

Hígado graso no alcohólico en pediatría

Pediatric nonalcoholic fatty liver

MSc. Dra. Mabel del Alcázar Casielles

Facultad de Ciencias Médicas "Comandante Manuel Fajardo". Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. Cuba.

RESUMEN

La obesidad es un síndrome o trastorno nutricional multifactorial complejo con causas genéticas, conductuales y ambientales, es la forma más común de malnutrición en los países desarrollados y en muchos en vías de desarrollo. El HGNA se define como una entidad anátomo-patológica con la acumulación macrovesicular de grasa (triglicéridos) superior al 5 % de los hepatocitos. El espectro de esta enfermedad incluye la esteatosis simple, la esteatohepatitis no alcohólica, que puede acompañarse de varios grados de fibrosis, y en su etapa final la cirrosis. El objetivo de esta revisión resumir en forma monográfica los aspectos más esenciales de esta afección en pediatría para el uso de cualquier especialista médico.

Palabras clave: hígado graso no alcohólico; pediatría; hepatocito; esteatosis; esteatohepatitis.

ABSTRACT

Obesity is a complex multifactor nutritional syndrome or disease with genetic, behavioral and environmental causes, and it is also the most common form of malnutrition in developed and in many developing countries. The NAFL is defined as an anatomical-pathological disease showing over 5 % macrovesicular accumulation of adiposity (triglycerides) in hepatocytes. The spectrum of this disease includes simple steatosis, non-alcoholic steatohepatitis that may be accompanied by several

levels of fibrosis, and finally cirrhosis in the final stage. The objective of this review was to summarize in a monographic way the most essential aspects of this disease at pediatric ages so that this information may be used by any medical expert.

Keywords: non-alcoholic fatty liver, pediatrics, hepatocyte, steatosis, steatohepatitis.

INTRODUCCIÓN

La obesidad es un síndrome o trastorno nutricional multifactorial complejo con causas genéticas, conductuales y ambientales, es la forma más común de malnutrición en los países desarrollados y en muchos en vías de desarrollo. La misma ha ido alcanzando proporciones epidémicas y su prevalencia en niños y adolescentes va en aumento.¹⁻³ Este síndrome trae consigo complicaciones que se producen desde la edad pediátrica como: la hipertensión arterial, trastornos lipídicos, insulinoresistencia (IR) asociada o no con intolerancia a los hidratos de carbono o diabetes mellitus tipo 2 (DM2), y presencia de Hígado graso no alcohólico (HGNA), entre otras.⁴

El HGNA se define como una entidad anátomo-patológica con la acumulación macrovesicular de grasa (triglicéridos) superior al 5 % de los hepatocitos. El espectro de esta enfermedad incluye la esteatosis simple, la esteatohepatitis no alcohólica, que puede acompañarse de varios grados de fibrosis, y en su etapa final la cirrosis.⁵

En la fase de esteatosis simple la histología muestra depósito aislado de grasa en el citoplasma de los hepatocitos, con predominio macrovesicular y centrolobulillar.

La fase de esteatohepatitis no alcohólica muestra esteatosis, degeneración hídrica de los hepatocitos, cuerpos de Mallory, infiltrado de polimorfonucleares y grados variables de fibrosis (fibrosis perisinusoidal de la zona de Rappaport). Estas lesiones complejas predominan en la región centrolobulillar.

En la fase de cirrosis se observan nódulos de regeneración rodeados de bandas de fibrosis. También se observan nódulos con signos de esteatohepatitis (estatis marcada, cuerpos de Mallory e infiltrado de polimorfonucleares).

La esteatohepatitis fue descrita por primera vez en 1980 por el patólogo de la Clínica Mayo J. Ludwig en pacientes adultos. En la infancia, la primera descripción data de 1983, por JR Moran, et al.⁵

Hoy se conoce que existen variaciones histológicas entre el adulto y el niño en el hígado graso, y la extrapolación de datos de adultos a niños puede conducir a conclusiones erróneas.^{6,7}

El HGNA es la causa más frecuente de hepatopatía crónica en preadolescentes y adolescentes en países desarrollados, secundario a la obesidad, variando la cifra en estos pacientes entre un 10 y 77 % en la infancia. Se considera actualmente la expresión hepática del síndrome metabólico y es importante recordar que para

considerar el diagnóstico de HGNA es imprescindible descartar un consumo habitual de alcohol. Esta problemática aparentemente menos importante en la infancia hay que tenerla en cuenta en los adolescentes debido a los condicionantes sociales.⁵

PREVALENCIA

Sin embargo la verdadera prevalencia de hígado graso no alcohólico se desconoce, dado que los estudios han sido restringidos al uso de medidas indirectas tales como: bioquímica sanguínea, ecografía, o estudios antropométricos para predecir un posible daño histológico.⁸⁻¹⁰

De manera general pudiéramos decir que esta enfermedad ha sido poco estudiada en niños, por ello su prevalencia se conoce menos que en el adulto. Su relación con la obesidad, estudiada mediante ecografía hepática, concluye que el 85 % de los pacientes con HGNA son obesos. En ellos esta entidad es altamente prevalente.⁹

La mayoría de las series pediátricas refieren mayor frecuencia en varones que en mujeres, con una media al diagnóstico entre 11 y 13 años. Una posible explicación a este hecho podría ser que los varones tienden a acumular grasa abdominal, inducida por las hormonas sexuales.⁶

Los hallazgos histológicos en niños difieren de los observados en adultos. En los niños se aprecia mayor grado de esteatosis, inflamación y fibrosis portal y menor grado de balonización hepatocitaria y de cirrosis.

La forma de presentación más común de hígado graso en la infancia y adolescencia es el paciente predominantemente del sexo masculino, con obesidad, elevación mayor de alanina aminotransferasa (ALAT) que de aspartato aminotransferasa (ASAT), hipertrigliceridemia, acantosis nigricans, y ausencia de síntomas al que se le ha diagnosticado la enfermedad por pesquisaje y/o realización de ecografía abdominal.⁵ Ha sido asociado al síndrome de insulinoresistencia, el cual se describe como un grupo de anormalidades clínicas relacionadas que ocurren más comúnmente en sujetos con IR e hiperinsulinemia compensatoria, que confiere al paciente una alta predisposición a desarrollar prediabetes y DM2.¹¹

Aunque la mayoría de los pacientes permanecen asintomáticos, algunos pueden manifestar síntomas en forma de dolor abdominal difuso o en el cuadrante superior derecho, astenia o malestar; en pocos pacientes se detecta hepatomegalia.⁵

El HGNA se asocia con una supervivencia menor a largo plazo en comparación con la supervivencia de niños sin este trastorno. Una revisión reportada en 2006 plantea que los niños con hígado graso tienen un riesgo 14 veces mayor de mortalidad o de requerir un trasplante de hígado que la población general de la misma edad y sexo.⁷

Esta enfermedad se puede desarrollar tan temprano en la vida como el desarrollo de la obesidad. Hay casos reportados de tan sólo 2 años de edad,¹² sin embargo, la mayoría de los casos son diagnosticados en la segunda década de la vida.^{6,10} La presencia y severidad de la fibrosis se ha asociado con un índice de masa corporal (IMC) mayor, o también con mayor circunferencia de la cintura (CC).^{13,14} Se ha visto relación con el tiempo de la obesidad, así como mayores niveles de aspartatoaminotransferasa e insulina.

La obesidad, mayor CC, el nivel elevado de enzimas hepáticas y la resistencia a la insulina son pruebas que tienen el potencial de ser utilizado para la identificación del grupo de alto riesgo, aunque este es un tema en desarrollo y se necesitan más estudios para determinarlos con factores predictivos.⁶

MECANISMO FISIOPATOLÓGICO

La patogenia del hígado graso en los niños y la progresión a esteatohepatitis no está totalmente aclarada,⁷ sin embargo el tipo de nutrición, el sedentarismo y la acumulación de la grasa hepática, están estrechamente vinculados a la IR y al síndrome metabólico. La producción de glucosa hepática y los cambios en la lipogénesis del hígado también forman parte de los elementos fisiopatogénicos. La mayor parte del tiempo este proceso se limita a la acumulación de grasa en las células hepáticas, que constituye la primera etapa, sin embargo en algunos casos esta enfermedad muestra un curso progresivo.^{12,14} Cuando las noxas que favorecen dicha condición se mantienen por largos períodos de tiempo producen fibrosis con daño irreversible en la glándula, es decir, una evolución anatomopatológica de la esteatosis hacia la esteato-necrosis y finalmente hacia la cirrosis hepática. La esteatosis hepática del paciente obeso se asemeja al daño hepático producido por el alcohol.¹⁵

Resistencia a la insulina

La obesidad y la DM2 se asocian con hiperinsulinemia e IR que pueden inhibir la oxidación de ácidos grasos y aumentar la presentación de los mismos a los marcadores hepáticos de IR.^{16,17} La hiperinsulinemia es un contribuyente principal en el desarrollo del hígado graso en pacientes niños obesos.¹⁴ La severidad de la hiperinsulinemia es un factor predictivo del grado de esteatosis, inflamación y fibrosis.¹³

Se plantea que la insulinoresistencia es la causa más frecuente de hígado graso, al punto que hay autores que lo plantean como predictores de la enfermedad.^{18,19} En su patogenia la hipótesis de más fuerza es la teoría de los 2 golpes (Two hits models).

El primero llevaría al desarrollo del hígado graso, en donde la insulinoresistencia tiene un papel fundamental sensibilizando al hígado, producido por el incremento de ácidos grasos libres en los hepatocitos, trayendo como consecuencia la b-oxidación.¹³

Un reciente estudio relaciona la adiposidad central con el riesgo de HGNA, no el IMC, ni la cantidad de tejido adiposo subcutáneo. Se piensa que los ácidos grasos libres llegan al hígado a través de la circulación portal.

Los mecanismos responsables de la aparición de RI en la obesidad podrían tener su origen en la liberación de ciertas sustancias por los adipocitos, tanto de factores que promueven la resistencia (ácidos grasos libres, interleukin-6, proteína C reactiva, TNF- α y resistina), como factores que la disminuyen (adipo-nectina). Con respecto a esta última, se piensa que pueda tener un papel patogénico relevante, ya que sus niveles plasmáticos se encuentran inversamente relacionados con la aparición del HGNA en niños obesos en los que se ha encontrado reducción de la expresión hepática de adiponectina.

Así niveles bajos de adiponectina en el hígado se asocian a procesos necroinflamatorios graves que pudieran contribuir al desarrollo de la esteatohepatitis. En este sentido parece que los niveles de adiponectina regulan la secreción de adipocitoquinas proinflamatorias (proteína C reactiva, interleukina-6 y TNF- α), de tal manera que en sujetos obesos, la disminución de adiponectina contribuiría a la liberación de estas sustancias proinflamatorias, pudiendo contribuir a la aparición de HGNA.²⁰

Esteatosis: el aumento del tejido adiposo, particularmente en cintura pélvica, conduce a un incremento en la liberación de ácidos grasos, actividad que aumenta con la mayor expresión de TNF- α en el tejido adiposo de niños obesos, e induce la resistencia a la insulina y mayor lipólisis, con un gran aporte de ácidos grasos al hígado, relativamente sensible a la insulina, por lo que se provoca un incremento de la esterificación hepática de los mismos, almacenamiento lipídico y progresivo desarrollo de esteatosis.

El segundo golpe llevaría al daño del hepatocito por la inflamación y finalmente a la fibrosis, donde están involucrados eventos como el estrés oxidativo, la peroxidación lipídica, las citosinas, el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), la inflamación y las alteraciones genéticas (donde el más conocido es el polimorfismo genético del citocromo p450). Este segundo golpe lleva al paciente a la lesión hepatocitaria, la inflamación crónica del hígado y finalmente a la fibrosis.

Necroinflamación: a medida que aumenta la gravedad de la esteatosis y aparece lipotoxicidad el hígado se vuelve más resistente a la insulina, debido principalmente al aumento de la concentración intracelular de ácidos grasos poliinsaturados y sus metabolitos. En estas circunstancias, cuando los ácidos grasos entran en la célula, se dirigen a las mitocondrias y se oxidan por enzimas genéticamente reguladas. Por otra parte, un aumento de los niveles de TNF- α en hígado aumenta la generación de especies oxigenadas, que tienen capacidad reactiva durante la beta-oxidación mitocondrial de los ácidos grasos y alteran el flujo de electrones a lo largo de la cadena respiratoria mitocondrial, es decir, la regulación al alza de enzimas implicadas en la oxidación microsomal y peroxisomal de ácidos grasos contribuyen a incrementar el estrés oxidativo, lo cual actúa como un segundo impacto.

Fibrosis: inicialmente se había asumido que la fibrosis en HGNA venía causada por la activación de las células estrelladas hepáticas, por las citoquinas liberadas durante la inflamación, y la lesión hepática, sin embargo, estudios recientes sugieren otras vías que parecen ser más específicas en la patogénesis del HGNA.

Una de estas vías proviene del hallazgo de que el factor de crecimiento fibrogénico se halla sobreexpresado en el hígado de pacientes con esteatohepatitis, se correlaciona con el grado de fibrosis, y su síntesis aumenta en respuesta a la glucosa y la insulina; por otra parte, estudios en ratones han sugerido que la leptina también podría promover la fibrogénesis hepática.²¹ Esta teoría pone de manifiesto una parte de la patogénesis del hígado graso, y trata de explicar por qué algunos casos de hígado graso han mostrado una evolución progresiva y otros no.

La disfunción mitocondrial

La disfunción mitocondrial ha mostrado un papel principal en varias fases del proceso fisiopatológico de la esteatohepatitis. Cuando la cadena respiratoria resulta dañada aumenta la generación de especies reactivas de oxígeno.^{22,23} En los hepatocitos, estas especies reactivas de oxígeno y los productos de la peroxidación lipídica ponen más en peligro la cadena respiratoria mitocondrial, produciendo un daño oxidativo en el genoma mitocondrial.²² La deficiencia de la cadena

respiratoria es responsable de la apoptosis, fibrosis, y/o necrosis, y tiene un papel en la fisiopatología de la enfermedad por hígado graso no alcohólico.

Citoquinas, hormonas y adipocinas

Las «adipocinas» (citoquinas de tejido adiposo) que se expresan a partir de la grasa visceral exclusivamente, se dirigen directamente al hígado a través de la vena porta y contribuyen directamente en la patogenia del HGNA. La media de los niveles plasmáticos de TNF- α y la interleucina-8 es significativamente mayor en los pacientes con hígado graso cuando se compara con no obesos.^{24,25} La neutralización de TNF- α en ratas obesas causó un significativo aumento de la absorción periférica de glucosa en respuesta a la insulina en suero.²⁶ Para muchos autores el TNF- α podría ser un factor predictor independiente de fibrosis.²⁴

Por otra parte la adiponectina ejerce efectos sensibilizadores a la insulina en el hígado, músculo esquelético y tejido adiposo. La hipoadiponectinemia tiene un papel importante en la elevación de los niveles citosinas proinflamatorias, con acción directa en la elevación de la ALAT y el desarrollo de HGNA en los niños.²⁷ La hipoadiponectinemia en el hígado graso es parte de un metabolismo perturbado, caracterizado por la disminución de la sensibilidad de la insulina. Un estudio reciente concluyó que los niveles de adiponectina reflejan parcialmente la severidad de la esteatosis hepática pero no el grado de inflamación.²⁸

Hay evidencias cada vez mayores sobre las conexiones directas entre las adipocinas, citocinas y el mecanismo de daño hepático y la reparación en el hígado graso, en consecuencia, estas moléculas son convincentes biomarcadores para la detección y desarrollo de nuevas terapias.

Nutrición-sedentarismo

En la mayoría de los pacientes la sobrealimentación (carbohidratos y excesiva ingesta de grasa) o una dieta inadecuada, se cree que llevan a la elevación crónica de la glucosa, la insulina y aumento de concentraciones de ácidos grasos libres en la sangre. Estas condiciones de alimentación contribuyen a la captación de glucosa en el tejido adiposo y muscular esquelético, así como la resistencia a la insulina mediada por la supresión de la hidrólisis de triglicéridos en el tejido adiposo.

Por otra parte, la disminución de la actividad física en pacientes obesos podría promover la insulinoresistencia²⁹ y la acumulación de grasa en el hígado, debido a la estrecha relación entre la insulinoresistencia y la obesidad. La dieta y el estilo de vida se cree que tienen un papel clave en la patogénesis del hígado graso no alcohólico. Además un aumento del IMC y más aún, un aumento de la CC parecen estar correlacionados a largo plazo con la progresión a fibrosis y cirrosis, donde factores metabólicos como la IR, el perfil lipídico alterado y la posible predisposición genética, van a determinar el curso de la progresión de esta enfermedad.

LA PREDISPOSICIÓN GENÉTICA

Una revisión retrospectiva de 90 pacientes encontró una agrupación familiar de HGNA, donde el 18 % de los pacientes tenían un familiar de primer grado afectado.⁹ Se conoce la predisposición genética de la obesidad y el gen en cuestión, y se clasifica dentro del grupo de enfermedades genéticas complejas. La amplia gama de fenotipos de HGNA se encuentran en individuos con similares características metabólicas y apunta a una contribución genética heterogénea.³⁰

La mayoría de las evidencias apoyan la teoría de que los mecanismos fisiopatológicos del hígado graso son el resultado de la superposición de los posibles mecanismos de la obesidad, insulinoresistencia y trastornos metabólicos. Por otro lado, no está completamente claro por qué algunos de los casos han mostrado un curso progresivo más severo que otros, lo cual sumado a la presencia de HGNA en familias de obesos, podría justificar una posible predisposición genética.

Otras causas que también han sido plasmadas por diferentes investigadores son las genéticas. Se han descrito diferentes polimorfismos genéticos en los pacientes con IR e HGNA, y el más conocido es el polimorfismo genético del citocromo P450, pero en los últimos años también han sido descritos otros como son: mutación C282Y, polimorfismo genético 19, 4A48, 2E1, 4A47, además de alteraciones genéticas de algunas interleuquinas como son: el gen de las interleuquinas 1, 6 y 10, alteraciones genéticas del gen que activa el TNF-a y otros.¹¹

DIAGNÓSTICO

Como hemos planteado la manifestación clínica del HGNA en muchas ocasiones está ausente o es muy débil, se conoce que puede ser la cirrosis una forma de debut, pero en los pacientes pediátricos esto es infrecuente y apenas se encuentra reportado en la literatura, y en muchas ocasiones constituye un hallazgo o forma parte del estudio en un paciente con alto riesgo.

El nivel de las cifras de transaminasas puede ser normal o estar elevado de forma constante o intermitente. Su incremento no siempre guarda relación con el estadio de la enfermedad, aunque es común ver que las cifras altas de transaminasas se relacionen con los casos más graves de HGNA.⁶

Se conoce que la **biopsia hepática** es el método estándar para el diagnóstico y análisis de las lesiones en la enfermedad por HGNA,¹² pero este es un procedimiento costoso, invasivo y tiene entre un 0,060,35 % de riesgo de morbilidad, y entre un 0,01-0,1 % de riesgo de mortalidad, además de no ser factible como método diagnóstico de rutina. Es por esta razón que la combinación de biomarcadores en suero, estudios de imagen, y estudios antropométricos, pudieran ser utilizados para detectar la presencia y la gravedad de la esteatosis, estableciendo grupos de alto riesgo para realizar la biopsia y lograr establecer grados de fibrosis con más certeza.^{7,14,17}

La lesión histológica en niños difiere de la de adultos en el grado de esteatosis, de inflamación y de fibrosis portal, siendo infrecuente la cirrosis y la degeneración balónica de los hepatocitos. (Tabla 1)

Tabla 1. Diferencias histológicas de HGNA y esteatohepatitis en niños y adultos

	Niños	Adultos
Esteatosis	Marcada	<
Inflamación	> Portal	Lobular
Balonización	Rara	Frecuente
Fibrosis	> Portal	Lobular
Cirrosis	Infrecuente	> Frecuente

En 2005 *The Pathology Committee of the NASH Clinical Research Network* ³¹ propuso y validó un nuevo score de actividad, tanto para adultos como para niños, que comprende todo el espectro de lesiones e incluye 14 caracteres histológicos, de forma que los pacientes con total superior a 5 se corresponden con esteatohepatitis y si son inferiores a 3 se clasifican como «no esteatohepatitis». (Tabla 2).

Tabla 2. Score del HGNA/ESTEATOHEPATITIS (*Clinical Research network*)

Grado esteatosis	Estadio fibrosis	Microgranulomas	Cuerpos acidófilos
<5%	0 No	0 Ausente	0 Casi nulo
5-33%	1 Perisinusoidal o Periportal	1 Presente	1 Muchos
>33-66%	2 Leve, zona 3, perisinusoidal	1A Lipogranulomas grandes	Macrófagos pigmentados
>66%	3 Moderado, zona 3, perisinusoidal	1B Ausente	0 Casi nulo
Localización esteatosis	Portal/periportal	1C Presente	1 Muchos
Zona 3	0 Perisinusoidal y portal/periportal	2 Inflamación portal	Megamitocondria
Zona 1	1 Puentes fibrosos	3 No a mínima	0 Casi nulo
Azonal	2 Cirrosis	4 Más grande que mínima	1 Muchas
anacinar	3 Inflamación lobular	Balonización	Hialina de Mallory
Esteatosis microvesicular	No focos	0 No	0 Casi nulo
No presente	0 <2 focos en un campo de 200 aumentos	1 Pocas células balonzadas	1 Mucha
Presente de 200 aumentos	1 2-4 focos en un campo	2 Muchas células balonización	2 Núcleos glucogenados
	>4 focos en un campo de 200 aumentos	3	Casi nulo

NASH > 5 NO NASH < 3

La ecografía hepática también es utilizada en el diagnóstico y pesquisa de la esteatosis hepática, tiene una sensibilidad del 89 % y una especificidad del 93 % en adultos. Aunque en niños no se ha estandarizado, se conoce que puede ser igualmente utilizado en el apoyo del diagnóstico, ya que en ambos grupos la esteatosis hepática se presenta como un aumento difuso de la ecogenicidad, debido a la mayor reflectividad del parénquima causada por la acumulación intracelular de

las inclusiones de grasa,³² sin embargo no es así para determinar los diferentes grados de HGNA.³³

La ecografía Doppler se utiliza como evaluación no invasiva de la hemodinamia del flujo vascular hepático. Existen investigaciones basadas en esta técnica que han demostrado una menor elasticidad vascular en la vena porta en pacientes con diagnóstico de HGNA en comparación con controles.³⁴ El patrón de flujo de la vena porta se relaciona con infiltración grasa y en ocasiones con la inflamación y fibrosis. Algunos autores plantean que debe ser parte del examen de salud rutinario de la obesidad en los adolescentes. Además podrían ser utilizados para seguir la evolución y el tratamiento en diferentes intervalos, no obstante debemos considerar su limitación en la cuantificación exacta de la acumulación de grasa, la fibrosis y la estadificación de la esteatosis.^{35,36}

En investigaciones previas realizadas en nuestro país en el año 2006, del 30 al 50 % de los niños obesos presentaron resultados de ultrasonido con signos de esteatosis y se ha señalado que la obesidad de mayor severidad constituye un riesgo para la misma; también se ha relacionado con variables bioquímicas como elevación de las aminotransferasas, perfiles lipídicos, glicémicos y niveles elevados de insulina plasmática. Se ha señalado este último como el más importante contribuidor a la acumulación de grasa hepática, siendo más importante que las otras variables químicas y de laboratorio.³⁷

La esteatosis hepática es visible en las imágenes de tomografía computarizada,^{34,35,38} aunque para detectar la grasa hepática debe haber al menos un 30 % de infiltración.^{36,40} En consecuencia la tomografía computarizada no es clínicamente aceptable para el diagnóstico de la esteatosis de leve a moderada.^{38,39,41} Además la misma se asocia con la exposición a la radiación que limita su uso para estudios en los niños.

La resonancia magnética (RM) es un procedimiento que se basa en la diferencia de las frecuencias de resonancia entre los protones de hidrógeno unidos a grupos metileno, no está sujeta a interpretación o variación interobservador y puede ser más útil que la ecografía para el control del hígado graso en pediatría. La RM ofrece imágenes y métodos para la cuantificación de la grasa con una aceptable exactitud sin ningún tipo de procedimientos invasivos o exposición a radiación. Parece que el método de RM podría ser útil para obtener datos cuantitativos de contenido de lípidos en el hígado.³⁸⁻⁴¹ Es también una técnica más costosa, por lo que no hay acceso en todos los centros para su uso y no pudimos incluirla en nuestro estudio.

Existen también un grupo de biomarcadores que se utilizan en el diagnóstico del HGNA, algunos de ellos se utilizan en la práctica clínica como son las enzimas hepáticas: ALAT, ASAT y ganmaglutamiltranspeptidasa (GGT). Puede ser habitual que en estos pacientes exista una elevación moderada de los niveles de dichas enzimas mayor de 40 unidades por litro. Rara vez exceden más de 10 veces el valor normal inferior, y de forma más característica, menor de 1,5 veces el valor normal alto.

Normalmente se observa el valor de la ALAT mayor que los de ASAT, niveles elevados de ASAT por encima de los de ALAT pueden indicar fibrosis. La elevación de la GGT puede preceder a la elevación de la ASAT y ALAT.¹⁵ Algunos autores plantean que la utilidad de la evaluación de los niveles de transaminasa sérica se limita a predecir la gravedad de la alteración histológica en estos pacientes, más que como prueba de diagnóstico de hígado graso de manera aislada, cobrando mayor importancia en poblaciones obesas y con otros factores de riesgos metabólicos.⁴²⁻⁴⁴ También existen otros no tan utilizados en la práctica clínica, solo

en centros de referencia o en estudios investigativos, como son: el citocromo P-450, mieloperoxidasa, óxido nítrico, productos de la peroxidación lipídica tales como LDL oxidado, TNF- α , adiponectina, la interleucina-6, citoquina-18, ácido hialurónico.⁴⁵

Los pacientes obesos, además de presentar las alteraciones hepáticas y metabólicas antes descritas, pueden presentar también un incremento del colesterol y de los triglicéridos.⁴⁶⁻⁴⁸

La obesidad y la insulinoresistencia parecen desempeñar un papel importante en la dislipemia. Se ha evidenciado un aumento en la prevalencia de obesidad en la adolescencia con una fuerte asociación con dislipemia e insulinoresistencia. La dislipemia se relaciona con el grado de IR en el niño obeso.⁴⁹

Se han descrito diversos mecanismos mediante los cuales la resistencia a la insulina puede intervenir:

1. La hiperinsulinemia aumenta la síntesis hepática de lipoproteínas de muy baja densidad y así contribuye al incremento del colesterol total, cLDL (lipoproteínas de baja densidad) y los triglicéridos.
2. La resistencia a la insulina de la lipoproteinlipasa en tejidos periféricos puede contribuir a aumentar el colesterol, cLDL y los triglicéridos.
3. La insulinoresistencia puede ser responsable de la disminución del cHDL (lipoproteínas de alta densidad) por un incremento en el grado de degradación de Apo 1/cHDL con respecto a su síntesis.^{50,51}

De manera general todos estos mecanismos metabólicos están involucrados entre sí y están presentes en diferentes grados en los niños y adolescentes obesos.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Aunque la gran mayoría de niños con HGNA en países desarrollados muestran obesidad su diagnóstico es por exclusión. En todos los casos se deben descartar otras etiologías que incluyan aspectos nutricionales, infecciosos, metabólicos y tóxico-medicamentosos, ya que pueden cursar con esteatosis macrovesicular hepática y estar asociadas a inflamación y fibrosis.

Etiologías

Nutricional/General

- Obesidad;
- Malnutrición proteico-energética (kwashiorkor)
- Nutrición parenteral total
- Síndrome de Mauriac
- Enfermedad celíaca
- Enfermedad inflamatoria intestinal

- Enfermedad aguda sistémica: deshidratación, infección grave.
- Inanición aguda
- Síndrome nefrótico
- *Bypass* yeyuno-ileal
- Hepatitis autoinmune
- Trasplante hepático

Etiología infecciosa

- Hepatitis C

Etiología metabólica

- Galactosemia
- Fructosemia
- Glucogénesis (tipos I, VI)
- Tirosinemia tipo I
- Abetalipoproteinemia
- Sialidosis, manosidosis, fucosidosis
- Homocistinuria
- Abeta o hipobetalipoproteinemia
- Enfermedad de Refsum
- Enfermedad de Tangier
- Hiperlipoproteinemia familiar
- Trastornos de la beta-oxidación de los ácidos grasos
- Lipodistrofias
- Enfermedad de Wolman
- Enfermedad granulomatosa crónica
- Déficit de α 1-antitripsina
- Enfermedad de Wilson
- Fibrosis quística

- Enfermedad de Weber-Christian
- Síndrome de Shwachman
- Trastornos del ciclo de la urea
- Porfiria cutánea tardía

Etiología tóxico-medicamentosa

- Valproato
- Prednisona
- Estilbesterol
- Perhexilina
- Metotrexato
- Tetraciclinas
- Amiodarona
- L-asparraginasa
- Vitamina A
- Tamoxifeno
- Zidovudina y tratamiento anti-HIV
- Etanol
- Éxtasis

Por este motivo se sugieren exploraciones complementarias sugeridas para realizar el diagnóstico diferencial como son:

- Hemograma, bioquímica, lipidograma, test de función hepática
- Lactato y piruvato séricos
- Ferritina
- Cupremia, ceruloplasmina y cupruria de 24 horas
- Serología VHB y VHC
- Electrolitos en sudor
- a1- antitripsina y fenotipo

- Ácidos grasos plasmáticos y acilcarnitinas
- Metabolitos esteroides urinarios
- Test de tolerancia a la glucosa
- Insulina basal (hiperinsulinismo) y resistencia a la insulina (HOMA/QUICKI)
- Test específicos sugeridos por la historia clínica y examen físico
- Biopsia hepática
- Investigaciones específicas si hay sospecha de metabolopatías.

TRATAMIENTO

En la actualidad no existe consenso sobre el tratamiento en el HGNA y la esteatohepatitis, pero sí lo hay en asegurar que su mejor prevención es evitar la obesidad. Básicamente debe evitarse el consumo de alcohol, reducir la grasa hepática, la resistencia a la insulina y el estrés oxidativo, para prevenir el desarrollo de fibrosis que podría derivar en cirrosis hepática e hipertensión portal.⁵

Por ahora, no existe tratamiento específico medicamentoso para el HGNA. El tratamiento para la reducción de peso, de la grasa hepatocitaria y de la resistencia a la insulina consistirá fundamentalmente en el aporte de una dieta con bajo índice glicémico (disminución de sacarosa, azúcares refinados, etc) para evitar la hiperglucemia postprandial, así como el aumento de ejercicio físico preferentemente aeróbico, que disminuye la hiperinsulinemia.

Una reducción del 5 % de peso normaliza las cifras de las transaminasas en los primeros tres meses.⁵² La metformina (500 mgs. 2 veces al día durante 6 meses) reduce la hiperinsulinemia y disminuye la resistencia hepática a la insulina, habiéndose utilizado en niños con buenos resultados como son: reducción de los niveles de ALAT y de la esteatosis hepática, a pesar de mantener el IMC por encima de 2 desviaciones estándar para la edad y el sexo.⁵³

Otro aspecto interesante es evitar el daño oxidativo, para lo que se han experimentado varios fármacos. El ácido ursodeoxicólico, a dosis de 10-15mg/kg/día, actúa como estabilizador de la membrana hepatocitaria y tiene un efecto citoprotector, pero no ha resultado efectivo en pacientes pediátricos con esta entidad. En adultos, en estudios piloto, se han ensayado antioxidantes como betaína, a dosis de 20g/día, Nacetilcisteína y una mezcla de lecitina, vitamina C, bajas dosis de vitamina E, beta-caroteno, selenio y complejo vitamínico B, observando disminución de transaminasas y mejoría de las lesiones histológicas, no obstante, se precisan ensayos controlados para poder extraer conclusiones válidas.

La vitamina E, otro potente antioxidante, se ha utilizado a dosis entre 400 y 1 200 UI/día, entre 2 y 4 meses de tiempo,⁵⁴ observando en los ensayos disminución de las cifras de transaminasa, pero no de la esteatosis. Este aspecto, también controvertido, ha inducido a creer que pudiera ser en la actualidad una alternativa terapéutica eficaz en pacientes que no sigan el tratamiento dietético. Otra alternativa posible es el uso de determinados probióticos; varias endotoxinas bacterianas intestinales, junto con la proteína TNF-a pueden modular el daño

hepático en estos pacientes. Al respecto, se ha ensayado el *Lactobacillus johnsonii* en ratas, observando disminución de la expresión hepática de TNF- α , de la lesión hepática, de la grasa total hepatocitaria y del nivel de ALT.

Finalmente, el trasplante hepático en estos pacientes representa menos del 1 % de los casos en la infancia y la enfermedad puede recurrir después del mismo. Los donantes cadáveres de hígado con esteatosis superior al 40 % suelen excluirse, ya que poseen una pobre función en el huésped.⁵⁵

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Committee on Prevention of Obesity in Children and Youth; Food and Nutrition Board, Board on Health Promotion and Disease Prevention, Institute of Medicine of the National Academies. Preventing Childhood Obesity. Health in the Balance. Washington, D.C: National Academies Press, 2005.
2. Mabry IR, Clark SJ, Kemper A, Fraser K, Kileny S, Cabana MD. Variation in establishing a diagnosis of obesity in children. Clin Pediatr. 2005; 44(3):221-7.
3. Caballero B. The global epidemic of obesity: An overview. Epidemiol Rev. 2007;29:1-5.
4. Tan FZ, Dong HM, Feng CL, Zeng Q, Dong SX. Study on the relations between overweight, obesity, blood pressure, serum lipids and glucose in schoolchildren of Shijiazhuang. Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi. 2005;26(8):592-5.
5. Peña L. Obesidad y Esteatosis/esteatohepatitis. Acta Pediátrica Española. 2011;69 (supl):17.
6. Feldstein AE, Charatcharoenwitthaya P, Treeprasertsuk S, Benson JT, Enders FB, Angulo P. The natural history of nonalcoholic fatty liver disease in children: a follow-up study for upto 20 years. Gut. 2009;58:153844
7. Patton HM, Sirlin C, Behling C, Middleton M, Schwimmer JB, Lavine JE. Pediatric nonalcoholic fatty liver disease: a critical appraisal of current data and implications for future research. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2006;43:413427.
8. Fishbein MH, Mogren C, Gleason T, Stevens WR. Relationship of Hepatic Steatosis to adipose Tissue Distribution in Pediatric Nonalcoholic Fatty Liver Disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2006;42(1):83-8.
9. Peña-Quintana L, Colino E, Montedeoca N, González D, Aguiar IA, Saavedra P et al. Obesity and non-alcoholic fatty liver disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2005; 40: 686-7.
10. Schwimmer JB. Definitive diagnosis and assessment of risk for nonalcoholic fatty liver disease in children and adolescents Semin Liver Dis 2007;27:312318.
11. Calderín RO, Prieto M, Cabrera E. Síndrome de insulinoresistencia en niños y adolescentes. Rev. Cubana Endocrinol [revista en la Internet]. 2007 Ago [citado 2010 Mayo 03] ; 18 Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-29532007000200007&lng=es

12. Schwimmer JB, Behling C, Newbury R, Deutsch R, Nievergelt C, Schork NJ, et al. Histopathology of pediatric nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2005; 42:641649.
13. Tominaga K, Kurata JH, Chen YK, Fujimoto E, Miyagawa S, Abe I, et al. Prevalence of fatty liver in Japanese children and relationship to obesity. An epidemiological ultrasonographic survey. *Dig Dis Sci*. 1995; 40: 200209.
14. Roberts EA. Pediatric nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD): a 'growing' problem? *J Hepatol*. 2007; 46: 113342.
15. Pérez F, Benlloch S, Berenguer M, Beltrán B, Berenguer J. Esteato-hepatitis no alcohólica: consideraciones fisiopatológicas, clínicas y terapéuticas. *Rev Esp Enferm Dig*. 2004; 96(9): 1-22.
16. Ciba I, Widhalm K. The association between non-alcoholic fatty liver disease and insulin resistance in 20 obese children and adolescents. *Acta Paediatr*. 2007; 96: 109112.
17. Nobili V, Marcellini M, Devito R, Ciampalini P, Piemonte F, Comparcola D, et al. NAFLD in children: a prospective clinical pathological study and effect of lifestyle advice. *Hepatology*. 2006; 44: 458465.
18. Wasada T., Kasahara T., Wada J., Jimba S., Fujimaki R., Nakagami T., et al. Hepatic steatosis rather than visceral adiposity is more closely associated with insulin resistance in the early stage of obesity. *Metabolism*. 2008; 57(7): 980-5.
19. Ardigo D, Numeroso F, Valtuena S, Franzini L, Piatti PM, Monti L, et al. Hyperinsulinemia predicts hepatic fat content in healthy individuals with normal transaminase concentrations. *Metabolism*. 2005; 54(12): 1566-70.
20. Louthan MV, Barve S, Mc Clain CJ, Joshi-Barve S. Decreased serum adiponectin: an early event in pediatric nonalcoholic fatty liver disease. *J Pediatr*. 2005; 147: 835-8
21. Day CP. Pathogenesis of steatohepatitis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2002; 16: 663-78.
22. Pessayre D. Role of mitochondria in non-alcoholic fatty liver disease. *J Gastroenterol Hepatol*. 2007; (Suppl 1): S20S27.
23. Fromenty B, Robin MA, Igoudjil A, Mansouri A, Pessayre D. Ins and outs of mitochondrial dysfunction in NASH. *Diabetes Metab*. 2004; 30: 121-38.
24. Ekstedt M, Franzen LE, Mathiesen UL, Thorelius L, Holmqvist M, Bodemar G, et al. Long-term follow-up of patients with NAFLD and elevated liver enzymes. *Hepatology*. 2006; 44: 865873.
25. Nagata K, Suzuki H, Sakaguchi S. Common pathogenic mechanism in development progression of liver injury caused by non-alcoholic or alcoholic steatohepatitis. *J Toxicol Sci*. 2007; 32: 453468.
26. Cheung AT, Wang J, Ree D, Kolls JK, Bryer-Ash M. Tumor necrosis factor-alpha induces hepatic insulin resistance in obese Zucker (fa/fa) rats via interaction of

leukocyte antigen-related tyrosine phosphatase with focal adhesion kinase. Diabetes. 2000; 49:810819.

27. Louthan MV, Barve S, McClain CJ, Joshi-Barve S. Decreased serum adiponectin: an early event in pediatric nonalcoholic fatty liver disease. J Pediatr. 2005; 147:835838.

28. Yoneda M, Mawatari H, Fujita K, Iida H, Yonemitsu K, Kato S, et al. High-sensitivity C-reactive protein is an independent clinical feature of nonalcoholic steatohepatitis (NASH) and also of the severity of fibrosis in NASH. J Gastroenterol. 2007; 42:573582.

29. Turcotte LP, Fisher JS. Skeletal muscle insulin resistance: roles of fatty acid metabolism and exercise. PhysTher. 2008; 88: 127996.

30. Stefan M, Nicholls RD. What have rare genetic syndromes taught us about the pathophysiology of the common forms of obesity? Curr Diab Rep. 2004; 4:143150.

31. Kleiner DE, Brunt EM, Van Natta M, Behling C, Contos MJ, Cummings OW, et al. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. Hepatology. 2005; 41: 1313-21.

32. Saadeh S, Younossi ZM, Remer EM, Gramlich T, Ong JP, Hurley M et al. The utility of radiological imaging in nonalcoholic fatty liver disease. Gastroenterology. 2002; 123: 745750.

33. Joseph AE, Saverymuttu SH, al-Sam S, Cook MG, Maxwell JD. Comparison of liver histology with ultrasonography in assessing diffuse parenchymal liver disease. Clin Radiol. 1991; 43: 26-31.

34. Erdogmus B, Tamer A, Buyukkaya R, Yazici B, Buyukkaya A, Korkut E et al. Portal vein hemodynamics in patients with nonalcoholic fatty liver disease. J Exp Med. 2008; 215: 8993.

35. Dietrich CF, Lee JH, Gottschalk R, Herrmann G, Sarrazin C, Caspary WF et al. Hepatic and portal vein flow pattern in correlation with intrahepatic fat deposition and liver histology in patients with chronic hepatitis C. AJR Am J Roentgenol. 1998; 171:437-43.

36. Sagi R, Reif S, Neuman G, Webb M, Phillip M, Shalitin S. Nonalcoholic fatty liver disease in overweight children and adolescents. Acta Paediatr. 2007; 96:1209-13.

37. Pacheco Torres L, Piñero Lamas R, Fragoso Arbelo T, Valdés Alonso MC. Hígado graso no alcohólico en niños obesos. Rev Cubana de Pediatr [revista en la Internet]. 2006 Mar [citado 2010 mayo 20]; 78(1): Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S003453120060001&ing=es.

38. Schwenzer NF, Springer F, Schraml C, Stefan N, Machann J, Schick F. Non-invasive assessment and quantification of liver steatosis by ultrasound, computed tomography and magnetic resonance. J Hepatol. 2009; 51:433-445.

39. Longo R, Ricci C, Masutti F, Vidimari R, Croce LS, Bercich L et al. Fatty infiltration of the liver. Quantification by 1H localized magnetic resonance spectroscopy and comparison with computed tomography. Invest Radiol. 1993; 28:297-302.

40. Park SH, Kim PN, Kim KW, Lee SW, Yoon SE, Park SW et al. Macrovesicular hepatic steatosis in living liver donors: use of CT for quantitative and qualitative assessment. *Radiology*. 2006;239:105-112.
41. Tobari M, Hashimoto E, Yatsuji S, Torii N, Shiratori K. Imaging of nonalcoholic steatohepatitis: advantages and pitfalls of ultrasonography and computed tomography. *Intern Med*. 2009;48:739-46.
42. Carter-Kent C, Yerian LM, Brunt EM, Angulo P, Kohli R, Ling SC et al. Nonalcoholic steatohepatitis in children: a multicenter clinic pathological study. *Hepatology*. 2009;50:1113-1120.
43. Chrysanthos NV, Papatheodoridis GV, Savvas S, Kafiri G, Petraki K, Manesis EK et al. Aspartate aminotransferase to platelet ratio index for fibrosis evaluation in chronic viral hepatitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2006;18:389-96.
44. Abdo AA, Al Swat K, Azzam N, Ahmed S, Al Faleh F. Of three noninvasive laboratory variables to predict significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C in Saudi Arabia. *Ann Saudi Med* 2007;27:89-93.
45. Younossi ZM, Jarrar M, Nugent C, Randhawa M, Afendy M, Stepanova M et al. A novel diagnostic biomarker panel for obesity-related nonalcoholic steatohepatitis (NASH). *Obes Surg*. 2008;18:1430-37.
46. Garg A, Simha V. Update on dyslipidemia. *J Clin Endocrinol. Met.* 2007;92(5):1581-89.
47. McPherson R, Frohlich J, Fodor G. Canadian Cardiovascular Society position statement recommendations for the diagnosis and treatment of dyslipidemia and prevention of cardiovascular disease. *Can J Cardiol*. 2006;22: 913-27.
48. Le NA, Walter MFF. The role of hypertriglyceridemia in atherosclerosis. *Current Atherosclerosis Rep*. 2007; 9(2):110-115.
49. Yuan G, Al-Shali K, Hegele RA. Hypertriglyceridemia: its etiology, effects and current treatment. *CMAJ*. 2007;176(8):1113-20.
50. Kohen-Avramoglu R, Theriault A, Adeli K. Emergence of the metabolic syndrome in childhood: an epidemiological overview and mechanistic link to dyslipidemia. *Clinical Biochemistry*. 2003;36:413-20.
51. Srinivasan SR, Myers M, Berenson GS. Predictability of childhood adiposity and insulin for developing insulin resistance syndrome in young adulthood: the Bogalusa Heart Study. *Diabetes*. 2002;51:204-9.
52. Roberts E. Nonalcoholic steatohepatitis in children. *Curr Gastroenterol Rep*. 2003; 5: 253-9.
53. Schwimmer JB, Middleton MS, Deutsch R, Lavine JE. A phase 2 clinical trial of metformin as a treatment for non-diabetic paediatric non-alcoholic steatohepatitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005; 21: 871-9.

54. Vajro P, Mandato C, Franzese A, Ciccimarra E, Lucariello S, Savoia M et al. Vitamin E treatment in pediatric obesity-related liver disease: a randomized study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2004; 38: 48-55.
55. Nanda K. Non-alcoholic steatohepatitis in children. *Pediatr Transplant.* 2004; 8: 613-8.

Recibido: 2 de octubre de 2013.
Aprobado: 30 octubre de 2013.

Dra. *Mabel del Alcázar Casielles*. Facultad de Ciencias Médicas "Comandante Manuel Fajardo". Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. Cuba.
dra_mabel@hotmail.com