

ESTEATOSIS HEPÁTICA EN NIÑOS Y ADOLESCENTES OBESOS: ASOCIACIÓN CON ADIPOSIDAD, LÍPIDOS, INSULINA Y ENZIMAS HEPÁTICAS

Nolis Camacho¹, Mayela Guillén¹, Giobely Gil^{1,3}, Mariela Paoli², Zarela Molina¹, Rosanna Cicchetti¹, Yudisay Molina¹, Isabel Parra¹.

¹Servicio de Nutrición, Crecimiento y Desarrollo, Departamento de Pediatría. ²Servicio de Endocrinología, Departamento de Medicina. ³Servicio de Gastroenteritis, Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes. Universidad de Los Andes. Mérida, Venezuela.

RESUMEN

Objetivos: Estudiar la frecuencia de presentación de esteatosis hepática (EH) en un grupo de niños y adolescentes obesos y su asociación con medidas antropométricas, niveles de lípidos sanguíneos, resistencia a la insulina y aminotransferasas.

Métodos: Se incluyeron 22 niños y adolescentes obesos (IMC > pc97) entre 6 y 13 años de edad, con promedio de 9,28 ± 1,9 años, 59% de sexo masculino y 41% femenino. Se tomaron tensión arterial y medidas antropométricas, incluyendo cintura, y se calcularon índice de masa corporal (IMC), área grasa y área muscular. Se hicieron determinaciones sanguíneas de glicemia e insulina en ayunas y post-prandial, lípidos y aminotransferasas. Con estos datos se calculó el índice de resistencia insulínica, HOMA-IR. Se realizó ecografía hepática con transductores entre 3 y 5 MHz para determinar la presencia de EH de acuerdo a la presencia de ecogenicidad, atenuación del sonido y visualización de vasos y diafragma.

Resultados: El 45% (10/22) de los participantes presentó EH, 6 de sexo femenino y 4 de masculino, diferencia que no llegó a ser significativa. En el 14% la EH fue leve, en el 27% moderada y en el 4% severa. Se observó asociación significativa de la presencia de EH con elevación de la aspartato aminotransferasa (AST; p=0,029) y de la alanina aminotransferasa (ALT; p=0,003). No fue significativa la asociación con resistencia a la insulina y alteraciones lipídicas. Los niños con EH presentaron valores significativamente más altos de IMC (p<0,005), cintura (p<0,005), área grasa (p<0,05), insulina post-prandial (p<0,05), AST (p<0,0001), ALT (p<0,0001) y fosfatasas alcalinas (p<0,0001) que aquellos sin EH. En el análisis de regresión logística, con la presencia de EH como variable dependiente, se encontró que el IMC fue la variable antropométrica explicativa más significativa (p=0,018; IC 95%: 1,12-3,52), y la AST la variable bioquímica explicativa más significativa (p=0,032; IC 95%: 1,02-1,63).

Conclusiones: La EH es una complicación frecuente de la obesidad en niños y adolescentes, y se asocia con los indicadores de adiposidad, principalmente el IMC, así como con los niveles de aminotransferasas.

Palabras clave: Hígado graso, obesidad, niños y adolescentes

ABSTRACT

Objectives: To study the frequency of hepatic steatosis (HS) in a group of obese children and adolescents and its association with anthropometric measurements, blood lipid levels, insulin resistance and aminotransferase.

Methods: Twenty-two obese children (BMI > PC97) between 6 and 13 years old, (9.28 ± 1.9 years), 59% male and 41% female were included. Blood pressure and anthropometric measurements, including waist, were taken, and body mass index (BMI), fat and muscle area were calculated. Determinations of blood glucose and insulin in fasting and post-prandial, lipids and aminotransferases were made. With these data insulin resistance index, HOMA-IR was calculated. A liver ultrasound with transducers between 3 and 5 MHz was performed to study the presence of HS, according to the echogenicity, sound attenuation and visualization of vessels and diaphragm.

Results: Forty-five percent (45%) of participants presented HS, 6 female and 4 male, a difference that did not become significant. In 14% the HS was mild, 27% moderate and 4% severe. Significant association was observed between the presence of HS and the elevated levels of aspartate aminotransferase (AST, P = 0.029) and alanine aminotransferase (ALT, P = 0.003). There was not a significant association with insulin resistance and lipid abnormalities. Those children with HS showed significantly higher values of BMI (p < 0.005), waist (p < 0.005), fat area (p < 0.05), postprandial insulin (p < 0.05), AST (p < 0.0001), ALT (p < 0.0001) and alkaline

Artículo recibido en: Septiembre 2009. Aceptado para publicación en: Diciembre 2009.

Dirigir correspondencia a: Dra. Nolis Camacho. nolispediatra@hotmail.com

phosphatase ($p < 0.0001$) than those without HS. The logistic regression analysis, with the presence of HS as the dependent variable, showed that BMI was the most significant explanatory anthropometric variable ($p = 0.018$, CI 95%: 1,12-3,52), and AST the most significant explanatory biochemistry variable ($p = 0.032$, CI 95%, 1,02-1,63).

Conclusion: Hepatic steatosis is a common complication of obesity in children and adolescents, and it is associated with indicators of adiposity, mainly BMI, and with aminotransferase levels.

Key words: Fatty liver, obesity, children and adolescents

INTRODUCCIÓN

La esteatosis hepática (EH), es la fase inicial de la entidad denominada hígado graso no alcohólico (HGNA), caracterizada por la acumulación anormal de grasa en los hepatocitos, sin consumo de cantidades excesivas de alcohol. Es la alteración metabólica más frecuente a nivel hepático, la cual resulta de un desequilibrio entre la síntesis y la secreción hepatocítica de triglicéridos¹⁻⁴. Según el porcentaje de hepatocitos afectados, la EH se clasifica en leve, cuando están afectados menos del 25% de los hepatocitos, moderada, de 25 a 50% y severa, más de 50% de los hepatocitos afectados⁵. Se pueden distinguir dos categorías morfológicas, la EH macrovesicular, que traduce un daño crónico, donde el citoplasma está ocupado por una sola gran vacuola, que desplaza y rechaza al núcleo hacia la periferia, y la microvesicular, que se trata habitualmente de un daño celular agudo, en el que las células aparecen al microscopio de luz con múltiples vacuolas pequeñas intracitoplasmáticas, sin desplazamiento del núcleo y que son positivas con tinciones para grasas; ocasionalmente se pueden combinar ambas morfologías. Cuando además de la acumulación grasa existe inflamación hepática y grados variables de fibrosis, se denomina esteatohepatitis no alcohólica (NASH), la cual puede progresar a cirrosis y eventualmente a carcinoma hepatocelular^{6,7}.

Desde que fue descrita por J. Ludwig en 1980⁸, el impacto epidemiológico, así como el número de publicaciones sobre esta entidad ha sido enorme, estimándose la prevalencia de EH no alcohólica del 20% en la población general, y del 50-74% en individuos obesos; sería potencialmente la hepatopatía más común en Estados Unidos⁹⁻¹¹. En la población pediátrica se ha descrito un 2,6 a 9,6% de prevalencia, con cifras de 12 a 80% en niños obesos^{6,12,13}. Debido a la diversidad de definiciones y de modalidades diagnósticas, su prevalencia varía ampliamente. Por otro lado, alrededor del 90% de los

aumentos inexplicables de aminotrasferasas son causados por EH no alcohólica. Existen factores asociados a la EH, tales como: obesidad y sobrepeso (69-100%), diabetes mellitus tipo 2 (36-75%), hiperlipidemia (20-80%), síndrome metabólico y fármacos^{11,14}.

La EH es usualmente asintomática, sin embargo puede producir dolor en hipocondrio derecho y hepatomegalia lisa, firme, a veces dolorosa³. Ningún examen de laboratorio dará elementos típicos de la enfermedad, aunque el aumento de la aspartato aminotransferasa (AST), alanina aminotransferasa (ALT) o gama-glutamyl-transpeptidasa (GGT), pueden ser elementos útiles para orientar su diagnóstico¹²⁻¹⁵. La tomografía axial computarizada y la resonancia magnética nuclear, permiten el diagnóstico certero de EH, pero debido a sus costos y difícil disponibilidad, se reservan para casos especiales. Por la ausencia de invasividad, bajo costo, inocuidad y alta disponibilidad, la ecografía es el método por imágenes más accesible para el diagnóstico de esta patología hepática^{16,17}. Cuando la ecografía informa un aumento de la ecogenicidad hepática ("hígado brillante"), acompañado de una atenuación del haz sonoro en los sectores profundos del hígado, se debe plantear el diagnóstico de EH¹⁸⁻²⁰. En la laparoscopia, la observación del típico color amarillento de la superficie hepática permite el diagnóstico de esteatosis y el estudio histológico mediante biopsia hepática, es el patrón de oro en el diagnóstico de esta enfermedad^{15,21-24}.

La tendencia actual de los niños y jóvenes en el mundo, incluyendo en nuestro país, es hacia la obesidad, por lo que nos propusimos estudiar la frecuencia de EH no alcohólica en pacientes obesos y determinar su asociación con las variables antropométricas y los niveles de lípidos, de insulina y de enzimas hepáticas.

MATERIALES Y MÉTODOS

Población: Se incluyeron 22 niños y adolescentes obesos entre 6 y 13 años de edad, con promedio de $9,28 \pm 1,9$ años, 59% de sexo

masculino y 41% femenino, procedentes de las Consultas de Nutrición, Crecimiento y Desarrollo, de la consulta de Endocrinología del Instituto Autónomo Hospital Universitario de los Andes y de la población escolar evaluada en un estudio epidemiológico previamente realizado²⁵. Todos eran obesos, diagnosticados por un índice de masa corporal (IMC-Peso/Talla²) mayor o igual al percentil 97 según las curvas venezolanas para edad y sexo²⁶. Los padres autorizaron el ingreso al estudio y se consideraron los siguientes criterios de exclusión: enfermedades endocrinas conocidas, síndromes genéticos, antecedentes de hepatitis viral aguda o crónica y uso de drogas antiéplicas y hepatotóxicas.

PROCEDIMIENTOS

1. Evaluación nutricional antropométrica: Se realizaron mediciones de dimensiones corporales: peso, talla, cintura, pliegue del tríceps y circunferencia del brazo. En cada sesión y antes de iniciar el trabajo, los instrumentos fueron calibrados y examinados para garantizar su perfecto estado; las técnicas de medición empleadas fueron las recomendadas por el National Health and Nutrition Examination Survey de 2000²⁷. Con estos datos se calcularon el IMC, el área grasa y el área muscular²⁶. Se consideró normalidad entre los percentiles 10 y 90. Para determinar obesidad abdominal se utilizó el valor de la cintura mayor al percentil 90 de las curvas de referencia para una muestra de niños africanos-americanos publicada por Fernández et al en el año 2004²⁸, ya que no se cuenta con curvas venezolanas. La tensión arterial se tomó con un tensiómetro de mercurio con manguito apropiado. El registro de la tensión arterial se realizó por el método auscultatorio; para ello se sentó previamente al paciente durante 5 minutos, con los pies en el suelo y los brazos a nivel del corazón; el manguito se insufló 20 a 30 mm Hg por encima del valor al cual dejó de percibirse el pulso radial; luego se desinfló el brazalete a una velocidad aproximada de 2 mm Hg por segundo. Se registró como presión arterial sistólica el valor observado en la fase I de Korotkoff, y como presión arterial diastólica la desaparición de los sonidos de Korotkoff (fase V). Se consideró pre-hipertensión arterial (Pre-HTA) en aquellos niños cuya TA estuvo entre percentil 90 y 97 e hipertensión (HTA) en aquellos sobre el percentil 97.

2. Evaluación Bioquímica: Luego de un ayuno de 10 horas, a todos los pacientes se les realizó glicemia en ayunas y post-prandial por el método de glucosa oxidasa, insulinemia basal y postprandial por quimioluminiscencia (Siemens Health Care Diagnostics). Con estos datos se calculó el índice de resistencia insulínica, Homeostasis Model Assessment-Insulin Resistance (HOMA-IR), según la fórmula: $\text{Insulinemia (mU/mL)} \times \text{Glicemia (mmol/L)} / 22,5^{29}$. Como referencia para hacer diagnóstico de hiperglicemia en ayunas, intolerancia a la glucosa o diabetes mellitus, se utilizaron los criterios aceptados en la actualidad plasmados en el Consenso Nacional de Diabetes³⁰ y para el HOMA-IR, se consideró resistencia a la insulina un nivel $>2,5$. El colesterol total (Ct), el colesterol de la lipoproteína de alta densidad (C-HDL) y los triglicéridos (Tg) se determinaron por el método enzimático colorimétrico. El colesterol de la lipoproteína de baja densidad (C-LDL) se determinó por la fórmula de Friedewald: $\text{C-LDL} = \text{CT} - (\text{Tg}/5 + \text{C-HDL})$. Para el diagnóstico de elevación de Tg se tomó un valor por encima de 110 mg/dL y de Ct por encima de 170 mg/dL (percentil 90 de la referencia nacional)³¹ y para el diagnóstico de elevación de C-LDL y disminución del C-HDL en niños se utilizaron los criterios del National Cholesterol Education Program³² (mayor de 130 y menor de 35 mg/dL, respectivamente). Las AST, ALT y las fosfatasa alcalinas se determinaron por el método conocido de Reitman S. y Frankel S. El límite superior normal de la AST fue de 40 U/mL y de la ALT fue de 38 U/mL.

3. Evaluación ecográfica: El estudio ecográfico se realizó con ecógrafo ATL UM9, ATL 5000, Siemens Vectra y Sonosite, con transductores entre 3 y 5 MHz. Se tomaron placas con 6 cortes previamente establecidos con técnica estandarizada, sin cambiar la ganancia. Estos incluyen: un corte a nivel del lóbulo hepático izquierdo, otro en relación a la vesícula, un corte a nivel de la bifurcación portal, otro a nivel de las venas hepáticas, otro en lóbulo hepático derecho incluyendo riñón y uno de bazo. Se diagnosticó Esteatosis Hepática, cuando existió aumento de la ecogenicidad de la glándula. Se determinó la presencia de infiltración grasa y se clasificó ésta en leve, moderada o severa. Los criterios ecográficos a evaluar fueron: a) Aumento de la ecogenicidad respecto al riñón.

Evaluación ultrasonográfica de la severidad de esteatosis			
Grados	Ecogenicidad (Aumento)	Sonido (Atenuación)	Vasos y diafragma (Visualización)
Leve	Leve	No	Normal
Moderada	Moderada	Si	Leve alteración
Severa	Severa	Si	Mala o ausente

b) Áreas no comprometidas, definidas como zonas específicas del hígado sin infiltración grasa. c) Visualización de la pared de vasos portales y diafragma. d) Atenuación del sonido. e) Hepatomegalia.

Análisis Estadístico: Recogida la información se elaboró una base de datos en el programa estadístico *Statistical Package for the Social Sciences* para Windows Versión 15.0 (S.P.S.S.). Para las variables cualitativas se utilizaron frecuencias absolutas y porcentajes y para las cuantitativas promedio y desviación estándar. Se calculó el porcentaje de presentación de EA y de las otras alteraciones clínicas y metabólicas en la muestra de niños estudiada. Se aplicó la prueba de Chi Cuadrado (χ^2) o el Test de Fisher para establecer la asociación de la EH con las variables estudiadas. Se aplicó el test de t de student para establecer las diferencias de las variables cuantitativas en relación al sexo y la presencia de EA. Se realizó un análisis de regresión logística con la presencia de EH como variable dependiente, para determinar la influencia de las variables estudiadas. Se utilizó un nivel de significación del 5% ($p < 0,05$).

RESULTADOS

En la tabla I se presentan los datos clínicos y antropométricos de los 22 niños estudiados según el sexo. Todos eran obesos, con un IMC $>pc97$. No se observaron diferencias significativas en la edad, peso, talla, IMC, cintura, área grasa, área muscular y tensión arterial, en relación al sexo. Con respecto a la frecuencia de alteración de las variables clínicas y antropométricas, se observó que el 86,4% (6 de sexo femenino y 13 masculino) de los niños presentó un aumento de sus reservas proteicas, evaluadas a través del área muscular ($>pc97$), la cual mostró una asociación estadística marginal con el sexo masculino (test de Fisher $p=0,055$); el 72,7% (6 de sexo femenino y 10 masculino) un área grasa aumentada ($<pc97$), manifestación de reserva energética; el 63,6% (6 de sexo femenino y 8 masculino) una

obesidad central y el 9,1% (1 de cada sexo) presentaron pre-HTA; no hubo casos de HTA (Fig. 1).

La glicemia, insulina y HOMA se encontraron dentro de la normalidad y no fueron diferentes en relación al sexo, aunque el HOMA tuvo una tendencia a presentar valores más altos en el sexo femenino. Los lípidos estuvieron en niveles aceptables, excepto el de los Tg que fue mayor a 110 mg/dL ($123,36 \pm 43,9$), percentil 90 de nuestra población y se observaron significativamente más altos en el sexo masculino ($138,23 \pm 37,2$ vs $101,89 \pm 45,8$; $p < 0,05$); los niveles de Ct y C-LDL no fueron significativamente diferentes pero tendieron a ser mayores en el sexo femenino, mientras que los de C-HDL tendieron a ser más bajos. Las aminotransferasas AST ($34,67 \pm 24,66$ vs $18,15 \pm 11,2$; $p < 0,05$) y ALT ($33,78 \pm 20,84$ vs $17,85 \pm 13,1$; $p < 0,05$) estuvieron significativamente más altas en el sexo femenino. No hubo diferencias en las fosfatasas alcalinas.

En la Fig. 2 se representa el porcentaje de pacientes con alteración de las variables bioquímicas estudiadas. La alteración más frecuentemente observada fue la disminución del C-HDL, el 68,2% (15 pacientes) tuvo un nivel menor de 35 mg/dL; le siguió la hipertrigliceridemia (Tg >110 mg/dL) en el 63,6% ($n=14$) de los niños, la hipercolesterolemia en 7 niños, el 31,8% (Ct >170 mg/dL), aunque se debe señalar que solo uno de los niños tuvo un C-LDL alto (mayor de 130 mg/dL); la ALT estuvo alta (>38 U/mL) en el 27,3% (6 pacientes) y la AST (>40 U/mL) en el 18,2% (4 niños); se observó resistencia a la insulina, con valores de HOMA mayores de 2,5 en el 22,7% (5 niños) e hiperglicemia en el

Tabla I. Datos clínicos y antropométricos de los niños obesos según sexo.

Variables	Masculino n=13 (59%)	Femenino n=9 (41%)	Total n=22
Edad (años)	8,81 \pm 1,7	9,96 \pm 2,0	9,28 \pm 1,9
Peso (kg)	42,58 \pm 9,1	49,17 \pm 12,7	45,28 \pm 10,9
Talla (cm)	1,35 \pm 0,1	1,39 \pm 0,1	1,37 \pm 0,1
IMC (kg/m ²)	23,04 \pm 2,7	24,87 \pm 2,7	23,78 \pm 2,8
Cintura (cm)	77,58 \pm 9,2	83,39 \pm 10,1	80,00 \pm 9,8
Área Grasa	2076,5 \pm 582,5	2101,10 \pm 659,1	2086,58 \pm 599,6
Área Muscular	3225,37 \pm 441,1	3714,31 \pm 928,3	3425,39 \pm 707,1
TAS (mm Hg)	100,38 \pm 8,8	107,78 \pm 14,81	103,41 \pm 11,9
TAD (mm Hg)	68,46 \pm 5,5	69,44 \pm 6,3	68,86 \pm 5,8

Datos presentados en X \pm DE.

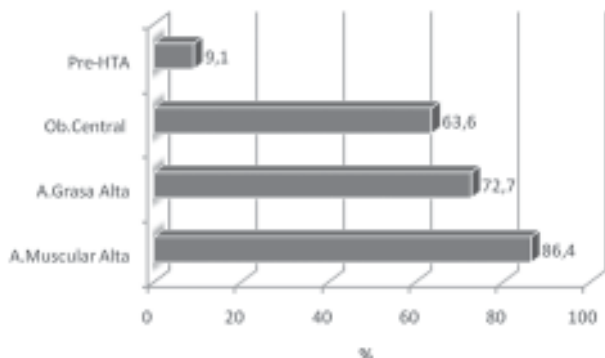


Fig. 1. Frecuencia de niños con alteración de las variables clínicas y antropométricas estudiadas

18,2%, tres pacientes con glicemia en ayunas mayor de 100 mg/dL y uno con glicemia postprandial mayor de 140 mg/dL. No hubo casos con diabetes mellitus. De éstas alteraciones, los Tg mostraron asociación con el sexo, siendo más frecuente la hipertrigliceridemia en el sexo masculino (11 de sexo masculino vs 3 de femenino; test de Fisher p=0,022) y las ALT, que se observaron elevadas con más frecuencia en el sexo femenino (5 de sexo femenino vs 1 de masculino; test de Fisher p=0,023). El resto de las alteraciones no presentó asociación con el sexo.

La EH se presentó en el 45% de los niños obesos estudiados, 6 de sexo femenino y 4 de masculino, diferencia que no llegó a ser significativa. La EH leve se observó en 3 niños (14%), 2 de sexo femenino y 1 masculino; la forma moderada fue la presentación mas frecuente, en 6 niños (27%), 3 de cada sexo y la

Tabla II. Niveles sanguíneos de las variables bioquímicas estudiadas en los niños obesos, según sexo.

Variables	Masculino n=13 (59%)	Femenino n=9 (41%)	Total n=22
Glicemia Ay (mg/dL)	86,23 ± 9,9	89,00 ± 23,9	87,36 ± 16,6
Glicemia post (mg/dL)	107,00 ± 23,67	91,22 ± 22,0	100,55 ± 23,8
Insulina Ay (uU/mL)	8,88 ± 4,9	10,19 ± 5,7	9,41 ± 5,2
Insulina post (uU/mL)	23,68 ± 14,0	26,22 ± 14,8	24,72 ± 14,0
HOMA-IR	1,84 ± 0,9	2,36 ± 2,0	2,05 ± 1,4
Tg (mg/dL)	138,23 ± 37,2	101,89 ± 45,8*	123,36 ± 43,9
Ct (mg/dL)	145,62 ± 26,6	151,89 ± 34,5	148,18 ± 29,46
C-LDL (mg/dL)	77,76 ± 27,8	98,62 ± 27,7	86,29 ± 29,0
C-HDL (mg/dL)	39,69 ± 19,9	33,00 ± 6,9	36,95 ± 16,0
AST (U/mL)	18,15 ± 11,2	34,67 ± 24,66*	24,91 ± 19,3
ALT (U/mL)	17,85 ± 13,1	33,78 ± 20,84*	24,36 ± 18,1
F A (U/mL)	78,15 ± 34,2	93,89 ± 28,8	84,59 ± 32,4

Datos presentados en X ± DE.

Tg: triglicéridos; Ct: colesterol total; AST: aspartato aminotransferasa; ALT: alanina aminotransferasa.

* p < 0,05

forma severa se presentó en una niña (4%) (Ver Fig. 3). En la Tabla III se muestra la asociación de la presencia de EH con las variables estudiadas, siendo significativa con la AST, ya que ningún paciente sin EH tuvo elevación de la misma, mientras que el 40% con EH tuvo elevación (Test de Fisher p=0,029); fue aún más significativa la asociación con la ALT, porque ningún paciente sin EH presentó elevación de ALT, mientras que el 60% de aquellos con EH tenía elevación de la misma (Test de Fisher p=0,003). No fue significativa la asociación con el sexo, aunque hubo una mayor frecuencia de EH en el sexo femenino, ni con la resistencia a la insulina, o las alteraciones lipídicas. Es de hacer notar que solo un paciente tuvo todos los lípidos normales; el resto presentó algún tipo de alteración lipídica.

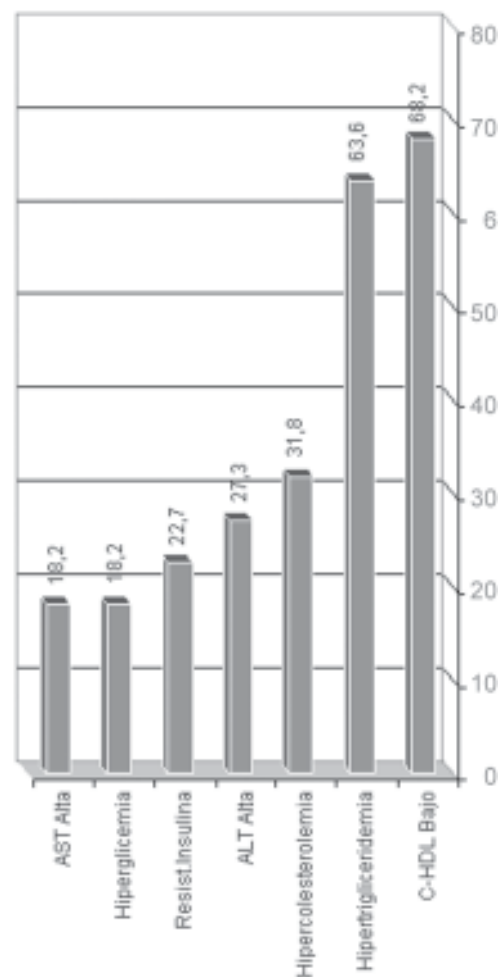


Fig. 2. Frecuencia de alteración de las variables bioquímicas estudiadas en los niños obesos. AST: aspartato aminotransferasa; ALT: alanina aminotransferasa

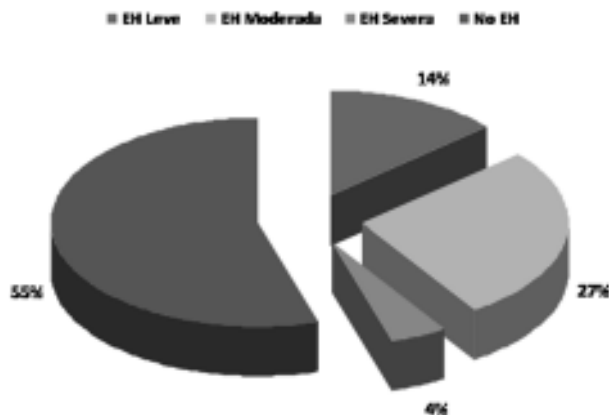


Fig. 3. Frecuencia de presentación de esteatosis hepática (EH) en los niños obesos

Al clasificar los pacientes de acuerdo a la presencia de EH, se evidenció que aquellos con la alteración hepática presentaron valores significativamente más altos de IMC ($25,63 \pm 2,82$ vs $22,24 \pm 1,59$; $p < 0,005$) de cintura ($86,30 \pm 9,58$ vs $74,67 \pm 6,35$; $p < 0,005$) y del área grasa ($2403,89 \pm 607,80$ vs $1822,15 \pm 465,15$; $p < 0,05$), lo que sugiere la relación de EH con la adiposidad. De igual manera, se observó que estuvieron significativamente más elevados los niveles insulina post-prandial ($30,95 \pm 10,64$ vs $19,52 \pm 14,77$; $p < 0,05$), de AST ($40,60 \pm 17,87$ vs $11,83 \pm 6,24$; $p < 0,0001$), de ALT ($38,30 \pm 17,72$ vs $12,75 \pm 6,63$; $p < 0,0001$) y de fosfatasas alcalinas ($109,50 \pm 19,20$ vs $63,83 \pm 25,82$; $p < 0,0001$) (Tabla IV). El área muscular, el HOMA, la glicemia y los lípidos, no fueron diferentes entre aquellos con y sin EH. Al

Tabla III. Asociación entre la presencia de esteatosis hepática (EH) y el sexo, la alteración de las aminotransferasas, el HOMA y la dislipidemia en los niños obesos.

Variables	Sí EH n=10 (100%)	No EH n=12 (100%)	Test de Fisher
Femenino	6 (60,0)	3 (25,0)	0,09
Masculino	4 (40,0)	9 (75,0)	
AST Normal	6 (60,0)	12 (100)	0,029
AST Elevada	4 (40,0)	—	
ALT Normal	4 (40,0)	12 (100)	0,003
ALT Elevada	6 (60,0)	—	
HOMA Normal	6 (60,0)	11 (91,7)	0,07
HOMA Alto	4 (40,0)	1 (8,3)	
Dislipidemia	9 (90,0)	12 (100)	0,455
No Dislipidemia	1 (10,0)	—	

Valores representan Número (Porcentaje)

AST: aspartato aminotransferasa; ALT: alanina aminotransferasa

realizar el análisis de regresión logística, con la presencia de EH como variable dependiente, se encontró que entre las variables antropométricas, el IMC fue la variable explicativa más significativa ($p = 0,018$; IC 95%: 1,12-3,52), por encima de la cintura y el área grasa; entre las variables bioquímicas, la AST ($p = 0,032$; IC 95%: 1,02-1,63) fue la que mostró mayor significancia como variable explicativa de la EH, mayor que la ALT, las fosfatasas alcalinas y las demás variables estudiadas.

DISCUSIÓN

La obesidad es un síndrome o trastorno nutricional multifactorial complejo con causas genéticas, conductuales y ambientales, constituye la forma más común de malnutrición en los países desarrollados y en muchos en vías de desarrollo³³⁻³⁵. Un estudio epidemiológico reciente en nuestra ciudad, Mérida, Venezuela, demostró que la frecuencia de sobrepeso y obesidad en escolares fue de 23,5% (sobrepeso 13,8% y obesidad 9,7%), mayor a la obtenida en el año 2005 que era de 15,4%²⁵. La obesidad se ha incrementado en proporciones epidémicas y su prevalencia en

Tabla IV. Variables antropométricas y bioquímicas en los niños obesos, clasificados según la presentación de esteatosis hepática (EH).

Variables	Sí EH n=10	No EH n=12
Edad (años)	$9,76 \pm 1,51$	$8,88 \pm 2,19$
IMC (kg/m ²)	$25,63 \pm 2,82$	$22,24 \pm 1,59^{**}$
Cintura (cm)	$86,30 \pm 9,58$	$74,67 \pm 6,35^{**}$
Área Grasa	$2403,89 \pm 607,80$	$1822,15 \pm 465,15^*$
Área Muscular	$3703,27 \pm 884,04$	$3193,82 \pm 431,83$
Glicemia Ay (mg/dL)	$91,30 \pm 20,52$	$84,08 \pm 12,50$
Glicemia post (mg/dL)	$107,70 \pm 28,23$	$94,58 \pm 18,59$
Insulina Ay (mU/mL)	$10,98 \pm 6,10$	$8,10 \pm 4,02$
Insulina post (mU/mL)	$30,95 \pm 10,64$	$19,52 \pm 14,77^*$
HOMA-IR	$2,54 \pm 1,88$	$1,65 \pm 0,76$
Tg (mg/dL)	$123,30 \pm 43,14$	$123,42 \pm 46,39$
Ct (mg/dL)	$148,90 \pm 28,28$	$147,58 \pm 31,66$
C-LDL (mg/dL)	$89,84 \pm 30,39$	$83,34 \pm 28,87$
C-HDL (mg/dL)	$34,50 \pm 12,67$	$39,00 \pm 18,63$
AST (U/mL)	$40,60 \pm 17,87$	$11,83 \pm 6,24^{***}$
ALT (U/mL)	$38,30 \pm 17,72$	$12,75 \pm 6,63^{***}$
Rel AST/ALT	$1,40 \pm 1,14$	$1,17 \pm 0,88$
Fosfat. Alcalin. (U/mL)	$109,50 \pm 19,20$	$63,83 \pm 25,82^{***}$

Datos presentados en $X \pm DE$. IMC: índice de masa corporal; Tg: triglicéridos; Ct: colesterol total; AST: aspartato aminotransferasa; ALT: alanina aminotransferasa

* $p < 0,05$ ** $p < 0,005$ *** $p < 0,0001$

niños y adolescentes va en aumento, sin que se hayan iniciado estrategias preventivas globales y coordinadas para evitarlo³⁶⁻³⁹.

En este grupo de niños y adolescentes con obesidad, al igual que en la gran mayoría de los estudios al respecto^{33,39-41}, se confirma la asociación de la obesidad infantil con una alta frecuencia de obesidad visceral, de pre-HTA, de dislipidemia, principalmente déficit de C-HDL y elevación de Tg y de resistencia a la insulina, factores considerados de riesgo cardiovascular. No se observaron casos de diabetes mellitus o HTA, sin embargo, en otros estudios se han comunicado complicaciones aún más severas de la obesidad desde la edad pediátrica que las halladas por nosotros, tales como una verdadera HTA⁴², insulinoresistencia asociada a intolerancia a la glucosa y diabetes mellitus tipo 2^{43,44}, disfunción endotelial⁴⁵, síndrome metabólico y arterosclerosis temprana⁴⁶.

En relación con la esteatosis hepática, esta es una entidad cuya importancia ha sido reconocida recientemente como un desorden hepático pediátrico⁴. Su patogénesis no está completamente esclarecida, sin embargo, se sugiere un evento inicial donde existe un desorden en la captación, síntesis, degradación y/o secreción hepática de ácidos grasos libres que llevan a la acumulación de lípidos en los hepatocitos, resultando en esteatosis macrovesicular; estos cambios hacen al hígado susceptible para un segundo evento que puede resultar en cambios inflamatorios y progresión de la enfermedad⁴. La progresión del estado de EH hacia la esteatohepatitis no alcohólica en adultos osciló entre 26 y 37% de los pacientes en un periodo de seguimiento de 3 a 6 años, y la continuación hacia cirrosis fue documentada en el 9% de los pacientes⁴⁷⁻⁴⁹; los factores de riesgo independientemente asociados a esta progresión fueron la diabetes y la presencia de fibrosis en la biopsia inicial. En niños, es difícil determinar la historia natural de la EH debido a la ausencia de estudios prospectivos a largo plazo; A-Kader y col.⁵⁰ recientemente comunicaron el seguimiento de 18 niños con EH durante 28 meses, encontrando que no hubo cambios en 8 de los pacientes, 3 tuvieron regresión del cuadro después de la pérdida de peso y 7 mostraron progresión de la fibrosis, incluyendo 1 paciente que hizo una cirrosis, luego de una significativa ganancia de peso en corto tiempo.

La excesiva adiposidad, característica de la obesidad se ha asociado con un desbalance entre citoquinas protectoras como la adiponectina y citoquinas pro-inflamatorias como el factor de necrosis tumoral alfa (FNT \pm), con un predominio de éste último, lo que conduce a trastornos en la acción de la insulina (resistencia a la insulina) con acumulación grasa, inflamación y muerte celular⁴. De allí la alta frecuencia de EH en la obesidad, la cual se ha reportado que afecta del 57 al 74% de los individuos adultos, mientras que en la población general se describe en el 10 a 24%^{6,10,51}. La prevalencia de hígado graso diagnosticado por ecografía en 810 escolares del norte de Japón fue de 2,6%⁵²; en niños y adolescentes obesos oscila entre 22 y 52% según algunos autores^{13,51} y entre 12 y 80% según otros⁶. En nuestro grupo de niños obesos se encontró una frecuencia del 45% de EH, con un grado moderado de afectación en la mayoría de ellos, cifra similar a la reportada en la literatura; además, se comprobó que el grupo de niños con EH presentó niveles significativamente más altos de IMC, de circunferencia abdominal, de área grasa, de insulina post-carga de glucosa y principalmente de niveles de aminotransferasas y fosfatasa alcalinas. De éstas variables, el IMC entre las medidas antropométricas y la AST entre las bioquímicas, fueron las que tuvieron más peso en el análisis de regresión logística. La presencia de EH tuvo una asociación muy significativa con la elevación de AST y ALT.

Similar a nuestros resultados, el hígado graso se ha reconocido como una causa frecuente e importante de elevación de aminotransferasas y de daño hepático crónico⁵³. Las enzimas hepáticas pueden ser normales en niños con EH y los niveles normales de aminotransferasas no excluyen el diagnóstico⁴, de hecho, en nuestro grupo, el 60% de los niños con EH tenía niveles normales de AST y el 40% de ALT, sin embargo, es de hacer notar que todos aquellos niños obesos sin EH tenían niveles normales de aminotransferasas y los niveles promedio de estas enzimas fueron significativamente más altos en los pacientes con EH, a pesar de que todos eran obesos. Así, un paciente obeso con elevación de las aminotransferasas tiene una alta probabilidad de presentar hígado graso no alcohólico.

Según algunos autores, la resistencia a la insulina es el factor más reproducible en el desarrollo del HGNA¹³; Sung y col.⁶ en su estudio sobre los hallazgos clínicos e histológicos de 80 niños con HGNA, encontraron que todos tenían sobrepeso u obesidad y el 96% tenían resistencia a la insulina, con niveles promedio del índice HOMA-IR en el grupo de niños que presentaba esteatosis simple de $4,7 \pm 3,3$; en nuestro grupo de niños obesos, solo el 22,7% presentaba resistencia a la insulina y los valores de HOMA-IR en el grupo con esteatosis fueron mucho menores, de $2,54 \pm 1,88$ y no se observó asociación estadística entre la presencia de EH y la resistencia a la insulina. Los niveles de insulina y del índice HOMA-IR en nuestra población infantil son característicamente más bajos que los reportados en estudios similares en la literatura, situación que ha sido observada y comentada anteriormente⁵⁴.

De manera similar, en este grupo de pacientes no se pudo establecer asociación entre la presencia de EH y la dislipidemia ya que todos los pacientes, excepto uno, presentaron algún tipo de alteración lipídica. Los niveles promedio de los lípidos del grupo de niños y adolescentes obesos con EH no fueron diferentes de aquellos sin EA. Nuestros resultados coinciden con los de otros estudios^{55,56} y difieren de otros donde se reporta una asociación de EH con hipertrigliceridemia⁵⁷. El perfil lipídico de nuestros pacientes con EH estaba menos alterado que el de los pacientes con esteatosis simple en el estudio de Sung y col.⁶, excepto por el nivel de C-HDL, que fue mucho menor en nuestro grupo de pacientes ($34,50 \pm 12,67$ vs $54,6 \pm 15,8$). Esta disminución del C-HDL fue evidente incluso en los pacientes sin EH y ha sido un hallazgo en la mayoría de los trabajos realizados en niños de nuestra ciudad²⁵ situación que debe ser analizada en estudios epidemiológicos más completos.

Con respecto al sexo, la literatura señala una mayor frecuencia de hígado graso en las niñas⁵⁸⁻⁶⁰, aunque estudios recientes han mostrado una afectación similar entre los sexos, y hasta una mayor frecuencia en los niños⁴. En este grupo de niños obesos, la EH fue más frecuente en el sexo femenino, aunque no de manera significativa.

En la ecosonografía, método diagnóstico utilizado en este estudio, la infiltración grasa del hígado produce un incremento difuso en

la ecogenicidad, comparada con la de los riñones y tiene una sensibilidad del 89% y una especificidad del 93% para detectar esteatosis simple, en comparación con la biopsia hepática¹³; otros trabajos han reportado una sensibilidad hasta del 100%⁶¹. Es un método aceptado para diagnosticar EH, sobre todo si se asocia con las determinaciones de enzimas hepáticas. La biopsia hepática es el estándar de oro para el diagnóstico del HGNA y es el único método que puede diferenciar esteatohepatitis y fibrosis de una esteatosis simple, sin embargo, es un procedimiento de alto costo e invasivo por lo que no se usa de rutina en la edad pediátrica, pero se debe realizar ante la sospecha de progresión de la enfermedad.

La asociación de obesidad con otros factores de riesgo puede potenciar el desarrollo de una esteatosis hepática; se debe descartar su presencia en aquellos niños obesos con acantosis nigricans, resistencia a la insulina y/o hiperglicemia o diabetes, síndrome metabólico, niveles elevados de triglicéridos y bajos de C-HDL y principalmente, con elevación de aminotransferasas⁶²⁻⁶⁴.

Es urgente la necesidad de desarrollar estrategias adecuadas de fomento de la salud, para promover cambios en los hábitos alimentarios y en la actividad física desde la edad infantil, con el objeto de formar hábitos y conductas que permanezcan en el tiempo, como medidas preventivas de la obesidad y de sus complicaciones, incluyendo el HGNA. La participación comunitaria y de las escuelas es fundamental en cualquier intervención que espere obtener éxito en la población. Este debe ser un compromiso de los miembros de toda la comunidad, en especial del pediatra y del resto del equipo de salud.

Con estos resultados, se puede concluir que la EH es una complicación frecuente de la obesidad en niños y adolescentes, y se asocia con los indicadores de adiposidad, principalmente el IMC, así como con los niveles de aminotransferasas.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Freneau E, Pessayre D. Steatoses, phospholipidoses et lesions pseudo-alcooliques hépatiques d'origine medicamenteuse. *Gastroenterol Clin Biol* 1993;17:H36-H43.
2. Teli MR, James O, Burt A, Benett M, Day C. The natural history of nonalcoholic fatty liver: a follow-up study. *Hepatology* 1995;22:1714-1719.

3. Thaler H. Síndrome del hígado graso no alcohólico. In: Findor J, Sapunar, I. Enfermedades del hígado y las vías biliares. Buenos Aires: Akadia, 1990:737-744.
4. A-Kader HH. Nonalcoholic fatty liver disease in children living in the obeseogenic society. *World J Pediatr* 2009;5:245-254.
5. Silverman M, O'Brien K, Long S, Leggett N, Khazanie P, Pories W, Norris H, Caro J. Liver pathology in morbidly obese patients with and without diabetes. *Am J Gastroenterol* 1990; 85:1349-1355.
6. Sung Ko J, Min Yoon J, Ran Yang H, KyungMyung J, Ryeung Kim H, Hoon Kang G, Jung-Eun Cheon, Kee Seo, J. Clinical and histological features of nonalcoholic fatty liver disease in children. *Dig Dis Sci* 2009;54:2225-2230.
7. Hubscher SG. Histological assessment of nonalcoholic fatty liver disease. *Histopathology* 2006;49:450-465.
8. Ludwig J, Viggiano R, McGill D, Oh BJ. Non-alcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clin Proc* 1980;55:434-438.
9. El-Hassan A, Ibrahim E, Al-Mulhim F, Nabhan A, Chamas M. Fatty infiltration of the liver: analysis of prevalence, radiological and clinical features and influence of patients management. *Br Radiology* 1992;65:774-778.
10. Bellentani S, Saccoccio G, Masutti F, Croce L, Brandi G, Sasso F, Cristanini G, Tiribelli C. Prevalence of and risk factors for hepatic steatosis in Northern Italy. *Ann Intern Med* 2000;132:112-117.
11. Jick SS, Stender M, Myers M. Frequency of liver disease in type 2 diabetic patients treated with oral antidiabetic agents. *Diabetes Care* 1999;2:1067-1071.
12. Papandreou D, Rousso I, Mavromichalis I. Update on non-alcoholic fatty liver disease in children. *Clin Nutr* 2007;26:409-415.
13. Angulo P. Nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med* 2002;346:1221-1229.
14. James O, Day C. Non-alcoholic steatohepatitis (NASH): a disease of emerging identity and importance. *J Hepatol* 1998;29:495-501.
15. Scherlock S, Doodley J. Nutritional and metabolic liver disease. In: *Disease of the liver and biliary system*. 9th. Ed. Londres: Blackwell, 1993:408-33.
16. Rumack C, Wilson S, Charboneau W. *Diagnostic ultrasound*; Mosby; 1998, second edition; Pag. 110-112.
17. Wilson S, Rosen I, Chin-Sang H, Arenson A. Fatty infiltration of the liver: An imaging challenge. *J Can Assoc Radiol* 1982; 33: 227-232.
18. Segura J. *Ecografía en patología digestiva*. Barcelona: Doyma, 1990:1-20.
19. Cohen H. Técnicas diagnósticas: ecografía abdominal. *Actualidad Med (Montevideo)* 1985:35-40.
20. Bruguera C. *Ecografía hepática*. In: Bruguera C. *Ecografía abdominal*. Barcelona: Salvat, 1982: 35-69.
21. Findor, J. *Laparoscopia*. In: Findor J, Sapunar I. *Enfermedades del hígado y las vías biliares*. 2da. ed. Buenos Aires: Akadia, 1990:267-278.
22. Burta M, Swen R, Peters T, Simpson K. Hígado graso no alcohólico. Causas y complicaciones. In: Rodes J, Benhamou P, Bircher J, McIntyre N, Rizzetto M. *Tratado de hepatología clínica*. Barcelona: Masson-Salvat, 1993:1007-1014.
23. Pinto H, Baptista A, Camilo M, Valente A. Non alcoholic steatohepatitis. Clinicopathological comparison with alcoholic hepatitis in ambulatory and hospitalized patients. *Dig Dis Sci* 1996;41:172-179.
24. Powell E, Cooksley W, Hanson R, Searle J, Halluday J, Powell L. The natural history of nonalcoholic steatohepatitis: a follow-up study of forty-two patients for up to 21 years. *Hepatology* 1990;11:74-80.
25. Paoli M, Uzcátegui L, Zerpa Y, Gómez-Pérez R, Camacho N, Molina Z, Cichetti R, Villarroel V, Fargier A, Arata-Bellabarba G. Obesidad en escolares de Mérida, Venezuela: asociación con factores de riesgo cardiovascular. *Endocrinol Nutr* 2009;56:218-226.
26. López M, Landaeta M. *Manual de crecimiento y desarrollo*. Caracas: Fundacredesa; 1991.
27. National Health and Nutrition Examination Survey. *Anthropometry procedures manual Dic 2000*;1-65 [citado 12 Dic 2006]. Disponible en: www.cdc.gov/nchs/data/nhanes/bm.pdf
28. Fernández J, Redden D, Pietrobelli A, Allison D. Waist circumference percentiles in nationally representative samples of african-american, european-american, and mexican-american children and adolescents. *J Pediatr* 2004;145:439-444.
29. Ten S, Maclaren N. Insulin resistance syndrome in children. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:2526-2539.
30. Sociedad Venezolana de Endocrinología y Metabolismo. *Diabetes tipo 2 en niños y adolescentes. Consenso Nacional de Diabetes tipo 2*. Caracas: Traduccencia; 2003. p. 131-132.
31. Méndez-Castellano H, Bosch V, López M. Tablas de triglicéridos y colesterol. Percentiles según intervalos de edad y sexo. *Fundacredesa. Proyecto Venezuela* 1993. *Arch Venez Puer Ped* 1994;57:34-5.
32. National Cholesterol Education Program. *Report of the expert panel on blood cholesterol levels in children and adolescents*. Publication

- No. 91-2732. Bethesda: National Institutes of Health; 1991.
33. Shonfeld C. Obesity in children. Consideration on the causes and treatment.. *Clin Ped N Am* 1997;2:361-384.
 34. Sharma S, Cruickshank J. Cultural differences in assessing dietary intake and providing relevant dietary information to British African Caribbean population. *J Hum Nutr Diet* 2001;14:449-456.
 35. Seidell J. Obesity. A growing problem. *Acta Paediatr.* 1999 (Suppl), 428:46-50.
 36. Toro A, Leist. La Obesidad, un problema emergente en pediatría. Conferencia magistral del VII Congreso Nacional de la Sociedad Española de Nutricion 24-27 de Octubre de 2001. *Nutr Hosp.* 2002, XVII: 75-79.
 37. Ebbeling C, Pawlak D, Ludwig D. Childhood obesity public health crisis, common sense cure. *Lancet* 2002;360:473-482.
 38. Franhbock G. Childhood obesity: time of action not complacency: *Br Med J* 2000;320: 325-324.
 39. Lurbe E, Alvarez V, Liao Y, Tacons J, Cooper R, Cremades B. The impact of obesity and body fat distribution on ambulatory blood pressure in children and adolescents. *Am J Hypertens* 1998; 11: 418-424.
 40. Dietz VW. Health consequence of obesity in youth: childhood predictors of adult disease. *Pediatrics* 1998; 101: 518-525.
 41. Pokka KV, Raitakari GT. Serum lipoprotein in children and young adults, determinants and treatment strategies. *Current Opin Lipidol* 1996;7:183-187.
 42. Hamidi A, Fakhrzadeh H, Moayyeri A, Pourebrahim R, Heshmat R, Noori M, Rezaeikhah Y, Larijani B. Obesity and associated cardiovascular risk factors in Iranian children: a cross-sectional study. *Pediatr Int* 2006;48:566-571.
 43. Perez Martin A, Raynaud E, Merier J. Insulin resistance and associated metabolic abnormalities in muscle, effects of exercise. *Obesity* 2001;2:47-59.
 44. Arslanian SA. Metabolic differences between Caucasian and African American children and the relationship to type 2 diabetes mellitus. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2002;15 (Suppl):509-517.
 45. Steinberger J, Daniels S, Eckel R, Hayman L, Lustig R, Mc-Crindle B, et al. Progress and challenges in metabolic syndrome in children and adolescents. A scientific statement from the American Heart Association Atherosclerosis, Hypertension, and Obesity in the Young Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young; Council on Cardiovascular Nursing; and Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. *Circulation* 2009;119:628-47.
 46. Weghuber D, Zaknun D, Nasel C, Willforth-Ehringer A, Muller T, Boriss-Riedl M, Widhalm K. Early cerebrovascular disease in a 2-year-old with extreme obesity and complete metabolic syndrome due to feeding of excessively high amounts of energy. *Eur J Pediatr* 2007; 166:37-41.
 47. Adams LA, Sanderson S, Lindor KD, Angulo P. The histological course of non-alcoholic fatty liver disease: a longitudinal study of 103 patients with sequential liver biopsies. *J Hepatol* 2005; 42:132-138.
 48. Harrison SA, Torgerson S, Hayashi PH. The natural history of non-alcoholic fatty liver disease: a clinical hispathological study. *Am J Gastroenterol* 2003;98:2042-2047.
 49. Fassio E, Alvarez E, Domínguez N, Landeira G, Longo C. Natural history of nonalcoholic steatohepatitis: a longitudinal study of repeat liver biopsies. *Hepatology* 2004;40:820-826.
 50. A-Kader HH, Henderson J, Vanhoesen K, Ghishan F, Bhattacharyya A. Nonalcoholic fatty liver disease in children: a single center experience. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008; 6:799-802.
 51. Matteoni CA, Younossi ZN, Gramlich T, Boparai N, Lin YC, Mc Cullough AJ. Nonalcoholic fatty liver disease: a spectrum of clinical and pathological severity. *Gastroenterology* 1999;116:1413-1419.
 52. Tominaga K, Kurata JH, Chen YK, Fujimoto E, Miyagawa S, Abe I, Kusano Y. Prevalence of fatty liver in Japanese children and relationship to obesity. An epidemiological ultrasonographic survey. *Dig Dos Sci* 1995;40:2002-2009.
 53. Willimans R, Walters B, Patil S, Reuben A, Mosselli Y, Ridy L. Ninety patients with non alcoholic steatohepatitis. Insulin resistance, familial tendency and severity of disease. *Am J Gastroenterol* 2001;96:21-23.
 54. Quijada Z, Paoli M, Zerpa Y, Camacho N, Cichetti R, Villarroel V, Arata-Bellabarba G, Lanes R. The triglyceride/HDL-cholesterol ratio as a marker of cardiovascular risk in obese children; association with traditional and emergent risk factors. *Pediatric Diabetes* 2008; 9:464-471.
 55. Pacheco L, Piñeiro R, Fragoso T, Valdes M, Martinez R. Hígado graso no alcohólico en niños obesos. *Rev Cubana Pediatr* 2006; 78: on line.
 56. Knobler H, Schattner A, Zhornicki J, Malnick S, Keter D, Sokolovskaya N, Lurie Y, Bass DD. Fatty liver — an additional and treatable feature of the insulin resistance syndrome. *QJM* 1999;92:73-79.

57. Bonet B, Barrio A, Quintanar A, Alaves M, Nevado M. Esteatosis y cirrosis hepática asociada a resistencia insulínica en niños; posibles mecanismos fisiopatológicos. *An Esp Pediatr* 2002;56:353-356.
58. Marian A, Baker A, Dhawan A. Fatty liver disease in children. *Arch Dis Child* 2004; 89:648-652.
59. Valle M, Gascon F, Martos R. Infantile obesity: a situation of atherothrombotic risk? *Metabolism* 2000;49:672-675.
60. Lobstein T, Frelut M. Prevalence of overweight among children in Europe. *Obes Rev* 2003;4:195-200.
61. Cohen H, González M, Ramirez M. Etiología y diagnóstico de la esteatosis hepática. *Rev Med Uruguay* 1997; 13:37-44.
62. Mc Cullough A. Pathophysiology of non alcoholic steatohepatitis. *J Clin Gastroenterol* 2006; 40: Supl 1: 17-29.
63. Wiskowska A, Feldstein A. Nonalcoholic fatty liver disease in the pediatric population: A review. *Curr Opin Pediatric* 2005;17:636-641.
64. Ida S, Yoshimura N. NASH in children. *Nippon Rinsho* 2006;64:1168-1172.

AGRADECIMIENTO

Se agradece el financiamiento del Consejo de Desarrollo Científico, Humanístico y Tecnológico (CDCHT) de la Universidad de Los Andes, bajo los códigos M-846-05-07-A y ADG-M10.