

Hígado graso en la infancia

Rafael González de Caldas Marchal

Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba

González de Caldas Marchal R. Hígado graso en la infancia. Protoc diagn ter pediatr. 2023;1:327-339



SOCIEDAD
ESPAÑOLA DE
GASTROENTEROLOGÍA,
HEPATOLOGÍA Y
NUTRICIÓN
PEDIÁTRICA

RESUMEN

La EHGNA en la edad pediátrica es la patología hepática más frecuente, cuya evolución a esteatohepatitis y fibrosis está mediada por una serie de factores genéticos y ambientales. Requiere la consideración de una serie de características demográficas, antropométricas, clínicas y de test de laboratorio que nos lleva a sospecharla y deben permitir el despistaje de otras patologías potencialmente tratables. Esto hace que en muchos casos sea un diagnóstico de exclusión, ya que la simple presencia de hipertransaminasemia en el paciente pediátrico obeso no justificaría el diagnóstico de la EHGNA. En el proceso diagnóstico los factores de riesgo y los parámetros de laboratorio constituyen los pilares de *screening* diagnóstico y seguimiento, constituyendo la biopsia hepática el método de confirmación diagnóstica de la entidad. Todavía se desconoce mucho de la patogenia y evolución de la enfermedad, lo que hace difícil su tratamiento, siendo de momento las intervenciones a nivel de hábitos de vida y dieta las más utilizadas y que de momento han demostrado eficacia. Algunos parámetros de la dieta, como aumentar el consumo de proteínas, bajar la de grasas saturadas e hidratos de carbono simples junto con aumento de sustancias con efecto antioxidante como los ácidos grasos omega 3 DHA y EPA y la vitamina E, sobre todo esta última, pueden tener un papel en el tratamiento de la enfermedad.

1. DEFINICIÓN Y PREVALENCIA

El término hígado graso es una forma común de referirse a la esteatosis hepática, que describe la presencia de infiltrados grasos en parénquima hepático. Sin embargo, la esteatosis o hígado graso no es sino una entidad más dentro de

las que componen la definida como enfermedad hepática grasa no alcohólica (EHGNA). Histopatológicamente pueden diferenciarse varias entidades como el hígado graso no alcohólico, o simple esteatosis, que se define con la presencia de esteatosis 5% de los hepatocitos sin evidencia de daño hepatocelular. Otra forma es

Tabla 1. EHGNA y términos relacionados

EHGNA	Espectro de enfermedad hepática grasa sin evidencia de consumo alcohólico que incluye desde la simple esteatosis, la esteatohepatitis y la cirrosis asociada a esteatohepatitis
Esteatosis no alcohólica (ENA) (hígado graso no alcohólico)	≥ 5% de esteatosis sin evidencia de daño hepatocelular. Riesgo de progresión a cirrosis o fallo hepático mínimo
Esteatohepatitis no alcohólica (EHNA)	≥ 5% de esteatosis con inflamación y daño hepatocelular (balonización) con o sin fibrosis. Puede progresar a cirrosis, fallo hepático y más raramente a cáncer
Cirrosis asociada a EHNA	Cirrosis con evidencia previa o actual de esteatosis o esteatohepatitis

la esteatohepatitis no alcohólica, que equivale a la presencia de esteatosis en al menos el 5% de los hepatocitos con signos de daño hepatocelular, como balonización hepatocitaria, por ejemplo. Esta última situación puede llevar al desarrollo de fibrosis, cirrosis o incluso fallo hepático (Tabla 1).

La EHGNA en la infancia puede asociar una mayor influencia genética que lleve a una mayor sensibilidad de los factores ambientales asociados a esta entidad. De hecho, adultos afectados de EHGNA de inicio en la infancia presentan más riesgo de complicaciones precoces y más severas. Al poder estar relacionado con un trastorno metabólico/genético hereditario subyacente se recomienda un enfoque diagnóstico más detallado. El hígado graso se asocia sobre todo a obesidad; el aumento de la incidencia de esta patología en la población infantil ha ido acompañada de un incremento en sus comorbilidades, entre las que se incluyen la EHGNA.

Determinar la verdadera prevalencia de la EHGNA en la población infantil es complicado, ya que la prueba de referencia es la biopsia hepática y no es factible en estudios epidemiológicos amplios. Esto hace que la mayoría de los estudios utilicen marcadores indirectos, como la cifra de transaminasas en combinación con la ecografía abdominal. Los datos existentes de

prevalencia pueden variar desde un 3 hasta un 10% la población pediátrica. Desde un punto de vista puramente anatomopatológico, una revisión de la histología hepática en autopsias de 742 niños de edades entre los dos y los nueve años estimó una prevalencia del 9,6%. Un metaanálisis más reciente estimó una prevalencia del 7,6% en niños en población general y de hasta un 34,2% en cohortes de pacientes pediátricos atendidos en clínicas de obesidad. Esta situación, unida al auge de la obesidad en la población infantil, permite afirmar que la EHGNA es la alteración hepática más frecuente en la edad pediátrica.

2. FACTORES DE RIESGO

2.1. Obesidad y síndrome metabólico

La obesidad central o troncular, correlacionada con la grasa visceral, es la que está relacionada de forma más estrecha con esta entidad. Dentro de los parámetros antropométricos, la circunferencia de la cintura es un parámetro útil para identificar adiposidad o grasa troncular, su relación con la resistencia a la insulina y el síndrome metabólico es más estrecha que la que presenta el índice de masa corporal. La hiperinsulinemia secundaria probablemente supone el primer paso en la patogénesis de esta

Tabla 2. Causas de enfermedad grasa hepática en el niño

Sistémicas	Genético-metabólicas	Otros trastornos hereditarios	Hepatotoxicidad por drogas
<ul style="list-style-type: none"> • Malnutrición grave aguda • Nutrición parenteral prolongada • Obesidad/síndrome metabólico • Síndrome de ovario poliquístico • Síndrome de apnea obstructiva del sueño • Pérdida rápida de peso • Anorexia nerviosa • Caquexia • Enfermedad inflamatoria intestinal • Enfermedad celíaca • Hepatitis C • Síndrome nefrótico • Diabetes mellitus 1 • Enfermedad tiroidea • Trastornos hipotálamo-hipofisarios • Síndrome de asa ciega (sobrecrecimiento bacteriano) 	<ul style="list-style-type: none"> • Fibrosis quística • Síndrome de Shwachman • Enfermedad de Wilson • Deficiencia de α_1-antitripsina • Galactosemia • Fructosinemia • Enfermedades de depósito de ésteres de colesterol • Glucogenosis I y VI • Defectos de la oxidación de los ácidos grasos • Defectos de la β-oxidación de los ácidos grasos • Lipomatosis de Madelung • Lipodistrofias • Síndrome de Dorfman-Chanarin • Abeta o hipobetalipoproteinemia • Porfiria cutánea tarda • Homocistinuria • Hiperlipoproteinemias familiares • Tirosinemia tipo I • Defectos de la síntesis de ácidos biliares • Síndrome de Turner • Hemocromatosis • Acidosis orgánicas 	<ul style="list-style-type: none"> • Síndrome de Alström • Síndrome de Bardet-Biedl • Síndrome de Padrer-Willi • Síndrome de Cohen • Enfermedad de Weber-Christian 	<ul style="list-style-type: none"> • Alcohol • Cocaína • Nifedipino • Diltiazem • Estrógenos • Corticosteroides • Amiodarona • Coralgil • Tamoxifeno • Metroxetato • Valproato • L-asparaginasa • Zidovudina • Pesticidas

enfermedad. La presencia de otros elementos relacionados con el síndrome metabólico, como diabetes mellitus tipo 2, hipertensión y dislipemia, se correlacionan también con la severidad de la enfermedad y la presencia de fibrosis.

y extremadamente raro en menores de tres años. El sexo masculino presenta más riesgo que el femenino en la mayoría de los trabajos. La raza hispana presenta una mayor prevalencia.

2.2. Sexo, edad y factores raciales

La prevalencia se incrementa con la edad, siendo frecuente en mayores de 9-10 años

2.3. Factores genéticos

Se han identificado varios polimorfismos genéticos relacionados con la sensibilidad a la

insulina, el metabolismo lipídico y mecanismos inflamatorios y fibrogénicos que parece pueden influir en el fenotipo de esta enfermedad.

El determinante genético más importante es el polimorfismo rs738409 del gen de la fosfolipasa 3 tipo patatina (*PNPLA3*), que codifica una proteína variante, la I148M. Esta confiere mayor susceptibilidad para el desarrollo de EHGNA y es un factor de riesgo para el desarrollo de un patrón más severo de enfermedad hepática en niños. Otros polimorfismos en genes asociados al estrés oxidativo (superóxido dismutasa 2), a la vía de señalización de la insulina (receptor 1 de la insulina) y a la fibrogenesis (factor 6 tipo Kruppel), o de la interleuquina 6 (174G/C), también se asociaron a una mayor predisposición de desarrollar EHGNA.

2.4. Factores ambientales

Existen numerosos factores nutricionales relacionados con el desarrollo y pronóstico de esta enfermedad. La baja ingesta de vitamina E, los niveles plasmáticos bajos de vitamina D y el exceso de fructosa en la dieta parecen factores dietéticos más prevalentes en pacientes afectados de EHGNA. Por el contrario, el consumo de ácidos grasos omega 3 tipo DHA y la lactancia materna parecen ser factores protectores.

Otros factores como la presencia de síndrome de apnea obstructiva del sueño están asociados a la resistencia a la insulina en la EHGNA. El bajo peso al nacimiento, junto con una recuperación o *catch-up* a edades tempranas, se asocian a obesidad temprana y por tanto a EHGNA.

No está del todo claro el papel de la microbiota intestinal en la inducción de la infla-

mación hepática. Parece que los niveles de endotoxina podrían desempeñar un papel en la progresión de EHGNA a esteatohepatitis no alcohólica.

3. PATOGENIA

La teoría de “los dos pasos” propone que, en individuos con o sin predisposición genética, el *primer paso* consistiría en un aumento de la movilización de ácidos grasos libres (AGL) al hígado, con el acúmulo de triglicéridos. Esta movilización estaría relacionada con la resistencia a la insulina, la obesidad y/o el síndrome metabólico. La resistencia a la insulina juega un papel fundamental en la patogénesis del EHGNA a través de la lipólisis periférica y lipogénesis *de novo*. La primera aumentaría la afluencia de AGL al hígado, ocasionando la producción de intermediarios lipotóxicos. Por otra parte, la ingesta de carbohidratos, considerablemente aumentada en los obesos, también aumentaría la síntesis *de novo* de AGL a partir de la acetil-coenzimaA.

El *segundo paso*, una vez incrementado el aporte de AGL al hígado, consistiría en la amplificación del daño por estrés oxidativo, endotoxinas y apoptosis hepatocelular. El acúmulo hepatocelular de lípidos, junto a la producción de especies reactivas de oxígeno, peroxidación lipídica y citocinas proinflamatorias, dañarían el ADN, causando disfunción mitocondrial, determinante de la inflamación hepatocelular.

El estrés oxidativo intracelular, sea por producción excesiva de especies reactivas de oxígeno o por disminución de las defensas antioxidantes, es responsable del daño celular y perpetúa la resistencia hepática a la insulina.

El antioxidante intracelular más abundante es el glutatión (GSH) y su agotamiento al intentar paliar este proceso oxidativo contribuye al daño hepatocelular y desarrollo de fibrosis. El aporte de glutatión exógeno no es eficaz al no ser capaz de penetrar directamente en las células. No obstante, existen fármacos con capacidad para incrementar la producción de GSH intracelular y, secundariamente, disminuir las especies reactivas de oxígeno intermedias.

La presencia de alteraciones de la flora y permeabilidad intestinal incrementan la producción de endotoxinas, sobre todo liposacáridos, y su paso al hígado a través de la vena porta, donde activarían los receptores Toll-like favoreciendo la progresión del EHGNA.

Otro hallazgo reciente e interesante es el papel de las células hepáticas progenitoras, que son células quiescentes localizadas en los canales de Hering. En los niños con EHGNA este compartimento está expandido y está implicado en el proceso de fibrogénesis cuando se desarrolla la esteatohepatitis no alcohólica. Estas células expresan determinadas sustancias (GLP-1, adiponectina, resistina, entre otras) que se podrían modular para controlar la inflamación y la fibrosis, evitando la progresión de la enfermedad.

Recientemente, Fang y cols. han desarrollado un modelo multifactorial donde la conjunción de factores genéticos y ambientales actúan conjuntamente junto con cambios en la comunicación, y la relación intertisular entre distintos órganos como el páncreas, tejido adiposo, hígado e intestino colaboran para el desarrollo de la enfermedad. Sin embargo, se sigue considerando como el “primer paso” la resistencia a la insulina y depósito de grasa.

4. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICAS

4.1. Clínica y exploración física

La mayoría de los pacientes presentan síntomas vagos como fatiga, malestar y dolor abdominal, sobre todo en el cuadrante superior derecho. En la exploración puede detectarse hepatomegalia; la presencia de esplenomegalia añadida puede indicar un estadio más avanzado de enfermedad hepática. La acantosis nigricans, marcador de hiperinsulinemia y resistencia a la insulina, aumenta las posibilidades de encontrar en estos pacientes la EHGNA. Sin embargo, el rasgo clínico más importante en la exploración es la presencia de sobrepeso y la adiposidad central o visceral, y esta es la razón por la que se debe medir la circunferencia de la cintura.

4.2. Parámetros de laboratorio (Tabla 3)

La ALT sérica es un parámetro accesible y barato útil en el *screening* inicial de la EHGNA. La sensibilidad de este marcador, sin embargo, es baja debido a las cifras normales que presentan muchos de estos pacientes. Hay que destacar que los límites de corte de la mayoría de los laboratorios para este marcador parecen que estén demasiado altos para la adecuada detección de patología hepática crónica en el paciente pediátrico. En este sentido, el estudio SAFETY muestra que el percentil 95 para los niveles de ALT en pacientes sanos libres de enfermedad hepática fue de 25,8 U/L en niños y 22,1 U/L en niñas, y deberían tenerse en cuenta si se valora a un paciente pediátrico con sospecha de enfermedad hepática crónica. Si bien hay que señalar que el grado de elevación de la ALT no se correlaciona con la severidad o incluso pre-

Tabla 3. Parámetros de laboratorio en niños con sospecha de EHGNA

Parámetros de función hepática y síndrome metabólico
<ul style="list-style-type: none"> • Analítica básica: hemograma, AST, ALT, GGT, bilirrubina, estudio de coagulación, glucosa en ayunas, urea, iones, insulina • Perfil lipídico y apolipoproteínas • Hemoglobina glicosidada y test de intolerancia oral a la glucosa (según resultados) • Perfil tiroideo • Índice HOMA-IR y marcadores de resistencia a la insulina (si disponible)
Parámetros para estudio de patología hepática
<ul style="list-style-type: none"> • Lactato, piruvato, ácido úrico, hierro y ferritina • Cobre sérico, ceruloplasmina y excreción de cobre en orina de 24 horas • Test del sudor • IgA total y anticuerpos antitransglutaminasa IgA e IgG • α_1-antitripsina • IG total y autoanticuerpos: ANA, anti-LKM y antimúsculo liso
Parámetros de estudio metabólico
<ul style="list-style-type: none"> • Aminoácidos y ácidos orgánicos en plasma y orina • Ácidos grasos y acilcarnitinas en plasma • Metabolitos urinario corticoideos

sencia de EHGNA, los niveles altos de GGT sí son un factor de riesgo para la presencia de fibrosis avanzada en la EHGNA.

La hiperinsulinemia es un marcador sensible pero poco específico, pero puede que sí sea un predictor de progresión a fibrosis. La intolerancia oral a la glucosa también parece estar asociada a esta entidad. La hipertrigliceridemia se encuentra con frecuencia en sujetos obesos afectados de EHGNA, y parece que en estos pacientes las cifras de ALT son mayores. De la misma forma, un perfil lipídico de características aterogénicas (baja HDL con LDL elevada) se

correlaciona con la severidad del daño hepático. Los niveles altos de ácido úrico se detectan en la mayoría de los pacientes con síndrome metabólico, y parece que puede ser un marcador de un alto consumo de fructosa que se correlaciona a su vez con cambios fibróticos. Además, en niños parece que están relacionados con el consumo excesivo de fructosa en la dieta, que como sabemos está relacionado con la presencia de esta entidad.

Los títulos de IgA sérica están elevados en casi el 25% de los pacientes afectados de EHGNA, aunque todavía no se tiene claro su valor. También se pueden encontrar títulos altos de algunos autoanticuerpos, como el antimúsculo liso y los ANA, lo que obliga a un despistaje de hepatopatía autoinmune.

4.3. Técnicas de imagen

Las últimas recomendaciones americanas desestiman la ecografía como herramienta de *screening* o cuantificación de la EHGNA. Esta técnica detecta aumento de la ecogenicidad, del parénquima hepático comparándolo con el del riñón subyacente y del bazo. Existe una clasificación en grados que va del 0 al 3 según la intensidad de la ecogenicidad comparado además con los bordes de los vasos intrahepáticos. Cuando se compara con la biopsia hepática presenta una sensibilidad del 60 al 96% y especificidad del 84-100%; esto está relacionado con el porcentaje de esteatosis, de manera que cuando es mayor del 20-30% mejora el rendimiento de la prueba, siendo menor cuando es inferior a estas cifras. Los resultados son comparables en estudios de series de pacientes pediátricos. La principal limitación de esta técnica es que la valoración de los hallazgos es siempre subjetiva, sujeta a variabilidad interobservador, que

no permite diferenciar la EHGNA de otras entidades y que no es útil en la detección de fibrosis. Se debe valorar su uso para descartar otras causas de enfermedad hepática, como masas hepáticas, hipertensión portal, enfermedades relacionadas con el sistema biliar, etc. No obstante, sigue siendo frecuente su uso dada su accesibilidad e inocuidad.

La tomografía axial computarizada (TAC) es mucho más específica en la cuantificación de la esteatosis y en comparación con la biopsia hepática presenta sensibilidad y especificidad del 82 y del 100%, respectivamente. Su limitación clara es la exposición a radiaciones ionizantes, que hace que no se use de rutina en niños.

La resonancia magnética presenta en adultos sensibilidad y especificidad cuando se compara con la biopsia del 100 y del 90,4%, respectivamente. Presenta como ventajas frente a la ecografía el no estar sujeta a la variabilidad interobservador y que detecta infiltraciones grasas leves que la ecografía pasa por alto; podría ser más útil en la monitorización de niños al ser más objetiva y permitir incluso detectar la regresión de la infiltración grasa. Por otro lado, el desarrollo de la espectroscopia por resonancia magnética H1, que permite detectar el grado del contenido de triglicéridos en el parénquima hepático, hace que sea el método más preciso para detectar infiltraciones grasas por debajo del 10%. A pesar de las características de estas técnicas que la hacen un poco menos accesible, la mejora en los equipos y en la experiencia de uso está haciendo que se esté usando con más frecuencia en la evaluación de estos pacientes.

El fibroscan, o elastografía transicional, es un nuevo método que permite evaluar la rigidez hepática, y por tanto de la fibrosis, por medio

de la transmisión de una onda de ultrasonido. Es rápida, no invasiva e indolora, pero tiene el inconveniente de que precisa unos tamaños de sonda específicos según el diámetro torácico y los espacios intercostales y puede que en pacientes muy pequeños no pueda utilizarse. Es una técnica muy reciente, que no está disponible en todos los centros y que todavía hay cierta falta de parámetros de referencia para población pediátrica.

4.4. Biopsia hepática

Es la técnica de referencia, ya que permite la distinción entre EHGNA y la esteatohepatitis no alcohólica además de la exclusión de otras etiologías. Hay que valorarla en los casos en que hay posibilidad de varios diagnósticos y cuando existe riesgo de desarrollar esteatohepatitis y/o desarrollo de fibrosis. Pueden ser marcadores de riesgo cifras de ALT mayores de 80 UI/L, esplenomegalia o relación AST/ALT > 1. La presencia de panhipopituitarismo y diabetes mellitus tipo 2 se consideran factores de riesgo con mayor relación. La biopsia solo evalúa un pequeño porcentaje del parénquima, por lo que el error en la toma de muestra se presenta como la principal limitación de esta técnica, obviando, claro está, que se trata de una técnica invasiva con riesgos de efectos secundarios graves y comorbilidades nada desdeñables. Todo esto hace que esta técnica no esté dentro de las pruebas de *screening*, siendo el momento de su indicación un tema en debate y no exista en el momento actual consenso o evidencias para establecer guías de práctica clínica, por tanto su indicación se basa en opiniones de expertos, aceptándose en el momento actual los criterios establecidos por Roberts en 2007 en su publicación del *Journal Hepatology*. Estos incluyen la edad menor de 10 años, historia familiar de

EHGNA severa, presencia de hepatoesplenomegalia en la exploración física y alteración de los valores de laboratorio: hipertransaminasemia, hiperinsulinismo severo, presencia de autoanticuerpos y sospecha de otras enfermedades metabólicas como la enfermedad de Wilson.

4.5. Marcadores pronósticos no invasivos de la severidad y la presencia de fibrosis en la EHGNA

Fundamentalmente se trata de marcadores séricos de inflamación hepática, de estrés oxidativo y de fibrosis hepática. Dentro de los marcadores inflamatorios, los niveles séricos bajos de adiponectina, los niveles séricos altos de leptina que, junto con la elevación del TNF-alfa, se correlaciona con la presencia de esteatohepatitis no alcohólica. Otros parámetros marcadores de inflamación que pueden estar presentes en estos pacientes son la proteína C reactiva (PCR), a pesar de su falta de especificidad, y la ferritina, que actúa como proteína inflamatoria más allá de su papel en el metabolismo férrico.

La presencia de peroxidación de los lípidos hepáticos puede detectarse mediante la valoración de parámetros como el malondialdehído hepático o los niveles de 4-hidroxinonal. También se ha comprobado que los niveles elevados de citoqueratina 18 se relacionan no solo con la presencia de EHGNA en pacientes obesos y no obesos, sino que además pueden ser útiles para detectar la esteatohepatitis no alcohólica y el mayor grado de fibrosis.

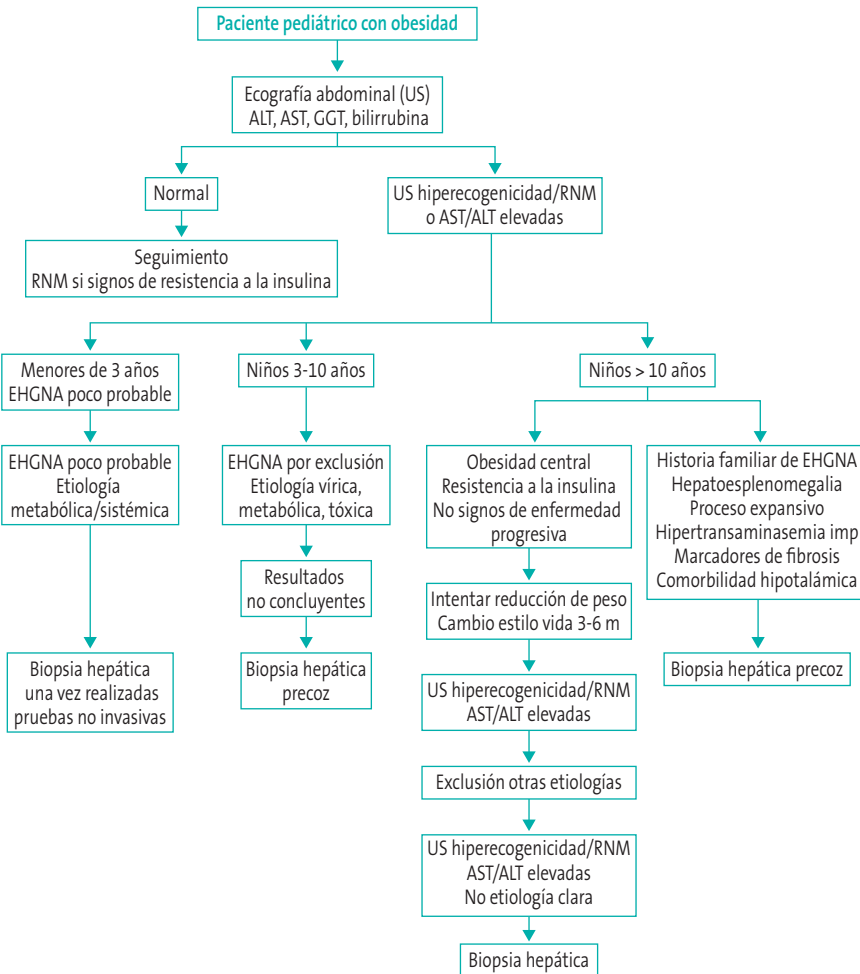
De especial importancia son los parámetros serológicos relacionados con la presencia de fibrosis hepática dentro de la evaluación y el seguimiento de los pacientes afectados de EHGNA. El FibroTest es la herramienta más amplia-

mente validada en adultos como marcador de fibrosis, e incluye: bilirrubina sérica, GGT, α_2 -macroglobulina, apolipoproteína A1, haptoglobina, corregidos para la edad y el sexo. En el campo pediátrico existe un índice (índice de fibrosis en la EHGNA pediátrica de su traducción del inglés) que se calcula en base a la edad, la circunferencia de la cintura y niveles de triglicéridos, pero necesita ser validado de forma más amplia. Por último, el panel europeo de fibrosis hepática (EFP de sus siglas en inglés), que incluye las cifras de ácido hialurónico (AH), propeptidos terminales del colágeno III e inhibidores tisulares de la metaloproteasa I, se ha propuesto como el método de *screening* de fibrosis progresiva con una buena capacidad predictiva. Hay ya algunos estudios que muestran su utilidad en niños afectados de EHGNA, sobre todo cuando se combina con el índice de fibrosis en la EHGNA pediátrica, mejorando los resultados de sensibilidad y especificidad.

4.6. Diagnóstico diferencial

La presencia de unas cifras altas de transaminasas en un paciente obeso no es diagnóstica de EHGNA. Hay que tener en cuenta que, en el paciente pediátrico, sobre todo, existen otras patologías hepáticas o situaciones clínicas que pueden asociarse a infiltración grasa del hígado y que tienen un tratamiento específico; es por tanto importante descartarlas en el proceso diagnóstico de la EHGNA con o sin esteatohepatitis no alcohólica (Tabla 2). Entre las más importantes y frecuentes encontramos la hepatopatía asociada a enfermedad celíaca, la enfermedad de Wilson y la hepatitis autoinmune. La presencia de hepatomegalia con o sin esplenomegalia son sugestivas de enfermedad hepática avanzada. El diagnóstico diferencial debería basarse en primer lugar en las caracte-

Figura 1.



RNM: resonancia nuclear magnética; EHGNA: enfermedad hepática grasa no alcohólica.

terísticas clínicas, luego las pruebas no invasivas y finalmente la biopsia hepática según la situación del proceso diagnóstico.

Es importante tener presente la edad de presentación en este diagnóstico diferencial, ya que en lactantes y niños menores de tres años la EHGNA es extremadamente rara, mientras otras

causas genéticas, metabólicas o sistémicas son más probables y deben considerarse en primer lugar. En niños mayores de 10 años que presenten además manifestaciones de síndrome metabólico, la EHGNA es mucho más probable; aun así, en estos pacientes la enfermedad de Wilson, la hepatopatía autoinmune y el déficit de α_1 -antitripsina deben descartarse siempre (Fig. 1).

5. TRATAMIENTO

El tratamiento es la pérdida de peso, con modificación de la composición corporal mediante el ejercicio y los cambios dietéticos. A estas dos líneas de actuación se han añadido recientemente complementos nutricionales y/o fármacos que han demostrado cierta capacidad para mejorar los resultados obtenidos, fundamentalmente con efecto antioxidante.

5.1. Ejercicio físico

La pérdida de peso aumenta la sensibilidad hepática a la insulina, disminuye la generación de especies reactivas de oxígeno y la inflamación del tejido adiposo. Además, potencia la sensibilidad extrahepática de la insulina a través de la utilización periférica de glucosa. Una reducción del 3-5% del peso corporal disminuye la esteatosis hepática, siendo necesaria una pérdida ponderal igual o mayor al 10% para reducir la inflamación y evitar la progresión a esteatohepatitis.

Por otro lado, el ejercicio físico ha demostrado evitar la progresión de la EHGNA, de manera independiente a la pérdida de peso, mediante la reducción del aporte de ácidos grasos al hígado, la disminución del estrés oxidativo y de la inflamación, el aumento de la sensibilidad a la insulina y la disminución de la grasa abdominal. Por tanto, es importante evitar en estos pacientes el sedentarismo y programar una actividad física progresiva y en la que deben estar implicados padres, cuidadores y profesores para que el incremento en la actividad física sea duradero y eficaz.

5.2. Dieta

La segunda medida es la modificación de la dieta y el ajuste de calorías consumidas. En la modifi-

cación de la dieta el aspecto más importante es la reducción del contenido de grasa de la dieta y el aumento del aporte proteico. Así, la *American Association for the Study of Liver Diseases* adopta las medidas dietéticas recomendadas por la *American Heart Association*, que consisten en el aporte diario de grasas inferior al 35% del total de las calorías consumidas, limitando el consumo de grasas saturadas a menos del 7% del total de calorías. Estas recomendaciones pueden ponerse en marcha al aumentar el consumo de lácteos bajos en grasa, disminuir el consumo de carnes con grasa visible y piel y embutidos grasos, así como grasas trans. Además, es importante la reducción del contenido de fructosa de la dieta, pues se ha comprobado un mayor consumo de fructosa en estos pacientes, lo que se ha relacionado con el desarrollo de obesidad, dislipemia, resistencia a la insulina, inflamación y fibrosis hepáticas, favoreciendo la instauración y progresión de la EHGNA. El aumento del aporte proteico combinado con el ejercicio físico ha demostrado que mejoran la pérdida de peso. En relación a la reducción de las calorías consumidas, es importante adaptarla a las necesidades nutricionales en función de edad, sexo, actividad física y peso ideal. No son efectivas dietas muy restrictivas o desequilibradas que causan rechazo en los pacientes y dificultan su seguimiento.

5.3. Complementos nutricionales

El ácido docosaexaenoico (DHA) y el ácido eicosapentaenoico (EPA) son ácidos grasos poliinsaturados (PUFA) esenciales presentes en el pescado azul y algunos vegetales. El DHA ha mostrado ejercer un efecto antiinflamatorio al actuar sobre el GPR120, receptor expresado en algunas células hepáticas, que es la vía de actuación del factor de necrosis tumoral alfa (TNF-alfa) y otras citocinas proinflamatorias. El

suplemento en ácidos grasos omega-3 ha demostrado mejorar la evolución de la EHGNA en adultos, sin que se haya aún establecido con claridad la dosis óptima.

Un ensayo clínico realizado en 60 niños con EHGNA analizó los efectos de suplementos de DHA (250 y 500 mg/día) frente a placebo, basándose en valores analíticos y ecografía durante 24 meses. Observaron una mejoría significativa en los pacientes tratados con DHA, independientemente de la dosis administrada. Recientemente, otro ensayo clínico en 76 niños con EHGNA suplementados con DHA y EPA demostró un descenso en los niveles de AST y GGT y un incremento de adiponectina en el grupo tratado, frente a los que recibieron placebo. La adiponectina es una proteína derivada de los adipocitos con capacidad para aumentar la sensibilidad a la insulina y con efectos antiinflamatorios. No se han comunicado efectos adversos a las dosis administradas.

Los probióticos han demostrado disminuir la inflamación intestinal, además de inhibir la adhesión bacteriana a la mucosa y reforzar la barrera epitelial, reduciendo de este modo la translocación de la flora intestinal. Modulan la expresión de receptores nucleares, disminuyendo la resistencia a la insulina y previniendo el desarrollo de esteatohepatitis no alcohólica. Los prebióticos como la lactulosa estimulan el crecimiento y la actividad metabólica de la flora intestinal. Además, han demostrado en animales disminuir la inflamación intestinal y hepática, mejorando el control glucémico y disminuyendo el acúmulo de triglicéridos y colesterol en el hígado.

Recientemente, un ensayo clínico estudió los efectos de una mezcla de ocho especies de

probióticos frente a placebo en niños obesos diagnosticados mediante biopsia hepática de EHGNA con esteatosis moderada o severa. En el grupo que recibió probióticos la esteatosis moderada descendió del 55% inicial al 9% al final del estudio. Además, ninguno presentó esteatosis severa al finalizar el seguimiento, frente al 44% que la presentaba al inicio del estudio. Estos hallazgos no se observaron en el grupo placebo.

5.4. Antioxidantes

La vitamina E mejora la esteatosis e inflamación hepáticas en adultos no diabéticos con EHGNA. De esta forma constituye la primera línea de tratamiento farmacológico en adultos con esteatohepatitis sin diabetes ni cirrosis asociada.

El ensayo clínico TONIC (2011) comparó los efectos de la vitamina E frente a metformina y placebo durante cinco años en niños con EHGNA sin diabetes ni cirrosis asociada. Entre los pacientes tratados con vitamina E se observó un aumento significativo en la resolución de la esteatohepatitis no alcohólica de los pacientes con afectación más grave, además de reducción de la balonización hepatocelular y del índice de actividad de la EHGNA, sin objetivarse mejoría en cuanto a la esteatosis, la inflamación ni la fibrosis hepáticas. No se han constatado efectos adversos hasta la fecha en niños. Se han establecido dosis alrededor de las 800 UI/día, aunque hay que valorar posibles efectos adversos a largo plazo.

Otro antioxidante que está siendo estudiado en el tratamiento de la EHGNA es el bitartrato de cisteamina, que actúa disminuyendo la formación de especies reactivas de oxígeno, aumentando la producción de glutatión y regulando la

producción de adiponectina. La investigación en población pediátrica parece revelar una disminución en los niveles de ALT y AST y un aumento de la adiponectina en los niños con EHGA tratados.

5.5. Sensibilizadores de la insulina

La metformina es el único fármaco de este grupo estudiado en niños. Sus efectos sobre la EHGA en adultos parecen derivar fundamentalmente de la pérdida ponderal que producen, sin que exista evidencia suficiente para recomendarla en este grupo de tratamiento por su escasa repercusión en los parámetros histológicos y analíticos. No se considera una opción viable en el tratamiento de la EHGA en niños, ya que no ha demostrado cambios histológicos significativos en la población pediátrica y suele producir efectos adversos como náuseas, vómitos y diarrea.

Las tiazolidionas han demostrado mejorar tanto los niveles de transaminasas como la histología hepática en adultos. Sin embargo, no han sido aún estudiadas en niños debido a sus efectos adversos, que pueden incluir cardiotoxicidad, retención de líquidos y osteoporosis.

5.6. Cirugía bariátrica

La cirugía bariátrica se postula como alternativa en adolescentes con obesidad severa complicada en los que las medidas de tratamiento convencionales no hayan sido eficaces. Ha demostrado en pacientes adultos obesos, junto con la pérdida de peso, reducir la resistencia a la insulina y mejorar la dislipemia. Además, provoca un aumento en los niveles de adiponectina y un descenso de IL-18, PCR y TNF-alfa, lo que disminuiría la inflamación hepática. Se ha observado que produce una mejoría de la

histología hepática en adultos, aunque no se dispone de estudios en la población pediátrica.

En 2009 el *International Pediatric Endosurgery Group* publicó una guía con las indicaciones de cirugía bariátrica en adolescentes. Sin embargo, no se dispone de guías terapéuticas consensuadas y no se ha establecido claramente si la EHGA o la esteatohepatitis no alcohólica deben ser un criterio mayor o menor para indicar la intervención. No obstante, se recomienda considerar la cirugía bariátrica en adolescentes con obesidad severa con esteatohepatitis no alcohólica y fibrosis significativa cuando han fallado otros tratamientos.

BIBLIOGRAFÍA

- Anderson EL, Howe LD, Jones HE, Higgins JP, Lawlor DA, Fraser A. The prevalence of non-alcoholic fatty liver disease in children and adolescents: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2015; 10(10): e0140908.
- Buss C, Valle-Tovo C, Miozzo S, Alves de Mattos A. Probiotics and synbiotics may improve liver aminotransferases levels in non-alcoholic fatty liver disease. *Ann Hepatol*. 2014; 13(5): 482-8.
- Fang YL, Chen H, Wang CL, Liang L. Pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease in children and adolescence: From “two hit theory” to “multiple hit model”. *World J Gastroenterol*. 2018; 24(27): 2974-83.
- Janczyk W, Lebensztejn D, Wierzbicka-Rucin´ska A, Mazur A, Neuhoff-Murawska J, Matusik P, et al. Omega-3 fatty acids therapy in children with non-alcoholic fatty liver disease: a randomized controlled trial. *J Pediatr*. 2015; 166(6): 1358-63.e1-3.
- Jeznach-Steinhagen A, Ostrowska J, Czerwonogrodzka-Senczyna A, Boniecka I, Shahnazaryan U,

- Kuryłowicz A. Dietary and pharmacological treatment of nonalcoholic fatty liver disease. *Medicina*. 2019; 55: 166.
- Lavine J, Schwimmer J, Van Natta M, Molleston J, Murray K, Rosenthal P, et al. Effect of vitamin e or metformin for treatment of nonalcoholic fatty liver disease in children and adolescents: The TONIC Randomized Controlled Trial. *JAMA*. 2011; 305(16): 1659-68.
 - Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Charlton M, Cusi K, Rinella M, et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice Guidance From the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2018; 67(1): 328-57.
 - Nobili V, Vajro P, Dezsofi A, Fischler B, Hadzic N, Jahnel J, et al. Indications and limitations of bariatric intervention in severely obese children and adolescents with and without nonalcoholic steatohepatitis: ESPGHAN Hepatology Committee Position Statement. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2015; 60(4): 550-61.
 - Vajro P, Lenta S, Socha P, Dahawan A, McKierman P, Baumann U, et al. Diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease in children and adolescents: position paper of the ESPGHAN Hepatology Committee. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012; 54(5): 700-13.
 - Vos MB, Abrams SH, Barlow SE, Caprio S, Daniels SR, Kohli R, et al. NASPGHAN Clinical Practice Guideline for the diagnosis and treatment of non-alcoholic fatty liver disease in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2017; 64(2): 319-34.