



Artículo de revisión

Esteatosis hepática en niños obesos

Brian González-Pérez,* Ricardo Salas-Flores**

* Médico residente 3° año Medicina Familiar adscrito a sede Unidad Medicina Familiar No. 77 IMSS Cd. Madero, Tamaulipas.

** Especialista Endocrinólogo Pediatra adscrito al Hospital General Regional No. 6 del IMSS Cd. Madero, Tamaulipas.

Correspondencia:

Dr. Brian González-Pérez
Calle 16 de Septiembre
Núm. 1307 Poniente entre
República de Cuba y Sonora
Col. Francisco I. Madero. 89480 Cd.
Madero, Tamaulipas
Tel. 01 8332160300
Fax: 01 8332 107652
Celular 045 833 2 55 54 61
y 045 833 1 40 36 07
E-mail: Koga_23@hotmail.com

Fecha de recepción: 11-Septiembre-2007

Fecha de aceptación: 19-Junio-2008

Resumen

Desde su descripción inicial en 1980 la enfermedad de hígado graso no alcohólico (NAFLD) ha llegado a ser la forma más común de enfermedad del hígado en niños y adolescentes. El aumento dramático de la obesidad observado en las últimas décadas, se ha acompañado con el incremento en la prevalencia de las complicaciones de la obesidad, incluyendo NAFLD e incluye un amplio espectro de daño al hígado, desde una simple esteatosis, esteatohepatitis, varios grados de fibrosis e incluso cirrosis. En la práctica clínica, el diagnóstico se puede sospechar después de encontrar elevación crónica de aminotransferasas séricas y la presencia de imágenes ultrasonográficas de grasa en hígado (incremento de la ecogenicidad). La biopsia hepática es el estándar de oro para confirmar el diagnóstico de NAFLD y es efectiva como indicador pronóstico, pero es un método invasivo y además costoso. El desarrollo de un marcador sustituto no invasivo y el avance progresivo en la tecnología de imagen ayudará en la detección de la población con alto riesgo de padecer NAFLD.

Palabras clave: Esteatohepatitis no alcohólica, esteatosis, enfermedad de hígado graso no alcohólico, estrés oxidativo, resistencia a la insulina, obesidad, alanina aminotransferasa, aspartato aminotransferasa, gamma glutamil transferasa, índice de masa corporal.
Revista de Endocrinología y Nutrición 2008; 16(2): 74-82

Abstract

Since its initial description in the 1980s, pediatric non alcoholic fatty liver disease (NAFLD) has become the most common form of liver disease in children and adolescents. The dramatic rise in obesity observed in recent decades has been accompanied by an increase in the prevalence of obesity related comorbidities, including NAFLD. Clinical findings of the disease included a wide spectrum of liver damage, ranging from simple steatosis to steatohepatitis, variable degrees of fibrosis and cirrhosis. In clinical practice, the diagnosis is usually suspected with elevated chronic levels of serum aminotransferases and presence of ultrasound images of fatty liver (hyperechoic). The gold standard tool to confirm diagnosis of NAFLD is the liver biopsy and is effective as a prognostic indicator, but liver biopsy is invasive and costly. The development of noninvasive surrogate markers and the advancements in imaging technology will aid in the screening of large populations at risk of NAFLD.

Key words: Nonalcoholic steatohepatitis, nonalcoholic fatty liver disease, oxidative stress, insulin resistance, obesity, alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, gamma glutamyltransferase, body mass index.

Revista de Endocrinología y Nutrición 2008; 16(2): 74-82

INTRODUCCIÓN

Desde hace aproximadamente 20 a 30 años se ha informado que la obesidad es el trastorno nutricional más frecuente durante la infancia y la pubertad en las sociedades desarrolladas e industrializadas. Al igual que en la etapa adulta, la obesidad en la etapa pediátrica puede

acompañarse de trastornos metabólicos (resistencia a la insulina, alteraciones en el metabolismo de la glucosa, hipertensión arterial y dislipidemia) que preceden a la diabetes mellitus tipo 2, enfermedades vasculares, cerebrales, destacando también las alteraciones psicológicas y sociales. La población mexicana tiene un riesgo alto para desarrollar obesidad y complicaciones de la misma.¹

Una de las complicaciones asociadas a obesidad y al síndrome de resistencia a la insulina, es la enfermedad de hígado graso no alcohólico (NAFLD, por sus siglas en inglés: Nonalcoholic Fatty Liver Disease) que se manifiesta como daño al hígado que puede progresar a enfermedad hepática terminal, similar a la enfermedad hepática inducida por alcohol y se caracteriza por la elevación crónica de aminotransferasas y anomalías ultrasonográficas (incremento de la ecogenicidad). El espectro de esta enfermedad es amplio y puede progresar al paso de los años desde una simple esteatosis a esteatohepatitis no alcohólica, fibrosis avanzada hasta cirrosis y falla hepática, por lo que es de vital importancia la identificación con el objetivo de prevenir dichas complicaciones potenciales.^{2,5}

Su prevalencia y gravedad están en relación con variables como el índice de masa corporal (IMC), distribución central de la grasa, dislipidemia, intolerancia a la glucosa, hiperinsulinemia y aumento de la presión arterial. Los niños obesos son más propensos que los niños de peso normal de padecer hígado graso.^{2,6}

HISTORIA

La esteatohepatitis se define como la complicación necroinflamatoria de una infiltración grasa persistente, constituyendo así la principal vía por la cual la esteatosis hepática puede progresar a cirrosis. Aunque en un principio se creyó que la esteatohepatitis era expresión exclusiva del abuso crónico de alcohol, en 1980 Ludwig y col describieron una serie de pacientes que no tomaban alcohol y presentaban enfermedad hepática caracterizada por la presencia de esteatosis indistinguible, de la que se veía en pacientes alcohólicos. Un hecho interesante fue que un número significativo de estos casos presentaba signos histológicos de inflamación caracterizados por la infiltración, tanto a nivel lobulillar como portal, de neutrófilos y linfocitos, lo que motivó que estos autores acuñaran el término esteatohepatitis no alcohólica (NASH de sus siglas en inglés Non-Alcoholic Steato-Hepatitis) para los casos de esteatosis hepática con signos inflamatorios en pacientes no alcohólicos. Tres años después se describió por primera vez en niños.⁷

En la actualidad, no obstante, un creciente número de autores considera que el término NASH no refleja con exactitud el espectro evolutivo de este trastorno hepático que comprende desde la esteatosis hepática simple hasta la cirrosis establecida. Por todo ello, la denominación "enfermedad hepática por depósito de grasa" parece más adecuada para definir este síndrome anatomoclínico. En cualquier caso, el término NASH es todavía el más aceptado internacionalmente y, por tanto, el que se utilizará a lo largo de este trabajo.⁷⁻⁹

EPIDEMIOLOGÍA

El incremento significativo de la prevalencia de obesidad infantil en la población estadounidense durante las últimas 3 décadas es alarmante y continúa incrementándose rápidamente. Alrededor del 14% de los niños entre 6-11 años y adolescentes entre 12-19 años se reportaron con sobrepeso en la Cuarta Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (NHANES IV). Información de 1999-2001 indica que continúa incrementándose a 15.5% de 12 a 19 años y 15.3% de 6-11 años. Datos similares se han informado en estudios realizados en Inglaterra, Japón y Canadá; en este último país, la prevalencia de obesidad aumentó en 50% durante el período de 1981 a 1988.¹

En México de acuerdo a lo reportado en la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2006, la prevalencia combinada de sobrepeso y obesidad en niños de 5 a 11 años de edad fue de alrededor de 26%, para ambos sexos, 26.8% en niñas y 25.9% en niños, lo que representa alrededor de 4,158, 800 escolares en el ámbito nacional con sobrepeso y obesidad. En los adolescentes de 12 a 19 años de edad, uno de cada 3 hombres o mujeres adolescentes tienen sobrepeso u obesidad, esto representa alrededor de 5,757,400 adolescentes en el país. No hay claras tendencias del sobrepeso y la obesidad en relación con la edad, salvo una ligera tendencia de mayor obesidad a mayor edad en el caso de las mujeres.¹⁰

La NASH es una enfermedad hepática que se reconoce con mayor frecuencia y ha sido reportada en todo el mundo con serios casos de enfermedad publicados en Norteamérica, Europa, Australia y Asia, afectando del 10 a 24% de la población general en varios países. Sin embargo, la prevalencia de NASH aumenta en personas obesas de 57.5 a 75%. Hay pocos estudios que indiquen la prevalencia de NASH en niños. En Estados Unidos, según el reporte de la encuesta sobre Salud Nacional y Examen de la Nutrición tercero NHANES III (N = 2,450 niños; edades de 12 a 18 años) se encontró elevación de alanina aminotransferasa (ALT) en 75 adolescentes (3%). En un estudio realizado con ultrasonido en 810 niños japoneses obesos (edades entre 4 y 12 años) encontraron una prevalencia de hígado graso en un 2.6%. Por lo que se estima que la prevalencia de NASH en Estados Unidos y Asia es de 3%. La historia natural de la enfermedad aún es desconocida. En muchos estudios reportan la edad promedio de presentación de alguna etapa de NASH entre los 11.6 y 13.5 años de edad, aunque el diagnóstico también puede realizarse en niños de hasta 2 años de edad.^{2,5}

En algunos estudios se ha encontrado que NASH es más frecuente en niños que en niñas. El predominio del sexo masculino fue demostrado en un estudio de autopsias en San Diego, donde se reportaron alteraciones hepáticas en 10.5% de niños contra un 7.4% de niñas.^{12,13}

En el estudio de Schwimmer y col reportaron mayor grado de afectación en los varones (NASH grado 2, moderada) que las niñas (NASH grado 1, leve) (*Cuadro 1*) sugiriendo la participación de las hormonas sexuales en el desarrollo de NASH. Las niñas que tuvieron NASH grado 2, tenían menor edad (10.5 años), que las niñas con NASH grado 1 (13.3 años). Aunque el estadio de Tanner no fue valorado, las niñas con NASH grado 2 se encontraban en etapa de prepubertad, con un perfil hormonal muy similar a los niños en quienes predominaba el NASH grado 2. En contraste con las niñas en etapa de pubertad

(con niveles elevados de estrógenos), presentaron NASH grado 1.¹⁴

Esta enfermedad tiene una presentación frecuentemente silenciosa, con presencia de hepatomegalia solamente en un 30 a 40% de los casos. Así como en los adultos, NASH es probablemente la causa más común de enfermedad del hígado en preadolescentes y grupos adolescentes. En revisiones sistemáticas de información de NASH en niños, no hay datos que apoyen la extrapolación de la enfermedad en adultos a la población pediátrica.^{2-5,11}

FACTORES DE RIESGO

Un gran número de variables ha sido asociado con la enfermedad de hígado graso en la población pediátrica que podría explicar la patogénesis de NASH. Muchas de ellas son similares a los factores de riesgo identificados en la población adulta, como la obesidad, adiposidad visceral, resistencia a la insulina, raza, etnicidad y la presencia de otras características del síndrome metabólico. Así como en los adultos que presentan NASH, la resistencia a la insulina y la hiperinsulinemia son factores determinantes en la patogénesis de la enfermedad de hígado graso en niños.^{2,4,5,15}

El sobrepeso y la obesidad han sido constantemente identificados en numerosos estudios de Norteamérica, Europa y Asia como un factor de riesgo importante para el desarrollo de NASH. Sólo un estudio ha incluido información en cuanto a la evolución de la obesidad publicado por Noguchi y col. en el cual estudiaron 11 niños japoneses obesos con 2 a 7 años de evolución de la obesidad (promedio 5 años), encontrando una esteatosis simple en 5 niños; 3 niños presentaron esteatosis con inflamación y 3 con fibrosis; ninguno presentó cirrosis.¹⁶

El fenotipo clínico del síndrome de resistencia a la insulina incluye obesidad central, hipertensión arterial, niveles elevados de triglicéridos, disminución de colesterol de lipoproteínas de baja densidad (HDL), resistencia a la insulina manifestada en la piel como: acantosis nigricans (AN), caracterizada por hiperpigmentación e hiperqueratosis en la piel, hiperandrogenismo, manifestado por acné, hirsutismo y calvicie frontal; alergia manifestada como asma, aterosclerosis temprana, esteatosis hepática y síndrome de ovarios poliquísticos.^{3,4,17} Es importante puntualizar que se han agregado otros componentes del síndrome de resistencia a la insulina como son la microalbuminuria, hiperuricemia, aumento en las lipoproteínas de baja densidad (LDL) pequeñas y densas, incremento en los niveles de fibrinógeno, NASH, etc.

Burke y col proponen un sistema de clasificación para los grados de severidad de AN y encontraron que la severidad de ésta, fue asociada con elevación de la insulina de ayuno y con el incremento del índice de masa corpo-

Cuadro 1. Grados y etapas de las lesiones histológicas de la enfermedad de hígado graso no alcohólico (NASH).

Grados de esteatosis

Grado 0: No

Grado 1: < 33% de hepatocitos afectados

Grado 2: 33 a 66% de hepatocitos afectados

Grado 3: > 66% de hepatocitos afectados

Grados para esteatohepatitis

Grado 1: ligera

Esteatosis: Predominantemente macrovesicular, involucra 66% de lóbulos

Degeneración globular de hepatocitos: Ocasionalmente observado; zona 3 de hepatocitos

Inflamación lobular: Dispersa e inflamación aguda ligera

Inflamación portal: Nada o ligera

Grado 2: Moderada

Esteatosis: Cualquier grado, mezcla de grasa micro y macrovesicular

Degeneración globular de hepatocitos: Presente en zona 3 de hepatocitos

Inflamación lobular: Células polimorfonucleares pueden asociarse a hepatocitos en balón, fibrosis pericelular, puede llegar a verse inflamación crónica ligera

Inflamación portal: Ligera a moderada

Grado 3: severa

Esteatosis: Típicamente involucra > al 66% de hepatocitos

Degeneración globular de hepatocitos: Presente en zona 3 de forma marcada

Inflamación lobular: Inflamación crónica y aguda dispersa, células polimorfonucleares concentradas en la zona 3 y fibrosis perisinusoidal

Inflamación portal: Ligera a moderada

Etapas para fibrosis

Etapa 0: Sin fibrosis

Etapa 1: Zona 3 perivenular, perisinusoidal o fibrosis pericelular; focal o extensa

Etapa 2: Igual que arriba, con fibrosis periportal focal o extensiva

Etapa 3: Puentes de fibrosis, focal o extensiva

Etapa 4: Cirrosis

ral. Los niveles de insulina en ayuno de más de 15 micro U/mL, y los niveles pico de insulina después de una prueba de tolerancia a la glucosa vía oral de más de 150 micro U/mL, o más de 75 micro U/mL a los 120 minutos de la prueba, son niveles de hiperinsulinismo, lo cual sugiere RI.^{3,16,18} En un estudio en niños japoneses con obesidad se identificó a la hiperinsulinemia como una variable fuertemente asociada a la elevación sérica de alanino aminotransferasa (ALT).¹⁹

En los adultos, NASH es considerado la manifestación hepática del síndrome metabólico. Algunos criterios para síndrome metabólico en niños y adolescentes con NASH se han identificado, como la obesidad, hipertensión, resistencia a la insulina, hipertrigliceridemia y niveles bajos de lipoproteínas de alta densidad (HDL).²⁰

En diversos estudios en niños, los niveles elevados de triglicéridos han sido asociados a NASH y en un estudio se reportó niveles bajos de HDL en adolescentes obesos en quienes se sospechó hígado graso.^{21,22} Estos hallazgos se explican fácilmente ya que son las alteraciones lipídicas que se asocian a resistencia a la insulina.

Las bases para que la etnicidad se encuentre asociada en la prevalencia de NASH aún no han sido determinadas, pero pudieran estar involucradas las diferencias en la composición corporal, sensibilidad a la insulina, niveles de adiponectina y factores genéticos o ambientales aún desconocidos. En una revisión de biopsias en niños con NASH del Hospital de San Diego se encontró que 53% de ellos eran hispanos y 25% blancos no hispanos.¹⁴

Se ha sugerido que las hormonas sexuales juegan un papel como mediador en el desarrollo (testosterona) o como protector (estrógenos) de NASH. En los adultos la presencia de NASH es 2 veces más común en mujeres postmenopáusicas comparado con mujeres premenopáusicas y disminuye el riesgo de NASH en mujeres postmenopáusicas que se encuentran con terapia estrogénica de reemplazo. En mujeres con síndrome de ovarios poliquísticos, hiperandrogenismo determinado por el hirsutismo, se demostró que hay una fuerte relación con NASH, independientemente de la sensibilidad de la insulina y del índice de masa corporal.²³

Las concentraciones de las hormonas sexuales y la resistencia a la insulina "fisiológica" que acompañan a la pubertad podrían ser factores determinantes en el inicio del desarrollo de NASH. Los estadios puberales han sido evaluados solamente en un estudio realizado en Italia donde se encontró que la presencia de hígado graso (diagnosticado por ultrasonido) fue más alto en los adolescentes con Tanner IV (47%), intermedio en Tanner II y III (36%) y más bajo en prepúberes (33%).¹²

Aunque la información disponible actualmente informa que la mayor frecuencia de NASH en población pediátrica es en la adolescencia, hay reportado un subgru-

po de niños japoneses sin obesidad que iniciaron el estudio a edades entre 3 y 11 meses de edad y en quienes se documentó hígado graso a edades tan tempranas como los 2 años de vida en el 2.2 a 5% de los lactantes.²⁴ Aunque se ignora cuál podría ser la causa de NASH en este subgrupo, recientemente se ha investigado que el bajo peso al nacer seguido de un incremento rápido de ganancia de peso, es un factor predisponente para obesidad, adiposidad visceral y resistencia a la insulina.²⁵ Los niños que nacen con edad gestacional menor presentan bajos niveles de adiponectina, comparado con los niños obesos o sanos y es más pronunciada esta diferencia en los niños con recuperación de peso (Catch-Up) postnatal.²⁶

HISTOPATOLOGÍA

La NASH es histológicamente indistinguible de la esteatohepatitis alcohólica y las características histológicas típicas en los adultos con NASH incluyen la esteatosis macrovesicular, mezcla de infiltrado celular inflamatorio, inflamación parenquimatosa lobular, degeneración globular de hepatocitos, depósitos de colágena perisinusoidal y perivenular, fibrosis, cirrosis, y la presencia de cuerpos hialinos de Mallory. Estas características solas o en combinación se pueden presentar en la esteatohepatitis no alcohólica. Los tractos portales son relativamente esparcidos de inflamación; aunque los niños con NASH pueden llegar a presentar una predominante inflamación portal, los cuerpos hialinos de Mallory se encuentran muy difusos o ausentes en los niños con NASH.^{4,5}

La historia natural de la NASH parece depender de la forma histológica de la enfermedad hepática, los criterios histopatológicos que se utilicen para su diagnóstico resultan de gran relevancia pronóstica. En diversos estudios la NASH se define únicamente por la presencia de esteatosis más inflamación portal o lobulillar,²⁷ mientras que otros autores que utilizan unos criterios más estrictos incluyen además, como lesiones clave para establecer el diagnóstico, la degeneración globular hepatocelular, la hialina de Mallory y la presencia de fibrosis perivenular.²⁸ Estas diferencias de criterio pueden suponer grandes discrepancias en cuanto a la prevalencia de la NASH en poblaciones de riesgo como los obesos. En cualquier caso, actualmente no existe un consenso internacional sobre la definición y clasificación de las diferentes formas histológicas, así como sobre la nomenclatura de esta enfermedad hepática, con dos claras tendencias: una que defiende el uso de criterios histológicos muy restrictivos para el diagnóstico de NASH, con el riesgo de no diagnosticar formas leves o incompletas, y otra que propone el uso de criterios diagnósticos más flexibles que permitan una visión más amplia de esta enfermedad hepática por depósito de grasa.²⁹

Recientemente, Brunt y col han propuesto una clasificación del índice de actividad histológica de NASH, diferenciando cuatro grados de esteatosis, tres grados de inflamación y 4 estadios de fibrosis que van de menos a más, dependiendo de la intensidad de las lesiones histológicas. La severidad de esteatosis es de diversos grados dependiendo de la cantidad de parénquima hepático involucrado. Aún se desconoce, no obstante, el valor pronóstico de esta clasificación, pero sí parece ser útil en términos de investigación clínica, ya que ofrece un marco común para la clasificación histológica (grado y estadio) de esta enfermedad hepática³⁰ (Cuadro I).

PATOGÉNESIS

La patogenia de la NASH, a pesar de los avances de los últimos años, aún no es bien conocida, aunque muchos de los mecanismos son similares a los de la esteatohepatitis alcohólica. Existen diversas alteraciones metabólicas que nos conducen a la acumulación de cantidades anormales de diversas sustancias en el interior de las células: el término esteatosis describe la acumulación de triglicéridos dentro del parénquima de las células hepáticas. Los cambios de grasa son frecuentemente observados en el hígado, ya que es el principal órgano involucrado en el metabolismo de las grasas, aunque esto también ocurre en otros órganos como corazón, músculo y riñones, aunque en menos proporción.⁵

La esteatosis se caracteriza por el acúmulo excesivo de grasa en las células hepáticas; se sabe que el 5% del peso total del hígado corresponde a lípidos y más allá de esta proporción se considera una patología, comúnmente llamada esteatosis o hígado graso. Entre las causas de hígado graso y/o esteatosis se incluyen el consumo excesivo de alcohol, obesidad, malnutrición proteica, pérdida de peso rápida, nutrición parenteral total, diabetes mellitus tipo 2, anorexia, toxinas, procedimientos quirúrgicos como derivación intestinal, resección extensa del intestino delgado, gastroplastía por obesidad mórbida y el uso de medicamentos hepatotóxicos como amiodarona, glucocorticoides, metotrexato, naproxeno, bloqueadores de los canales de calcio, entre otras causas.^{5,8}

Existen diferentes mecanismos responsables de la acumulación de triglicéridos en el hígado; el principal se da cuando existe un desequilibrio en el metabolismo de los ácidos grasos provenientes del intestino (dieta) o del tejido adiposo. En el tejido adiposo los lípidos sufren el proceso de lipólisis mediante el cual se liberan en forma de ácidos grasos libres al torrente circulatorio, los cuales son dirigidos hacia el hígado, mientras que los de la dieta son transportados como quilomicrones y una pequeña parte como ácidos grasos libres. Los ácidos grasos libres se internalizan en la célula hepática y se esterifican for-

mando triglicéridos. Algunos se convierten a colesterol y/o son oxidados en las mitocondrias. Algunos ácidos grasos libres se sintetizan a partir de acetato dentro de las células hepáticas. Posteriormente, los ácidos grasos son removidos por el hígado a través de la secreción de las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL); es decir, los triglicéridos intracelulares deben formar complejos con las apolipoproteínas específicas para formar las VLDL y así transportarse hacia el torrente sanguíneo. El depósito de ácidos grasos también puede aumentar por una disminución de su oxidación, lo que ocurre en los casos de hiperinsulinemia. Finalmente, el depósito de triglicéridos puede aumentar cuando existe una disminución en la síntesis de lipoproteínas y en su excreción al torrente circulatorio.^{5,8}

La patogenia de la NASH sigue siendo un tema de gran controversia y aunque aún se reconocen algunas lagunas en su conocimiento, la teoría patogénica actualmente más aceptada es la del doble "impacto", basada en el modelo propuesto por Day y James³¹ en 1998.

PRIMER IMPACTO

El primer "impacto" sería la acumulación de grasa o esteatosis al interior de los hepatocitos. Dicha acumulación hepatocelular de ácidos grasos y triglicéridos se produciría por un trastorno en la homeostasis del metabolismo de las grasas que podría tener múltiples causas, pero hoy se cree que una de las causas fundamentales de este trastorno sería una alteración de la respuesta celular a la insulina, tanto del adipocito como del hepatocito. La acumulación de grasa en los hepatocitos produciría una situación de estrés oxidativo en las células hepáticas que inicialmente sería compensado al activarse las defensas antioxidantes de la célula, pero si esta situación se prolongase, los hepatocitos serían vulnerables a un segundo "impacto".

SEGUNDO IMPACTO

Un exceso de radicales libres de oxígeno (RLO) generado por una situación de estrés oxidativo crónico activaría la peroxidación lipídica de las membranas celulares, lo que estimularía la producción de factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) por los hepatocitos y las células de Kupffer. Esta citosina proinflamatoria es capaz de inducir directamente la muerte celular al activar la vía de las caspasas y generar grandes cantidades de radicales libres de oxígeno al alterar la cadena respiratoria mitocondrial. La acción conjunta de estos efectos deletéreos –el segundo "impacto"– sobre unos hepatocitos vulnerables explicaría la aparición de fenómenos necroinflamatorios en el hígado y la consiguiente fibrosis.

El primer paso de la patogénesis fue el exceso de grasa, íntimamente relacionado con la resistencia a la insulina (RI) común en pacientes con NASH; por lo tanto, la RI y la hiperinsulinemia son consideradas como las principales anomalías en NASH. La insulina modula el señalamiento intracelular por activación de las rutas postreceptor a través de la actividad de tirosinacinas acopladas al receptor de insulina. Defectos en algunas rutas postreceptor contribuyen a los estados de RI. Uno de los principales mecanismos de RI es la regulación negativa de la vía de señalización del sustrato a receptor de insulina tipo 1 (IRS-1) debido al exceso de ácidos grasos libres. La fosforilación de tirosina del IRS-1 es un mecanismo general de acción de la insulina; por lo tanto, cuando existe un error en la fosforilación de tirosina provoca que se acelere la desfosforilación y se fosforilicen los residuos de serina, los cuales tienen un efecto de desactivación del IRS, lo que conduce a RI.

La sensibilidad a la insulina también es regulada por mediadores peptídicos. Existen péptidos o citosinas producidas por ciertos tejidos que tienen la función de regular la actividad metabólica negativamente; tal es el caso del TNF- α , angiotensinógeno, inhibidor activador del angiotensinógeno 1, leptina y componentes del complemento. El TNF- α es una citosina derivada principalmente del tejido adiposo; la producción de TNF- α en plasma correlaciona con el índice de masa corporal. Aún permanece incierto cómo el TNF- α estimula la fosforilación de residuos de serina.⁵

La leptina puede tener un papel primordial en regular la participación de la grasa entre la β -oxidación mitocondrial y la síntesis de triglicéridos. Defectos en la vía de señalización de la leptina están asociados con la acumulación preferencial de grasa y errores en la β -oxidación de grasa en el hígado. En humanos tal efecto es debido principalmente a la resistencia a la leptina más que a deficiencia de la hormona. Algunos trabajos reportan la participación de la leptina en NASH, contribuyendo al desarrollo de fibrosis y/o cirrosis.³²

El estrés oxidativo es considerado como un mecanismo central del daño hepatocelular en NASH. Existen múltiples posibles orígenes de estrés oxidativo en el hígado graso que han sido identificados como: citocromo P4502E1, β -oxidación peroximal, fuga de electrones mitocondriales y reclutamiento de células inflamatorias. Los productos reactivos de la peroxidación de lípidos pueden potenciar el estrés oxidativo. Los productos finales del proceso de peroxidación de lípidos son el malondialdehído y el 4-hidroxineonanal, el primero de ellos activa a las células estelares hepáticas y por lo tanto estas células ya activadas aumentan la síntesis de colágena y de inhibidores tisulares de metaloproteinasas (TIMP's) lo cual favorece la fibrosis; este mismo producto contribuye a la inflama-

ción por activación de factor nuclear κ B (NF- κ B), el cual regula la expresión de las citosinas proinflamatorias; también otro producto de la peroxidación de lípidos es el 4-hidroxineonanal, el cual es un fuerte quimiotáctico para los neutrófilos, lo que también desencadena la respuesta inflamatoria.⁵

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Muchos de los pacientes con NAFLD no tienen signos o síntomas de la enfermedad hepática al momento de su diagnóstico; algunos niños pueden quejarse de dolor abdominal (prevalencia de 42 a 59%), fatiga, malestar y sensación de plenitud o disconformidad en la parte superior derecha del abdomen. En la exploración física, la hepatomegalia es el hallazgo físico más frecuente y en general puede ser el único en muchos pacientes. La acantosis nigricans en el cuello y axilas asociado con hiperinsulinemia, puede encontrarse en un 50% de los niños con NASH.^{2,4,5,9,15}

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de NASH se puede realizar de manera invasiva y no invasiva. Para el diagnóstico definitivo de NASH se requiere de la biopsia hepática (método invasivo) que es el estándar de oro, ya que nos proporciona mayor sensibilidad, especificidad y nos provee una información importante acerca del pronóstico de la enfermedad. No está bien establecido cuáles son las lesiones mínimas necesarias para el diagnóstico de NASH, aunque la mayoría de los autores consideran que deben existir esteatosis, inflamación lobulillar, degeneración hidrópica de los hepatocitos (lo que da una imagen histológica de células en balón) y fibrosis. La esteatosis es fundamentalmente macrovacuolar y su intensidad es muy variable, desde ligera, con afección únicamente de la región perivenular, hasta prácticamente masiva. En la fase de cirrosis la esteatosis puede ser mínima. Los cuerpos hialinos de Mallory no son un requisito para el diagnóstico, pero se presentan con mucha frecuencia. También puede observarse degeneración glucogénica de los núcleos. En los infiltrados inflamatorios predominan los neutrófilos, aunque también pueden existir linfocitos y macrófagos. La tinción positiva para el hierro se observa con frecuencia variable según las series. La fibrosis pericelular, perisinusoidal o periportal se observa en 40 a 80% de los pacientes con NASH. La fibrosis es más acentuada en la región pericentral y oscila entre septos finos alrededor de la vena centrolobulillar o alrededor de grupos de hepatocitos a septos gruesos y puentes de fibrosis que distorsionan la arquitectura hepática. Aunque la biopsia hepática es considerada como el método diagnóstico estándar, no es via-

ble en la población pediátrica por ser un método invasivo y su alto costo.^{2,4,5,9,33}

Por lo tanto, se ha utilizado la elevación anormal de aminotransferasas séricas (método no invasivo) como la alanino aminotransferasa (ALT), aspartato aminotransferasa (AST), fosfatasa alcalina (ALP) y gamma glutamil transferasa (GGT) como marcadores de la enfermedad. Se ha observado que la elevación de ALT se encuentra asociada con el incremento de grasa hepática e incremento de grasa visceral. Niveles elevados de GGT han sido ligados con obesidad, hipertensión, dislipidemia, hiperinsulinemia, estrés oxidativo e inactividad física. Una asociación muy fuerte con los triglicéridos séricos sugiere que la GGT e hipertrigliceridemia puede ser un marcador bioquímico de hígado graso con el incremento concomitante de triglicéridos ricos en lipoproteínas, además es la única enzima asociada con la incidencia de intolerancia a la glucosa o diabetes mellitus tipo 2.^{2,4,6,33,34}

La sensibilidad y la especificidad de las aminotransferasas en el diagnóstico de NASH en población pediátrica aún no ha sido establecida y no existe otro marcador sérico. Una alternativa son los estudios de imagenología; aunque son inexactos, nos ayudan a evaluar NASH en la población pediátrica, de los cuales destacan el ultrasonido y la resonancia magnética; la tomografía computada no es una herramienta de diagnóstico apropiada en niños debido a su radiación. Estudios clínicos en adultos demuestran que la ultrasonografía tiene una sensibilidad de 89% y una especificidad de 93% en detectar esteatosis y una sensibilidad de 77% y especificidad de 89% en detectar el incremento de fibrosis. Pero la sensibilidad falla cuando al evaluar a los pacientes, presentan menos de 30% de esteatosis por biopsia. Sin embargo, la exactitud del ultrasonido para la detección de hígado graso en niños no ha sido establecida. La técnica más comúnmente usada por su precisión y simplicidad es la resonancia magnética, ya que determina la fracción de grasa hepática y la distribución del tejido adiposo en el cuerpo.^{2,4,34}

Para realizar el diagnóstico de NASH se debe excluir otras enfermedades crónicas del hígado como la hepatitis B o C, enfermedad de Wilson, deficiencia de $\alpha 1$ -antitripsina, consumo de medicamentos como el valproato, metotrexate, tetraciclina, amiodarona y prednisona.⁴

TRATAMIENTO

En la actualidad no existe un tratamiento específico para NASH en niños y adultos. Las estrategias que se han utilizado para tratamiento consisten en tratar el factor etiológico causal y evitar el avance de la patogénesis de la teoría de doble impacto. De este modo la pérdida de peso, la disminución de la grasa visceral, mejorar la sen-

sibilidad de la insulina y la terapia antioxidante se han llegado a utilizar como terapia en adultos y en la población pediátrica con NASH. El tratamiento de la obesidad ha mostrado ser eficaz en NASH tanto en adolescentes como en adultos. En la mayoría de los casos la pérdida progresiva de peso, secundaria a una dieta hipocalórica y la práctica de ejercicio, se acompaña de una mejoría de las transaminasas y de los cambios ecográficos. El tipo de dieta que sea más beneficioso en el tratamiento de NASH aún se encuentra en investigación. Es importante el modo de conseguir la pérdida de peso, ya que una pérdida de peso rápida mediante una dieta muy estricta es contraproducente, ya que en esta situación se produce una movilización de ácidos grasos del tejido adiposo al hígado, el cual también se ve privado de un aporte correcto de proteínas y de otros nutrientes esenciales, todo lo cual produce esteatosis y empeoramiento de las lesiones de NASH. En muchas ocasiones es difícil conseguir que los pacientes mantengan el peso y lo recuperan a los pocos meses, con lo que reaparecen las lesiones. Por otra parte, aunque se ha descrito algún caso de mejoría de la fibrosis, es dudoso suponer que la pérdida de peso sea eficaz en los casos de NASH con marcada fibrosis.^{4,8}

La poca expresividad clínica de la mayoría de los pacientes con NASH y la creencia de que su curso es, en general, benigno, han sido la causa de que se hayan efectuado muy pocos estudios terapéuticos en los que la eficacia del tratamiento se haya evaluado de acuerdo con los cambios histológicos. Las evidencias de la progresión de NASH y su asociación con cirrosis criptogénica hacen que se estén investigando diversos tratamientos farmacológicos, aunque hasta el momento sólo se disponga de resultados no concluyentes de estudios piloto. Se han ensayado tratamientos para corregir la dislipemia. En un estudio controlado realizado por Laurin y col³⁵ se incluyó a pacientes adultos tratados con ácido ursodesoxicólico, en los que se observó una mejoría de las pruebas de la función hepática sin cambios significativos en la histología. En otro estudio controlado se estudiaron 46 pacientes adultos con NASH los cuales recibieron gemfibrozil, y al cabo de 4 semanas se observó una disminución de transaminasas en el 76% de los pacientes mientras que sólo el 30% de los tratados con placebo mostraron mejoría. En este estudio no se efectuaron biopsias de control.^{8,36}

El papel preponderante del estrés oxidativo en la patogenia de NASH ha justificado el uso de antioxidantes en el tratamiento de esta enfermedad. La vitamina E fue evaluada en un reducido número de pacientes adolescentes y adultos con NASH (400 a 1,200 mg/día durante tres meses) reportándose mejoría significativa de las pruebas de función hepática, aunque las alteraciones reaparecie-

ron al suspender el tratamiento. En estos pacientes no se repitió la biopsia hepática.³⁷

Un aumento de la resistencia a la insulina en muchos pacientes con NASH ofrece otra opción terapéutica como la troglitazona, una tiazolidinediona que mejora la resistencia a la insulina y la hiperinsulinemia, se ensayó en 6 pacientes adultos con NASH, 4 de los cuales normalizaron la cifra de transaminasas. En estos pacientes el tratamiento fue bien tolerado, pero posteriormente se han descrito casos de hepatitis grave, por lo que la troglitazona se ha retirado del mercado.³⁸

Recientemente han aparecido otras tiazolidinedionas, como la rosiglitazona, cuya eficacia aún no se ha evaluado. La metformina es una biguanida que reduce la hiperinsulinemia, mejora la resistencia a la insulina y se usa ampliamente en la diabetes. Recientemente se ha demostrado que la metformina reduce la hepatomegalia y la esteatosis en ratones genéticamente obesos, y se plantea que mejoraría la resistencia a la insulina al disminuir la expresión hepática del TNF- α .³⁹

En un estudio piloto realizado por Schwimmer y col en 10 niños con diagnóstico histológico de NASH y elevación sérica de ALT, se les administró 500 mg de metformina dos veces al día durante 6 meses; los niños presentaron mejoría de los niveles séricos de ALT y en la esteatosis hepática. No se presentaron efectos adversos durante el estudio.⁴⁰

El trasplante hepático es una opción terapéutica que debe considerarse en los pacientes con EHNA en fase de cirrosis avanzada. No se cuenta aún con estudios de trasplante hepático realizado en niños con NASH.⁴¹

PRONÓSTICO

Estudios clínicos han reportado fibrosis en el 53 a 100% de las biopsias hepáticas realizadas en niños con NASH, incluyendo algunos reportes con cirrosis. La incidencia de cirrosis secundaria a la presencia de NASH en la población pediátrica aún es desconocida. Los factores predictores en el avance de la enfermedad van a depender del grado de obesidad y de resistencia a la insulina. Estudios longitudinales de NASH en niños aún no se han publicado; sin embargo, se ha observado la progresión de la enfermedad en niños mediante biopsias hepáticas de las fases tempranas como esteatosis simple o con inflamación sin lesión hepatocelular hasta la progresión de fibrosis y cirrosis en pocos años.^{4,42} Estos hallazgos resaltan la importancia de investigar esta enfermedad en los niños y adolescentes con obesidad. Mientras no se tengan resultados concluyentes de cuál es el mejor tratamiento, todos aquellos niños con NASH deben recibir tratamiento multidisciplinario, con apoyo familiar, para promover cambios en el estilo de vida para disminuir el sobrepeso y la obesidad.

BIBLIOGRAFÍA

1. Calzada-León R. *Obesidad en niños y adolescentes*. México, Distrito Federal: Editores de Textos Mexicanos; 2003.
2. Angulo P. Nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med* 2002; 346: 1221-31.
3. Sventla T, Maclaren N. Insulin resistance syndrome in children. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 2526-39.
4. Patton HM, Sirlin C, Beheling 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.
5. Martínez-López E, Domínguez-Rosales JA, Hernández-Nazara ZH, Panduro-Cerda A. Esteatohepatitis no alcohólica. *Investigación en Salud* 2005; VII: 40-7.
6. Nannipieri M, Gonzalez C, Baldi S, Posadas R, Williams K, Haffner SM, Ferrannini E. Liver enzymes, the metabolic syndrome, and incident diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28: 1757-62.
7. Moran JR, Ghishan FK, Halter SA et al. Steatohepatitis in obese children: a cause of chronic liver dysfunction. *Am J Gastroenterol* 1983; 78: 374-7.
8. Clemente-Ricote G, García-Monzón C. Estado actual de la esteatohepatitis no alcohólica. *Med Clin (Barc)* 2003; 121: 102-8.
9. Caballería J, Rodés J. Esteatohepatitis no alcohólica. *Med Clin (Barc)* 2003; 120:17: 670-5.
10. Rivera-Dommarco J, Cuevas-Nasu L, Shamah-Levi T, Villalpando-Hernández S, Ávila-Arcos MA, Jiménez-Aguilar A. *Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2006*. Págs. 94-7.
11. Fishbein MH, Mogren J, Mogren C, Cox S, Jennings R. Undetected hepatomegaly in obese children by primary care physicians: A pitfall in the diagnosis of pediatric nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Pediatr* 2005; 44: 135-41.
12. Guzzaloni G, Grugni G, Minocci A et al. Liver steatosis in juvenile obesity: correlations with lipid profile, hepatic biochemical parameters and glycemie and insulinemic responses to an oral glucose tolerance test. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2000; 24: 772-6.
13. Kahen T, Schwimmer J, Lavine J et al. Population prevalence of pediatric fatty liver disease. *Gastroenterology* 2004; 126: A753-4.
14. Schwimmer JB, Behling C, Newbury R et al. Histopathology of pediatric nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2005; 42: 641-9.
15. Angelico F, Del Ben M, Conti M, Francioso S, Feole K, Fiorello S, Cavallo MG, Zalunardo B, Lirussi F, Alessandri C, Violi F. Insulin resistance, the metabolic syndrome, and nonalcoholic fatty liver. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 1578-82.
16. Noguchi H, Tazawa Y, Nishinomiya F et al. The relationship between serum transaminase activities and fatty liver in children with simple obesity. *Acta Paediatr Jpn* 1995; 37: 621-5.
17. Kobassi HA, Weigensberg MJ, Ball G, Cruz ML, Shaibi GQ, Goran MI. Relation between acanthosis nigricans and insulin sensitivity in overweight Hispanic children at risk for type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27(6): 1412-6.

18. Burke JP, Hale DE, Hazuda HP, Stern MP. A quantitative scale of acanthosis nigricans. *Diabetes Care* 1999; 22: 1655-9.
19. Kawasaki T, Hashimoto N, Kikuchi T, Takahashi H, Uchiyama M. The relationship between fatty liver and hyperinsulinemia in obese Japanese children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1997; 24: 317-21.
20. Weiss R, Dziura J, Burgert TS et al. Obesity and the metabolic syndrome in children and adolescents. *N Engl J Med* 2004; 350: 2362-74.
21. Arslan N, Büyükgebiz B, Ozturk Y et al. Fatty liver in obese children: prevalence and correlation with anthropometric measurements and hyperlipidemia. *Turk J Pediatr* 2005; 47: 23-7.
22. Perseghin G, Bonfanti R, Magni S et al. Insulin resistance and whole body energy homeostasis in obese adolescents with fatty liver disease. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2006; 291: 697-703.
23. Schwimmer JB, Khorram O, Chiu V et al. Abnormal aminotransferase activity in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2005; 83: 494-7.
24. Imata H. Increased incidence of fatty liver in non-obese Japanese children under 1 year of age with or without atopic dermatitis. *Public Health* 2006; 120: 176-8.
25. Unger DB. Obesity and the insulin resistance syndrome. *Arch Dis Child* 2005; 90: 1-3.
26. Cianfarani S, Martínez C, Maiorana A et al. Adiponectin levels are reduced in children born small for gestational age and are inversely related to postnatal catch-up growth. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 1346-51.
27. Bacon BR, Farahvash MJ, Janney CG, Neuschwander-Tetri BA. Nonalcoholic steatohepatitis: An expanded clinical entity. *Gastroenterology* 1994; 107: 1103-9.
28. Wanless IR, Lentz JS. Fatty liver hepatitis (steatohepatitis) and obesity: an autopsy study with analysis of risk factors. *Hepatology* 1990; 12: 1106-10.
29. Fernández-Bermejo M, García-Monzón C. A wider view on diagnostic criteria of nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology* 2002; 122: 840-2.
30. Brunt EM, Janney CG, DiBisceglie AM, Neuschwander-Tetri BA, Bacon BR. Nonalcoholic steatohepatitis: a proposal for grading and staging the histological lesions. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 2467-74.
31. Day CP, James OJW. Steatohepatitis: a tale of two "hits"? *Gastroenterology* 1998; 114: 842-5.
32. Saxena NK, Ikeda K, Jockey DC, Friedman SL, Anania FA. Leptin in hepatic fibrosis: evidence for increased collagen production in stellate cells and lead littermates of ob/ob mice. *Hepatology* 2002; 35: 762-71.
33. Fishben MH, Miner M, Mogren Ch, Chalekson J. The spectrum of fatty liver in obese children and the relationship of serum aminotransferase to sensitivity of steatosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003; 36: 54-61.
34. Fishbein MH, Mogren Ch, Gleason T, Stevens WR. Relationship of hepatic steatosis to adipose tissue distribution in pediatric nonalcoholic fatty liver disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006; 42: 83-8.
35. Laurin J, Lindor KD, Crippin JS, Gossard A, Gores GJ, Ludwig J et al. Ursodeoxycholic acid or clofibrate in the treatment of non-alcohol-induced steatohepatitis: a pilot study. *Hepatology* 1996; 23: 1464-7.
36. Basaranoglu M, Acbay O, Sonsuz A. A controlled trial of gemfibrozil in the treatment of patients with nonalcoholic steatohepatitis [letter]. *J Hepatol* 1999; 31: 384.
37. Lavine JE. Vitamin E treatment of nonalcoholic steatohepatitis in children: a pilot study. *J Pediatr* 2000; 136: 734-8.
38. Battle EH, Hespeneheide EE, Cadwell SH. Pilot study of troglitazone (rezulin) for nonalcoholic steatohepatitis [abstract]. *Hepatology* 1998; 28(Suppl): 304A.
39. Lin H, Yang S, Chuckaree C, Kuhajda E, Ronnet G, Diehi AM. Metformin reverses fatty liver disease in obese, leptin-deficient mice. *Nat Med* 2000; 6: 998-1003.
40. Schwimmer JB, Middleton MS, Deutsch R et al. A phase 2 clinical trial of metformin as a treatment for non-diabetic pediatric non-alcoholic steatohepatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 21: 871-9.
41. Molloy R, Komorowski R, Vamma R. Recurrent nonalcoholic steatohepatitis and cirrhosis after liver transplantation. *Liver Transpl Sur* 1997; 3: 177-8.
42. Baldrige AD, Pérez-Atayde AR, Graeme-Cook F et al. Idiopathic steatohepatitis in childhood: a multicenter retrospective study. *J Pediatr* 1995; 127: 700-4.