. Justificación de la investigación

El panorama actual que presenta la obesidad como enfermedad crónica suele iniciarse en la infancia o la adolescencia, constituyendo un problema médico y de salud pública muy importante.

El sobrepeso y la obesidad infanto-juvenil han sufrido un crecimiento mundial muy importante en las últimas décadas. Se estima que alrededor de un tercio de los niños en los países desarrollados padecen exceso de peso. La prevalencia de obesidad infantil en España se encuentra entre las mayores de Europa, junto con Malta, Italia, Reino Unido y Grecia. El informe SESPAS (Sociedad Española de Salud Pública y Administración Sanitaria) del año 2010 refería valores de exceso de peso infantil del 35% (el 20% de sobrepeso y el 15% de obesidad). Estamos, pues, ante un factor de riesgo de magnitud cada vez mayor y de enorme trascendencia para poblaciones futuras, que debería ser vigilado de manera rigurosa.

Se ha documentado, que la obesidad infantil se asocia a un riesgo aumentado de ECV, con hiperinsulinemia y menor tolerancia a la glucosa, alteraciones en el perfil lipídico en sangre e incluso HTA. Los cambios metabólicos observados en niños y adolescentes obesos se conocen como “síndrome premetabólico” y pueden estar relacionados con

trastornos endocrinos que se observan en la obesidad, como déficit de hormona del crecimiento o hiperleptinemia.

Si estos factores continúan en el tiempo, en la etapa adulta se habrán establecido de manera muy importante ECV como la cardiopatía isquémica o la enfermedad cerebrovascular. Dado que estas enfermedades son una de las primeras causas de mortalidad y hospitalización en España y una fuente importante de gasto sanitario, cobra especial importancia la actuación temprana sobre factores de riesgo modificables, presentes en algunas ocasiones desde la infancia, y por tanto la realización de un diagnóstico temprano de dichos factores. Para la detección de la obesidad y factores relacionados como la EHGNA, contamos con una serie de determinaciones analíticas, antropométricas y radiológicas (de las que usaremos la ecografía en Modo-B y la determinación indirecta de la rigidez hepática mediante sonoelastografía).

5.2. Definición del problema de investigación

Se va a llevar a cabo un estudio en población infantil con obesidad o sobrepeso en colegios de la ciudad de Molina de Segura (Murcia). El ayuntamiento de Molina de Segura está desarrollando un programa de prevención de la obesidad infantil denominado programa de Salud 5-10, que engloba niños con sobrepeso u obesidad entre 5 y 10 años.

5.3. Hipótesis y Objetivos

En cuanto a hipótesis anticipadoras de esta investigación nos hemos planteado:

- El incremento de la ecogenicidad hepática se asocia a niños con sobrepeso y obesidad, siendo manifestaciones tempranas del desarrollo de enfermedad grasa no alcohólica del hígado.

- El incremento de las velocidades de corte hepáticas mediante técnica ARFI se asocia a niños con sobrepeso y obesidad, siendo manifestaciones del desarrollo de enfermedad grasa no alcohólica del hígado.
- La aplicación de un programa de ejercicio físico orientado a la mejora de la condición física y la salud, contribuirá a mejorar los valores antropométricos, bioquímicos, ecográficos y de condición física de aquellos niños con problemas de sobrepeso y obesidad.

El objetivo de una investigación indica aquello sobre lo que se quiere indagar o lo que se quiere saber acerca de un objeto de estudio determinado. Se trata de un elemento de gran valor en el cuerpo de una investigación, lo que exige una adecuada formulación pues a partir de él se pretende alcanzar las metas a las que conduce la investigación.

En el caso que nos ocupa hemos formulado un objetivo general y varios objetivos específicos que se derivan de forma directa de él. Como objetivo general nos hemos planteado *“la evaluación de los hígados de 150 niños entre 5 y 10 años con obesidad o sobrepeso mediante ecografía en Modo-B y sonoelastografía, a los que también se les realizará una serie de determinaciones analíticas y antropométricas, con posterior estudio y correlación de los resultados”*.

Este objetivo general se concreta en los siguientes objetivos específicos:

1. Evaluar la prevalencia de esteatosis hepática mediante ecografía.
2. Evaluar la fibrosis hepática utilizando ARFI.
3. Relacionar la esteatosis hepática con la fibrosis hepática.
4. Relacionar las velocidades de corte del lóbulo hepático derecho con los datos analíticos y antropométricos.
5. Evaluar los efectos del ejercicio físico sobre la esteatosis hepática y fibrosis hepática.

Una vez planteado el problema objeto de investigación, así como las hipótesis de partida y los objetivos que se persiguen, se debe fijar la metodología con la que se va a obtener y analizar los datos recogidos en el curso del trabajo de campo. El método se concibe como una estrategia consciente que se orienta hacia la resolución de los problemas previamente planteados o como el medio ordenado y sistemático que permite el acceso a la naturaleza de los fenómenos, debiendo ser adecuado al tipo de objeto estudiado y al problema planteado (Hernández, 2003).

5.3.1. Diseño del Programa SALUD 5-10 y organización

El presente estudio es parte del programa de salud “SALUD 5-10”, programa de ejercicio físico diseñado con el objetivo de abordar el sobrepeso y obesidad en escolares de una franja de edad entre 5 a 10 años, mejorando su condición física y salud cardiovascular.

El inicio de la investigación tuvo lugar a principios del año 2013, tras formarse el grupo de trabajo “Programa Salud 5-10” liderado por el Servicio de Radiodiagnóstico y el Servicio de Endocrinología del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca de la Región de Murcia. Desde esa fecha y tras incorporarse representantes del Ayuntamiento de Molina de Segura, del Hospital de Molina de Segura, de la Facultad de Ciencias del Deporte de la Universidad de Murcia y de la Fundación para el Fomento y la Investigación Sanitaria de la Región de Murcia, se realizaron diversas reuniones en las que se fueron perfilando las características de la investigación.

5.3.2. Diseño del trabajo de investigación y participantes del estudio

Se diseñó un ensayo de campo con asignación aleatoria al grupo de intervención (GI) en el que se realiza el Programa SALUD 5-10 durante el curso académico 2013/2014, o al grupo control (GC).

A través de una campaña de captación se invitó a participar al programa a todos los niños de Molina de Segura, con edades comprendidas entre 5 y 10 años. La población diana estaba formada por 3.272 escolares distribuidos en 15 colegios (Figura 19). La elección de esta franja de edad se estableció teniendo en cuenta la recomendación de la OMS, ya que es la que precede a la pubertad, de manera que a la hora de poder hacer comparaciones entre estudios se reducen las posibles diferencias atribuibles a la edad de aparición de la pubertad (Estudio ALADINO, 2013). Además, teniendo en cuenta los datos de prevalencia de sobrepeso y obesidad en la población infantil, cuanto antes se tomen medidas, mayores serán los beneficios, tanto en gasto sanitario como a nivel de salud. La campaña de captación se realizó durante los meses de Julio y Septiembre (Tabla 2).

Durante el mes de Julio de 2013 se realizaron diversas reuniones en los centros de atención primaria de Molina de Segura, para informar y sensibilizar tanto a los pediatras como a los médicos de atención primaria. Durante el mes de Septiembre de 2013 el equipo de investigación se trasladó a los centros educativos y se realizaron 10 reuniones en los diferentes centros. El objetivo de estas reuniones fue informar a los padres de la situación actual y las consecuencias de la obesidad infantil, así como del propósito del equipo de investigación con el diseño y puesta en marcha del Programa SALUD 5-10. Para optimizar la campaña de captación se utilizaron diversas estrategias que intentaron facilitar las inscripciones:

1. Se colocaron carteles y folletos informativos en los centros educativos, centros de salud, en las Concejalía de Sanidad y Educación del Ayuntamiento de Molina de Segura y en las farmacias.
2. Junto a las hojas de inscripción para participar en el programa se colocaron urnas para poder depositar la solicitud (Figura 20).
3. Se introdujeron cuñas publicitarias en los medios de comunicación locales.

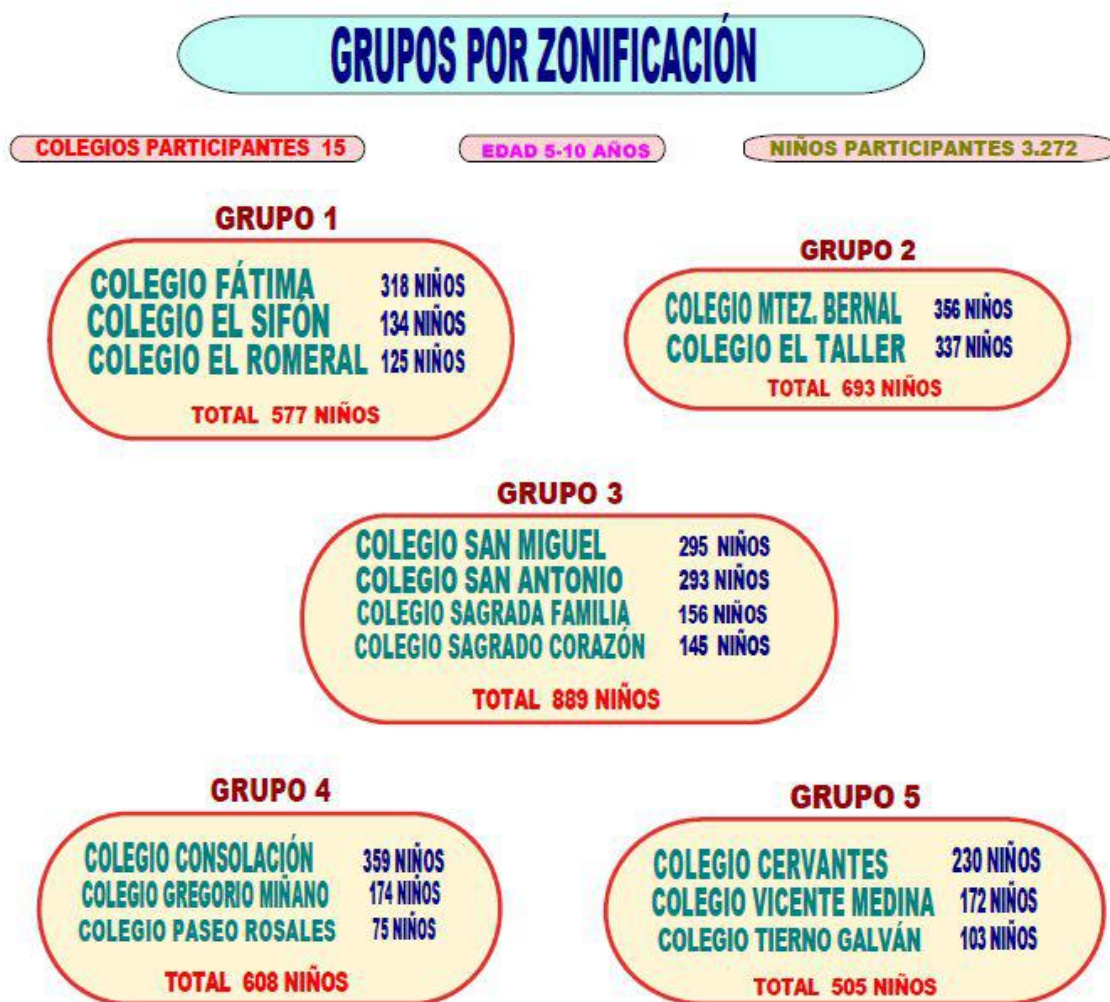


Figura 19. Población diana del Municipio de Molina de Segura (n=3.272 escolares) clasificados por zonas.

Fuente: Elaboración propia

Objetivo de las reuniones	Fecha
Reuniones con los centros de salud	Julio 2013
Reunión con directores centros educativos	2-6 septiembre
Reuniones con los padres en septiembre	16-30 de septiembre
Inicio plazo de inscripción	16 septiembre
Fin del plazo de inscripción	30 septiembre

Tabla 2. Cronograma que representa las reuniones que se realizaron para la captación de la muestra.

Fuente: Elaboración propia



Figura 20. Urnas acompañadas de información en los centros de salud del municipio y en las farmacias.

Fuente: Elaboración propia

5.4. Tamaño muestral

Tras la campaña de captación se presentaron en la Concejalía de Sanidad 750 solicitudes, de las cuales 98 presentaron algún error de cumplimentación, por lo que quedaron 652 casos válidos. De los 652 casos válidos, 302 casos fueron eliminados por presentar un IMC dentro de las categorías de normopeso y bajo peso o delgadez, y 47

por presentar enfermedades crónicas, quedando por tanto 303 casos que cumplían los criterios de inclusión.

El tamaño de la muestra final estuvo condicionado por las pruebas ecográficas. Se realizó un pilotaje para estudiar la prevalencia de esteatosis hepática no alcohólica mediante ecografía en 10 niños (5 obesos y 5 con sobrepeso), que fue de 35%. Esta es similar a la prevalencia de esteatosis hepática no alcohólica en niños obesos de 30 a 40%. Con el Programa Salud 5-10, tras la intervención de actividad física, se esperaba reducir los niveles de esteatosis hepática al 6%. Por tanto, se necesitarían 23 niños por grupo, y ajustando un 10% de pérdidas, se necesitarían 25 niños por grupo. Debido a la capacidad de reclutamiento y disponibilidad de los centros escolares para llevar a cabo el programa, se incrementó el grupo intervención hasta 125 niños, para conseguir más potencia en el estudio pre-post intervención. Los escolares del grupo de intervención fueron seleccionados de forma aleatoria y estratificada en cuatro grupos, siguiendo criterios de cercanía con relación al centro escolar donde se iba a realizar el programa de ejercicio físico y volumen de alumnos de cada centro participante. La figura 21 muestra el diagrama de flujo del estudio. La distribución de la muestra inicial en función de la edad se muestra en la tabla 3. El grupo de intervención quedó formado por 123 escolares (62 niños y 61 niñas) y el grupo control por 25 escolares (15 niños y 10 niñas).

Los criterios de inclusión fueron:

- Niños entre 5 y 10 años con sobrepeso u obesidad.
- No presentar enfermedades o limitaciones físicas que le impidiesen realizar actividad física.
- No realizar ningún tipo de dieta, o estar bajo tratamiento médico que pudiese condicionar su evolución en el programa de intervención.

Los criterios de exclusión fueron:

- Presentar enfermedades crónicas.
- No asistir a alguna de las valoraciones.
- No firmar el consentimiento informado por ambos padres.

Edad	Total	Niño	Niña
5	13	8	5
6	29	13	16
7	16	8	8
8	24	11	13
9	45	24	21
10	21	13	8
Total	148	77	71

Tabla 3. Distribución de la muestra inicial en función de la edad.

Fuente: Elaboración propia

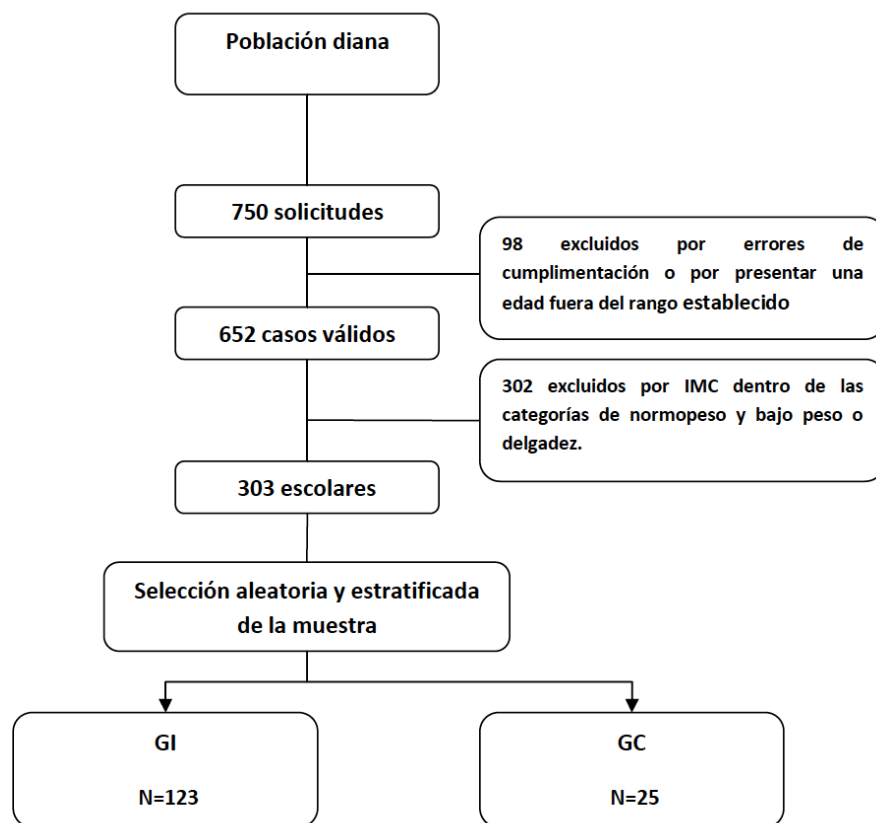


Figura 21. Diagrama de flujo de los participantes del programa. GC: Grupo Control y GI: Grupo Intervención.

Fuente: Elaboración propia

5.5. Consideraciones éticas

El estudio se llevó a cabo siguiendo las normas deontológicas reconocidas en la Declaración de Helsinki (2000) y siguiendo las recomendaciones de Buena Práctica Clínica de la CEE (1990), así como la normativa española que regula la investigación clínica en humanos (RD 223/2004). Se informó, en detalle, a padres/tutores acerca del protocolo y objeto de estudio.

La firma del consentimiento informado fue requisito indispensable para poder participar. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética de Investigación Humana de la Universidad de Murcia. El contenido de las hojas de recogida de datos, así como los documentos generados durante todo el estudio, están protegidos de usos no permitidos por personas ajenas a esta investigación, siendo la información generada estrictamente confidencial. A título informativo y de manera individual, a cada interesado se le facilitaron los principales resultados obtenidos, y en caso de detectar algún problema de salud, se informó a la familia.

5.6. Procedimiento. Descripción del programa de intervención

Una vez finalizado el proceso de selección de la muestra, se realizó la valoración inicial durante la primera quincena de octubre de 2013. El programa de intervención se desarrolló desde el mes de octubre hasta el mes de mayo de 2014. La valoración final se realizó la primera quincena de mayo de 2014.

La medición de las variables para evaluar la efectividad del Programa SALUD 5-10 se realizaron en ambos grupos. Los que realizaron las valoraciones desconocían la asignación de los participantes al GC o al GI.

El Programa SALUD 5-10 es un programa de ejercicio físico sobre la base de la mejora de la condición física de los escolares. El objetivo inmediato del programa es aumentar los niveles de actividad física semanal desarrollando los componentes de la condición física relacionados con la salud (resistencia aeróbica, fuerza muscular, velocidad-agilidad y

flexibilidad). Las sesiones se desarrollaron atendiendo a las características de la muestra y se diseñaron en relación a las recomendaciones de actividad física y salud.

El grupo de intervención aumentó la cantidad de actividad física semanal en 3 horas, repartidas en 2 sesiones de 1 hora y 30 minutos en días alternativos (lunes y miércoles). En total se desarrollaron 68 sesiones. El programa se realizó en las instalaciones de los centros escolares en horario extraescolar. Por otro lado, el grupo control no cambió su rutina semanal.

Las sesiones se diseñaron para dar respuesta a 3 bloques de contenidos:

1. Un bloque donde se desarrollaban juegos y deportes.
2. Un segundo donde se desarrollaban los “objetivos” relacionados con la salud cardiovascular, la salud ósea y la salud de la espalda.
3. Un bloque denominado “Juego libre”, donde los escolares podían elegir las actividades, la distribución grupal y el material a utilizar. Además se llevó a cabo una organización de tareas y objetivos por temáticas, para trabajar con los escolares de un modo más motivante, acercándoles y afianzándoles hacia la práctica deportiva de una forma más lúdica.

De forma transversal, se utilizaron metodologías y estrategias didácticas para conseguir una intensidad de trabajo y compromiso motor elevado, intentando que el escolar acumulara el mayor número de minutos de intensidad de moderada a vigorosa.

5.6.1. Plan actitudinal y de adherencia

Para favorecer la adherencia al Programa SALUD 5-10, se organizaron tres fiestas, una al final de cada trimestre (Fiesta Salud 5-10 Navidad, Fiesta Salud 5-10 Semana Santa y Fiesta Salud 5-10 Final) con el objetivo de premiar a todos los escolares por su trabajo y asistencia al programa. Además, en todas las fiestas se les hizo un regalo para que durante los periodos vacacionales también realizaran actividad física. Así, en la fiesta de Navidad se regaló a todos los participantes un balón de fútbol, en la fiesta de semana

santa una comba y en la fiesta final, diferentes materiales que fomentaban la práctica deportiva.

También se organizó un concurso de dibujo para que los escolares plasmasen lo que el Programa SALUD 5-10 significaba para ellos.

5.6.2. Evaluación y seguimiento

Se puso un número de teléfono y una dirección de correo electrónico para que los padres realizaran consultas y resolviesen dudas. Los monitores del programa elaboraron un informe sobre la asistencia de los niños y, en su caso, de los motivos de abandono. Al final del programa de intervención se aplicó a los niños participantes un cuestionario sobre su satisfacción con el programa.

5.7. Variables dependientes evaluadas pre y post intervención

Las mediciones basal y final se realizaron en las instalaciones de cada colegio. Los principales parámetros de salud medidos pre y post intervención fueron: indicadores antropométricos y de composición corporal, principales componentes de la condición física, análisis bioquímico (perfil lipídico-metabólico), tensión arterial, características ecográficas en modo B a nivel hepático (signos de enfermedad hepática grasa no alcohólica) así como determinación de velocidades hepáticas mediante técnica ARFI.

5.7.1. Antropometría y composición corporal

Para valorar los índices de obesidad y sobrepeso se valora el peso, la talla, el perímetro de cintura, el IMC y el IMC-z score. El IMC puede ser expresado en forma de z score para establecer comparaciones entre niños de diferentes edades y géneros. Su fórmula es: medición individual de IMC – mediana IMC según edad y género/desviación estándar según edad y género. El IMC z score se calculó utilizando la aplicación WHO AnthroPlus software. El estado nutricional se clasificó de la siguiente manera: sobrepeso (IMC z -score > 1 a 2) y obesidad (IMC z -score > 2) según la OMS.

El perímetro de la cintura (PC) se mide para evaluar la grasa corporal abdominal, troncal o central. Numerosas investigaciones sostienen que el mayor acúmulo de tejido adiposo visceral se asocia a mayores riesgos para la salud y los trastornos metabólicos en niños y adultos.

Además, se valora el porcentaje de grasa corporal mediante impedanciometría. La impedanciometría se basa en que los diferentes componentes del organismo tienen una resistencia distinta al paso de una corriente alterna, siendo capaz de obtener el porcentaje de los diferentes componentes de forma directa o indirecta (masa grasa, masa magra y agua corporal).

5.7.2. Condición física

Para valorar la condición física de los participantes, se utilizaron 4 pruebas de la batería de test ALPHA- FITNESS.

- Test de Course-Navette o test de 20 metros de ida y vuelta, para mediar la capacidad aeróbica de los participantes.
- Test de fuerza de prensión manual, para medir la capacidad músculo esquelética, valorando la fuerza isométrica del tren superior.
- Test de salto de longitud con pies juntos para evaluar la capacidad músculoesquelética, mediante la valoración de la fuerza explosiva del tren inferior
- Test de velocidad/agilidad 4 x 10 m como indicador integrado de la velocidad de movimiento, la agilidad y la coordinación del sujeto. Todos los test se repitieron dos veces, y se registró el mejor resultado, excepto en el test de Course-Navette, que se realizó solo una vez.

5.7.3. Análisis bioquímico

Las muestras sanguíneas fueron recogidas por personal sanitario especializado a primera hora de la mañana y con el sujeto en ayunas. En el Hospital de Molina de Segura, y mediante métodos estándar de laboratorio clínico hospitalario, se determinaron los siguientes parámetros: Hemograma, Perfil lipídico, TG, Colesterol total, HDL-col, LDL-Col, Enzimas hepáticas (GOT, GPT, GGT), Glucemia e Insulina basal.

5.7.4. Tensión arterial

Se determinó con un tensiómetro modelo OMRON 907 (HEM-907-E) con el niño sentado en posición cómoda y tras 6 minutos de reposo absoluto. Se midió el brazo izquierdo durante un periodo de entre 10 y 16 minutos con un intervalo de 2 minutos entre cada medida hasta que la variación de la tensión arterial sistólica fuera menor de 5 mmHg entre una medida y la siguiente. Se registró la media de las tres últimas mediciones como medida válida de tensión arterial sistólica y diastólica.

5.7.5. Evaluación ecográfica de la ecogenicidad hepática y la elastografía hepática (ARFI)

Los estudios ecográficos se realizaron en los respectivos centros educativos, por seis radiólogos del servicio de Radiodiagnóstico del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, con experiencia en ecografía entre cuatro y diez años y en ARFI entre 4 y 6 años, de forma consensuada. El estudio ecográfico estandarizado del hígado en modo B y ARFI cuantitativo, se llevó a cabo con un equipo Acuson S2000 Virtual Touch Tissue Quantification (Siemens, Erlangen, Alemania), con transductor tipo convex convencional de 4MHz.

Los niños fueron evaluados en decúbito supino con el brazo derecho en máxima abducción, realizando el estudio entre los espacios intercostales 6º-7º para el lóbulo hepático derecho así como subcostal para el lóbulo hepático izquierdo.

Se recogieron los siguientes datos: existencia o no de hepatomegalia, hipertrofia del lóbulo caudado, ecogenicidad y ecoestructura del parénquima, morfología del contorno hepático, así como la existencia o no de esplenomegalia y su medida en centímetros.

Para ARFI se seleccionó una región de interés (RDI), evitando siempre zonas de vasos sanguíneos así como estructuras diferentes al tejido que queremos estudiar (hueso, aire...) y se realizaron medidas a diferentes profundidades (entre 1cm por debajo de la superficie del hígado y a una profundidad máxima de 8 cm desde la superficie cutánea), obteniéndose 10 mediciones de ambos lóbulos (6 del derecho y 4 del izquierdo), excluyendo el caudado y media de 2 mediciones por segmento (segmentos VI, VII, VIII en lóbulo hepático derecho y II y III en lóbulo hepático izquierdo), con respiración suave del paciente y evitando las zonas próximas al corazón. El resultado ARFI, expresado como velocidad corte (m/s), corresponde a la media de todos los valores obtenidos durante el examen, diferenciando los obtenidos en lóbulo hepático derecho e izquierdo (Figura 22).

Las velocidades obtenidas en LHD fueron incluidas en las diferentes categorías ARFI según los puntos de corte: ARFI 0 (<1,20m/s), ARFI 1 (1,20-1,30m/s), ARFI 2 (1,31-1,60m/s), ARFI 3 (1,61-1,90m/s), y ARFI 4 (>1,90m/s), de la publicación de Guzmán-Aroca, et al. (2011). Además, en base a las categorías ARFI se estableció una clasificación de la fibrosis: no fibrosis (NF) incluye la categoría ARFI 0, fibrosis no significativa (FNS) incluye las categorías ARFI 1 y ARFI 2, y fibrosis significativa (FS) incluye las categorías ARFI 3 y ARFI 4.

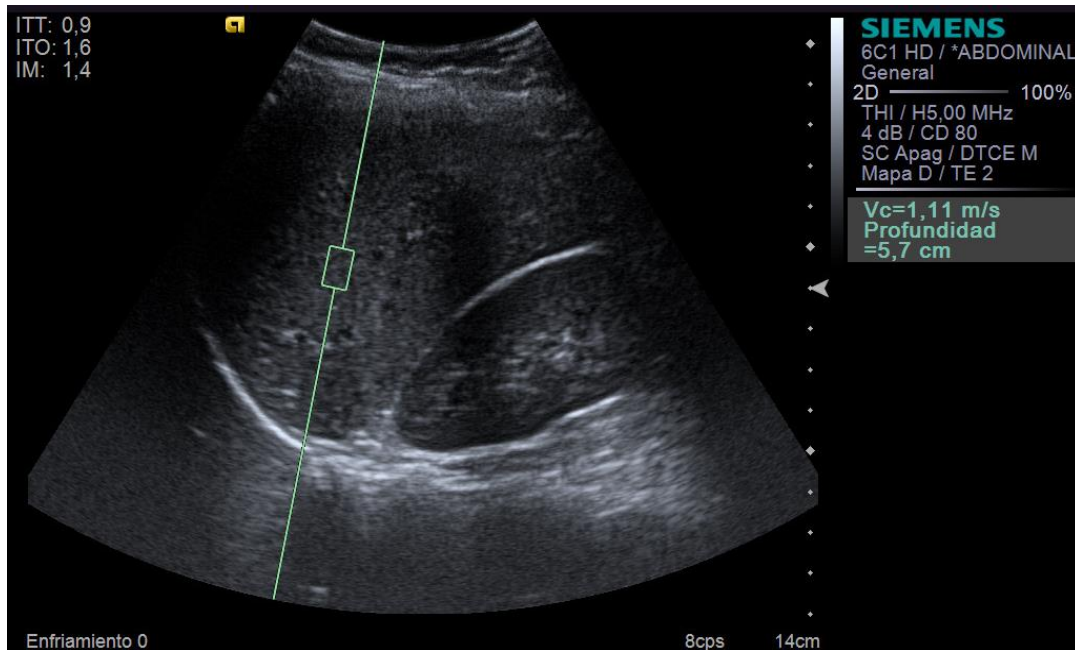


Figura 22. Imagen de toma de medida cuantitativa mediante técnica ARFI en lóbulo hepático derecho.

Fuente: Elaboración propia

La esteatosis fue subjetivamente clasificada acorde al incremento de la ecogenicidad en el parénquima hepático en comparación con la ecogenicidad de la cortical del riñón derecho y la menor visualización del diafragma y los vasos hepáticos, gradándola en normal-grado 0 (ecogenicidad del parénquima normal), leve-grado 1 (mínimo aumento difuso de la ecogenicidad hepática, con visualización normal del diafragma y del borde de los vasos intrahepáticos), moderada-grado 2 (aumento difuso moderado de la ecogenicidad hepática, con ligera pérdida de la visualización de los vasos intrahepáticos y del diafragma) (Figura 23) y severa-grado 3 (aumento acentuado de la ecogenicidad, con mala penetración del segmento posterior del lóbulo derecho y mala visualización o ninguna de los vasos hepáticos y diafragma).



Figura 23. Imagen ecográfica de un hígado con esteatosis hepática moderada

Fuente: Elaboración propia

5.8. Análisis estadístico

Toda la información obtenida de las diferentes pruebas, es almacenada en una base de datos, para su posterior tratamiento estadístico por medio del programa informático SPSS 19.0.

En primer lugar se realiza una estadística descriptiva de cada una de las variables con la obtención de la distribución de frecuencias y, en las variables cuantitativas se calcularán los parámetros característicos: media, desviación típica e intervalo de confianza del 95%. El estudio de las evoluciones intragrupo se efectúa mediante pruebas t-student para datos apareados, mientras que los contrastes intergrupo serán realizados mediante análisis de varianza de las diferencias en los incrementos de las medias para grupos control y experimental. En el caso de que exista significación, se utilizarán pruebas "post-hoc" para comparar los datos de manera pareada. Para el estudio de las relaciones entre las variables continuas se realizó un análisis de correlación, tanto para estudiar las

asociaciones lineales (Pearson) como no lineales (Spearman). El nivel de significación estadística será establecido en $p < 0,05$.

Capítulo VI.

RESULTADOS



6.1 Características antropométricas y clínicas pre y post-intervención

En cuanto a las variables clínicas y analíticas en el *grupo de intervención* se objetiva una mejora estadísticamente significativa en caso del IMC z score, el % de grasa corporal y el nivel de TG. También se identifica un empeoramiento estadísticamente significativo en las variables peso, altura, PC, GGT y HDL (Tabla 4).

Tabla 4. Resultados pre-post Gl.

	Variable	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media	Media	Sig
Inicial	IMC (Kg/m ²)	22,27	3,1538	0,2966	0,01239	0,924
Final	IMC (Kg/m ²)	22,26	3,2717	0,3077		
Inicial	IMC z score	2,52	0,9847	0,0930	0,28	0,007
Final	IMC z score	2,24	0,874	0,083		
Inicial	Peso (kg)	39,71	10,143	0,9541	-2,690	0,000
Final	Peso (kg)	42,40	10,9712	1,0320		
Inicial	masa grasa (kg)	12,58	5,2520	0,4940	-0,2914	0,123
Final	masa grasa (Kg)	12,87	5,8154	0,5470		
Inicial	Altura (cm)	132,54	10,5263	0,9902	-3,513	0,004
Final	Altura (cm)	136,06	15,227	1,4324		
Inicial	Grasa (%)	30,80	6,1775	0,5811	1,3698	0,001
Final	Grasa (%)	29,43	6,5801	0,6190		
Inicial	PC (cm)	75,84	9,5058	0,8942	-2,699	0,000
Final	PC (cm)	78,54	9,9910	0,9398		
Inicial	TAS (mmHg)	107,39	10,2247	0,9618	-1,053	0,445
Final	TAS (mmHg)	108,45	10,9951	1,0343		
Inicial	TAD (mmHg)	68,80	8,7022	0,8186	1,354	0,143
Final	TAD (mmHg)	67,45	6,9127	0,6502		
Inicial	Glucosa (mg/dl)	86,03	5,0988	0,4796	-0,106	0,858
Final	Glucosa (mg/dl)	86,14	6,0102	0,5653		
Inicial	GOT (U/L)	33,37	9,1779	0,8633	0,248	0,806
Final	GOT (U/L)	33,12	8,2927	0,7801		
Inicial	GPT (U/L)	31,30	12,9000	1,2135	1,938	0,175
Final	GPT (U/L)	29,37	12,5450	1,1801		
Inicial	GGT (U/L)	16,47	5,5373	0,5209	-1,381	0,007
Final	GGT (U/L)	17,85	4,7015	0,442		
Inicial	CT (mg/dl)	156,69	27,9489	2,629	-2,381	0,370
Final	CT (mg/dl)	159,07	29,4735	2,7726		
Inicial	TRI (mg/dl)	104,22	58,4439	5,4979	13,00	0,013
Final	TRI (mg/dl)	91,22	45,4343	4,2741		
Inicial	C-HDL (mg/dl)	50,45	12,0319	1,1318	-2,274	0,035
Final	C-HDL (mg/dl)	52,72	12,3752	1,1641		
Inicial	C-LDL (mg/dl)	86,52	22,9728	2,1611	-2,018	0,360
Final	C-LDL (mg/dl)	88,53	24,7592	2,3291		
Inicial	Insulina (mg/dl)	9,14	8,6252	0,8113	-1,42	0,097
Final	Insulina (mg/dl)	10,565	6,5274	0,6140		

En el *grupo control* se objetiva únicamente una mejora estadísticamente significativa en la TAD y el IMC z score. El resto de variables muestra un empeoramiento al final del estudio, con el peso, PC, altura, CT y LDL estadísticamente significativo (Tabla 5).

Tabla 5. Resultados pre-post GC.

	Variable	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media	Media	Significación
Inicial	IMC (Kg/m ²)	20,9029	2,32795	,47519	-0,08	0,767
Final	IMC (Kg/m ²)	20,9896	2,68114	,54729		
Inicial	IMC z score	2,0080	0,7225	0,14451	0,19	0,020
Final	IMC z score	1,82	0,696	0,139		
Inicial	Peso (kg)	38,63	8,015	1,636	-2,500	0,000
Final	Peso (kg)	41,13	8,099	1,653		
Inicial	masa grasa (kg)	10,71318	3,818233	,779393	-0,2671	0,521
Final	masa grasa (Kg)	10,98033	4,293265	,876359		
Inicial	Altura (cm)	135,33	9,421	1,923	-3,583	0,000
Final	Altura (cm)	138,92	7,879	1,608		
Inicial	Grasa (%)	27,195	5,3063	1,0831	1,1829	0,194
Final	Grasa (%)	26,013	6,0432	1,2336		
Inicial	PC (cm)	73,65	8,094	1,688	-3,565	0,000
Final	PC (cm)	77,22	8,290	1,729		
Inicial	TAS (mmHg)	106,78	8,707	1,816	-4,304	0,225
Final	TAS (mmHg)	111,09	16,887	3,521		
Inicial	TAD (mmHg)	70,30	7,824	1,632	4,826	0,008
Final	TAD (mmHg)	65,48	9,760	2,035		
Inicial	Glucosa (mg/dl)	85,50	9,217	1,881	-0,250	0,899
Final	Glucosa (mg/dl)	85,75	7,308	1,492		
Inicial	GOT (U/L)	30,29	6,140	1,253	-1,083	0,482
Final	GOT (U/L)	31,38	4,509	,920		
Inicial	GPT (U/L)	30,25	11,265	2,299	2,333	0,236
Final	GPT (U/L)	27,92	6,199	1,265		
Inicial	GGT (U/L)	14,04	2,758	,563	-1,667	0,052
Final	GGT (U/L)	15,71	3,828	,781		
Inicial	CT (mg/dl)	144,00	20,636	4,212	-15,708	0,021
Final	CT (mg/dl)	159,71	31,053	6,339		
Inicial	TRI (mg/dl)	77,63	36,348	7,420	-5,208	0,457
Final	TRI (mg/dl)	82,83	44,218	9,026		
Inicial	C-HDL (mg/dl)	52,04	13,212	2,697	-2,417	0,330
Final	C-HDL (mg/dl)	54,46	13,270	2,709		
Inicial	C-LDL (mg/dl)	76,50	17,533	3,579	-12,667	0,030
Final	C-LDL (mg/dl)	89,17	26,878	5,486		
Inicial	Insulina (mg/dl)	6,992	3,4422	,7026	-2,3083	0,074
Final	Insulina (mg/dl)	9,300	5,6820	1,1598		

También, se produjo una mejora significativa en cuanto a la clasificación de los niños por sobrepeso y obesidad según la clasificación de la OMS. Así el grupo de obesos se redujo de 95 (64,2%) inicial a 74 individuos (50%), el grupo de sobrepeso pasó de tener

53 niños (35,8%) a tener 54 niños (36,5%) y 9 niños pasaron a tener normopeso (6,1%). 11 niños no completaron el estudio (7,4%).

6.2 ARFI pre-postintervención

- *Preintervención*

Al inicio del estudio se obtuvo una Vc media en todos los sujetos del estudio medida en LHD de $1,18 \pm 0,28$ m/s y en el LHI de $1,46 \pm 0,25$ m/s, siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p < 0.001$). De forma similar, se observó una velocidad para el grupo de intervención en LHD de $1,18 \pm 0,27$ m/s y para el grupo control de $1,20 \pm 0,34$ m/s.

En el caso de niños con sobrepeso y obesidad las velocidades en LHD no mostraron diferencias significativas siendo para el grupo de sobrepeso de $1,19 \pm 0,24$ m/s y para el grupo de obesidad de $1,18 \pm 0,31$ m/s ($p = 0,937$).

Según el sexo, se obtuvieron diferencias significativas en las medidas realizadas en el lóbulo hepático derecho, siendo mayores las velocidades de onda de corte registradas en niñas ($1,26 \pm 0,35$ m/s) que en el caso de los niños ($1,12 \pm 0,18$ m/s), con un nivel de significación $p < 0.001$ (Tabla 6).

Tabla 6. Velocidades en LHD según sexo.

	Genero	N	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media	Sig.
VC LHD	Niño	77	1,12188312	0,18310439	0,02086668	0.001
	Niña	71	1,26187793	0,35603102	0,04225311	

El análisis de Correlación de Pearson de las variables cuantitativas al inicio del estudio en toda la muestra puso de manifiesto una correlación positiva de forma estadísticamente significativa entre la velocidad media de onda de corte (Vc) medida en el LHD y el IMC $r = 0,179$ ($p < 0,029$) los Kg de masa grasa al inicio $r = 0,239$ ($p < 0,003$), con el % de grasa $r = 0,226$ ($p < 0,006$), con el PC $r = 0,197$ ($p < 0,017$) y con la GPT $r = 0,279$

($p < 0,001$). No se encontraron diferencias significativas en el resto de parámetros estudiados (Tabla 7).

Tabla 7. Correlacion de variables significativas con Vc LHD.

VC LHD inicial		IMC	Kg masa grasa	% Grasa	PC	GPT
	Correlación de Pearson	0,179	,239	,226	,197	,279
	Sig. (bilateral)	0,029	0,003	0,006	0,017	0,001
	N	148	148	148	148	148

Hemos obtenido una distribución de las velocidades ARFI según la Vc medida en LHD conforme a las categorías ARFI (Guzmán Aroca, et al. 2011). Mediante ANOVA, se demostraron diferencias entre grupos estadísticamente significativas, obteniendo unas velocidades medias de $1,03 \pm 0,13$ m/s para la categoría ARFI 0 ($n=91$); $1,24 \pm 0,04$ m/s para ARFI 1 ($n=31$); $1,40 \pm 0,07$ m/s para ARFI 2 ($n=15$); $1,75 \pm 0,08$ m/s para ARFI 3 ($n=6$) y $2,21 \pm 0,28$ m/s ($n=5$) para ARFI 4 (Tabla 8), comprobando asimismo mediante pruebas estadísticas que se utilizan cuando el tamaño de los grupos es desigual que sigue siendo estadísticamente significativa (Tabla 9).

Tabla 8. Test ANOVA para Vc LHD.

VC media LHD		N	Media	Desviación típica	Error típico	Intervalo de confianza para la media al 95%		Mínimo	Máximo	Sig
	ARFI					Límite inferior	Límite superior			
	0	91	1,03928571432	,1310854831	,0137414924	1,011985841	1,0665855874	,745000000	1,726666666	0,000
	1	31	1,24623655916	,0407929908	,0073266374	1,231273569	1,2611995490	1,195000000	1,391666666	
	2	15	1,40944444447	,0732566336	,0189147814	1,368876272	1,4500126160	1,306666666	1,526666666	
	3	6	1,75472222217	,0842246775	,0343845806	1,666333843	1,8431106005	1,660000000	1,860000000	
	4	5	2,21999999980	,2884465097	,1289972007	1,861846353	2,5781536463	1,943333333	2,541666666	
	Total	148	1,18904279281	,2874363507	,0236271224	1,142350086	1,2357354992	,745000000	2,541666666	

Tabla 9. Pruebas robustas de la igualdad de las medias.

VC media LHD		Estadístico ^a	gl1	gl2	Sig.
	Welch	127,873	4	15,830	,000
	Brown-Forsythe	101,100	4	6,140	,000

Mediante el test post hoc de Bonferroni comprobamos que todos los grupos difieren de forma estadísticamente significativa (Tabla 10).

Tabla 10. Pruebas post hoc Bonferroni.

Variable dependiente		(I) ARFI	(J) ARFI	Diferencia de medias (I-J)	Error típico	Sig.	Intervalo de confianza al 95%	
VC LHD		0					Límite inferior	Límite superior
	Bonferro ni		1	-,206950844843*	,024837496019	,000	-,27776860997	-,13613307972
			2	-,370158730148*	,033282508009	,000	-,46505528627	-,27526217403
			3	-,715436507848*	,050340669144	,000	-,85897004604	-,57190296965
			4	-1,180714285481*	,054860448838	,000	- 1,33713481907	-1,02429375189
		1	0	,206950844843*	,024837496019	,000	,13613307972	,27776860997
			2	-,163207885305*	,037564868912	,000	-,27031449788	-,05610127273
			3	-,508485663005*	,053268912199	,000	-,66036833707	-,35660298894
			4	-,973763440639*	,057559211979	,000	- 1,13787880684	-,80964807444
		2	0	,370158730148*	,033282508009	,000	,27526217403	,46505528627
			1	,163207885305*	,037564868912	,000	,05610127273	,27031449788
			3	-,345277777700*	,057692297040	,000	-,50977260190	-,18078295350
			4	-,81055555333*	,061675659823	,000	-,98640791935	-,63470319132
		3	0	,715436507848*	,050340669144	,000	,57190296965	,85897004604
			1	,508485663005*	,053268912199	,000	,35660298894	,66036833707
			2	,345277777700*	,057692297040	,000	,18078295350	,50977260190
			4	-,46527777633*	,072321121707	,000	-,67148295253	-,25907260274
		4	0	1,180714285481*	,054860448838	,000	1,02429375189	1,33713481907
			1	,973763440639*	,057559211979	,000	,80964807444	1,13787880684
			2	,81055555333*	,061675659823	,000	,63470319132	,98640791935
			3	,46527777633*	,072321121707	,000	,25907260274	,67148295253

- *Postintervención*

Al final del programa, para el grupo de intervención se obtuvo una velocidad de onda de corte media medida en lóbulo hepático derecho de $1,03 \pm 0,18$ m/s ($n=112$) (velocidad previa de $1,18 \pm 0,27$ m/s), siendo esta diferencia estadísticamente significativa

($p < 0,001$). En el caso del grupo control, también se ha observado una mejora de las velocidades en este lóbulo, aunque no se ha demostrado ser estadísticamente significativa, siendo a final del programa de $1,01 \pm 0,12 \text{ m/s}$ (previa de $1,20 \pm 0,34 \text{ m/s}$) (Tablas 11 y 12).

Tablas 11 y 12. Vc inicial y final en LHD para grupo de intervención y control.

GI	Media	N	Desv típica.	Error tip.media	Sig
Vc LHD inicial	1,18099702382	112	,273930576825	,025884006528	0,000
Vc LHD final	1,0329	112	,18628	,01760	

GC	Media	N	Desv típica.	Error tip.media	Sig
Vc LHD inicial	1,20740000004	25	0,344772496211	0,0689544992423	0,212
Vc LHD final	1,0133	25	0,12084	0,02416	

Al final del estudio únicamente se encontró una correlación significativa según Pearson con la variable GOT $r=0,174$ ($p < 0,042$).

6.3. ARFI y EHGNA pre-postintervención

- *Preintervención*

En cuanto a la ecogenicidad del parénquima al inicio del estudio (valoración de la esteatosis hepática), en el 66,2% ($n=98$) no se registró alteraciones; el 30,4% ($n=45$) presentó una esteatosis hepática leve, fue moderada en el 2,7% ($n=4$) y severa en el 0,7% ($n=1$) de los sujetos estudiados.

Con respecto a la ecogenicidad inicial y la clasificación de las velocidades ARFI anteriormente obtenidas, observamos que en el grupo de ecogenicidad normal (0) existían 98 niños, 62 de los cuales fueron incluidos en la categoría ARFI 0, 26 niños a ARFI 1, 8 en la categoría ARFI2, y 2 niños a la categoría ARFI 4. Para el grupo de ecogenicidad

leve (1) (n=45), 26 niños fueron incluidos en la categoría ARFI 0, 5 en ARFI 1, 7 en ARFI 2, 4 en ARFI 3 y 3 en ARFI 4; en el grupo de ecogenicidad moderada (2) se observaron 4 niños, 3 en la categoría ARFI 0, y 1 en la categoría ARFI 3; en el grupo de ecogenicidad severa (3), se observó un caso en la categoría ARFI 3, con resultado estadísticamente significativo. Esto demuestra que existen niños con ecogenicidades normales que pertenecen a categorías ARFI sugestivas de algún grado de fibrosis así como al contrario, sujetos sin fibrosis que demuestran algún grado de alteración en la ecogenicidad (Tabla 13).

Tabla 13. Relación entre ARFI y ecogenicidad en todos los sujetos a estudio.

		ARFI					Total	Sig
		0	1	2	3	4	0	
Ecogenicidad inicial	0 Recuento	62	26	8	0	2	98	0,000
	Frecuencia esperada	60,3	20,5	9,9	4,0	3,3	98,0	
	Residuos corregidos	,6	2,3	-1,1	-3,5	-1,3		
	1 Recuento	26	5	7	4	3	45	
	Frecuencia esperada	27,7	9,4	4,6	1,8	1,5	45,0	
	Residuos corregidos	-,6	-1,9	1,4	2,0	1,5		
	2 Recuento	3	0	0	1	0	4	
	Frecuencia esperada	2,5	,8	,4	,2	,1	4,0	
	Residuos corregidos	,6	-1,0	-,7	2,2	-,4		
	3 Recuento	0	0	0	1	0	1	
	Frecuencia esperada	,6	,2	,1	,0	,0	1,0	
	Residuos corregidos	-1,3	-,5	-,3	4,9	-,2		
Total	Recuento	91	31	15	6	5	148	

- **Postintervención**

A final del estudio, la ecogenicidad del parénquima mejoró. En el 87,2% (n=129) no se registró alteraciones, el 3,4% mostró una ecogenicidad leve (n=5), siendo moderada en el 2 % de los niños estudiados (n=3). El 7,4% de los niños no completaron el estudio.

Si comparamos la ecogenicidad final con la categoría ARFI al final del estudio, observamos resultados similares a la primera fase del estudio, de los 129 niños con ecogenicidad normal, 81 corresponden a ARFI 0, 27 a ARFI 1, 13 a ARFI 2, 4 a ARFI 3 y 4

a ARFI 4. En el caso de ecogenicidad leve (1) de los 5 niños, 1 estaba encuadrado en ARFI 0, 2 en ARFI 1, 1 en ARFI 2 y 1 en ARFI 4. Por último, en caso de esteatosis moderada (grado 2) los 3 niños estaban incluidos en la categoría ARFI 0, siendo estos resultados estadísticamente no significativos ($p=0,385$) (Tabla 14).

Tabla 14. Relación entre ARFI y ecogenicidad al final del estudio en todos los sujetos.

			ARFI					Total	Sig
		0	1	2	3	4	0		
ecogenicidad final	0	Recuento	81	27	13	4	4	129	P=0,385
		Frecuencia esperada	80,0	27,3	13,2	3,8	4,7	129,0	
		Residuos corregidos	,7	-,3	-,2	,5	-1,4		
	1	Recuento	1	2	1	0	1	5	
		Frecuencia esperada	3,1	1,1	,5	,1	,2	5,0	
		Residuos corregidos	-2,0	1,1	,7	-,4	2,0		
	2	Recuento	3	0	0	0	0	3	
		Frecuencia esperada	1,9	,6	,3	,1	,1	3,0	
		Residuos corregidos	1,4	-,9	-,6	-,3	-,3		
Total		Recuento	85	29	14	4	5	137	

Capítulo VII.

DISCUSIÓN



La EHGNA es una de las causas más comunes de hepatopatía crónica en los países occidentales y se considera actualmente la enfermedad hepática pandémica del siglo XXI. Se calcula una incidencia aproximada de la enfermedad del 30% en la población general (Lee y Park, 2014). Está considerada como una condición compleja, silente en las primeras etapas de la enfermedad, cuya etiología refleja la interacción de factores ligados a los estilos de vida, ambientales y genéticos.

La EHGNA es una entidad que se caracteriza por el depósito de grasa en el interior de las células hepáticas (principalmente triglicéridos), debido al aumento de los niveles circulantes de ácidos grasos libres, ocasionando en el hígado un espectro de alteraciones que van desde la esteatosis simple a la esteatohepatitis y su estadio final: la cirrosis y el posible desarrollo de carcinoma hepatocelular (Angulo, 2002).

Actualmente, se sabe que la esteatosis hepática y la EHNA pueden estar presentes desde edades muy tempranas (Nobili, Marcellini, Devito, et al. 2006). Algunos autores sostienen que la EHGNA se da en más del 80% de los niños obesos (Barshop, Sirlin, Schwimmer, y Lavine, 2008).

Al igual que sucede con los adultos, si esta enfermedad progresa, puede desencadenar una cirrosis hepática. Este hecho no está demostrado ampliamente debido a las pocas publicaciones de seguimiento a largo plazo de niños con EHGNA. Una de ellas, es la publicada por Feldstein, et al. (2009). Dichos autores realizaron un estudio de seguimiento a largo plazo de un grupo de pacientes en edad pediátrica con EHGNA, demostrando que los pacientes pediátricos afectados de esteatohepatitis pueden progresar a cirrosis y enfermedad hepática terminal, requiriendo trasplante de hígado, e incluso llegando a morir, teniendo en general una supervivencia menor comparado con la población general para su misma edad y sexo.

En la actualidad, la obesidad está considerada como un problema médico y de salud pública muy importante. El caso de la obesidad infantil no es diferente, representando actualmente un problema creciente en países desarrollados. Suele ir acompañada de un número variable de comorbilidades, como pueden ser síndrome metabólico, HTA, DM tipo II, dislipemias, hígado graso o esteatohepatitis no alcohólica (D'Adamo, Santoro, y Caprio, 2013).

Dado que las enfermedades cardiovasculares son una de las primeras causas de mortalidad y hospitalización en España así como una fuente importante de gasto sanitario, la actuación temprana sobre factores de riesgo modificables presentes en algunas ocasiones desde la infancia está en el punto de mira actualmente. Es importante la evaluación e intervención precoz de la obesidad infantil ya que es el mejor momento de la vida para intentar evitar la progresión de la enfermedad así como el desarrollo temprano de enfermedades cardiovasculares asociadas, que se pondrán de manifiesto en la etapa adulta. Por todo esto, va a cobrar especial importancia el diagnóstico temprano en este tipo de pacientes, para poder actuar sobre los mecanismos causantes y así frenar el posible desarrollo a fases más avanzadas de la enfermedad. Para dicho diagnóstico contamos con métodos invasivos y no invasivos.

Entre los invasivos destaca la biopsia hepática, técnica que sigue siendo en la actualidad el "gold standard" para la evaluación de la fibrosis hepática (Fontanilla, et al. 1014). Dicha técnica (como hemos explicado anteriormente) no puede ser usada como una herramienta de screening, debiendo ser reemplazada por métodos indirectos de detección de la enfermedad, tales como técnicas de imagen y marcadores serológicos, que están generando esperanzas alentadoras sobre nuevos procedimientos diagnósticos de menor coste, más disponibles y menos cruentos, que puedan constituir una alternativa a la biopsia hepática.

En este sentido, las técnicas de imagen son una parte muy importante para el diagnóstico de la enfermedad por hígado graso no alcohólico, ya que poseen un carácter puramente no invasivo, que las dota de excelentes herramientas para su uso especialmente en la población infanto-juvenil.

El diagnóstico radiológico clásico de esta entidad en la población infantil se basa en la detección de esteatosis hepática mediante ecografía modo B, con buenos resultados en cuanto a correlación con la histología (Shannon, et al. 2011).

La ecografía en modo B posee un alto valor predictivo negativo para la exclusión de EHGA en sujetos con una ecogenicidad normal o levemente aumentada, con una seguridad de más del 80% (El-Koofy, et al. 2012).

La ecografía es rentable y está ampliamente disponible, pero está limitada por la variabilidad interobservador e intraobservador y no se considera lo suficientemente precisa para la cuantificación de esteatosis, ya que para su detección, se precisa una infiltración grasa de al menos un 30% (Strauss, et al. 2007).

Algunos estudios sostienen que los ultrasonidos tienen entre un 60-94% de sensibilidad y un 84-95% especificidad para la detección de esteatosis hepática, incrementándose la sensibilidad a medida que se incrementa la severidad de los depósitos grasos (Schwenzer, et al. 2009).

También existen otras pruebas de imagen como pueden ser la TC o la RMN. La TC sin contraste está considerada como el mejor método para la estimación del hígado graso, aunque no es sensible para detectar cantidades leves de contenido lípido hepático (5-30%) (Saadeh, et al. 2002). Además, su principal limitación es el uso de radiaciones ionizantes, lo que limita su uso en estudios longitudinales y en niños. La resonancia magnética es uno de los métodos de imagen más sensible para la detección y caracterización de la infiltración grasa hepática. Para ello cuenta con secuencias convencionales así como con técnicas más avanzadas, como la elasto-RM o la espectroscopia, técnicas novedosas no bien estudiadas en la literatura, aún poco disponibles en los centros y con mayor coste que la ecografía.

Por ello, creemos que un buen complemento a la ecografía en Modo B en los pacientes pediátricos podría ser la elastografía por ultrasonidos, técnica incruenta que aprovecha la elasticidad como una característica intrínseca que poseen los tejidos permitiendo una evaluación objetiva de la misma en las diferentes estructuras tisulares. Aunque existen

diferentes casas comerciales que han desarrollado esto, en la presente tesis, todos los pacientes han sido examinados con ARFI cuantitativo (Impulso de fuerza de radiación acústica) (Virtual Touch™ cuantificación tisular, Siemens ACUSON S2000).

- **Protocolo de medida de ARFI en hígado**

Por ser una técnica reciente que se ha ido desarrollando en los últimos años, en la actualidad, no existe un protocolo estandarizado para la toma de medidas de ARFI en el hígado. Como elementos principales que hay que tener en cuenta a la hora de realizar las medidas en el parénquima hepático destacan los siguientes:

1. Profundidad de la toma de medidas: Hoster, et al (2010) demostraron que la distancia piel-hígado influye en los resultados de la velocidad de onda de corte obtenida. Un incremento de 1cm en la distancia piel-hígado corresponde con una disminución de 0,132 m/s en la velocidad ARFI. Esto se postula que se debe al mayor contenido fibroso de la cápsula hepática (D'Onofrio, Gallotti y Mucelli, 2010), por lo que la mayoría de los autores obtienen las velocidades al menos 1 cm por debajo de la cápsula hepática, tal y como lo hemos realizado en nuestro estudio.

2. Número de mediciones y lugar donde deben realizarse: también está en debate cuantas mediciones se deben realizar. Algunos autores realizan 10 mediciones válidas (Horster, Mandel, Zachoval, et al. 2010; Gallotti, D'Onofrio, Pozzi Mucelli, et al. 2010; Goertz, Zopf, Jugl, et al. 2010; Grgurevic, Cikara, Horvat, et al. 2011; Son, Kim, Han, et al. 2012), mientras que otros obtienen 5 o incluso menos (Rizzo, Calvaruso, Cacopardo, et al. 2011; Lee, Kim, Han, Yoon, 2013; Guzmán-Aroca, et al. 2012).

Con respecto al lugar donde deben realizarse estas mediciones se ha documentado en la literatura que las velocidades en LHI son en general mayores que las obtenidas en LHD, tanto en individuos sanos como en afectos de fibrosis hepática de distintas etiologías (Karlás, Pfrepper, Wiegand, et al. 2011; D'Onofrio, Gallotti, Mucelli, 2010; Toshima, Shirabe, Takeishi K et al. 2011). En nuestro estudio, también hemos observado esta diferencia. Postulamos, al igual que diversos autores de la literatura que estas diferencias se deben al mayor tamaño LHD, que hace que se pueda colocar la RDI con

mayor facilidad (Eiler, et al. 2012), o por las estructuras anatómicas que se encuentran cerca del LHI, como la aorta, que puede interferir como artefacto de pulsación (Toshima T, Shirabe K, Takeishi K et al. 2011), o incluso a que el lóbulo hepático izquierdo es más propenso a la compresión (D'Onofrio, Gallotti, Mucelli, 2010).

Así, la mayoría de los autores sostienen que las mediciones se deben realizar en distintos segmentos del LHD, ya que la fibrosis afecta al hígado de manera parcheada. Por todo ello, en nuestro estudio optamos por realizar 10 determinaciones válidas de la Vc de ambos lóbulos hepáticos (6 del derecho y 4 del izquierdo), con exclusión del caudado, realizando la media de 2 determinaciones de la velocidad por segmento hepático (segmentos VI, VII, VIII en lóbulo hepático derecho y II y III en lóbulo hepático izquierdo). De esta manera, en nuestra opinión, quedaría bien representado el parénquima hepático.

3. Respiración: en nuestro estudio realizamos las mediciones de Vc hepática en respiración libre suave del paciente, más fácil de realizar en niños, ya que se ha demostrado que no hay diferencia significativa en las Vc hepáticas realizando o no la maniobra de Valsalva (Horster, Mandel, Zachoval, et al. 2010).

4. Tipo de transductor: la decisión de realizar nuestro estudio con un transductor tipo convex de 4MHz fue basada en que la mayoría de los autores lo utilizan para la determinación de velocidades hepáticas en hígado. Pocos estudios han comprobado la variabilidad de las medidas con transductor convex o lineal. Uno de ellos es Fontanilla et al. (2014), que demostraron una diferencia estadísticamente significativa entre ambos transductores sólo en el lóbulo hepático derecho para el grupo de edad comprendido entre recién nacidos y un mes de vida. Por lo tanto, dado que nuestra población eran sujetos entre 5 y 10 años pudimos realizar con éxito todas las mediciones con un transductor tipo convex.

5. Posición del sujeto a estudio: nuestros niños fueron evaluados en decúbito supino con el brazo derecho en máxima abducción, realizando el estudio entre los espacios

intercostales 6º-7º para el lóbulo hepático derecho así como subcostal para el lóbulo hepático izquierdo, ya que se ha demostrado que el abordaje subcostal o intercostal para el lóbulo hepático derecho no influye en el resultado de las velocidades hepáticas obtenidas (Matos, Trindade, Noruegas, 2014).

No obstante, dado que ARFI es una técnica emergente, aún se deben realizar un mayor número de estudios, especialmente en población pediátrica, que nos permitan establecer un protocolo estandarizado a seguir para la toma de medidas en el parénquima hepático.

- **ARFI y EHGNA en niños con sobrepeso y obesidad**

ARFI es una técnica basada en ultrasonidos que se ha demostrado útil para diferenciar hígados sanos de afectos por fibrosis, tanto en la edad adulta (Fahey, Nightingale, Nelson, et al. 2005; Friedrich-Rust, Romen, Vermehren, et al. 2012; Friedrich-Rust, Wunder, Kriener, et al. (2009; Takahashi, Ono, Eguchi, et al. 2010; Boursier, Isselin, Fouchard-Hubert, et al. 2010 y D'Onofrio, Gallotti, Mucelli, 2010), como en la edad infantil (Noruegas, Matos, Goncalves, et al. 2012 y Picó Aliaga, et al. 2014).

En el caso del hígado sano en población adulta, se han publicado pocas series sobre datos elastográficos, siendo la de Popescu y cols una de las más referenciadas, que concluye una Vc media de $1,15 \pm 0,21$ m/s (Popescu, et al. 2011).

En lo que a la población infantil se refiere, existen aún menos estudios realizados mediante ésta técnica, la mayoría de ellos refieren los valores normales en niños sanos así como afectos de hepatopatías crónicas de diversas etiologías. Las series publicadas en niños sanos son escasas, difíciles de comparar y obtener conclusiones ya que se trata de estudios con diferente número de muestra, diferentes rangos de edad incluidos así como distinta localización en la toma de medidas en el hígado.

Dentro de las publicaciones en sujetos sanos, la velocidad media mas baja obtenida fué la publicada por Matos (2014). Estos autores realizaron un estudio de 150 niños sanos

con edades comprendidas entre 2 meses y 17 años, estudiándolos en base al grupo de edad, sexo, lobulo hepático y el acceso (intercostal o subcostal). La velocidad media fue de 1,07 m/s en el LHD (Matos, Trindade y Noruegas. 2014).

Le sigue en orden ascendente Noruegas, et al (2012), que realizaron su estudio con un grupo de pacientes y un grupo con controles sanos, siendo la muestra 52 niños, 32 de los cuales presentaban diferentes grados de hepatopatía crónica, a los que se le realizó biopsia hepática. El grupo control estaba formado por 20 niños sin enfermedad hepática conocida, ambos grupos con rango de edades de 1 a 16 años. En el grupo control se obtuvo una velocidad media de 1,1 m/s.

Con un mayor número de muestra, en el año 2013, Mi-Jung Lee et al., realizaron un estudio de 202 niños sanos divididos en 3 grupos: Grupo 1(n=59): menos de 5 años; Grupo 2 (n=77): de 5 a 10 años y grupo 3 (n=66): más de 10 años, obteniendo medidas en hígado, bazo y ambos riñones. En el caso del hígado obtuvieron una velocidad media de onda de corte en LHD de 1,12 m/s (Lee, et al. 2013). Al igual que este autor, Hanquinet, et al (2013) obtuvieron una velocidad media de 1,12 m/s, en una muestra de 103 niños sanos con edades comprendidas entre los 7 días y los 17 años.

Velocidades ligeramente mayores son las obtenidas por Eiler, et al. en el año 2012, realizando un estudio de 132 niños y adolescentes sanos (edades comprendidas entre 0 y 17 años), obteniendo una Vc media 1,14 m/s en LHD y 1,20 m/s en LHI.

Por último, Fontanilla et al. (2014) realizaron un estudio prospectivo con 60 niños sanos con edades comprendidas entre 1 día y 14 años de edad, utilizando dos sondas para el estudio: una lineal y otra convex. La velocidad de onda en el LHD con el transductor convex fué de 1,19 m/s y con el transductor lineal de 1,15 m/s.

Nuestra muestra de estudio fueron sujetos con sobrepeso y obesidad entre 5-10 años, obteniendo una Vc media en LHD de $1,18 \pm 0,28$ m/s, lo que está acorde con los datos obtenido por otros autores, aunque en la parte alta de las referencias.

Con respecto al género, en nuestro estudio obtuvimos diferencias significativas, siendo mayores las velocidades de onda de corte registradas en niñas ($1,26 \pm 0,35$ m/s) que en el caso de los niños ($1,12 \pm 0,18$ m/s). Los estudios publicados no son consistentes acerca del efecto o no del género en las velocidades de onda de corte. Algunos estudios realizados en adultos no muestran correlación con esta variable (Son, Kim, Han, et al. 2012; Popescu, Sporea, Şirli, et al. 2011 y Horster, Mandel, Zachoval, et al. 2010), mientras que otros estudios que usan elastografía de transición muestran una influencia del sexo con valores menores en mujeres (Roulot, Czernichow, Le Clésiau, et al. 2008 y Şirli, Sporea, Tudora, et al. 2009), postulando un posible efecto antifibrogénico de los estrógenos en las niñas. Adoptando esta idea Eiler, et al (2012), mediante ARFI compararon dos grupos de su estudio, una con una supuesta diferencia en los niveles de estrógenos entre niños y niñas debido a la pubertad y otros con niños de menores edades sin esta diferencia, sin encontrar interacción estadísticamente significativa, por lo que no ha podido ser probado este supuesto efecto estrogénico. Por lo tanto, aún son necesarios un mayor número de estudios en prepúberes y postpúberes para poder establecer o no el efecto del género en los valores ARFI.

Por otra parte, se ha demostrado cómo la Vc medida en LHD se correlaciona al inicio del estudio de forma positiva y significativa con las variables IMC, Kg de masa grasa, % de grasa, PC y GPT, así como con la variable GOT al final del estudio, la mayoría métodos de determinación de la composición corporal muy representativos del estado físico del niño a estudio. Con respecto a los niveles de transaminasas, se han utilizado clásicamente como marcadores de daño hepático, lo que se correlaciona con la velocidad ARFI, dado que a mayores velocidades ARFI, presuponemos que se trata de hígados más patológicos y por tanto con mayor probabilidad de presentar niveles de transaminasas alterados.

Por otra parte, las velocidades obtenidas en LHD fueron distribuidas en las categorías ARFI según los puntos de corte de la publicación de Guzmán-Aroca, et al. (2011), obteniendo unas velocidades medias de $1,03 \pm 0,13$ m/s para la categoría ARFI 0 (n=91); $1,24 \pm 0,04$ m/s para ARFI 1 (n=31), $1,40 \pm 0,07$ m/s, para ARFI 2 (n=15), $1,75 \pm 0,08$ m/s para ARFI 3 (n=6) y $2,21 \pm 0,28$ m/s (n=5) para ARFI 4, proponiendo la siguiente clasificación

de las mismas: no fibrosis (NF) que incluye la categoría ARFI 0, fibrosis no significativa (FNS) incluye las categorías ARFI 1 y ARFI 2 y fibrosis significativa (FS) incluye las categorías ARFI 3 y ARFI 4. Así, podemos observar como existen 91 niños sin evidencia de fibrosis, 46 niños con fibrosis no significativa y 11 niños con velocidades indicativas de fibrosis significativa.

Con respecto a este tema en pacientes pediátricos, en nuestro conocimiento, sólo existe un estudio publicado por Marginean, (2012) donde un subgrupo de su muestra (n=13) representaba pacientes afectados de EHGNA, encontrando que la Vc en estos sujetos de forma global era de 1,65 m/s, con velocidades en el grupo sano de 1,18 m/s, aunque si bien es cierto que únicamente tomaron medidas en segmento VIII y seg I hepático, lo que hace que no podamos comparar con precisión este resultado con los obtenidos en nuestro estudio.

Otros autores en población adulta han encontrado resultados similares, siendo común en todos los estudios que a medida que avanza la clasificación histológica de la fibrosis e inflamación hepática, el hígado se va tornando “mas duro”, siendo por tanto las velocidades de onda de corte obtenidas mediante ARFI mayores. (Yoneda, et al. 2010; Guzmán Aroca, et al. 2012; Fierbinteanu Braticevici, et al. 2013).

Por otro lado, comparando la clasificación ARFI con la ecogenicidad del parénquima en la totalidad de los niños al inicio del estudio se demuestra que existen sujetos con ecogenicidades normales que pertenecen a categorías ARFI sugestivas de algún grado de fibrosis así como al contrario, sujetos sin fibrosis aparente que demuestran algún grado de alteración en la ecogenicidad. Esto creemos que puede deberse a que a medida que la enfermedad avanza, la esteatosis es reemplazada gradualmente por depósitos de la matriz extracelular, que conduce progresivamente a fibrosis, acorde a lo postulado por otros autores (Guzmán Aroca, et al. 2012). También cabe añadir que la ecografía no deja de tener un cierto componente subjetivo del operador, por lo que creemos que ésta no es suficiente como método de screening para la valoración de pacientes con enfermedad por hígado graso no alcohólico, ya que pacientes sin

alteraciones en la ecogenicidad del parénquima hepático podrían tener algún grado de fibrosis.

Dado que no se contempla la posibilidad de realizar biopsia hepática como método de screening en sujetos pediátricos con sobrepeso y obesidad, creemos que sería muy útil implementar a la ecografía en modo B la realización de ARFI cuantitativo para valoración de la EHGNA, proponiendo una gradación general de los niños en sujetos sin patología ($V_c < 1,20 \text{ m/s}$), con fibrosis no significativa ($1,20-1,60 \text{ m/s}$) y fibrosis significativa ($V_c > 1,60 \text{ m/s}$). Además, ARFI puede utilizarse como guía para la realización de la biopsia hepática en casos seleccionados que así lo requirieran, pudiendo tomar la muestra de zonas del parénquima hepático con velocidades de onda de corte más elevadas, y por tanto sugestivas de un mayor grado de fibrosis y/o inflamación.

- ARFI y EHGNA tras realización de un programa de actividad física

Está ampliamente demostrado en la literatura que el incremento del ejercicio físico y la dieta son el tratamiento de primera línea en pacientes con EHGNA tanto en las primeras etapas de la vida (Van der Heijden, et al.; Jakicic, Clark, Coleman, Donnelly, Foreyt, Melanson, et al.; Wang, Liang, Fu, Zou, Hong, Xue, et al.), como en sujetos adultos (Thoma, Day y Trenell, 2012), induciendo una pérdida de peso y una mejora en los análisis de laboratorio así como histológicos (Nobili, Manco, Devito, et al. 2008).

En este estudio, se constató una mejoría en la ecogenicidad hepática, fundamentalmente por la reducción de grasa que produjo el ejercicio físico, encontrando al inicio del estudio el 66,2% de individuos sin alteraciones, siendo al final del 87,2%; en el caso de los sujetos con esteatosis leve pasó del 30,4% al 3,4 % de los individuos; en la esteatosis moderada pasó del 2,7 % al 2% y por último en caso de sujetos con esteatosis severa los valores pasaron de 0,7 a 0% . El 7,4% (n=11) de los individuos no completaron el estudio. Dichos datos acordes con otros estudios en la literatura (Keating, Hackett, George, Johnson, 2012).

Asimismo, se produjo una mejora significativa en cuanto a la clasificación de los niños por sobrepeso y obesidad según la clasificación de la OMS. Así el grupo de obesos se redujo de 95 (64,2%) inicial a 74 individuos (50%), el grupo de sobrepeso pasó de tener 53 niños (35,8%) a tener 54 niños (36,5%) y 9 niños pasaron a tener normopeso (6,1%). 11 niños no completaron el estudio (7,4%).

En cuanto a los valores antropométricos, nuestro estudio demuestra que en el grupo de intervención el % de grasa y los niveles de triglicéridos (aunque estos últimos estaban situados dentro de rangos normales) mejoraron de forma estadísticamente significativa, sin encontrar estos resultados en el grupo control. Además, se encontró una mejora estadísticamente significativa para ambos grupos en el IMC z score (IMC percentilado para sexo y edad), acorde con otros resultados encontrados en la literatura (Janssen, et al. 2010)

En el caso de las variables analíticas, empeoraron de forma estadísticamente significativa la GGT y el C-HDL en el grupo de intervención y el CT y el C-LDL en el grupo control. El resto de las variables analíticas no demostraron un cambio estadísticamente significativo en ambos grupos. Dudamos de la consistencia real de estos resultados, ya que normalmente para demostrar cambios relevantes en estas variables es necesario un mayor tiempo de estudio. Por otra parte, se sabe que la EHGNA es silente tanto clínica como analíticamente en las primeras etapas de la enfermedad (etapa en la que pudieran estar algunos individuos de nuestro estudio) como demostraron Guzmán, et al. en el año 2012, donde el 100% de los sujetos de su muestra presentaban alteraciones histopatológicas aún con resultados de laboratorio normales y sujetos clínicamente asintomáticos, con resultados similares en otras publicaciones (Giorgio, Prono, Graziano, and Nobili, 2013; Mofrad, Contos, Haque et al. 2003).

Así, si únicamente consideráramos los niveles analíticos alterados como método de screening en el diagnóstico de EHGNA, estaríamos infradiagnosticando la enfermedad, por lo que es necesario desarrollar métodos de detección indirecta como la técnica ARFI, que permitieran establecer el estado real del parénquima hepático de forma fiable, dejando la realización de la biopsia hepática para casos muy seleccionados.

Por otra parte, es interesante señalar, que tras el ejercicio físico, al final del programa, se obtuvo una mejora de la velocidad de corte en el LHD en ambos grupos, en el grupo de intervención de $1,03 \pm 0,18$ m/s ($n=112$) (velocidad previa de $1,18 \pm 0,27$ m/s), siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,001$) y en el caso del grupo control, de $1,01 \pm 0,12$ m/s (previa de $1,20 \pm 0,34$ m/s), aunque no ha demostrado ser estadísticamente significativa. En el caso de que la diferencia en el grupo control fuera real, postulamos que puede deberse al efecto subjetivo de los niños que aunque no realizaron actividad física reglada, pudieran aumentar sus niveles de actividad física de forma libre.

De igual forma, las variables ARFI y ecogenicidad muestran resultados similares a los del inicio del estudio, encontrando niños con ecogenicidades normales y categoría ARFI indicativa de algún grado de fibrosis así como sujetos con esteatosis hepática y categoría ARFI indicativa de normalidad, lo que corrobora la posible utilidad beneficiosa de la técnica ARFI junto con la ecografía convencional para valoración de sujetos en EHGNA.

En nuestro conocimiento, nunca se ha realizado un programa similar al nuestro con técnica ARFI, aunque estudios con intervenciones similares que utilizan Fibroscan o ELF han demostrado, acorde a nuestros resultados, mejoras en sus valores tras el programa de intervención (Goldschmidt, Di Nanni, Streckenbach, Schnell, Danne, Baumann, 2015).

- Programa SALUD 5-10

El presente estudio es parte del programa “SALUD 5-10”, programa de ejercicio físico diseñado con el objetivo de abordar el sobrepeso y obesidad en escolares de una franja de edad entre 5 a 10 años, mejorando su condición física y salud cardiovascular. Este programa estaba destinado a una población escolar de 3º de educación infantil a 5º de educación primaria con un censo de 3.272 niños. Se puso en marcha el curso escolar (año 2013-2014) con la solicitud de participación de 752 niños. De ellos se seleccionaron de forma aleatoria 150 niños que presentaban unos criterios (obesidad o sobrepeso, en ausencia de enfermedades crónicas).

La parte de intervención incluía una actividad de ejercicio físico diseñado y ejecutado por la Facultad de Ciencias del Deporte de la Universidad de Murcia y que se desarrolló durante 3 horas semanales en horario de tarde. Contaba con 12 monitores de dicha Facultad y se realizó en 4 colegios seleccionados por su ubicación geográfica dentro del municipio.

Ha sido el primer estudio internacional que ha valorado los efectos del ejercicio físico en niños mediante pruebas ecográficas, variables antropométricas, analíticas, nivel de condición física y hábitos de actividad física.

El programa SALUD 5-10 ha recibido el premio al Mérito Deportivo de la Región de Murcia y ha sido destacado en numerosos medios de comunicación.

La Dirección General de Deportes tiene previsto su desarrollo en otros municipios de la Región de Murcia. Se propone una continuidad del proyecto, añadiendo la variable de la introducción de una alimentación adecuada y se desarrollarán talleres para padres y niños impartidos por profesionales sanitarios (médicos endocrinólogos y nutricionistas).

Capítulo VIII.

CONCLUSIONES



La presente tesis doctoral ha contribuido a los siguientes avances en el conocimiento:

1. Se ha demostrado un aumento de la ecogenicidad hepática en niños con sobrepeso y obesidad mediante ecografía modo B.
2. Se ha propuesto una escala para la evaluación de la fibrosis hepática mediante ARFI, con distinción de las categorías no fibrosis, fibrosis no significativa y fibrosis significativa.
3. Se ha demostrado de forma estadísticamente significativa que no existe una relación entre esteatosis y fibrosis hepática, comprobando que sujetos con ecogenicidades normales pertenecían a categorías ARFI sugestivas de algún grado de fibrosis así como al contrario, sujetos sin fibrosis aparente que demuestran algún grado de alteración en la ecogenicidad.
4. Se ha demostrado una correlación positiva y significativa de la Vc medida en LHD con variables antropométricas y analíticas muy representativas del estado físico del niño.
5. Se ha demostrado la reversibilidad de las velocidades de onda de corte en LHD, de la ecogenicidad hepática, así como de ciertos valores analíticos y antropométricos tras la realización de un programa de ejercicio físico reglado.

Como conclusión global del estudio creemos que aunque son necesarios un mayor número de estudios que así lo corrobore, ARFI es una técnica no invasiva útil para la determinación de EHGNA en la población infantil, que aporta información objetiva acerca de la elasticidad del parénquima hepático, por lo que podría incluirse como método de screening junto a la ecografía en modo B, dejando la realización de biopsia hepática para casos patológicos muy seleccionados.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS



REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- A national clinical guideline (2010). Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Management of obesity. A national clinical guideline. Recuperado el 10 de enero de 2016 de <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign115.pdf>.
- Acere, D. M. (2008). Tratamiento en gastroenterología, hepatología y nutrición pediátrica. En D. M. Acere (Ed.), *Obesidad* 639-658. Madrid: Ergon.
- ALADINO, (2012). *Estudio de prevalencia de la obesidad infantil. Estudio ALADINO (Alimentación, Actividad física, Desarrollo Infantil y Obesidad). Estrategia NAOS*. Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, Gobierno de España. Recuperado el 27 de julio de 2012 de <http://www.naos.aesan.mspes.es/naos/investigacion/aladino>.
- Alisi, A.; Ariel, E.; Feldstein, A.; Villani, M. y Nobili, V. (2012). Pediatric nonalcoholic fatty liver disease: a multidisciplinary approach. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol*, 9: 152-161.
- Alisi, A.; Bedogni, G.; De Vito, R. y et al. (2011). Relationship between portal chronic inflammation and disease severity in paediatric non-alcoholic fatty liver disease. *Dig Liver Dis*, 43: 143-146.
- Alisi, A.; Locatelli, M. y Nobili, V. (2010). Nonalcoholic fatty liver disease in children. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care* 13: 397-402.
- Alisi, A.; Manco, M.; Panera, N. y Nobili, V. (2009a). Association between type two diabetes and non- alcoholic fatty liver disease in youth. *Ann. Hepatol*, 8 (Suppl. 1): S44–S50.
- Alisi, A.; Manco, M.; Vania, N. y Nobili, V. (2009b). Pediatric nonalcoholic fatty liver disease in 2009. *J. Pediatr*. 155: 469-474.
- Aliya Qayyum, M. R. (2009). Spectroscopy of the Liver: Principles and Clinical Applications. *RadioGraphics*, 29 (6): 1653-1664.

- Alkhoury, N.; Carter-Kent, C.; Lopez, R; et al. (2011). A combination of the pediatric NAFLD fibrosis index and enhanced liver fibrosis test identifies children with fibrosis. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 9: 150-155.
- Angulo, P. (2002). Non alcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med*, 346: 1221-1231.
- Aranceta Bartrina, J.; Pérez Rodrigo, C.; Ribas Barba, L. y Serra Majem, L. (2005). Epidemiología y factores determinantes de la obesidad infantil y juvenil en España. *Rev Pediatr Aten Primaria*, 7 Supl 1:S13-20.
- Asbach, P.; Klatt, D.; Hamhaber, U. y et al. (2008). Assessment of liver viscoelasticity using multifrequency MR elastography. *Mag Reson Med*, 60: 373-379.
- August, G. P.; Caprio, S.; Fennoy, I.; Freemark, M.; Kaufman, F. R.; Lusting, R. H.; Silverstein, J. H.; Speiser, P. W.; Styne, D. M. y Montori, V. M. (2008). Prevention and treatment of pediatric obesity: an Endocrine Society clinical practice guideline based on expert opinion. *J. Clin Endocrinol Metab*, 93: 4576-4599.
- Ballabriga, A. y Carrascosa, A. (2001). Obesidad en la infancia y adolescencia. En Ballabriga A. Carrascosa A. (Ed.), *Nutrición en la infancia y adolescencia* (559-582). Madrid: Ergon.
- BarrR. G.; Memo, R. y Schaub, C. R. (2012). Shear wave ultrasound elastography of the prostate: initial results. *Ultrasound Q*, 28 : 13-20.
- Barshop, N. J.; Sirlin, C. B.; Schwimmer, J. B. y Lavine, J. E. (2008). Review article: epidemiology, pathogenesis and potential treatments of paediatric non-alcoholic fatty liver disease. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*, 28 (1): 13-24.
- Bedossa, P.; Dargere, D. y Paradis, V. (2003). Sampling variability of liver fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology*, 38 (6): 1449-57.
- Bojórquez-Ramos, M. C. (2014). Enfermedad por hígado graso no alcohólico en pediatría. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*, 52 (supl 1): S110-S114.

- Boney, C. M.; Verma, A.; Tucker, R. y Vohr, B. R. (2005). Metabolic syndrome in childhood: association with birth weight, maternal obesity, and gestational diabetes mellitus. *Pediatrics*, 115: 290-296.
- Boursier, J.; Isselin, G.; Fouchard-Hubert, I.; Oberti, F.; Dib, N.; Lebigot, J.; Bertrais, S.; Gallois, Y.; Calès, P. y Aubé, C.(2010). Acoustic radiation force impulse: a new ultrasonographic technology for the widespread noninvasive diagnosis of liver fibrosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol.*, 22 (9): 1074-1084.
- Brunt, E. M. (2010). Pathology of nonalcoholic fatty liver disease. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.*,7: 195-203.
- Brunt, E. M. y Tiniakos, D. G. (2009). Alcoholic and nonalcoholic fatty liver disease. In: Odze, R. D; Goldblum, J. R. (Eds). *Surgical Pathology of the GI Tract, Liver, Biliary Tract and Pancreas*. 2. ed, 1007-1014., Philadelphia: Elsevier.
- Brunt, E. M. y Tiniakos, D. G. (2010). Histopathology of non alcoholic fatty liver disease. *World J. Gastroenterol.*16: 5286-5296.
- Brunt, E. M.; Janney, C. G.; Di Bisceglie, A. M.; Neuschwander-Tetri, B. A. y Bacon, B. R. (1999). Nonalcoholic steatohepatitis: a proposal for grading and staging the histological lesions. *Am J Gastroenterol*, 94 (9): 2467-2474.
- Bueno Sánchez, M. (2004). Endocrinología pediátrica en el siglo XXI. El modelo de la obesidad: pasado, presente y futuro. *An Pediatría*, 60: 26-29
- Bueno Sánchez, M. (2006). Obesidad. En M. Cruz-Hernández y R. Jiménez-González, (Ed.) *Tratado de Pediatría*, (715-721). Barcelona: Ergón. Volumen I, 9ª edición.
- Bugianesi, E.; Manzini, P.; D'Antico, S.; Vanni, E.; Longo, F.; Leone, N.; Massarenti, P.; Piga, A.; Marchesini, G. y Rizzetto, M. (2004). Relative contribution of iron burden, HFE mutations, and insulin resistance to fibrosis in nonalcoholic fatty liver. *Hepatology*, 39: 179-187.

- Cani, P. D.; Bibiloni, R.; Knauf, C.; Waget, A.; Neyrinck, A. M. y Del-zenne, N. M. (2008). Changes in gut microbiota control metabolic endotoxemia-induced inflammation in high-fat diet-induced obesity and diabetes in mice, *Diabetes* 57:1470-1481.
- Cañete, R.; Gil-Campos, M.; Aguilera, C. M. y Gil, A. (2007). Development of insulin resistance and its relation to diet in the obese child. *Eur J Nutr.*, 46: 181-187.
- Carter-Kent, C.; Yerian, L.; Brunt, E. M. y et al. (2009). Nonalcoholic steatohepatitis in children: A multicenter clinicopathological study. *Hepatology*, 50: 1113-1120.
- CCE (2005). Libro verde. Fomentar una alimentación sana y actividad física: una dimensión europea para la prevención del exceso de peso, la obesidad y las enfermedades crónicas. Recuperado 24 de enero de 2016 de <http://www.naos.aesan.msps.es/naos/ficheros/investigacion/publicacion4libro verde.pdf>.
- CCE (2007). Libro blanco. Estrategia europea sobre problemas de salud relacionados con la alimentación, el sobrepeso y la obesidad. Recuperado el 24 de enero de 2016 de <http://www.naos.aesan.msps.es/naos/ficheros/investigacion/publicacion8libro blanco.pdf>.
- Charatcharoenwitthaya, P.; Lindor, K. D. (2007). Role of radiologic modalities in the management of non-alcoholic steatohepatitis. *Clin Liver Dis*, 11(1): 37-54.
- Chen, J.; Talwalkar, J. A.; Yin, M.; Glaser, K. J.; Sanderson, S. O y Ehman, R. L. (2011). Early Detection of nonalcoholic steatohepatitis in patients with nonalcoholic fatty liver disease by using MR elastography. *Radiology*, 259:749-756.
- Cole T. y Rolland-Cachera, M. (2002). Measurement and definition, en Child and adolescent obesity. En W. Burniat, et al. (Ed.) *Causes and consequences, prevention and management* 3-27. Cambridge: Cambridge University Press.
- D. Cosgrove, F.; Piscaglia, J.; Bamber, J.; Bojunga, J. M.; Correas, O. H.; Gilja, A. S.; Klausner, I.; Sporea, F.; Calliada, V.; Cantisani, M.; D'Onofrio, E. E.; Drakonaki, M.;

- Fink, M.; Friedrich-Rust, J.; Fromageau, R. F.; Havre, C.; Jenssen, R.; Ohlinger, A.; Săftoiu, F.; Schaefer, C. y Dietrich, F. (2013). EFSUMB Guidelines and Recommendations on the clinical Use of Ultrasound Elastography. Part 2: Clinical Applications. *Ultraschall Med*, 34: 238-253.
- D'Adamo, E.; Santoro, N. y Caprio, S. (2013). Metabolic syndrome in pediatrics: old concepts revised, new concepts discussed. *Current Problems in Pediatric and Adolescent Health Care*, 43(5): 114-123.
- D'Onofrio, M.; Gallotti, A. y Mucelli, R. P. (2010). Tissue quantification with acoustic radiation force impulse imaging: measurement repeatability and normal values in the healthy liver. *AJR Am J Roentgenol*, 195: 132-136.
- Day, C. P. (2011). Non-alcoholic fatty liver disease: a massive problem. *Clin. Med.* 11: 176-178.
- Day, C. P. y James, O. F. (1998). Steatohepatitis: a tale of two "hits"? *Gastroenterology*, 114: 842-845.
- De Onis, M.; Onyango, A. W.; Borghi, E.; Siyam, A.; Nishida, Ch. y Siekmann, J. (2007). Development of a WHO growth reference for school-aged children and adolescents. *Bull World Health Organ.* 85: 660-667.
- Della Corte, C.; Alisi, A.; Alessia, M. D., Rita De Vito, M.D.; Vania, M. D. y Nobili, M.D. (2012). Nonalcoholic Fatty Liver in Children and Adolescents: An Overview. *J Adolesc Health*, 51 (4): 305-12.
- Della Corte, C.; Vajro, P.; Socha, P. y Nobili, V. (2014). Pediatric non-alcoholic fatty liver disease: Recent advances. *Clinics and research in Hepatology and Gastroenterology*, 38: 419-422.
- Dickinson, R. J. y Hill, C. R. (1982). Measurement of soft tissue motion using correlation between A-scans. *Ultrasound Med Biol*, 8: 263-71.

- Dongiovanni, P.; Anstee, Q. M. y Valenti, L.; (2013). Genetic, predisposition in NAFLD and NASH: impact on severity of liver disease and response to treatment. *Curr Pharm Des*, 19: 5219-38.
- Eiler, J.; Kleinholdermann, U.; Albers, D.; Dahms, J.; Hermann, F.; Behrens, C.; Luedemann, M.; Klingmueller, V. y Alzen, G. F. (2012). Standard value of ultrasound elastography using acoustic radiation force impulse imaging (ARFI) in healthy liver tissue of children and adolescents. *Ultraschall Med.*, 33 (5): 474-479.
- Eisenmann, J. C. (2005). Waist circumference percentiles for 7- to 15- year-old Australian children. *Acta Paediatr*, 94: 1182-1185.
- Ekstedt, M.; Franzén, L. E.; Mathiesen, U. L. y et al. (2006). Long-term follow-up of patients with NAFLD and elevated liver enzymes. *Hepatology*, 44: 865-73.
- El-Koofy, N.; El-Karaksy, H.; El-Akel, W.; Helmy, H.; Anwar, G.; El-Sayed, R. y El-Hennawy, A. (2012). Ultrasonography as a non-invasive tool for detection of nonalcoholic fatty liver disease in overweight/obese Egyptian children. *Eur J Radiol.*, 81 (11): 3120-3123.
- Fahey, B. J.; Nightingale, K. R.; Nelson, R. C., et al. (2005). Acoustic radiation force impulse imaging of the abdomen: demonstration of feasibility and utility. *Ultrasound Med Biol.*, 31: 1185-1198.
- Feldstein, A. E., Charatcharoenwitthaya, P., Treeprasertsuk, S., et al., (2009). The natural history of nonalcoholic fatty liver disease in children: a follow-up study for up to 20 years. *Gut*, 58: 1538-1544.
- Festi, D.; Schiumerini, R.; Marzi, L.; Di Biase, A. R.; Mandolesi, D.; Montrone, L. et al. (2013). Review article: The diagnosis of non-alcoholic fatty liver disease - availability and accuracy of non-invasive methods. *Aliment Pharmacol Ther*, 37: 392-400.

- Fielding, C. J.; (2007). HDL: From Basic Biology to Clinical Aspects. En C. J. Fielding (Ed.), *High-Density Lipoproteins: From Basic Biology to Clinical Aspects*. USA, San Francisco: University of California, Cardiovascular Research Institute and Departments of Physiology.
- Fierbinteanu Braticevici, C.; Sporea, I.; Panaitescu, E. y Tribus L. (2013). Value of acoustic radiation force impulse imaging elastography for non-invasive evaluation of patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Ultrasound Med Biol.*, 39 (11): 1942-1950.
- Fierbinteanu-Braticevici, C.; Dina, I.; Petrisor, A.; Tribus, L.; Negreanu, L. y Carstoiu, C. (2010). Noninvasive investigations for non alcoholic fatty liver disease and liver fibrosis. *World J Gastroenterol*, 16: 4784-4791.
- Fontanilla, T.; Cañas, T.; Macia, A.; Alfageme, M.; Gutierrez Junquera, C.; Malalana, A.; Luz Cilleruelo, M.; Roman, E. y Miralles, M. (2014). Normal values of liver shear wave velocity in healthy children assessed by acoustic radiation force impulse imaging using a convex probe and a linear probe. *Ultrasound Med Biol.*, 40 (3): 470-477.
- Fredriks, A. M.; Van Buuren, S.; Fekkes, M.; Verloove-Vanhorick, S. P. y Wit, J. M. (2005). Are age references for waist circumference, hip circumference and waist-hip ratio in Dutch children useful in clinical practice? *Eur J Pediatr*, 164: 216-222.
- Freedman, D. S.; Dietz, W. H.; Srinivasan, S. R. y Berenson, G. S. (1999). The relation of overweight to cardiovascular risk factors among children and adolescents: the Bogalusa heart study. *Pediatrics*, 103: 1175-1182.
- Friedrich-Rust, M.; Ong, M. F.; Martens, S.; Sarrazin, C.; Bojunga, J.; Zeuzem, S. et al. (2008). Performance of transient elastography for the staging of liver fibrosis: a metaanalysis. *Gastroenterology*, 134 (4): 960-74.
- Friedrich-Rust, M.; Romen, D.; Vermehren, J. et al. (2012). Acoustic radiation force impulse-imaging and transient elastography for non-invasive assessment of liver fibrosis and steatosis in NAFLD. *Eur J Radiol*, 81: 325-331.

- Friedrich-Rust, M.; Wunder, K.; Kriener, S. et al. (2009). Liver fibrosis in viral hepatitis: noninvasive assessment with acoustic radiation force impulse imaging versus transient elastography. *Radiology*, 252: 595-604.
- Fuentes, D. (2007). Determinación de la composición corporal en pediatría. En D. Fuentes (Ed.), *Manual práctico de nutrición en pediatría* (13-29). Madrid: Ergon.
- Gallotti, A.; D'Onofrio, M.; Pozzi Mucelli, R. et al. (2010). Acoustic radiation force impulse (ARFI) technique in ultrasound with virtual touch tissue quantification of the upper abdomen. *Radiología Médica*, 115: 889-897.
- Gheonea, I. A.; Stoica, Z. y Bondari, S. (2011). Differential diagnosis of breast lesions using ultrasound elastography. *Indian J Radiol Imaging*, 21 (4): 301-305.
- Giorgio, V.; Prono, F.; Graziano, F. y Nobili, V. (2013). Pediatric non alcoholic fatty liver disease: old and new concepts on development, progression, metabolic insight and potential treatment targets. *BMC Pediatrics*, 13 (1): 40.
- Glazer G. (2001). Long-term pharmacotherapy of obesity 2000. A review of efficacy and safety. *Arch Intern Med*, 161: 1814-1824.
- Goertz, R. S.; Zopf, Y.; Jugl, V. et al. (2010). Measurement of liver elasticity with acoustic radiation force impulse (ARFI) technology: an alternative noninvasive method for staging liver fibrosis in viral hepatitis. *Ultraschall in der Medizin*, 31: 151-155.
- Goldschmidt, I.; Di Nanni, A.; Streckenbach, C.; Schnell, K.; Danne, T. y Baumann, U. (2015). Improvement of BMI after Lifestyle Intervention Is Associated with Normalisation of Elevated ELF Score and Liver Stiffness in Obese Children. *Biomed Res Int*. 457-473.
- Goldstein, J. L. (2009). Brown MS. The LDL receptor. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 29: 431-438.
- Gower, B. A.; Nagy, T. R. y Goran, M. I. (1999). Visceral fat, insulin sensitivity, and lipids in prepubertal children. *Diabetes*, 48: 1515-1521.

- Grgurevic, I.; Cikara, I.; Horvat, J. et al. (2011). Noninvasive assessment of liver fibrosis with acoustic radiation force impulse imaging: increased liver and splenic stiffness in patients with liver fibrosis and cirrhosis. *Ultraschall in der Medizin*, 32, 160-166.
- Guzmán Aroca, F.; Abellán Rivera, D. y Reus Pintado, M. (2014). La elastografía: una nueva aplicación de la ecografía. ¿Cuál es su utilidad clínica? *Radiología*, 56 (4): 290-294.
- Guzmán Aroca, F.; Frutos-Bernal, M.D.; Bas, A.; Luján-Mompeán, J.A.; Reus, M.; Berná-Serna, J.D.; Parrilla, P.; (2012). Detection of non-alcoholic steatohepatitis in patients with morbid obesity before bariatric surgery: preliminary evaluation with acoustic radiation force impulse imaging. *Eur Radiol*, 22: 2525-2532.
- Guzmán Aroca, F.; Reus, M.; Berná-Serna, J. D.; Serrano, L.; Serrano, C.; Gilabert, A. y Cepero, A. (2011). Reproducibility of shear wave velocity measurements by acoustic radiation force impulse imaging of the liver: a study in healthy volunteers. *J Ultrasound Med*, 30 (7): 975-979.
- Hackett, D. A.; George, J.; Johnson, N. A. (2012). Exercise and non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Hepatology*, 57 (1): 157-166.
- Haemer, M.; Huang, T. y Daniels, S. (2009). The Effect of Neurohormonal Factors, Epigenetic Factors, and Gut Microbiota on Risk of Obesity. Centers for Disease Control and Prevention. *Prev Chronic Dis*, 6 (3): A96.
- Hanquinet, S.; Courvoisier, D.; Kanavaki, A.; Dhouib, A. y Anooshiravani, M. (2013). Acoustic radiation force impulse imaging-normal values of liver stiffness in healthy children. *Pediatr Radiol*, 43 (5): 539-544.
- Henry, J. B. (2005). Evaluación de la función y el daño hepático. En J. B. Henry (Ed.), *El laboratorio en el diagnóstico clínico* (264-280). Madrid: Mc Graw Hill.

- Henry, J. B.; (2005). Enzimología Clínica. En J. B. Henry (Ed.), *El laboratorio en el diagnóstico clínico* (281-302). Madrid: Mc Graw Hill.
- Hernández Pina, F. (2003). *Bases Metodológicas de la Investigación Educativa*. Murcia: DM.
<http://apps.who.int>. (2016). Recuperado el 2 de febrero de 2016 de http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44441/1/9789243599977_spa.pdf.
- Horster, S., Mandel, P., Zachoval, R. et al. (2010). Comparing acoustic radiation force impulse imaging to transient elastography to assess liver stiffness in healthy volunteers with and without valsalva manoeuvre. *Clinical Hemorheology and Microcirculation*, 46: 159-168.
- <http://www.aeped.es> (2016). Díptico de actividades físicas. Recuperado el 27 de febrero de 2016 de http://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/diptico_actividad_fisica_aep_web.pdf.
- Hu, F. B. (2008). Obesity and cardiovascular disease. En: F. B. Hu (Ed.), *Obesity epidemiology* 174. New York: Oxford University Press.
- Hübscher, S. G. (2006). Histological assessment of non-alcoholic fatty liver disease. *Histopathology*, 49: 450-465.
- Hugo Matos, A. T. y Noruegas, M. J. (2014). Acoustic Radiation Force Impulse Imaging in Paediatric Patients: Normal Liver Values. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 59 (6): 684-688.
- Huwart, L.; Salameh, N.; Ter Beek, L. y et al. (2008). MR elastography of liver fibrosis: preliminary results comparing spin-echo and echo-planar imaging. *Eur Radiol*, 18: 2535-2541.
- Imbert-Bismut, F.; Ratziu, V.; Pieroni, L.; Charlotte, F.; Benhamou, Y. y Poynard, T. (2001). Biochemical markers of liver fibrosis in patients with hepatitis C virus infection: a prospective study. *Lancet*, 357 (9262): 1069-1075.

- Inoue, K.; Kodama, T.; Daida, H. y Pentraxin, B. (2012). A novel biomarker for inflammatory cardiovascular disease. *Int J Vasc Med*, 10: 1155.
- Irk, G. D.; Astemborski, J.; Mehta, S. H.; Spoler, C.; Fisher, C.; Allen, D. y et al. (2009). Assessment of liver fibrosis by transient elastography in persons with hepatitis C virus infection or HIV-hepatitis C virus coinfection. *Clin Infect Dis*, 48: 963-972.
- Itokawa, F., Itoi, T.; Sofuni, A. ; Kurihara, T.; Tsuchiya, T.; Ishii, K. y et al. (2011). EUS elastography combined with the strain ratio of tissue elasticity for diagnosis of solid pancreatic masses. *J Gastroenterol*, 46: 843-853.
- Jain, A. (2004). What works for obesity? A summary of the research behind obesity interventions. *BMJ Publishing Group*.
- Jakicic, J. M.; Clark, K.; Coleman, E.; Donnelly, J. E.; Foreyt, J.; Melanson, E. y et al. (2001). Appropriate intervention strategies for weight loss and prevention of weightregain for adults. *Med Sci Sports Exerc*, 33: 2145-2156.
- Janssen, I. y Leblanc, A. G. (2010). Systematic review of the health benefits of physical activity and fitness in school-aged children and youth. *Int J Behav Nutr Phys Act*, 7: 40-48.
- Johnston, R. J.; Stamm, E. R.; Lewin, J. M. y Hendrick, R. E, (1998). Archer PG. Diagnosis of fatty infiltration of the liver on contrast enhanced CT: limitations of liver-minus-spleen attenuation difference measurements. *Abdom Imaging*, 23: 409-415.
- Kaechele, V.; Wabitsch, M.; Thiere, D.; Kessler, A. L.; Haenle, M. M.; Mayer, H, y et al. (2006). Prevalence of gallbladder stone disease in obese children and adolescents: Influence of the degree of obesity, sex, and pubertal development. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 42: 66-70.
- Karlas, T.; Pfrepper, C.; Wiegand, J.; Wittekind, C.; Neuschulz, M.; Mössner, J.; Berg, T.; Tröltzsch, M. y Keim, V. (2011). Acoustic radiation force impulse imaging (ARFI) for non-invasive detection of liver fibrosis: examination standards and evaluation

- of interlobe differences in healthy subjects and chronic liver disease. *Scand J Gastroenterol*, 46: 1458-1467.
- Katzmarzyk, P. T.; Srinivasan, S. R.; Chen, W.; Malina, R. M.; Bouchard, C. y Berenson, G. S. (2004). Body mass index, waist circumference, and clustering of cardiovascular disease risk factors in a biracial sample of children and adolescents. *Pediatrics*, 114(2): e198-205.
- Keating, S. E.; Hackett, D. A.; George, J. y Johnson, N. A. (2012). Exercise and non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Journal of hepatology*, 57 (1): 157-166.
- Kelishadi, R. et al. (2009). Association of the components of the metabolic syndrome with non-alcoholic fatty liver disease among normal-weight, overweight and obese children and adolescents. *Diabetol. Metab. Syndr*, 1: 29.
- Klein, S.; Wadden, T.; Harvey J. y Sugerman, J. (2002). AGA Technical Review on Obesity. *Gastroenterology*, 123: 882-932.
- Krebs, N. F. Jacobson, M. S. (2003). American Academy of Pediatrics Committee on Nutrition. Policy statement: prevention of pediatric overweight and obesity. *Pediatrics*, 112: 424-430.
- Krebs, N. F.; Himes, J. H.; Jacobson, D.; Nicklas, T. A.; Guilday, P. y Styne, D. (2007). Assessment of child and adolescent overweight and obesity. *Pediatrics*, 120: 193-199.
- Kristensen, P. L.; Wedderkopp, N. y Moller, N. (2006). Tracking in the prevalence of cardiovascular disease risk factor across socio-economic classes: a longitudinal substudy of the European Youth Heart Study. *BMC Public Health*, 6: 20-26.
- Krouskop, T. A.; Dougherty, D. R. y Vinson, F. S. (1987). A pulsed Doppler ultrasonic system for making noninvasive measurements of the mechanical properties of soft tissue. *Journal of Rehabilitation Research & Development*, 24: 1-8.

- Kwok, R.; Tse, Y. K.; Wong, G. L.; Ha, Y.; Lee, A. U.; Ngu, M. C. y et al. (2014). Systematic review with meta-analysis: non-invasive assessment of non-alcoholic fatty liver disease. The role of transient elastography and plasma cytokeratin-18 fragments. *Aliment Pharmacol Ther*, 39 (3): 254-69.
- Lackner, C.; Gogg-Kamerer, M.; Zatloukal K. y et al. (2008). Ballooned hepatocytes in steatohepatitis: The value of keratin immunohistochemistry for diagnosis. *J Hepatol*, 48: 821-8.
- Lebensztejn, D. M.; Wojtkowska, M.; Skiba, E. et al. (2009). Serum concentration of adiponectin, leptin and resistin in obese children with non-alcoholic fatty liver disease. *Adv Med Sci*, 54: 177-182.
- Lee, M. J.; Kim, M. J.; Han, K. H. y Yoon, C. S. (2013). Age-related changes in liver, kidney, and spleen stiffness in healthy children measured with acoustic radiation force impulse imaging. *Eur J Radiol*, 82 (6): 290-294.
- Lee, S. S.; Park y S.H. (2014). Radiologic evaluation of nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol*, 20 (23): 7392-7402.
- Lee, S.; Bacha, F.; Gungor, N. y Arslanian, S. A. (2006). Waist circumference is an independent predictor of insulin resistance in black and white youths. *J. Pediatr*, 148: 188-194.
- Lee, V. S.; Miller, F. H.; Omary, R. A.; Wang, Y.; Ganger, D. R.; Wang, E.; Rao, S. y Levitsky, J. (2011). Magnetic resonance elastography and biomarkers to assess fibrosis from recurrent hepatitis C in liver transplant recipients. *Transplantation*, 92 (5): 581-586.
- Levenson, H.; Greensite, F.; Hoefs, J.; Friloux, L.; Applegate, G.; Silva, E. y et al. (1991). Fatty infiltration of the liver: quantification with phase-contrast MR imaging at 1.5T vs biopsy. *AJR*, 156: 307-312.

- Limanond, P; Raman, S. S.; Lassman, C. y et al. (2004). Macrovesicular hepatic steatosis in living related liver donors: correlation between CT and histologic findings. *Radiology*, 230: 276-280.
- Lin, Y. C.; Chang, P. F.; Yeh, S. J.; Liu, K. y Chen, H. C. (2010). Risk factors for liver steatosis in obese children and adolescents. *Pediatr Neonatol*, 51 (3): 149-154.
- Lobstein, T. y Frelut, M. L. (2003). Prevalence of overweight among children in Europe. *Obesity Reviews*, 4: 195-200.
- Macías Rodríguez, M. A.; Rendón Unceta, P.; Navas Relinque, C.; Tejada Cabrera, M.; Infantes Hernández, J. M. y Martín Herrera, L. (2003). Ultrasonography in patients with chronic liver disease: its usefulness in the diagnosis of cirrhosis. *Rev Esp Enferm Dig.*, 95 (4): 258-264.
- Maffei, C.; Pietrobelli, A.; Grezzani, A.; Provera, S. y Tato, L. (2001). Waist circumference and cardiovascular risk factors in prepubertal children. *Obes Res*, 9: 179-187.
- Manco, M.; Marcellini, M.; Giannone, G. et al. (2007). Correlation of serum TNF α levels and histologic liver injury scores in pediatric nonalcoholic fatty liver disease. *Am J Clin Pathol*, 127: 954-960.
- Mansor, M.; Okasha, H.; Esmat, S.; Hashem, A. M.; Attia, K. A. y Hussein, Hel-D. (2012). Role of ultrasound elastography in prediction of malignancy in thyroid nodules. *Endocr Res*, 37: 67-77.
- Marcellin, P.; Ziol, M.; Bedossa, P.; Douvin, C., Poupon, R. y et al. (2009). Non-invasive assessment of liver fibrosis by stiffness measurement in patients with chronic hepatitis B. *Liver Int*, 29 (2): 242-247.
- Marginean, C. O. y Marginean, C. (2012). Elastographic assessment of liver fibrosis in children: A prospective single center experience. *Eur J Radiol*, 81 (8): e870-e874.
- Marin-Serrano, E. y Segura-Cabral, J. M. (2011). Usefulness of ultrasonography for the diagnosis of diffuse liver diseases. *Rev Esp Enferm Dig*, 103 (5): 227-231.

- Martín Domínguez, V.; González Casas, R.; Mendoza Jiménez-Ridruejo, J.; García Buey, L. y Moreno-Otero, R. (2013). Etiopatogenia, diagnóstico y tratamiento de la enfermedad del hígado graso no alcohólica. *Rev esp enfeRm dig.*, 105 (7): 409-420.
- Martínez-Gómez, D.; Eisenmann, J. C.; Gómez-Martínez, S.; Veses, A.; Marcos, A. y Veiga, O. L. (2010). Sedentarismo, adiposidad y factores de riesgo cardiovascular en adolescentes. Estudio AFINOS. *Rev. Esp. Cardiol*, 63: 277–85.
- Matos, H.; Trindade, A. y Noruegas, H. J. (2014). Acoustic Radiation Force Impulse Imaging in Pediatric Patients: Normal Liver Values. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.*, 59: 684-688.
- Matteoni, C. A.; Younossi, Z. M.; Gramlich, T.; Boparai, N.; Liu, Y. C. y McCullough, A. J. (1999). Nonalcoholic fatty liver disease: a spectrum of clinical and pathological severity. *Gastroenterology*, 116 (6): 1413-9.
- Matthews, D. R.; Hosker, J. P.; Rudenski, A. S.; Naylor, B. A. y Treacher, D. F. (1985). Turner RL. Homeostatic model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*, 28: 412-419.
- McCarthy, H.D.; Jarrett, K. V. y Crawley, H. F. (2001). The development of waist circumference percentiles in British children aged 5.0-16.9 y. *Eur J Clin Nutr*, 55: 902-907.
- Mencin, A. A. y Lavine, J. E. (2011). Nonalcoholic fatty liver disease in children. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care* 14: 151-157.
- Miele, L.; Valenza, V.; La TG.; Montalto, M.; Cammarota, G.; Ricci, R.; et al. (2009). Increased intestinal permeability and tight junction alterations in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*, 49 (6): 1877-1887.

- Mofrad, P.; Contos, M. J.; Haque, M. y et al. (2003). Clinical and histologic spectrum of nonalcoholic fatty liver disease associated with normal ALT values. *Hepatology*, 37 (6): 1286-1292.
- Moran, J. R. Gishan, F. K. Halter, S. A., et ál. (1983). Steatohepatitis in obese children: a cause of chronic liver dysfunction. *Am J Gastroenterol*, 78: 374-377.
- Moreno Aznar, L. A. y Alonso Franch, M. (2010). Obesidad. En *Protocolos de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición*. Recuperado el 26 de enero de 2016 de <http://www.aeped.es>).
- Myers, R. P.; Pomier-Layrargues, G.; Kirsch, R.; Pollett, A.; Duarte-Rojo, A.; Wong, D.; Beaton, M.; Levstik, M.; Crotty, P. y Elkashab, M. (2012). Feasibility and diagnostic performance of the FibroScan XL probe for liver stiffness measurement in overweight and obese patients. *Hepatology*, 55 (1): 199-208.
- Neisner, J.; Histon, T.; Goeldner, J.; Moon, C. (2003). Background paper on the prevention and treatment of overweight and obesity. Kaiser Permanente's Care Management Institute. Recuperado el 20 de Enero de 2016 de http://www.kpihp.org/wp-content/uploads/2012/12/obesity_background.pdf.
- Nightingale, K.; McAleavey, S. y Trahey, G. (2003). Shear-wave generation using acoustic radiation force: in vivo and ex vivo results. *Ultrasound Med Biol*, 29: 1715-1723.
- Nobili, V., et. al. (2009). Elevated serum ALT in children presenting to the emergency unit: relationship with NAFLD. *Dig. Liver Dis*, 41: 749-752.
- Nobili, V., Marcellini, M., Devito, R., et al. (2006). NAFLD in children: a prospective clinical-pathological study and effect of lifestyle advice. *Hepatology*, 44: 458-465.
- Nobili, V.; Alisi, A.; Vania, A; et al. (2009). The pediatric NAFLD fibrosis index: a predictor of liver fibrosis in children with non-alcoholic fatty liver disease. *BMC Med*, 7: 21.
- Nobili, V.; Bedogni, G.; Alisi, A.; Pietrobbattista, A.; Alterio, A.; Tiribelli, C; et al. (2009). A protective effect of breastfeeding on the progression of NAFLD. *Arch Dis Child*, 94 (10): 801-805.

- Nobili, V.; Manco, M.; Devito, R. et al. (2008). Lifestyle intervention and antioxidant therapy in children with nonalcoholic fatty liver disease: a randomized, controlled trial. *Hepatology*, 48 (1): 119-128.
- Nobili, V.; Monti, L.; Alisi, A.; Lo Zupone, C.; Pietrobattista, A. y Tomà, P. (2011). Transient elastography for assessment of fibrosis in paediatric liver disease. *Pediatric Radiology*, 41: 1232-1238.
- Nobili, V.; Parkes, J.; Bottazzo, G.; et al. (2009). Performance of ELF serum markers in predicting fibrosis stage in pediatric non-alcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology*, 136: 160-167.
- Noruegas, M. J.; Hugo Matos, I.; Gonçalves, M. A. y Conceição Sanches, C. (2012). Acoustic radiation force impulse-imaging in the assessment of liver fibrosis. *Children Pediatric Radiology*, 42 (2): 201-204).
- O.M.S. (2005). Preventing chronic diseases: a vital investment. Recuperado el 27 de febrero de 2016 de http://www.who.int/chp/chronic_disease_report/contents/en/.
- O.M.S. (2008). *The global burden of disease: 2004 update*. Recuperado el 26 de febrero de 2016 de http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/GBD_report_2004update_full.pdf.
- O.M.S. (2009). *Global health risks: mortality and burden of disease attributable to selected major risks*. Recuperado el 22 febrero de 2016 de http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/GlobalHealthRisks_report_full.pdf.
- O.M.S. (2016). Recuperado el 28 de febrero de 2016 de http://www.ciberobn.es/media/434027/estudio_aladino_2013.pdf.
- Odgen, C. L.; Carroll M. D.; Flegal, K. M. (2003). Epidemiologic trends in overweight and obesity. *Endocrinol Metab Clin N Am*, 32: 741-760.

- Okka, W. H.; Diego, A.; Aguirre, G. C.; Joel, E.; Lavine, M. W.; y Claude, B. (2006). Sirlin. Fatty Liver: Imaging Patterns and Pitfalls. *RadioGraphics*, 26 (6): 1637-1653.
- OMS (2000). Quinta conferencia mundial de promoción de la salud. Recuperado el 19 De enero de 2016 de www.who.int/healthpromotion/conferences/previous/mexico/en/hpr_mexico_report_sp.pdf.
- OMS, (2016). Recuperado el 18 de febrero de 2016 de <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/es/>.
- Ophir, J.; Céspedes, I.; Ponnekanti, H.; Yazdi, Y. y Li, X. (1991). Elastography: a quantitative method for imaging the elasticity of biological tissues. *Ultrason Imaging*, 13: 111-134.
- PAOS (2012). Recuperado el 26 de enero de 2016 de http://www.aecosan.msssi.gob.es/AECOSAN/docs/documentos/nutricion/Nuevo_Codigo_PAOS_2012_espanol.pdf.
- Parker, K. J.; Huang, S. R.; Musulin, R. A, y Lerner, R. M. (1990). Tissue response to mechanical vibrations for sonoelasticity imaging. *Ultrasound Med Biol*, 16: 241-246.
- Pesavento, A.; Perrey, C.; Krueger, M. y Ermert, H. (1999). A time-efficient and accurate strain estimation concept for ultrasonic elastography using iterative phase zero estimation. *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control*, 46: 1057-1067.
- Picó Aliaga, S. D.; Muro Velilla, D.; García-Martí, G.; Sangüesa Nebot, C. y Martí-Bonmatí, L. (2014). Acoustic radiation force impulse imaging elastography is efficacious in detecting hepatic fibrosis in children. *Radiologia*, 9 (14):00065-4.
- Pinedo Ramos, E.y Coronado Poggio, M. (2008). Anatomía del abdomen mediante tomografía computarizada. *Rev Esp Med Nucl*, 27 (1): 47-62.

- Piscaglia, F.; Salvatore, V.; Di Donato, R.; D'Onofrio, M.; Gualandi, S.; Gallotti, A.; Peri, E.; Borghi, A.; Conti, F.; Fattovich, G.; Sagrini, E.; Cucchetti, A.; Andreone, P. y Bolondi, L. (2011). Accuracy of VirtualTouch Acoustic Radiation Force Impulse (ARFI) imaging for the diagnosis of cirrhosis during liver ultrasonography. *Ultraschall Med*, 32: 167-175.
- Popescu, A.; Sporea, I.; Sirli, R.; Bota, S.; Focsa, M.; Danila, M.; Nicolîță D.; Martie A.; Sendroiu M.; Juchiș A. (2011). The mean values of liver stiffness assessed by Acoustic Radiation Force Impulse elastography in normal subjects. *Med Ultrason*, 13 (1): 33-37.
- Poynard T, Ratzu V, Bedossa P. Appropriateness of liver biopsy. *Can J Gastroenterol* 2000 Jun; 14 (6):543-548.
- Programa Perseo, (s.f.). Recuperado el día 25.01.16 de http://www.perseo.aesan.msp.es/es/noticias/resultados_PERSEO.shtml.
- Ramalho, M.; Herédia, V.; de Campos, R. O.; de Toni, M.; Dale, B. M. y Semelka, R. C. (2014). In-phase and out-of-phase single-shot magnetization-prepared gradient recalled echo: description and optimization of technique at 1.5 T. *Radiologia*, 56 (2): 136-47.
- Rankinen, T.; Zuberi, A.; Chagnon, Y. C.; Weisnagel S. J.; Argyropoulos, G. y Walls, B. (2006). The human obesity gene map: the 2005 update. *Obesity*, 14: 529-644.
- Regev, A.; Berho, M.; Jeffers, L.J.; Milikowski, C.; Molina, E. G.; Pyrsopoulos, N. T. y et al. (2002). Sampling error and intraobserver variation in liver biopsy in patients with chronic HCV infection. *Am J Gastroenterol*, 97 (10): 2614-2618.
- Rizzo, L., Calvaruso, V., Cacopardo, B. et al. (2011). Comparison of transient elastography and acoustic radiation force impulse for non-invasive staging of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C. *American Journal of Gastroenterology*, 106: 2112-2120.

- Rockey, D. C.; Caldwell, S. H.; Goodman, Z. D.; Nelson, R. C. y Smith, A. D. (2009). Liver biopsy. *Hepatology*, 49 (3): 1017-1044.
- Rodríguez, G.; Gallego, S.; Breidenassel, C.; Moreno, L. A. y Gottrand, F. (2010). Is liver transaminases assessment an appropriate tool for the screening of non-alcoholic fatty liver disease in at risk obese children and adolescents? *Nutr. Hosp* 25: 712-717.
- Roulot, D.; Czernichow, S.; Le Clésiau, H. et al. (2008). Liver stiffness values in apparently healthy subjects: influence of gender and metabolic syndrome. *J Hepatol*, 48: 606-613.
- Rouvière, H. y Delmas, A. (1999). *Anatomía Humana. Descriptiva, Topográfica y Funcional*. 10ª edición. Barcelona: Masson.
- Rouvière, O.; Yin, M.; Dresner, M. y et al. (2006). MR elastography of the liver: preliminary results. *Radiology*, 240: 440-448.
- Rumack Carol, M. (2006). El hígado. En M. Rumack Carol (Ed.), *Ecografía Diagnóstica* (77-146). Madrid: Elsevier.
- Saadeh, S. y et al. (2002). The utility of radiological imaging in nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology*, 123: 745-750.
- Sandrin, L.; Fourquet, B.; Hasquenoph, J. M.; Yon, S.; Fournier, C.; Mal, F. y et al. (2003). Transient elastography: a new noninvasive method for assessment of hepatic fibrosis. *Ultrasound Med Biol*, 29 (12): 1705-1713.
- Savva, S. C.; Tornaritis, M.; Savva, M. E., et al. (2000). Waist circumference and waist-to-height ratio are better predictors of cardiovascular disease risk factors in children than body mass index. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 24: 1453-1458.
- Schwenzer, N. F. y et al. (2009). Non-invasive assessment and quantification of liver steatosis by ultrasound, computed tomography and magnetic resonance. *J. Hepatol*, 51: 433-445.

- Schwimmer, J. B.; Deutsch, R.; Kahen, T.; Lavine, J. E.; Stanley, C. y Behling, C. (2006). Prevalence of fatty liver in children and adolescents. *Pediatrics*, 118: 1388-1393.
- Schwimmer, J. B.; Deutsch, R.; Rauch, J. B. et al. (2003). Obesity, insulin resistance, and other clinicopathological correlates of pediatric nonalcoholic fatty liver disease. *J Pediatr*, 143: 500-505.
- Schwimmer, J. B.; Pardee, P. E.; Lavine, J. E.; Blumkin, A. K. y Cook, S. (2008). Cardiovascular risk factors and the metabolic syndrome in pediatric nonalcoholic fatty liver disease. *Circulation*, 118: 277-283.
- Schwimmer, J. B.; Behling, C.; Newbury, R.; et al. (2005). Histopathology of pediatric nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*, 2: 641-649.
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network -SIGN- (2010). *Management of obesity. A national clinical guideline*. 2010. Recuperado el 16 de enero de 2016 de <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign115.pdf>.
- Serra Majem, L.; Ribas Barba, L.; Aranceta Bartrina, J.; Pérez Rodrigo, C.; Saavedra Santana, P. y Peña Quintana, L. (2003). Obesidad infantil y juvenil en España. Resultados del Estudio en Kid (1998-2000). *Med. Clin.* 121 (19): 725-732.
- Serra Majem, L.; Ribas, L.; Aranceta, J.; Pérez, C.; Saavedra, P. (2001). Epidemiología de la obesidad infantil y juvenil en España. Resultados del estudio enKid (1998-2000). En L. Serra Majem y J. Aranceta Bartrina (Ed.) *Obesidad infantil y juvenil. Estudio enKid*, 81-108. Barcelona: Masson.
- Shannon, A.; Alkhouri, N.; Carter-Kent, C.; Monti, L.; Devito, R.; Lopez, R.; Feldstein, A. E. y Nobili, V. (2011). Ultrasonographic Quantitative Estimation of Hepatic Steatosis in Children with Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD). *Pediatr Gastroenterol Nutr.*, 53 (2): 190-195.
- Silvana, C.; Faria, Karthik Ganesan, I. M.; Masoud Shieh morteza, B.; Viamonte, S. M.; Michael Peterson, Y. K.; Cynthia Santillan, G. C. y Claude, B. (2009). MR Imaging of Liver Fibrosis: Current State of the Art. *RadioGraphics*, 29 (6): 1615-1635.

- Şirli, R.; Sporea, I.; Tudora, A. et al. (2009). Transient elastographic evaluation of subjects without known hepatic pathology: does age change the liver stiffness? *J Gastrointestin Liver Dis*, 18: 57-60.
- Skelton, J. y Rudolph, C. (2009). Sobrepeso y obesidad. En Nelson, *Tratado de Pediatría* (232-242). Barcelona: Elsevier Saunders. Vol. I. 18ª ed.
- Son, C. Y.; Kim, S. U.; Han, W. K. et al. (2012). Normal liver elasticity values using acoustic radiation force impulse imaging: a prospective study in healthy living liver and kidney donors. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 27: 130-136.
- Soriano Guillén, M. T. Muñoz Calvo L. (2007). Obesidad. En M. T. Soriano Guillén y L. Muñoz Calvo (Ed.), *Manual práctico de nutrición en pediatría* (13-29). Madrid: Ergon.
- Strauss, R. S.; Barlow, S. E y Dietz, W. H. (2000). Prevalence of abnormal serum aminotransferase values in overweight and obese adolescents. *J Pediatr*, 136: 727-33.
- Strauss, S.; Gavish, E.; Gottlieb, P. y Katsnelson, L. (2007). Interobserver and intraobserver variability in the sonographic assessment of fatty liver. *AJR*, 189: 320-323.
- Sudhakar, K.; Venkatesh, Meng Yin, y Richard, L. (2013). Ehman. Magnetic Resonance Elastography of Liver: Technique, Analysis and Clinical Applications. *Magn Reson Imaging.*, 37 (3): 544-555.
- Sundaram, S. S.; Zeitler, P. y Nadeau, K. (2009). The metabolic syndrome and nonalcoholic fatty liver disease in children. *Curr Opin Pediatr*, 21: 529-535.
- Takahashi, H.; Ono, N.; Eguchi, Y. et al. (2010). Evaluation of acoustic radiation force impulse elastography for fibrosis staging of chronic liver disease: a pilot study. *Liver Int.*, 30: 538-345.

- Talwalkar, J. A.; Yin, M.; Fidler, J. L.; Sanderson, S. O.; Kamath, P. S y Ehman, R. L. (2008). Magnetic resonance imaging of hepatic fibrosis: emerging clinical applications. *Hepatology*, 47 (1): 332-342.
- Thoma, C.; Day, C. P. y Trenell M. I. (2012). Lifestyle interventions for the treatment of non-alcoholic fatty liver disease in adults: A systematic review. *Journal of Hepatology*, 56 (1): 255-266.
- Thomas, E. L.; Hamilton, G.; Patel, N. y et al. (2005). Hepatic triglyceride content and its relation to body adiposity: a magnetic resonance imaging and proton magnetic resonance spectroscopy study. *Gut*, 54: 122-127.
- Tiniakos, D. G.; Vos, M. B. y Brunt, E. M. (2010). Nonalcoholic fatty liver disease: pathology and pathogenesis. *Annu. Rev. Pathol.*, 5: 145-171.
- Toshima, T.; Shirabe, K.; Takeishi, K.; Motomura, T.; Mano, Y.; Uchiyama, H.; Yoshizumi, T.; Soejima, Y.; Taketomi, A, y Maehara, Y. (2011). New method for assessing liver fibrosis based on acoustic radiation force impulse: a special reference to the difference between right and left liver. *J Gastroenterol*, 46: 705-711.
- Vajro, P.; Lenta, S.; Socha.; Dhawan.; McKiernan, P.; Baumann. Y et al. (2012). Diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease in children and adolescents: position paper of the ESPGHAN Hepatology Committee. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 54: 700-713.
- Vajro, P.; Mandato, C.; Licenziati, M. R.; Franzese, A.; Vitale, D. F.; Lenta, Selvaggia; Caropreso, M.; Vallone, G. y Meli, R. (2011). Effects of Lactobacillus rhamnosus Strain GG in Pediatric Obesity-related Liver Disease. *Journal of Pediatric Gastroenterology & Nutrition*, 52: 740-743.
- Valtueña Martínez, S.; Arijá Val, V. y Salas-Salvadó, J. (1996). Estado actual de los métodos de evaluación de la composición corporal: descripción, reproducibilidad, precisión, ámbitos de aplicación, seguridad, coste y perspectivas de futuro. *Med Clin (Barc)*, 106: 624-635.

- Van der Heijden, G. J.; Wang, Z. J.; Chu, Z. D.; Sauer, P. J.; Haymond, M. W.; Rodriguez, L. M. y et al. (2010). A 12-week aerobic exercise program reduces hepatic fat accumulation and insulin resistance in obese, Hispanic adolescents. *Obesity*, 18: 384-390.
- Varela, G. 2013). Libro Blanco de la Nutrición en España. Madrid: Fundación Española de la Nutrición (FEN) y Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición (AESAN). Recuperado el 24 de enero de 2016 de http://www.naos.aesan.msps.es/naos/ficheros/investigacion/Libro_Blanco_Nutricion_Esp.pdf.
- Wang, C. L.; Liang, L.; Fu, J. F.; Zou, C. C.; Hong, F.; Xue, J. Z. y et al. (2008). Effect of lifestyle intervention on non-alcoholic fatty liver disease in Chinese obese children. *World J Gastroenterol*, 14: 1598-1602.
- Wang, Y.; Ganger, D. R.; Levitsky, J. y et al. (2011). Assessment of chronic hepatitis and fibrosis: comparison of MR elastography and diffusion-weighted imaging. *AJR Am J Roentgenol*, 196: 553-561.
- WHO (2000). Obesity: preventing and managing the global epidemic, en Technical Report Series, WHO. World Health Organization: Ginebra, 251. Recuperado el 22 de enero de 2016 de http://www.who.int/nutrition/publications/obesity/WHO_TRS_894/en/.
- WHO (2004). Estrategia mundial sobre régimen alimentario, actividad física y salud, in Resolución WHA 57.17, WHO, World Health Organization: Ginebra, 1-21. Recuperado el 22 de enero de 2016 de http://www.who.int/dietphysicalactivity/strategy/eb11344/strategy_spanish_web.pdf.
- Wilson, L. S. y Robinson, D. E. (1982). Ultrasonic measurement of small displacements and deformations of tissue. *Ultrasonic Imaging*, 4: 71-82.

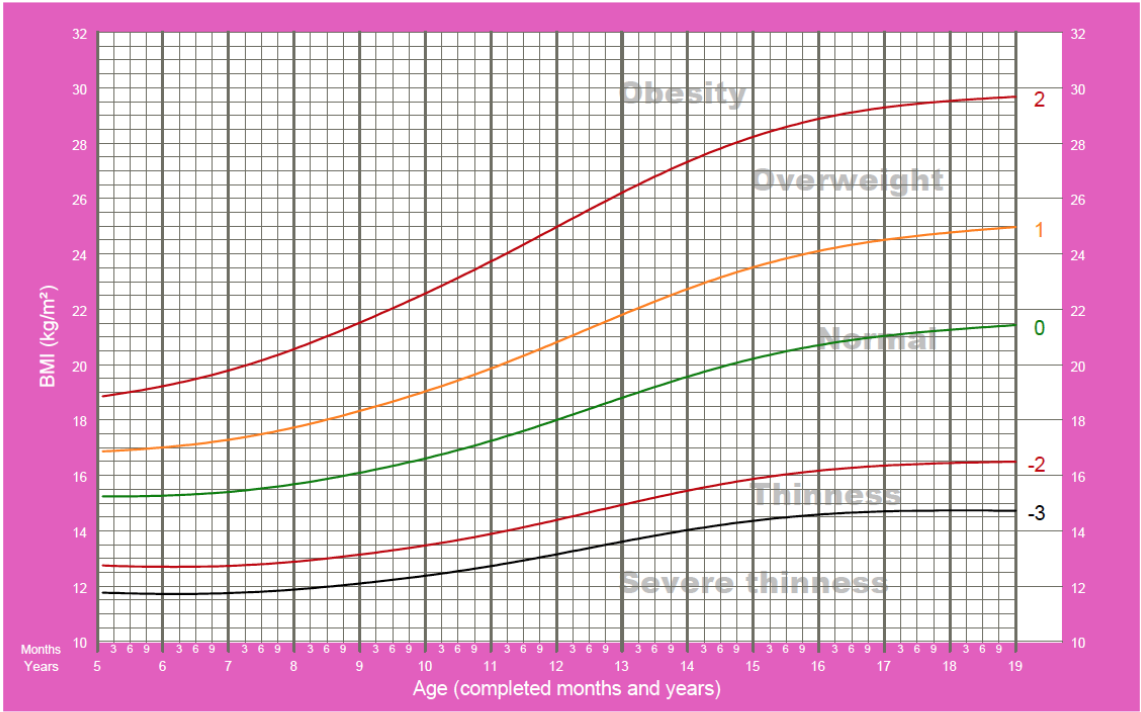
- Woo Kyoung Jeong, H. K.; Hyoung-Ki, L.; Jae Moon, J. y Yongsoo, K. (2014). Principles and clinical application of ultrasound elastography for diffuse liver disease. *Ultrasonography*, 33: 149-160.
- Wu, T. C. y Chen, P.H. Health (2009). Consequences of nutrition in childhood and early infancy. *Pediatr Neonatol*, 50: 135-42.
- Xiaozhou, Ma.; Nagaraj-Setty Holalkere; Avinash Kambadakone, R.; Mino-Kenudson, M.; Hahn, P. F.; Dushyant, V. S. (2009). Imaging-based Quantification of Hepatic Fat: Methods and Clinical Applications. *Radiographics*, 29 (5): 1253-1277.
- Yamakoshi, Y.; Sato, J. y Sato, T. (1990). Ultrasonic Imaging of internal vibration of soft tissue under forced vibration. *IEEE Trans Ultrason Ferroel Freq Cont*, 37: 45-53.
- Yanovski, J. A. (2001). Intensive therapies for pediatric obesity. *Pediatr Clin North Am*, 48 (4): 1041-1053.
- Yan-Yan, M.; Lin; Li.; Chao-Hui, Yu.; Zhe Shen, Li-Hua Chen. y You-Ming, Li. (2013). Effects of probiotics on nonalcoholic fatty liver disease: A meta-analysis *World J Gastroenterol*, 28, 19 (40): 6911-6918.
- Yin, M.; Talwalkar, J.; Glaser, K. y et al. (2007). Assessment of hepatic fibrosis with magnetic resonance elastography. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 5: 1207-1213.
- Yoneda, M.; Suzuki, K.; Kato, S.; Fujita, K.; Nozaki, Y.; Hosono, K.; Saito, S. y Nakajima, A. (2010). Nonalcoholic fatty liver disease: US-based acoustic radiation force impulse elastography. *Radiology*, 256 (2): 640-647.
- Zhai, L.; Palmeri, M. L.; Bouchard, R. R.; Nightingale, R. W. y Nightingale, K. R. (2008). An integrated indenter-ARFI imaging system for tissue stiffness quantification. *Ultrason Imaging*, 30 (2): 95-111.
- Zwiebel, W. J. (1995). Sonographic diagnosis of diffuse liver disease. *Semin Ultrasound CT MR*, 16 (1): 8-15.

ANEXOS



BMI-for-age GIRLS

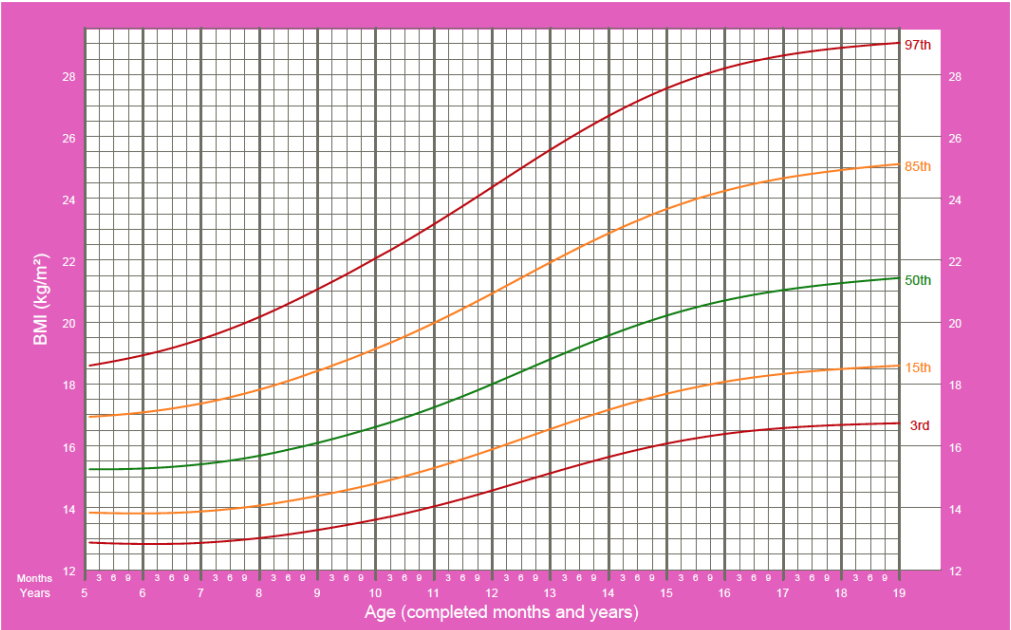
5 to 19 years (z-scores)



2007 WHO Reference

BMI-for-age GIRLS

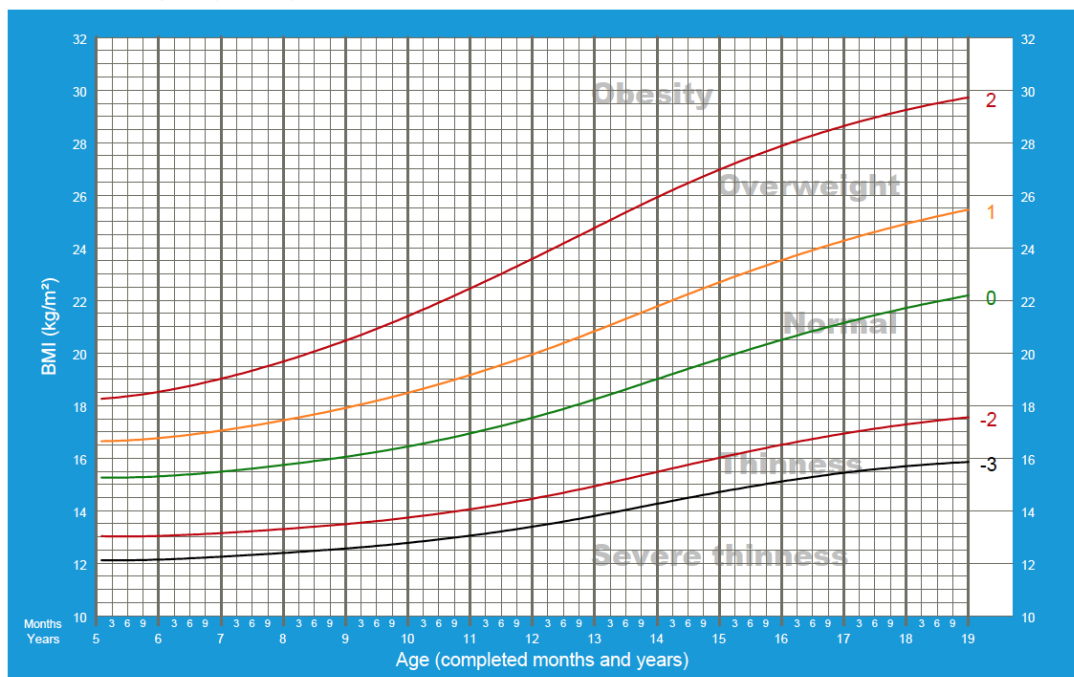
5 to 19 years (percentiles)



2007 WHO Reference

BMI-for-age BOYS

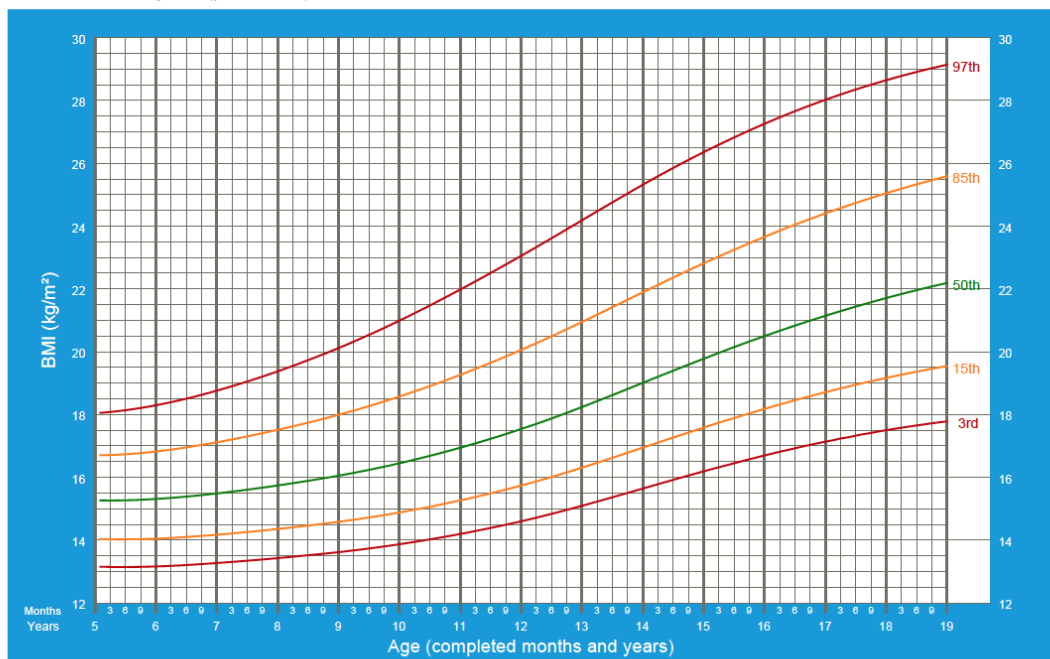
5 to 19 years (z-scores)



2007 WHO Reference

BMI-for-age BOYS

5 to 19 years (percentiles)



2007 WHO Reference

