

112405



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DELEGACION N° 3. SUROESTE DEL DISTRITO FEDERAL
HOSPITAL DE PEDIATRIA
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

**FRECUENCIA DE ENFERMEDAD HEPATICA GRASA NO
ALCOHOLICA EN UNA POBLACION ESCOLAR CON OBESIDAD Y
SOBREPESO DE LA CIUDAD DE MEXICO.**

ESTAMPADO DE LA UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
U.N.A.M.

T E S I S
PARA OBTENER EL TITULO DE LA ESPECIALIDAD :
EN GASTROENTEROLOGIA Y NUTRICION PEDIATRICA
P R E S E N T A :
DRA. GABRIELA RODRIGUEZ GOMEZ

ASESOR: DRA. JUDITH FLORES CALDERON

COASESORES: DRA. RITA GOMEZ DIAZ

DR. JOSE ARMANDO MADRAZO DE LA GARZA

ASESOR METODOLOGICO: SEGUNDO MORAN VILLOTA

MEXICO D.F.

2004.

Jose Armando Madrazo de la Garza

Segundo Moran Villota



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

RESUMEN

FRECUENCIA DE ENFERMEDAD HEPÁTICA GRASA NO ALCOHOLICA EN UNA POBLACIÓN ESCOLAR CON OBESIDAD Y SOBREPESO DE LA CIUDAD DE MÉXICO. Rodríguez-Gómez G, Flores-Calderón J, Gómez-Díaz R, Madrazo-de la Garza J A, Morán-Villota S. Departamento de Gastroenterología y Endocrinología. Hospital de Pediatría. CMN Siglo XXI. IMSS.

INTRODUCCIÓN: La Enfermedad hepática grasa no alcohólica (EHGNA) se ha asociado a obesidad, hiperlipidemia y diabetes mellitus tipo 2 y por lo tanto se la considera el componente hepático del síndrome metabólico. Para el diagnóstico de EHGNA en estudios epidemiológicos se ha propuesto la medición de alanino aminotransferasa (ALT) y la relación entre asparto aminotransferasa con la ALT (AST/ALT). La prevalencia de EHGNA en México aún se desconoce.

OBJETIVO: Conocer en niños escolares con sobrepeso y obesidad la frecuencia de EHGNA y factores metabólicos asociados.

MATERIAL Y METODOS: Se midió el índice de masa corporal (IMC) a todos los niños de una escuela primaria en el D. F. Y se seleccionaron aquellos con obesidad o sobrepeso (IMC= percentil >85) a quienes se les realizó pruebas de función hepática y pruebas metabólicas (perfil de lípidos, insulina sérica, glucemia). Se calculó índice de HOMA para evaluar resistencia a la insulina. Se consideró EHGNA cuando la ALT se encontró por arriba de 65 UI/L. Se comparó la frecuencia de pruebas metabólicas alteradas entre el grupo con ALT elevada y el grupo con ALT normal. A los pacientes con ALT elevada se les realizó ultrasonido (US) hepático para determinar la presencia de hígado graso. Se excluyeron otras causas de hepatopatía crónica mediante la determinación de serología viral para virus de hepatitis B y C, anticuerpos antinucleares, antimúsculo liso y ceruloplasmina.

RESULTADOS: De 833 niños escolares, se incluyeron 87 niños que tuvieron IMC= percentil >85. La edad promedio fue de 9.5 años (rango 5.5-11.9 años), 56% fueron del sexo masculino. Tuvieron ALT>65 UI/L (entre 66 a 122 UI/L) 11/87 niños (12.6%), en quienes la AST también estuvo elevada entre 45-101 UI/L y la relación AST/ALT fue <1. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en las variables metabólicas estudiadas entre los niños con EHGNA y en el grupo control, incluyendo niveles de insulina, glucosa, colesterol, triglicéridos e índice de HOMA. En 9/11 niños con EHGNA se encontraron cambios ultrasonográficos de esteatosis, sin embargo no se encontró correlación entre el grado de esteatosis y la actividad de ALT. En todos los pacientes los estudios para excluir otras causas de hepatopatía crónica fueron negativos.

CONCLUSIONES:

Los resultados sugieren que la frecuencia de EHGNA en este grupo de escolares (12.6%) es similar a la informada en estudios de otras partes del mundo y que el incremento en las concentraciones de insulina, glucosa y colesterol no es suficiente para el desarrollo de EHGNA.

INTRODUCCION

El primer término utilizado para esteatohepatitis no-alcohólica (EHNA) fue introducido por el Dr. Ludwig y colaboradores en 1980¹, el síndrome original describía predominantemente personas obesas, mujeres diabéticas, quienes negaban consumo de alcohol, pero en quienes el análisis histológico era consistente con hepatitis alcohólica, con fibrosis, grasa macrovesicular, necrosis focal mezclada con infiltrado inflamatorio y cuerpos hialinos de Mallory.

Histológicamente además de esteatosis e inflamación, pueden observarse diferentes grados de fibrosis o hasta cirrosis, lo que ha condicionado que la EHNA sea considerada como parte del espectro de la Enfermedad Hepática Grasa No Alcohólica (EHGNA).

La EHGNA es una condición reconocida en adultos y que puede progresar a cirrosis; desde el punto de vista histopatológico la lesión hepática es similar a la inducida por alcohol, sin embargo el distintivo de esta enfermedad es que no existe el antecedente de consumo de alcohol. Se han usado una gran variedad de términos para describir esta enfermedad sin embargo la EHGNA ha sido el término preferido y se refiere a cambios por daño hepático, desde una simple esteatosis hasta esteatohepatitis, fibrosis avanzada, y cirrosis.²

Aún no se ha dilucidado porqué la esteatosis puede evolucionar a esteatohepatitis y progresar a cirrosis. Se considera que por algunas diferencias en la distribución de grasa corporal o en los sistemas antioxidantes, en el contexto de predisposición genética podrían ser la explicación.²

El hígado graso no alcohólico es un problema muy común y ha sido reportado en todos los continentes, excepto en la Antártida.³ La verdadera prevalencia no ha sido establecida; sin embargo, en estudios de población general, la detección con ultrasonido o tomografía computada sugieren una prevalencia entre 16% y 23%. La prevalencia aumenta a 57.5% - 74% en personas obesas.⁴

La EHGNA es la causa más común de anomalía en pruebas de función hepática (PFH) en adultos en Estados Unidos (EU)⁵. Los primeros reportes sobre EHGNA en niños son de la década de los 80's. Moran en 1983⁶ reportó a la EHGNA en niños obesos como causa de disfunción hepática y Kinugasa en 1984⁷ describió la presencia de hígado graso con fibrosis en niños con obesidad.

La prevalencia de EHGNA en niños reportada es muy variable y esto depende de los métodos de escrutinio y los factores asociados. Los más utilizados han sido la determinación de alanina aminotransferasa (ALT) y el ultrasonido (US) hepático compatible con hígado graso. En niños con peso normal la prevalencia es de 2.6% a comparación de niños obesos que es de 22.5-52.8%. En adolescentes con obesidad y sobrepeso se ha reportado hasta del 60%, la edad de presentación es desde los 4 años, siendo más frecuente en adolescentes y en el sexo masculino.^{8, 9, 10, 11, 12}

En México de acuerdo a la Encuesta Nacional de Nutrición de 1999, la prevalencia nacional de sobrepeso y obesidad en niños de 5 a 11 años de edad fue del 27.2%.¹³ Hasta la fecha no existe ninguna información con respecto a la prevalencia de EHGNA en este grupo de niños en nuestro medio.¹³

Los estudios con relación a las características clínicas de la EHGNA son principalmente en adultos y muy escasa la información que existe en niños. La mayoría de los casos en adultos como en niños con EHGNA no presentan síntomas o signos de enfermedad hepática en el momento del diagnóstico, algunos refieren fatiga o malestar general, plenitud o molestia en cuadrante superior derecho abdominal. La hepatomegalia puede ser el único hallazgo físico.¹⁴ De los factores asociados a EHGNA se han reconocido a la obesidad, la diabetes mellitus tipo 2 y la hiperlipidemia.^{3, 15}

La anomalía más frecuente en las pruebas de función hepática es la elevación de 2 a 3 veces en la ALT. La relación aspartato aminotransferasa / alanina aminotransferasa (AST/ALT) <1, es un parámetro útil para distinguir entre EHGNA y enfermedad hepática

relacionada con alcohol. Cuando la relación AST/ALT es >1 esto sugiere una hepatopatía por alcohol o un estadio avanzado de la enfermedad.¹⁶

No existe ningún método no invasivo para el diagnóstico de EHGNA, la presencia de hígado graso puede ser visualizado en muchos casos usando diferentes estudios de imagen como el US, la tomografía computada (TC) y la imagen de resonancia magnética (IRM).²

La biopsia hepática es el método definitivo para el diagnóstico y para establecer la severidad de la EHGNA. Los hallazgos histológicos incluyen esteatosis, infiltración inflamatoria mixta, hepatocitos globosos y necrosis, núcleo glicógeno, cuerpos hialinos de Mallory y fibrosis.²

Debido a que existen múltiples causas que pueden originar depósito de grasa en el hígado, el diagnóstico de la EHGNA requiere la exclusión de causas virales, autoinmunes, factores hereditarios o metabólicos, drogas o toxinas y abuso de alcohol como causa de enfermedad hepática.²

La EHGNA debe tratarse por el alto riesgo de progresión. Los tratamientos actuales incluyen ejercicio físico, dietas de reducción de peso, terapia antioxidante (vitamina E), el ácido ursodesoxicólico y otros agentes directamente relacionados a la hiperlipidemia (clofibrato) y el empleo de medicamentos asociados a la reducción de la resistencia a la insulina como metformin y troglitazona. Sin embargo los resultados no han sido consistentes y son necesarios estudios controlados aleatorizados para determinar el tratamiento adecuado.¹⁷

OBJETIVOS

GENERAL:

Determinar la frecuencia de enfermedad hepática grasa no alcohólica en niños de una población escolar con obesidad y sobrepeso de la ciudad de México

ESPECIFICOS:

1. Identificar a los niños escolares con sobrepeso y obesidad
2. Determinar la frecuencia de anormalidades en enzimas hepáticas séricas en niños de 5 a 12 años de edad con obesidad y sobrepeso.
3. Conocer la frecuencia de anormalidades hepáticas demostrables por ultrasonido en niños con sobrepeso y obesidad
4. Identificar los factores asociados a la presencia de enfermedad hepática grasa no alcohólica en niños con sobrepeso y obesidad

METODOLOGÍA

Tipo de estudio:

Se realizó un estudio descriptivo, observacional, transversal, prolectivo.

Criterios de inclusión:

Se incluyeron a niños de ambos sexos, de 5 a 12 años de edad con sobrepeso y obesidad de acuerdo a la definición internacional de sobrepeso (percentil de 85 a 95) y obesidad (por arriba del percentil 95) de la National Center for Health Statistics (NCHS) basada en el índice de masa corporal [IMC=(Kg/m²)].¹⁸

Criterios de exclusión:

Niños con hepatopatía grave, o patologías asociadas que pudieran alterar los niveles de enzimas hepáticas. Alteraciones nutricionales como desnutrición, empleo de nutrición parenteral total, disminución rápida de peso presencia de cirugías gastrointestinales para obesidad. Empleo de medicamentos asociados con desarrollo de hígado graso: glucocorticoides, estrógenos sintéticos, aspirina, calcio antagonistas, amiodarona, tamoxifeno, tetraciclinas, metotrexate, ácido valproico, cocaína, diltiazem o nifedipina, zidovudina, didanosina. Otras causas: enfermedades virales, exposición a hepatotoxinas ambientales, derivación biliopancreática o resección de intestino delgado.

Criterios de eliminación:

Niños que no se les realizó determinación de ALT, USG hepático o que tuvieron un IMC menor al percentil 85.

Definición de las variables:

Índice de masa corporal (IMC): Relación entre peso y talla expresada en Kg/m², empleada como indicador de estado nutricional

$$IMC = \text{peso (Kg)} / \text{talla}^2 \text{ (m)}$$

Sobrepeso: IMC entre el percentil 85 y 95, para edad y sexo

Obesidad: IMC en percentil >95, para edad y sexo

Enfermedad hepática grasa no alcohólica (EHGNA): Niños con IMC > percentil 85, con Elevación de ALT y/o AST por arriba de los valores normales y/o relación de AST/ALT <1.

Alanino-aminotransferasa (ALT): enzima hepática detectable en suero empleada como parte de las pruebas de funcionamiento hepático (PFH) rango normal: <65 U/L

Aspartato-aminotransferasa (AST): enzima hepática detectable en suero empleada como parte de las PFH rango normal <35 U/L

Índice DE HOMA: Indicador indirecto de la sensibilidad a la insulina, rango normal < 2.5
HOMA IR = [Insulina sérica en ayuno (uU/ml) – glucosa sérica (mmol)] / 22.5

Insulina: Hormona pancreática detectable en suero, rango normal 4-25 uU

Glucosa: Monosacárido detectable en suero empleada como parte del metabolismo de los carbohidratos, rango normal 70-100mg/dl

Colesterol: Lipido detectable en suero empleado como parte del metabolismo lipídico, rango normal 170-180 mg/dl¹⁹

Triglicéridos: Lipido detectable en suero empleado como parte del metabolismo lipídico, rango normal: < 80mg/dl¹⁹

Características ultrasonográficas de EHGNA: 1)una ecotextura hiperecoica difusa (hígado brillante); 2)aumento en la ecotextura comparada con los riñones; 3)borramiento vascular y 4)atenuación profunda.²⁰

Clasificación de EHGNA según el grado de severidad por US: Ver Tabla 1.

Descripción general del estudio:

Se incluyeron 833 niños de una Escuela Primaria en la Ciudad de México, con edades de 5 a 12 años, se realizó antropometría a cada uno de ellos. Se seleccionaron a los niños que presentaron obesidad o sobrepeso de acuerdo al IMC por arriba del percentil 85, a quienes se les solicitó consentimiento informado para realizar historia clínica completa, exploración física, y determinación de exámenes de laboratorio.

A los pacientes con IMC > percentil 85 se les realizó historia clínica completa, determinación sérica de ALT, AST, colesterol, triglicéridos, glucosa e insulina y se calculó el índice de HOMA para evaluar la resistencia a la insulina. Se consideró EHGNA en aquellos niños que presentaron elevación de ALT y/o AST por arriba de los valores normales y/o $AST/ALT < 1$.

A los niños con ALT elevada se les realizó US hepático para determinar la presencia de hígado graso y se excluyeron otras causas de hepatopatía crónica mediante el interrogatorio dirigido sobre el empleo de medicamentos, cirugías y enfermedades previas. Se determinó la serología para virus de hepatitis B y virus de hepatitis C; anticuerpos antinucleares, antimúsculo liso y ceruloplasmina

Se comparó la frecuencia de pruebas metabólicas alteradas entre los niños con IMC > percentil 85 y elevación de ALT mayor de 65 UI/L y aquellos niños con sobrepeso u obesidad sin elevación de ALT.

Análisis estadístico:

Se empleó estadística descriptiva con promedios, desviación estándar, rangos y porcentajes, para el análisis estadístico. Se compararon las variables de interés con *t* de *student* y se consideraron significativos valores de $p < 0.05$.

El presente proyecto se realizó de acuerdo a las normas para realización de estudios en humanos y apegó a las normas estipuladas por el Comité de Ética a Investigación del

Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI y con apoyo del Fondo para el Fomento de la Investigación Médica para la adquisición de reactivos.

RESULTADOS

Se incluyeron 87 de 833 (10.4%) escolares que se encontraron con obesidad o sobrepeso con un IMC > percentil 85. La edad promedio fue de 9.5 años (rango 5.5-11.9). Correspondieron al sexo femenino 38 (43.6%) y 49 (56.3%) al sexo masculino. Se encontraron 13 (14.8%) pacientes con sobrepeso (IMC percentil entre 85 - 95) y 74 (84.9%) con obesidad (IMC percentil >95) Tabla 2 y 3.

De 87 niños, 11 (12.6%) tuvieron EHGNA con ALT entre 66 a 122 UI/L, y AST entre 45 a 101 UI/L. (Tabla 4) La relación AST/ALT fue <1 en los once pacientes. De estos 1 (1.1%) mostró sobrepeso y 10 (11.4%) obesidad.

Todos los pacientes con EHGNA y aquellos con obesidad y sobrepeso sin elevación de ALT se encontraron asintomáticos, en la exploración física de los niños con EHGNA en 3/11 se observó acantosis nigrans. Tabla 5.

Tuvieron resistencia a la insulina 86/87 (98.8%) niños estudiados. Hipertrigliceridemia 65/87 (74.7%), hipercolesterolemia en 40/87 (45.9%), e hiperglucemia 1/87 (1.1%). Al comparar las variables metabólicas no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los niños con EHGNA y los niños con niveles normales de ALT. Tabla 6.

El US hepático mostró diferentes grados de severidad en 9/11 niños con EHGNA. En 2/11 se reportó normal. No hubo correlación entre el grado de severidad ultrasonográfica y los niveles elevados de ALT. Tabla 7

La determinación de AntiHBc, HBsAg, AntiHCV, ceruloplasmina, anticuerpos antinucleares y antimúsculo liso se encontraron negativos dentro de los niveles normales en todos los niños con ALT elevada.

DISCUSIÓN

A nivel mundial la EHGNA en adultos representa la causa más frecuente de enfermedad hepática, los factores predisponentes son la obesidad, diabetes mellitus tipo 2 y la hiperlipidemia. Considerando que en México la obesidad se ha incrementado en los últimos años, es esperable que este incremento también se vea reflejado en la prevalencia de EHGNA tanto en niños como en adultos. En México, la prevalencia nacional de sobrepeso en mujeres de 12 a 49 años de edad es de 30.6% y de obesidad de 21.2%. En los niños de 5 a 11 años de edad la prevalencia nacional de sobrepeso y obesidad es de 27.2%, variando según las regiones.¹³ Gráfica 1. Sin embargo no existen datos epidemiológicos de EHGNA en México

La resistencia a la insulina, el estrés oxidativo y la peroxidación lipídica son los mecanismos implicados en la acumulación de grasa hepática. La causa del daño es a través de una retención de lípidos dentro de los hepatocitos, lo que provee una fuente de estrés oxidativo, el cual puede ser responsable de la progresión de esteatosis a esteatohepatitis y cirrosis.^{3, 14, 21}

En adultos en el momento del diagnóstico se ha reportado algún grado de fibrosis en el 66% de los pacientes, fibrosis severa en 25% y cirrosis bien establecida en 14%.¹⁴ En los niños obesos también se conoce que puede haber progresión de la enfermedad, Kinugasa reportó hallazgos de fibrosis en 6/11 casos, Baldrige en 13/14 y Rashid en 17/24 niños, 1 de ellos con cirrosis ya establecida, esto apoya la importancia de buscar intencionadamente EHGNA en niños con factores de riesgo como es la obesidad.^{7, 11, 22}

Entre los 833 niños escolares estudiados, el 10.4% tuvieron obesidad o sobrepeso. Y en este subgrupo 12.6% tuvieron EHGNA, tomando como criterio diagnóstico la elevación de ALT y la relación AST/ALT < 1, además de excluir otras causas de daño hepático.^{2, 11, 21}

La prevalencia de EHGNA reportada en niños es variable, desde un 9.5 a 25.5%.^{7, 8, 9, 23, 24} En nuestra serie la frecuencia fue de 12.6% que se encuentra dentro de lo reportado previamente en niños con sobrepeso u obesidad. En adolescentes la prevalencia de EHGNA parece ser mayor que en los escolares y es mayor en aquellos con obesidad, se ha reportado elevación de los niveles de ALT en el 6% de los adolescentes con sobrepeso y en el 10% con obesidad;¹² en nuestra serie de escolares, la frecuencia encontrada también fue mayor en los niños obesos que en aquellos con sobrepeso 11.4% Vs 1.1% respectivamente.

En adultos la EHGNA predomina en mujeres y en niños aunque se ha informado que es más frecuente en el sexo masculino (55 a 70%), en este estudio la prevalencia fue similar en ambos sexos.^{2, 11}

Tanto en niños como en adultos el cuadro clínico de EHGNA es poco florido a menos que haya progresión a fibrosis o cirrosis.^{11, 22, 25, 26} En esta serie ningún niño presentó sintomatología, a diferencia otras series en donde se informa la presencia de dolor abdominal 88% de los niños, el cual es difuso, sin localización en el área hepática y llega a manifestarse entre un 59-88%. Probablemente el dolor en estos casos pudiera estar relacionada a otros trastornos abdominales tales como ERGE, hernia hiatal o enfermedad ácido péptica que habitualmente se presentan en sujetos obesos, y no necesariamente relacionada con EHGNA.

Otro dato clínico relacionado es la *acantosis nigrans*, en esta serie se observó en un 27.6% (3/11) de los niños. La *acantosis nigrans* es un marcador cutáneo de hiperinsulinemia. Los queratocitos tienen receptores de insulina, del factor de crecimiento epidérmico y del factor de crecimiento parecido a la insulina. En la hiperinsulinemia, la insulina circulante, de estructura similar al factor de crecimiento parecido a insulina, se liga a los receptores estimulando la división celular produciendo la *acantosis*.^{22, 26} Clínicamente se caracteriza por placas liquenificadas hiperpigmentadas en cuello y axilas y se ha reportado entre un 16 a 36% de los casos con EHGNA.^{14, 22} (Tabla 8)

De los signos clínicos la hepatomegalia es la que con mayor frecuencia se ha reportado,^{11, 22, 25, 26.} sin embargo, en ninguno de los casos de este estudio se palpó crecimiento hepático y por ultrasonido en los 11 niños se reportó hígado de tamaño normal.

La resistencia a la insulina se ha considerado como un factor pronóstico. Lavine la describió asociada a fibrosis e inflamación por lo que se ha recomendado además de la determinación de ALT, la medición del índice de HOMA^{IR}. Las alteraciones bioquímicas como una ALT elevada, pueden presentarse en casos de esteatosis simple o esteatosis con cambios inflamatorios. El hallazgo frecuente de resistencia a la insulina apoya la importancia que tienen las alteraciones del metabolismo de los carbohidratos en el desarrollo de EHGNA.¹²

De las pruebas de funcionamiento hepático, la ALT es el parámetro bioquímico que se encuentra más comúnmente alterado por lo que se ha utilizado como marcador de inflamación hepática. La fosfatasa alcalina, gama-glutamilttransferasa se han reportado dentro de rangos normales en la mayoría de los pacientes, rara vez se llegan a elevar 2-3 veces su valor normal.²

El grado de elevación de las aminotransferasas no se ha correlacionado con la severidad de la obesidad, pero si con los cambios histológicos en niños, se ha encontrado que a un nivel más elevado de aminotransferasas puede haber mayor fibrosis sugestiva de cirrosis temprana.^{22, 27}

Otras anomalías bioquímicas incluyen hipoalbuminemia, tiempo de protrombina prolongado e hiperbilirrubinemia, las cuales se pueden encontrar en EHGNA en estadio cirrótico. Además de ALT, otro parámetro bioquímico asociado frecuentemente a EHGNA es el aumento de ferritina sérica en la mitad de los pacientes,^{2, 28} y en la saturación de transferrina en un 6-11%. El índice de hierro hepático y el nivel de hierro hepático se han reportado dentro de rangos normales en estos casos. Frecuentemente el gen para hemocromatosis en heterocigotos puede estar aumentado y la sobrecarga de hierro hepático puede estar asociada con una enfermedad hepática más severa.²

Para el diagnóstico definitivo de EHGNA no existe ningún método no invasivo. El ultrasonido hepático (US), la tomografía computada (TC) y la imagen de resonancia magnética (IRM) han sido utilizadas para detectar hígado graso. El US tiene una sensibilidad del 89% y una especificidad del 89% y puede ser útil en casos avanzados para establecer la presencia de fibrosis con una sensibilidad de 77% y especificidad del 89%.

9.10.29.30.31. 32

En niños obesos la presencia de hígado graso detectado por US varía del 10 al 18%.^{9. 10. 29. 30. 31} No siempre se correlacionan los hallazgos ultrasonográficos con los niveles de ALT, en esta serie dos casos tuvieron ALT elevada y US hepático normal.

La infiltración grasa del hígado produce hipodensidad hepática en la TC; los cambios son hipodensidad por la atenuación hepática que es menor a la de los vasos sanguíneos, dando la apariencia de reforzamiento como si se hubiera administrado medio de contraste. La IRM es el estudio de gabinete capaz de cuantificar exactamente la fracción hepática grasa desde niveles bajos o cercanos a lo normal. La TC al igual que el US pueden mostrar cambios compatibles con infiltración grasa y no se correlacionan con alteraciones bioquímicas; en cambio la IRM sí es un método en el que la esteatosis se correlaciona con la elevación de ALT, pero su costo limita su aplicación en la práctica clínica.²⁷

Aunque el diagnóstico definitivo se establece mediante la realización de biopsia hepática, sin embargo esta decisión es aún tema de controversia, a pesar de la posibilidad de progresar con pocas manifestaciones clínicas a cirrosis.³³ En pediatría, la decisión de la toma de biopsia en un niño con enfermedad hepática se debe fundamentar en el tiempo de evolución de las manifestaciones clínicas y/o bioquímicas, en ausencia de un diagnóstico etiológico y en la necesidad de determinar el grado de afectación hepática para el pronóstico. Como sucede en la hepatitis crónica por virus C, la EHGNA puede tener pocas manifestaciones, y el depósito constante de grasa hepática puede llegar a provocar daño hepático irreversible, la detección temprana en niños con factores de riesgo es

indispensable para tomar medidas en cuanto de control de las causas que provoca la esteatosis.

La EHGNA debe ser diferenciada de esteatosis con o sin hepatitis resultado de causas secundarias, ya que estas condiciones tienen diferente patogénesis y evolución, incluyendo alteraciones nutricionales, medicamentos, enfermedades metabólicas o genéticas entre otras.^{2,33} Baldrige realizó una revisión de 650 biopsias hepáticas en niños de las cuales 82 se identificaron con esteatosis macro o microvesicular. Las causas de esteatosis fueron el uso de nutrición parenteral total, prednisona, ácido valproico, abuso de múltiples sustancias incluyendo el etanol; el trasplante hepático, las enfermedades metabólicas congénitas, infección crónica por virus de hepatitis C y hepatitis B, infección por virus de inmunodeficiencia humana asociado a desnutrición, falla hepática fulminante, síndrome colestásico asociado a falla para crecer, congestión venosa por insuficiencia cardíaca, hepatitis autoinmune, enfermedad de Wilson y deficiencia de alfa 1 antitripsina; en un 17% de estas biopsias no hubo una causa específica y se consideraron EHGNA.¹¹

La información acerca de los hallazgos histopatológicos de EHGNA en pacientes pediátricos son escasos, en niños la esteatosis es más frecuente que la fibrosis y cuando esta se encuentra presente su distribución es portal, con esclerosis centrolobular y extensión perisinusoidal de bandas de colágeno, en los espacios de Disse de los hepatocitos centrolobulillares y puentes centroportales, a diferencia de la distribución perisinusoidal o perivenular encontrada en los adultos. En niños la inflamación es más común en el área portal que en el área lobular y son menos frecuentes los cuerpos hialinos de Mallory y la vacuolización de los hepatocitos, en algunos casos puede encontrarse cirrosis. Debido a estas diferencias histológicas se requiere de una clasificación diferente a la referida en adultos.^{11, 22}

En adultos y niños los factores predictores de cirrosis en EHGNA son la edad, la obesidad y la diabetes mellitus,^{16, 28} así como la relación $AST/ALT > 1$.² Por lo anterior es razonable pensar que la prevención o el manejo apropiado de estas condiciones podrían mejorar o curar la enfermedad hepática.

En un estudio en niños se encontró hipercolesterolemia en 7/20 e hipertrigliceridemia en 11/20, tuvieron DM tipo 2 al momento del diagnóstico 2/36 y dos más la desarrollaron después. Baldrige describió 5/15 pacientes con hipercolesterolemia y 10/12 con hipertrigliceridemia, no registró ninguno con hiperglucemia.^{11, 22}

Los objetivos del tratamiento actual son corregir los factores de riesgo, disminuir la carga de ácidos grasos libres al hígado y la indicación de medicamentos con efecto potencialmente hepatoprotector. Los tratamientos actuales incluyen además de ejercicio físico, dietas de reducción de peso, terapia antioxidante (vitamina E), ácido ursodesoxicólico y otros agentes directamente relacionados a la hiperlipidemia (clofibrato). Con el empleo de medicamentos asociados a la reducción de la resistencia a la insulina como metformin y troglitazona, en pacientes no diabéticos, se ha conseguido una reducción en los niveles séricos de aminotransferasas y el volumen hepático con 4 meses de tratamiento.^{2, 20, 35, 36} En niños se han reportado 6 series de casos tratados con dieta y ejercicio, el uso concomitante de ácido ursodesoxicólico o vitamina E, ninguno demostró su efecto claramente.^{9, 12, 22, 24, 25, 36} (Tabla 9) En nuestro estudio encontramos que todos los casos presentaron resistencia a la insulina.

CONCLUSIÓN

Considerando la prevalencia de EHGNA encontrada es conveniente que niños que tengan un IMC por arriba del percentil 85 se estudien intencionadamente por medio de pruebas bioquímicas para descartar la presencia de inflamación hepática.

La EHGNA se considera parte del síndrome metabólico por lo que el tratamiento no sólo debe enfocarse al problema hepático y requiere de un manejo multidisciplinario para la detección de alteraciones en otros órganos.

Al igual que en otras condiciones que se asocian a hepatopatía, la biopsia se debe considerar en aquellos niños que aún con las medidas de dieta y ejercicio persistan con elevación de ALT por más de 3 meses, después haber descartado otras causas de hepatopatía crónica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ludwig J, Viggiano TR, McGill DB, y cols. Non-alcoholic steatohepatitis. Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clin Proc* 1980; 55:434-48
2. Angulo P. Nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med* 2002; 346:1221-31.
3. Falck-Ytter, y cols. Clinical features and natural history of non-alcoholic steatosis syndromes. *Semin Liv Dis* 2001; 21:17-26.
4. Ballentani S. Prevalence and risk factors for Hepatic Steatosis in North Italy. *Ann Intern Med* 2000; 132:112-7
5. Clark JM, y cols. Nonalcoholic fatty liver disease: the most common cause of abnormal liver enzymes in the U.S. population. *Gastroenterology* 2001; 120: Suppl: A-65. Abstract
6. Moran JR, Ghishan FK, Halter SA, Green HL. Steatohepatitis in obese children: a cause of chronic liver dysfunction. *Am J Gastroenterol* 1983; 78: 374-7
7. Kinugasha A, Tsunamoto K, Furukawa T, Kusunoki T, Shimada N. Fatty liver and its fibrous changes found in simple obesity children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1984; 3: 408-14
8. Tominaga K, Kurata JH, Chen YK, Fujumoto E, Miyagawa S, Ichiro A, y cols. Prevalence of fatty liver in Japanese children and relationship to obesity: an epidemiological ultrasonographic survey. *Dig Dis Sci* 1995; 40: 2002-9
9. Franzese A, Vajro P, Argenziano A, Puzziello A, Iannucci MP, Saviano MC, y cols. A. Liver involvement in obese children: ultrasonography and liver enzyme levels at diagnosis and during follow-up in an Italian population. *Dig Dis Sci* 1997; 42: 1428-32
10. Tazawa NH, Nishinomiya F, Takada G. Serum alanine aminotransferase activity in obese children. *Acta Pediatr* 1997; 86: 283-41
11. Baldrige AD, Perez-Atayde AR, Graeme-Cook F, Higgins L, Lavine JE: Idiopathic steatohepatitis in childhood: a multicenter retrospective study. *J Pediatr* 1995; 127: 700-4
12. Lavine JE. Vitamin E treatment of nonalcoholic steatohepatitis in children: a pilot study. *J Pediatr* 2000; 136: 734-8
13. Rivera Dommarco J, Shamah Levy T, Villalpando Hernández S, González de Cossio T, Hernández Prado B, Sepúlveda J. Encuesta Nacional de Nutrición 1999. estado nutricional de niños y mujeres en México. Cuernavaca, Morelos, México. Instituto Nacional de Salud Publica, 2001.
14. Brunt EM, Jenney EG, 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.
15. Caldwell SH, y cols. Cryptogenic cirrhosis: clinical characterization and risk factors for underlying disease. *Hepatology* 1999; 29: 664-9.
16. Matteoni CA, y cols. Nonalcoholic fatty liver disease: A spectrum of clinical and pathological severity. *Gastroenterology* 1999; 116: 1413-9.
17. Neuschwander-Tetri, Caldwell SH. Nonalcoholic steatohepatitis: Summary of an AASLD single topic conference. *Hepatology* 2003; 37: 1202-9

18. National Center for Health Statistics National Health and Nutrition examination survey. CDC Growth Charts: Body Mass index for Age. United States 2000.
19. American Medical Association. Expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). *J Am Med Assoc* 2001; 285: 2486-97.
20. Yajima Y, y cols. Ultrasonographical diagnosis of fatty liver: significance of the liver-kidney contrast. *Tohoku J Exp Med* 1983; 139: 43-50. Abstract.
21. Cohen B, et al. Modulation of insulin activities by leptin. *Science* 1996; 274: 1185-8.
22. Rashid M, Roberts EA. Nonalcoholic steatohepatitis in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000; 30: 48-53
23. Vajro P, Franzese A, Valerio G, Iannucci MP, Aragione N. Lack of efficacy of ursodeoxycholic acid for the treatment of liver abnormalities in obese children. *J Pediatr* 2000; 136: 739-743.
24. Strauss R, Barlow S, Dietz W. Prevalence of abnormal serum aminotransferase values in overweight and obese adolescents. *J Pediatr* 2000; 136: 711-13
25. Vajro P, Fontanella A, Perna C, Orso G, Tedesco M, DeVicenzo A. Persistent hyperaminotransferasemia resolving after weight reduction in obese children. *J Pediatr* 1994; 125: 239-41
26. Manton ND, Lipsett J, Moore DJ, Davidson GP, Bourne AJ, Couper RT. Nonalcoholic steatohepatitis in children and adolescents. *Med J Aust* 2000; 173: 476-9
27. Fishbein MH, y cols. The spectrum of fatty liver in obese children and the relationship of serum aminotransferases to severity of steatosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003; 36: 54-61.
28. Angulo P, y cols. Independent predictors of liver fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 1999; 30: 1356-62.
29. Joseph AE, y cols. Comparison of liver histology with ultrasonography in assessing diffuse parenchymal liver disease. *Clin Radiol* 1991; 43: 26-31.
30. Osawa H, Yasuaki M. Sonographic diagnosis of fatty liver using a histogram that compares liver and renal cortical echo amplitudes. *J Clin Ultrasound* 1996; 24: 25-9
31. Bergomi A, Lughetti L, Corciulo N, y cols. Italian multicenter study on liver damage in pediatric obesity (abstract). *Int J Obes Relat Metabol Disord* 1998; 22 (suppl 4): S22
32. Saadeh S, Younossi ZM, Remer EM, Gramlich T, Ong JP, Hurley M, y cols. The utility of radiological imaging in nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2002; 123: 745-50
33. Van Ness MM, y cols. Is liver biopsy useful in the evaluation of patients with chronically elevated liver enzymes. *Ann Intern Med* 1989; 111:473-8.
34. Fong DG, Nehra V, Lindor K, y cols. Metabolic and nutritional considerations in nonalcoholic fatty liver. *Hepatology* 2000;32: 3-10

35. Day CP. Non-alcoholic steatohepatitis (NASH): where are we now and where are we going? *Gut* 2002; 50: 585-585.
36. Obinata K, Maruyama T, Hayashi M, Watanabe T, Nittone H. Effect of taurine on the fatty liver on children with simple obesity. *Adv Exp Med Biol* 1996; 403: 607-13.

ANEXOS

Tabla 1. Grados de esteatosis hepática de acuerdo a los hallazgos ultrasonográficos

Grados	Brillantez	Ecogenicidad	Borramiento vascular	Atenuación diafragmática
Normal	NI	NI	NI	NI
I	+	+	NI	NI
II	+	+	-	-
III	++	++	-	-

NI: normal +: aumentado ++ francamente aumentado -: disminuido

Tabla 2. Distribución de pacientes por sexo de acuerdo al IMC en 87 niños

Sexo	IMC percentil 85-95 n=13	IMC > percentil 95 n=74	Total
Femenino	12 (13.7%)	26 (29.8%)	38 (43.5%)
Masculino	1 (1.1%)	48 (55.1%)	49 (56.2%)

Los datos se muestran con número y porcentaje

Tabla 3. Características clínicas de los 87 niños con obesidad o sobrepeso

VARIABLE	ALT > 65UI/L n=11	ALT ≤ 65UI/L n=76
Edad (años) *	8.8 ± 1.1	9.4 ± 0.9
Sexo (M/F)	8/3	46/30
Peso (Kg) *	52.3 ± 11.6	49.8 ± 11.9
Talla (cm) *	139.8 ± 11.6	138.1 ± 17.1
IMC (Kg/m ²) *	26.5 ± 2.6	25.2 ± 3.6

Los datos se muestran con promedio ± desviación estándar

*p>0.005 comparado en ambos grupos

Tabla 4. Pruebas de funcionamiento hepático en 87 niños con obesidad o sobrepeso

PFH	Anormal N=11	Normal n=76
ALT > 65 UI/L *	80.6 ± 15.8	39.8 ± 9.8
AST > 37 UI/L *	65.0 ± 18.3	38.6 ± 22.2

Los datos se muestran como promedio ± desviación estándar

* p>0.001 comparado en ambos grupos

Tabla 5. Características clínicas en 11 niños con EHGNA

VARIABLE	No (%)
Obesidad	10 (11.4%)
Sobrepeso	1 (1.1%)
Acantosis	3 (27.2%)
Dolor abdominal	0 (0%)
Hepatomegalia	0 (0%)

Tabla 6. Resultados de pruebas metabólicas en 87 niños con obesidad o sobrepeso

Variable	ALT > 65UI/L n=11	ALT ≤ 65UI/L n=76
Insulina > 15 UI *	11 (100%)	75 (98%)
HOMA IR >2.5 *	11 (100%)	75 (98%)
Glucosa > 110mg/dl *	0	1 (1.3%)
Colesterol > 180mg/dl *	5 (45%)	35 (46%)
Triglicéridos >80mg/dl *	7 (64%)	58 (76%)

Los datos se muestran con número y porcentaje

*p>0.005 comparado en ambos grupos (No significativa)

Tabla 7. Grado de esteatosis por hallazgos ultrasonográficos en 11 pacientes con EHGNA

GRADOS	No (%)	ALT UI/L(x)
Normal	2 (18.1)	74
Grado I	3 (27.2)	164.3
Grado II	4 (36.3)	141.2
Grado III	2 (18.1)	126.5

Tabla 8. Cuadro clínico descrito en los niños con EHGNA

Autor	Serie de casos	Dolor abdominal	Hepato-megalia	Obesidad	Acantosis
Baldrige ¹¹	14	85%	28%	100%	NR
Rashid ²²	36	88%	44%	83%	36%
Manton ²⁶	17	59%	59%	94%	16%
Vajro ²³	31	Asintomáticos	9%	100%	NR
HP CMN (Tesis)	11	Asintomáticos	0%	100%	27%

Tabla 9. Medicamentos evaluados en el tratamiento de EHGNA en niños.

AUTOR	TRATAMIENTO	No. Casos	TIEMPO	↓PESO	↓ALT
Vajro ²⁵	Dieta + ejercicio	9	6 meses	77%	NR
Obinata ³⁶	Dieta	10	6-17 meses	100%	↓
Franzese ⁹	Dieta + ejercicio	58	6 meses	56%	NR
Vajro ²³	UDCA	7	3-6 meses	0%	=
	Dieta	11		100%	↓
	UDCA + Dieta	7		100%	↓
Manton ²⁶	Dieta + UDCA	17	12 meses	41%	↓
Lavine ¹²	Dieta + Vitamina E	11	4-10 meses	100%	↓ ↑ Post Tx

UDCA: Acido Ursodesoxicólico
NR: No registro

ALT: Alanino aminotransferasa

GRAFICO 1. ENCUESTA NACIONAL NUTRICION 1999 (NIÑOS 5-11 AÑOS). PREVALENCIA DE SOBREPESO Y OBESIDAD POR IMC.

