



Esteatosis hepática y obesidad infantil

M. L. PADILLA ESTEBAN* Y V. CAMPILLO CAMPILLO**

* *Pediatra de Atención Primaria del Centro de Salud Orcasur del Área 11 de Madrid*

** *Residente de Pediatría de 2.º año del Hospital Doce de Octubre de Madrid*

PUNTOS CLAVE

- La esteatosis hepática es una nueva entidad a tener presente en la consulta de atención primaria (AP).
- La mayoría de los pacientes presentan obesidad central, hipertrigliceridemia y resistencia a la insulina, componentes del síndrome metabólico. La esteatosis se puede considerar la manifestación hepática de este síndrome.
- El diagnóstico generalmente casual se debe indagar en un adolescente o preadolescente obeso, generalmente varón, con acantosis nigricans, aumento de transaminasas e hipertrigliceridemia.
- El pediatra de AP puede orientar el estudio solicitando perfil hepático, lipídico y hormonal, ecografía hepática, metabolismo hidrocarbonado y control de la tensión arterial.
- Una vez establecido el diagnóstico, en la consulta de gastroenterología infantil se completará el diagnóstico diferencial y la indicación o no de biopsia hepática.
- El pronóstico, aunque no bien conocido, parece depender del grado de afectación histológica, cuya determinación sólo es posible mediante biopsia.
- La pérdida de peso es actualmente el único tratamiento que ha demostrado ser eficaz.
- La respuesta al tratamiento es peor en los pacientes con esteatohepatitis, de ahí la importancia de realizar un diagnóstico precoz.

- Obesidad:
 - 278.00 Obesidad (constitucional) (exógena) (familiar) (nutricional) (simple) (CIE-9).
 - E66.9 Obesidad (simple) (CIE-10).
 - T82 Obesidad (CIAP-2 Español).
- Síndrome metabólico: 277.7 (CIE-9).

¿QUÉ ES LA ESTEATOSIS HEPÁTICA?

La esteatosis hepática es una patología poco frecuente en pediatría. Sin embargo, en las últimas décadas se ha convertido probablemente en la causa más frecuente de hepatopatía crónica en preadolescentes y adolescentes¹, en relación principalmente a la epidemia de obesidad de los países desarrollados.

La enfermedad hepática grasa no alcohólica (Non Alcoholic Fatty Liver Disease [NAFLD]) es un término introducido por Ludwig et al. en 1980 para describir una afectación hepática que simulaba la hepatitis alcohólica en adultos, y que ocurría en ausencia de consumo de alcohol. Tres años más tarde se describió por primera vez en la infancia.

La NAFLD engloba diferentes estadios de la enfermedad: esteatosis, esteatohepatitis y cirrosis. La esteatosis es una situación reversible, definida por el acúmulo de grasa en el hígado. Es la forma más frecuente y su pronóstico es bueno. La esteatohepatitis no alcohólica se desarrolla cuando la esteatosis asocia inflamación y fibrosis. En las situaciones finales de la enfermedad se desarrolla la cirrosis, causada por la inflamación crónica en el tejido hepático, produciendo ya un daño irreversible.

¿CUÁL ES LA FRECUENCIA Y PREVALENCIA DE LA ESTEATOSIS HEPÁTICA?

La prevalencia exacta de esta patología es desconocida, debido a que no existen estudios prospectivos. Existen pocos datos de prevalencia de esteatosis hepática en niños. En diversas series realizadas en Estados Unidos² y Japón ésta

Codificación diagnóstica

- Enfermedad hepática grasa no alcohólica:
 - 571.8 Otra enfermedad hepática crónica no alcohólica (CIE-9).
 - K76.0 Hígado graso (CIE-10).
 - D97 Enfermedades hepáticas NE (CIAP-2 Español).

varía entre un 2 a un 9%. En niños con obesidad, la prevalencia se halla entre el 10 al 25%, aunque en algunas series alcanza el 77%. En nuestro medio, la prevalencia de esteatosis detectada por ecografía es del 18% en niños obesos³.

Se estima que el número de casos se ha duplicado en las dos últimas décadas, correlativamente al incremento de la prevalencia de la obesidad infantil, causa con la que más se asocia. La NAFLD es más frecuente en varones que en mujeres, suele debutar en la edad prepuberal, aunque se ha descrito incluso en niños de 2 años y es más prevalente en hispanos que caucásicos o afroamericanos^{1,4}.

OBESIDAD Y SÍNDROME METABÓLICO (SM), ¿ES LA ESTEATOSIS UNA MANIFESTACIÓN MÁS DEL SÍNDROME METABÓLICO?

En Europa la incidencia de obesidad infantil se ha duplicado en menos de 20 años. Se calcula que la prevalencia de la obesidad en la población infantil española es de un 13,9%, según se recoge en el estudio enKid⁵.

El SM se ha definido como la asociación de varias entidades, todas ellas factores de riesgo de enfermedades cardiovasculares y diabetes mellitus tipo 2. No existen criterios bien consensuados del SM en la infancia, ya que su evolución es distinta que en adultos y los cambios hormonales de la pubertad varían los criterios que se utilizan para su definición. Según algunos autores se requieren al menos tres de los siguientes parámetros: hiperinsulinismo, hipertensión arterial, índice de masa corporal superior al P95, aumento del perímetro abdominal (relacionada con la obesidad visceral o intraabdominal), alteración de la glucosa en ayuno y dislipemia.

Aunque la patogenia del SM no está claramente establecida, parece estar en relación con la insulinresistencia (IR) y la obesidad visceral. La IR se define como la incapacidad de la insulina plasmática de incorporar la glucosa a los tejidos. El organismo intenta compensar este déficit aumentando la síntesis de insulina (hiperinsulinismo) sin conseguirlo. A nivel hepático, el hiperinsulinismo induce la síntesis aumentada de ácidos grasos y VLDL (lipoproteínas de muy baja densidad).

Se debe tener en cuenta el riesgo de desarrollar esteatosis hepática en pacientes con SM y/o obesidad. La patogenia de la NAFLD no se conoce con detalle. La teoría más aceptada considera que en un primer momento la resistencia a la insulina produciría mayor liberación de ácidos grasos desde los adipocitos que se acumularían en los hepatocitos en forma de triglicéridos, dando lugar al desarrollo de esteatosis hepática. Los hepatocitos cargados de lípidos actuarían como estímulo para el estrés oxidativo y la peroxidación lipídica, con la consiguiente necrosis celular e inflamación originando la esteatohepatitis.

Existen manifestaciones analíticas que pueden ayudarnos a identificar los casos de IR, como el aumento de triglicéridos y la disminución de colesterol HDL (lipoproteína de alta densidad). La presencia de acantosis nigricans (**figura 1**) se considera un marcador clínico de IR bastante fiable. En estos



FIGURA 1.

casos se deben descartar alteraciones hepáticas. Asimismo, los niveles elevados de ácido úrico y transaminasas pueden considerarse indicadores de IR y predictores de SM en niños⁶.

¿A QUÉ OTRAS ENFERMEDADES SE ASOCIA?

Además de la obesidad, hay un amplio número de patologías causantes de esteatosis hepática, tales como enfermedades metabólicas, hepatitis víricas y hepatopatías secundarias a fármacos (**tabla 1**)⁷. El diagnóstico de esteatosis hepática es un diagnóstico de exclusión, por lo que es obligado descartar otras enfermedades.

¿QUÉ CLÍNICA ACOMPAÑA A LA ESTEATOSIS HEPÁTICA?

La mayoría de los pacientes con esteatosis hepática están asintomáticos y su diagnóstico es casual. Algunos presentan síntomas poco específicos, como astenia, dolor en hipocondrio derecho o hepatomegalia¹. Es raro que existan signos de enfermedad hepática crónica en el momento del diagnóstico. El 30-50% de los pacientes con esteatosis pueden presentar acantosis nigricans como expresión del hiperinsulinismo.

¿CÓMO SE DIAGNOSTICA? ¿QUÉ PRUEBAS DEBO PEDIR PARA ORIENTAR EL DIAGNÓSTICO?

Estudio analítico

En la mayoría de los casos se llega al diagnóstico por el hallazgo de una cifra alta de transaminasas en un paciente

Tabla 1
ETIOLOGÍA DE LA ENFERMEDAD HEPÁTICA GRASA NO ALCOHÓLICA (NAFLD) EN LA INFANCIA Y ADOLESCENCIA

- Obesidad y sobrepeso
- Enfermedades metabólicas y mitocondriales
- Enfermedad de Wilson
- Galactosemia
- Tirosinemia
- Déficit de α 1-antitripsina
- Homocistinuria
- Abetalipoproteinemia
- Hepatitis crónica por virus de la hepatitis C
- Hepatitis autoinmune
- Colangitis esclerosante
- Fibrosis quística
- Síndrome de Schwachman-Diamond
- Síndrome de Bardet-Biedel
- Síndrome de Turner
- Síndrome de Prader-Willi
- Síndrome de Alstrom
- Lipodistrofia
- Nutrición parenteral
- Cirugía intestinal (síndrome del intestino corto)
- Síndrome de ovarios poliquísticos
- Glucocorticoides
- Ácido valproico
- Hipervitaminosis-A
- Metotrexate
- L-asparaginasa
- Zidovudina
- Amiodarona
- Diltiazem

Fuente: Patton HM, et al. (modificada)⁷.

obeso infantil. Generalmente, el aumento de la GPT es mayor que el de la GOT. Además, la GPT es el mejor marcador de esteatohepatitis grave. Sin embargo, un porcentaje de niños con esta hepatopatía no presentan alteración de las cifras de transaminasas².

Otros datos analíticos que pueden estar presentes son el aumento de la GGT y FA (aproximadamente en un 25% de los pacientes), la hiperlipidemia (a expensas fundamentalmente de los triglicéridos) y la insulín-resistencia.

En la evaluación habitual del paciente obeso (niños con IMC > P95 para edad y sexo)⁸ realizada en atención primaria habría que realizar un estudio básico que incluyera la búsqueda de factores asociados a esteatosis y SM (tabla 2)⁹.

Estudio de imagen

La ecografía de un hígado con NAFLD muestra un aumento homogéneo y difuso de la ecogenicidad hepática. Estudios en adultos estiman una sensibilidad de 60-94% y especificidad de 73-93%, disminuyendo la sensibilidad cuando existe menos de un 30% de esteatosis⁷. Sin embargo, esta técnica no discrimina entre esteatosis simple y

esteatohepatitis. Es más precisa la resonancia magnética nuclear, que permite cuantificar la cantidad de grasa del hígado¹⁰.

La indicación de realizar ecografía a todos los obesos como cribado de esteatosis no está claramente establecida. Sin embargo, en un niño obeso que presente hepatomegalia o aumento de las transaminasas está indicada la ecografía (nivel de recomendación C)^{6,9,11}.

Biopsia hepática

El patrón oro para establecer el diagnóstico es la biopsia hepática, que permite tanto establecer como descartar otros diagnósticos. Es la única prueba que informa de la existencia de inflamación o fibrosis¹, distinguiendo la esteatosis simple de la esteatohepatitis. Su indicación en niños es controvertida debido al riesgo que conlleva, al elevado coste y al buen pronóstico de la mayoría de los niños².

¿CUÁNDO DEBO DERIVAR AL ESPECIALISTA?

Un paciente obeso que presente elevación de las transaminasas mayor de dos veces los valores normales y que persista más de 3 meses debería consultar en gastroenterología infantil para evaluar la presencia de esteatosis hepática u otras posibles etiologías de hipertransaminasemia. De igual forma se deberían derivar aquellos pacientes diagnosticados mediante ecografía en atención primaria^{5,7,9,11,12} (nivel de recomendación C).

Puesto que la esteatosis hepática es un diagnóstico de exclusión se deben descartar otras etiologías (tabla 1), sin perder de vista el consumo de alcohol entre los adolescentes.

Tabla 2
EVALUACIÓN DEL PACIENTE OBESO EN ATENCIÓN PRIMARIA

- Anamnesis, incluyendo historia dietética y actividad física
- Antecedentes familiares
- Exploración física con medidas antropométricas (peso, talla y perímetro abdominal)
- Determinación del IMC
- Medida de la tensión arterial
- Hemograma y ferritina
- Perfil lipídico (colesterol total, sus fracciones y triglicéridos)
- Perfil hepático
- Bioquímica: glucosa, urea, creatinina, ácido úrico
- Función tiroidea: TSH y T4 libre
- Insulina basal (cálculo del índice de sensibilidad para la insulina: HOMA)
- Cortisol libre en orina de 24 horas

IMC: índice de masa corporal; TSH: hormona estimulante del tiroides; T4: hormona tiroidea; HOMA: Homeostasis Model Assessment. Insulinemia (mUI) x glucemia (mmol/l)/22,5. Si el valor de ese cociente está por encima de 3, se considera patológico.

Fuente: Klish WJ (modificada)⁹.

TRATAMIENTO

Los objetivos del tratamiento de la NAFLD son revertir la enfermedad, eliminar los factores de riesgo asociados y evitar la progresión a cirrosis.

Actualmente, la pérdida de peso es el único tratamiento que ha demostrado su eficacia en niños, mejorando las cifras de transaminasas y disminuyendo la infiltración grasa en las imágenes ecográficas. En biopsias hepáticas realizadas en adultos, después de la pérdida de peso, se objetiva una disminución de la esteatosis, pero sólo en el 50% mejora la fibrosis. La respuesta al tratamiento depende del grado de enfermedad, ya que la existencia de inflamación en el hígado es un proceso irreversible. No se ha establecido la cantidad de peso que hay que perder para normalizar las transaminasas².

Está indicado evitar el consumo de alcohol, seguir una dieta con bajo índice glucémico (disminución de azúcares refinados para evitar la hiperglucemia postprandial) y la práctica de ejercicio físico aeróbico con el objetivo de disminuir la hiperinsulinemia.

Están en estudio diferentes fármacos cuyos mecanismos de acción se centran en la IR y el estrés oxidativo, como el ácido ursodexosólico, otros antioxidantes y antidiabéticos orales (metformina). La vitamina E es eficaz en adultos; sin embargo, en niños su uso es contradictorio².

PRONÓSTICO

La incidencia de cirrosis en los pacientes pediátricos con NAFLD es desconocida. Se cree que los mejores predictores son la obesidad y la insulinresistencia. Mientras que la esteatosis es una lesión estable que sólo en el 3% de los casos evoluciona a lesiones graves, la esteatohepatitis evoluciona a cirrosis en un 15-25% de los casos. La cirrosis puede presentarse en adultos jóvenes.

Es poco frecuente recurrir al trasplante hepático en pacientes pediátricos, que se realizaría en fases avanzadas de la enfermedad. Hay que tener en cuenta que recurre en el injerto y que el manejo postrasplante es complicado debido a la comorbilidad asociada a la obesidad.

SEGUIMIENTO

Se necesitan estudios longitudinales y seriados para conocer con detalle la historia natural de la enfermedad. Aún no hay suficiente evidencia científica que aconseje cuándo hacer ciertas pruebas como la biopsia o cuándo repetirla, o

si la evolución es igual en todos los pacientes, con y sin transaminasas alteradas. Lo que sí parece evidente es que la afectación hepática en los casos de obesidad es un motivo más para que familias, médicos y sociedad propicien estilos de vida más saludables.

BIBLIOGRAFÍA

1. Sheth SG, Chopra S. Nonalcoholic steatohepatitis. UpToDate [actualizado el 1 de octubre 2008]. Disponible en: <http://www.update.com>.
2. Papandreou D, Rousso I, Mavromichalis I. Update on non-alcoholic fatty liver disease in children. *Clin Nutr* 2007;26:409-15.
3. Peña-Quintana L, Colino E, Montedeoca N, González D, Aguilar IA, Saavedra P, et al. Obesity and non-alcoholic fatty liver disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005;40:686-7.
4. Schwimmer JB, McGreal N, Deutsch R, Finegold MJ, Lavine JE. Influence of gender, race, and ethnicity on suspected fatty liver in obese adolescents. *Pediatrics* 2005;115:561.
5. Soriano Guillén L, Muñoz Calvo MT. Obesidad. En: Muñoz Calvo MT, Hidalgo Vicario MI, Clemente Pollán J (eds.). *Pediatría extrahospitalaria. Fundamentos clínicos para la atención primaria*, 4.ª ed. Madrid: Ergon, 2008; pp. 621-5.
6. López Capapé M, Barrio Castellanos R. Síndrome metabólico en la edad pediátrica. En: Muñoz Calvo MT, Hidalgo Vicario MI, Clemente Pollán J (eds.). *Pediatría extrahospitalaria. Fundamentos clínicos para la atención primaria*, 4.ª ed. Madrid: Ergon, 2008; pp. 627-30.
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;43:413-27.
8. Barlow SE and the Expert Committee. Expert committee recommendations regarding the prevention, assessment, and treatment of child and adolescent overweight and obesity: summary report. *Pediatrics* 2007;20:S164-92. Disponible en: http://www.pediatrics.org/cgi/content/full/120/Supplement_4/S164.
9. Klish WJ. Clinical evaluation of the obese child and adolescent. UpToDate [actualizado el 1 de octubre 2008]. Disponible en: <http://www.update.co>.
10. Wieckowska A, Feldstein A. Nonalcoholic fatty liver disease in the pediatric population: a review. *Semin Liver Dis* 2008; 28:386-95.
11. Albañil R, Carabaño I, Galiano MJ, Guerra ME, Manzanares J, Medina E, Román E, Sebastián M. Hipertransaminasemia. Guías conjuntas de actuación primaria-especializada en patología digestiva 2008. Disponible en: <http://www.mcmpediatría.org/index.php?menu=388>.
12. Dalmau Serra J, Alonso Franch M, Gómez López L, Martínez Costa C, Sierra Salinas C. Obesidad Infantil. Recomendaciones del Comité de Nutrición de la Asociación Española de Pediatría. Parte II. Diagnóstico. Comorbilidades. Tratamiento. *An Pediatr (Barc)* 2007;66:294-304.