

Intramed

Enfermedad de hígado graso no alcohólico

Paralelo a la obesidad, la enfermedad por hígado graso no alcohólico y su progresión a esteatohepatitis se ha convertido en la enfermedad hepática más frecuente en niños y adolescentes

Resumen

Paralelo a la obesidad, la enfermedad por hígado graso no alcohólico (EHGNA) y su progresión a esteatohepatitis (EHNA), se ha convertido en la enfermedad hepática más frecuente en niños y adolescentes. La cirrosis puede ser el evento final en la evolución de esta enfermedad por lo que es importante establecer el diagnóstico en niños con sobrepeso y obesidad.

Objetivos. *Reunir en un solo escrito los avances en diagnóstico, estrategias para su orientación clínica y manejo de los niños afectados, y a partir de esta revisión, impulsar proyectos de investigación colaborativos en Latinoamérica.*

Métodos. *La SLAGHNP/LAPSGHAN, con la responsabilidad de un editor/coordinador, quien escogió contenido y junto con los autores la bibliografía con la mejor evidencia, convocó a los asociados a desarrollar esta revisión y se procedió a editar y unificar los contenidos propuestos.*

Resultados. *Se establece claramente la gravedad de la EHGNA/EHNA, como una nueva enfermedad del hígado en niños, así como la poca información que tenemos de ésta en Latinoamérica, al contrario de EE.UU., donde se ha establecido que es la hepatopatía más prevalente en niños. Se reafirma la utilidad de la química sanguínea e imágenes, y aunque se desconoce cuándo está indicada, se establece que la biopsia de hígado es el patrón de oro.*

Conclusiones. *Es importante, oportuno y pertinente tomar la iniciativa del estudio y seguimiento en Latinoamérica de una patología que por su progresión tan rápida planteará en un futuro a mediano plazo un problema de salud pública para toda el área. Debe iniciarse a la brevedad un registro latinoamericano, con los aportes de cada país, liderado por la SLAGHNP/LAPSGHAN, para establecer la epidemiología, determinar su sospecha desde la clínica y seleccionar los exámenes complementarios adecuados y posibles para el diagnóstico de certeza.*

Palabras claves. *Niños, adolescentes, hígado graso no alcohólico, esteatohepatitis no alcohólica, síndrome metabólico.*

Objetivo y metodología

Este trabajo de revisión obedece al interés de la Junta Directiva de la Sociedad Latinoamericana de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (SLAGHNP/ LAPSGHAN) de impulsar no solo el trabajo interdisciplinario, sino de colaborar con la actualización de sus asociados, con un trabajo en el que intervinieron gastroenterólogos pediatras, nutrólogos, nutricionistas y hepatólogos que trabajaron poniendo su conocimiento, interés, tiempo y dedicación para que esta revisión y puesta al día del conocimiento de una de las más frecuentes y graves complicaciones de la obesidad, cumpla el objetivo de velar por la salud de nuestros niños en Latinoamérica, al ampliar el conocimiento de los médicos y nutricionistas que están dedicados a su cuidado.

La sociedad convocó a sus asociados a conformar el grupo de trabajo para desarrollar esta revisión y con la responsabilidad de un editor/coordinador, se escogió contenido y, en conjunto con los autores, se seleccionó la bibliografía con la mejor evidencia. Una vez seleccionada, se procedió a distribuir los temas de un contenido previamente elegido, para luego editarlos y unificarlos.

Por último, con estas palabras preliminares, quiero expresar mi reconocimiento a la junta directiva, en especial a su presidente, el Dr Eduardo Hebel, por su fructífera tarea de intercomunicar con esta iniciativa a todo el continente y España. De igual manera a todos y cada uno de los colaboradores, que con su empeño, compromiso y la más alta calidad académica, hicieron posible el feliz término de esta revisión y puesta al día.

Introducción

La enfermedad por hígado graso no alcohólico (EHGNA) es un espectro que abarca desde la esteatosis simple, incluye la esteatohepatitis no alcohólica (EHNA), y llega a la cirrosis y sus posibles complicaciones. Es una entidad cada vez más frecuente, si bien la prevalencia y la incidencia son desconocidas tanto en niños como en adultos en Latinoamérica. Esta realidad debe ser considerada para acordar protocolos tendientes a unificar criterios diagnósticos y terapéuticos. En estas circunstancias, es oportuno y urgente que nuestros países realicen el esfuerzo de actualizar conocimientos que permitan el desarrollo de la investigación.

La epidemia de obesidad que azota al mundo ha puesto al descubierto otro tipo de enfermedades y comorbilidades. De éstas, la más grave es el depósito de grasa en el hígado, que va de la esteatosis o enfermedad de hígado graso no alcohólico (EHGNA), o NAFLD de la sigla en inglés, a la hepatitis grasa llamada esteatohepatitis no alcohólica (EHNA), o NASH de su sigla en inglés, hasta la cirrosis.¹

La esteatosis o EHGNA es actualmente considerada como la hepatopatía crónica más frecuente en EE.UU., tanto en niños como en adultos, con una prevalencia e incidencia que van en aumento. El diagnóstico temprano, así como la implementación de estrategias de prevención y tratamiento, son

actualmente importantes desafíos pediátricos con el objetivo de llegar con precisión al diagnóstico, combinando los antecedentes familiares, las pruebas del laboratorio y estudios de imágenes.²

El estudio histológico en conjunción con el resto de los parámetros clínicos y bioquímicos establece el diagnóstico. La biopsia hepática es la única que puede distinguir la presencia de esteatosis, determinar la actividad inflamatoria, estadificar la fibrosis y efectuar diagnóstico diferencial con otras entidades. Sin embargo, al ser un procedimiento invasivo y con cierto riesgo, su utilización no puede plantearse como estudio de tamizaje ni de seguimiento, planteando un nuevo desafío.³

La enfermedad aún no está bien documentada en nuestra región, su reconocimiento está basado en general por pequeños estudios, basándose en la clínica y biopsias hepáticas, pero dada la diversidad y los escasos reportes, sus conclusiones son incompletas.

La biopsia hepática es necesaria pero tiene sus limitaciones y riesgos, y el tiempo de su indicación no está lo suficientemente aclarado. Progresivamente se han desarrollado e incorporado nuevos estudios para investigar el grado de esteatosis, inflamación y fibrosis, pero paralelamente la elaboración de una norma o guía será un paso esencial para obtener resultados útiles y llegar a un objetivo común.

Antecedentes

Es considerada por algunos autores como la presentación hepática del síndrome metabólico

Definición

La EHGNA es considerada por algunos autores como la presentación hepática del síndrome metabólico (SM).^{4, 5} Si bien es más frecuente en escolares y adolescentes, se han reportado casos en pacientes hasta de 3 años debido al importante aumento de sobrepeso y obesidad, siendo esta condición y la insulinorresistencia el mayor riesgo para desarrollarla.

El término esteatohepatitis no alcohólica fue usado por primera vez en 1980,⁶ al describirse un patrón que recordaba la hepatitis alcohólica en adultos en ausencia de ingesta de alcohol. Tres años después se reportó por primera vez en niños.⁷ La EHGNA se define en la biopsia hepática como la infiltración grasa de más del 5% de los hepatocitos, no explicada por otras etiologías como: hepatitis B, C, o hepatitis autoinmune, medicamentos, enfermedades metabólicas, fibrosis quística, ingesta de alcohol y enfermedades genético-metabólicas.⁴⁻⁶

Como ya se mencionó, la histología es por el momento el estudio que más se aproxima a la definición de EHGNA y EHNA.

Historia y evolución

La primera referencia de la EHGNA la realizó el patólogo de la Clínica Mayo J Ludwig en 1980, que describió a 20 pacientes adultos con una condición clínico-patológica en la que los hallazgos histológicos correspondían a una hepatitis alcohólica, pero sin el consumo de alcohol y de causa desconocida.⁶ Estaban afectados de esteatohepatitis con disfunción hepática, depósito de grasa, hepatitis lobular, necrosis focal, cambios inflamatorios, cuerpos de Mallory, diversos grados de fibrosis y en 3 pacientes cirrosis. Los autores ya vislumbraban su asociación con obesidad y diabetes.

En la infancia la primera referencia se remonta a 1983 por JR Moran, que describe 3 niños obesos con elevación de las aminotransferasas, dolor abdominal inespecífico y biopsia hepática con criterios de EHNA.⁷

Historia natural de la enfermedad

En general, se considera que los pacientes con esteatosis simple presentan un relativo curso clínico benigno sin progresión histológica, que puede incluso revertir,⁸ especialmente con la pérdida de peso, o progresar a EHNA y fibrosis como se ha reportado en algunos estudios.⁹ La presencia de EHNA se convierte en un factor de riesgo para el desarrollo de fibrosis y cirrosis, con cifras que oscilan entre el 8% al 59% en diferentes series publicadas, así como hepatocarcinoma,⁸⁻¹⁶ mientras la fibrosis avanzada se asocia con un incremento de la mortalidad, independientemente de los factores de riesgo conocidos.¹⁷⁻¹⁹

Por otra parte, existen factores étnico-genéticos y ambientales que parecen influir en la evolución; los pacientes afroamericanos tienen menor prevalencia de EHGNA y la fibrosis es menos severa que en los pacientes caucásicos e hispanicos,²⁰ a pesar de un grado similar de obesidad, esteatosis hepática e insulinoresistencia. La evolución a hepatocarcinoma en niños no tiene antecedentes y solo se ha reportado un caso asociado, sin que pueda afirmarse que hizo parte de la esteatosis o corresponda a comorbilidad.²¹

La prevención de la EHGNA se basará preferentemente en el control de los factores de riesgo modificables como el sobrepeso y los hábitos de vida no saludables, la prevención del bajo peso al nacimiento y la promoción de la lactancia materna.²²

Epidemiología

Los principales factores de riesgo para esteatosis hepática son el sobrepeso y la obesidad.²³ El estudio de Pajuelo en Perú presenta una prevalencia de sobrepeso y obesidad en niños menores de 5 años de 6,9%, siendo mayor en las áreas metropolitanas, y en Argentina del 20% de sobrepeso y del 5,4% de obesidad en adolescentes.²⁴ En Colombia la prevalencia de exceso de peso (sobrepeso y obesidad) en niños y niñas de 5 a 17 años es del 17,5%.²⁵

La prevalencia de la EHGNA en adultos se ha calculado entre el 20-30% de la población general en los países del occidente asiático y EE.UU.,^{26, 27} pero la prevalencia global en niños es desconocida. El mayor acercamiento se hizo en un estudio en San Diego entre 1993 y 2003 sobre 742 autopsias en el que encontraron grasa en el hígado en el 13% de las biopsias, definida como mayor del 5%. La prevalencia de hígado graso entre los 2 y 19 años fue del 9,6%, pero subió al 38% en los niños que tuvieron obesidad.²⁸

Los grupos de riesgo para EHGNA en adultos han sido definidos por un aumento del índice de masa corporal (IMC), el síndrome metabólico y la resistencia a la insulina. En pediatría el principal factor de riesgo lo constituye la obesidad.²⁹⁻³² En 41 adolescentes, quienes tenían un promedio de 59 de IMC, 83% tenían EHGNA y el 20% cumplía criterios histológicos para EHNA.²⁹ En Latinoamérica las cifras son más bajas posiblemente por diferentes condiciones. En Cuba en un estudio en 44 niños obesos entre los 4-16 años, el 48% tenían hígado graso,³³ y en Venezuela los estudios muestran una prevalencia promedio de 65% entre niños con sobrepeso y obesidad.³⁴

Los diferentes grupos étnicos también han mostrado prevalencias variables de hígado graso. Los niños hispanos tienen mayor prevalencia de EHGNA que los niños afroamericanos a pesar de que las tasas de obesidad en las dos poblaciones son similares.^{31, 32}

Patogénesis

Tanto la EHGNA como la EHNA son procesos generalmente asintomáticos, por lo tanto, todo paciente con un $IMC \geq 2DE$ o $\geq 25 \text{ kg/m}^2$ debe ser investigado. La gama de este proceso va de solamente acumulación de grasa en el hígado o esteatosis hepática a la presencia de diferentes grados de inflamación con o sin fibrosis, esteatohepatitis. Una vez que la fibrogénesis se presenta, existe el riesgo de progresión a cirrosis.

La patogénesis de la EHNA no es del todo conocida. Probablemente, la teoría más aceptada es la de los “dos golpes”. Todo comienza con la acumulación de grasa en el hígado (primer golpe), lo que conduce a un estrés oxidativo (segundo golpe) que produce inflamación en el hígado.³⁵ La acumulación de grasa se produce por la resistencia a la insulina que lleva a la acumulación de triglicéridos en el hígado. Su acumulación en el hepatocito ocasiona cambios a nivel de la mitocondria, que lleva a falla funcional y producción de radicales libres, que a su vez producen estrés oxidativo, lo cual lleva a la inducción de una respuesta inflamatoria con el riesgo de fibrogénesis.

Una vez establecida la **esteatosis**, existe el riesgo potencial de desarrollar inflamación o hepatitis, que no evoluciona a fibrosis en todos los casos.³ Los ácidos grasos libres pueden inducir algunas lipogénasas microsomales de los citocromos p-450 que llevan a la producción de radicales libres que son hepatotóxicos y conducen a la inducción de inflamación.³⁵

El patrón inflamatorio de la EHNA en niños es diferente al de los adultos.³⁶ El proceso inflamatorio y de fibrosis inicial en los adultos ocurre en la zona 3 o perisinusoidal, y en los niños, aunque se produce también en la zona 3, es más intenso y más frecuente en la zona 1 o periportal. En forma especulativa esta diferencia estaría explicada por un posible factor hormonal en el momento en que la acumulación de grasa tiene lugar en relación a la pubertad.³⁷

El riesgo de desarrollar esteatohepatitis también parece estar influido por el proceso de inflamación sistémica que ocurre en los niños obesos, por la elevación de la leptina y disminución de los niveles de adiponectina.³⁸

Subsecuentemente, el proceso inflamatorio crónico conlleva al desarrollo de fibrosis; la inflamación crónica estimula la activación de las células estrelladas y progenitoras hepáticas, activación que conduce a una reacción a nivel del ducto biliar con la posterior instalación de fibrosis periportal³⁹ y su progresión a cirrosis.³

En resumen, la obesidad puede llevar a acumulación de grasa en el hígado en relación a la resistencia a la insulina y otros fenómenos asociados a ella. La acumulación de grasa en los hepatocitos puede causar daño a nivel mitocondrial, lo cual lleva al aumento de los radicales libres en un ambiente con desbalance antioxidante. Estos radicales libres inducen un proceso inflamatorio en el hígado o esteatohepatitis. Finalmente, la inflamación crónica induce fibrogénesis y la potencial progresión a la cirrosis.

Factores de riesgo

Obesidad. La obesidad ejerce un impacto negativo sobre la EHGNA en todos los aspectos y estadios de la enfermedad. La mejor evidencia de esta relación es el efecto benéfico que se logra en su manejo, cuando se pierde peso y se mejora el estilo de vida.^{35, 40}

Resistencia a la insulina. Es considerada como un componente fundamental en el desarrollo del síndrome metabólico, que eventualmente puede terminar en diabetes mellitus tipo 2 (DMT2). Tanto la EHGNA como la EHNA están muy ligadas a la resistencia a la insulina, y la relación entre SM y EHGNA⁴¹ está plenamente reconocida, puesto que facilita la acumulación de grasa tanto en tejido adiposo abdominal subcutáneo y tejido adiposo abdominal visceral, como en el hígado.

Género. Más común en niños que en niñas (relación 2.1),⁴² explicado aparentemente por el efecto protector hepático de los estrógenos, que además facilitan la función de la insulina.^{43, 44} Así como los estrógenos protegen, los andrógenos ejercen un potencial rol negativo al agravar la EHNA.⁴⁵

Origen étnico. El riesgo relacionado con el origen étnico se ha investigado en grandes poblaciones multiétnicas. Se considera que la prevalencia de hígado graso no alcohólico es más alta en la población de origen hispano (45%) y es más baja entre los afroamericanos (24%). Los caucásicos muestran una prevalencia intermedia (33%).²⁸ Las diferencias étnicas podrían relacionarse

con los diferentes grados de resistencia a la insulina, así como de adiposidad central visceral y el índice de masa corporal equivalente, pero también pueden ser el resultado de la genética, así como los factores socioeconómicos, incluyendo el tipo de dieta, el ejercicio y el hábitat.^{20, 46}

Alimentación. En pacientes obesos con EHGNA, la grasa se acumula en el hígado anormalmente en forma de triglicéridos, que se derivan de la lipólisis del tejido adiposo en un 60%, de la lipogénesis de novo en el 26%, y un 15% de la dieta en forma de quilomicrones.⁴⁷ En este depósito anormal, el desequilibrio dietético entre los ácidos grasos omega-6 y omega-3 parece ser un factor determinante. La fructosa que se consume cada vez más como aditivo en bebidas comerciales puede alterar el metabolismo de los lípidos. Existe evidencia que prueba que el consumo elevado de fructosa desencadena un incremento de la lipogénesis de novo, dislipidemia, resistencia a la insulina y obesidad con depósito de grasa central;^{48, 49} este estímulo a la lipogénesis de novo, contribuye en el depósito de grasa en la patogénesis de la EHGNA.

Otros factores. En general se reconoce que tanto los factores genéticos como ambientales contribuyen en la patogénesis de la EHGNA. Recientemente hay alguna evidencia según la cual en la etiopatogenia de la EHNA también participan los cambios en la microbiota intestinal y los antioxidantes. La absorción y también la malabsorción de la fructosa pueden alterar la microbiota con las repercusiones correspondientes a nivel hepático.⁵⁰

Clínica

Cuándo y cómo sospechar EHGNA/EHNA

La identificación oportuna de los niños con sobrepeso y obesidad es necesaria para evitar el desarrollo de SM y sus complicaciones. La única forma de orientar el diagnóstico de SM es tener en cuenta los criterios que lo definen: obesidad central o abdominal visceral, hipertrigliceridemia, hipertensión arterial (HTA), niveles bajos de colesterol HDL, hiperglicemia e insulinoresistencia.⁵¹⁻⁵⁵

Para algunos autores la EHGNA forma parte del SM, como definición, y para otros, éste es un factor de riesgo para desarrollarla. En cualquiera de las dos situaciones, todas las estrategias encaminadas a impedir la aparición de SM son igualmente válidas para disminuir el riesgo de EHGNA.

Se han documentado predictores en el examen físico tan sencillos como la **acantosis nigricans**, marcador bien conocido de resistencia insulínica que pudiera ser signo orientador de EHGNA en más del 90% de los casos.^{56, 57}

Los **biomarcadores** circulantes, entre los que se destaca la adiponectina, catapepsina-D y citokeratina-18, han mostrado su utilidad para diferenciar entre inflamación simple del hígado y esteatosis.^{58, 59}

De acuerdo con la EPSGAHN, a todos los niños obesos mayores de 3 años se les debe realizar ultrasonido abdominal y función hepática como herramienta válida para identificar infiltración grasa del hígado.¹ Asimismo el ultrasonido ha mostrado ser, en pacientes obesos, una buena herramienta para reconocer a quiénes se debe realizar biopsia hepática y confirmar el diagnóstico.⁶⁰ Igualmente, la circunferencia de la cadera, masa grasa y grasa visceral, tienen una significativa correlación para detectar EHGNA.⁶⁰

Acercamiento al diagnóstico

Diagnóstico clínico

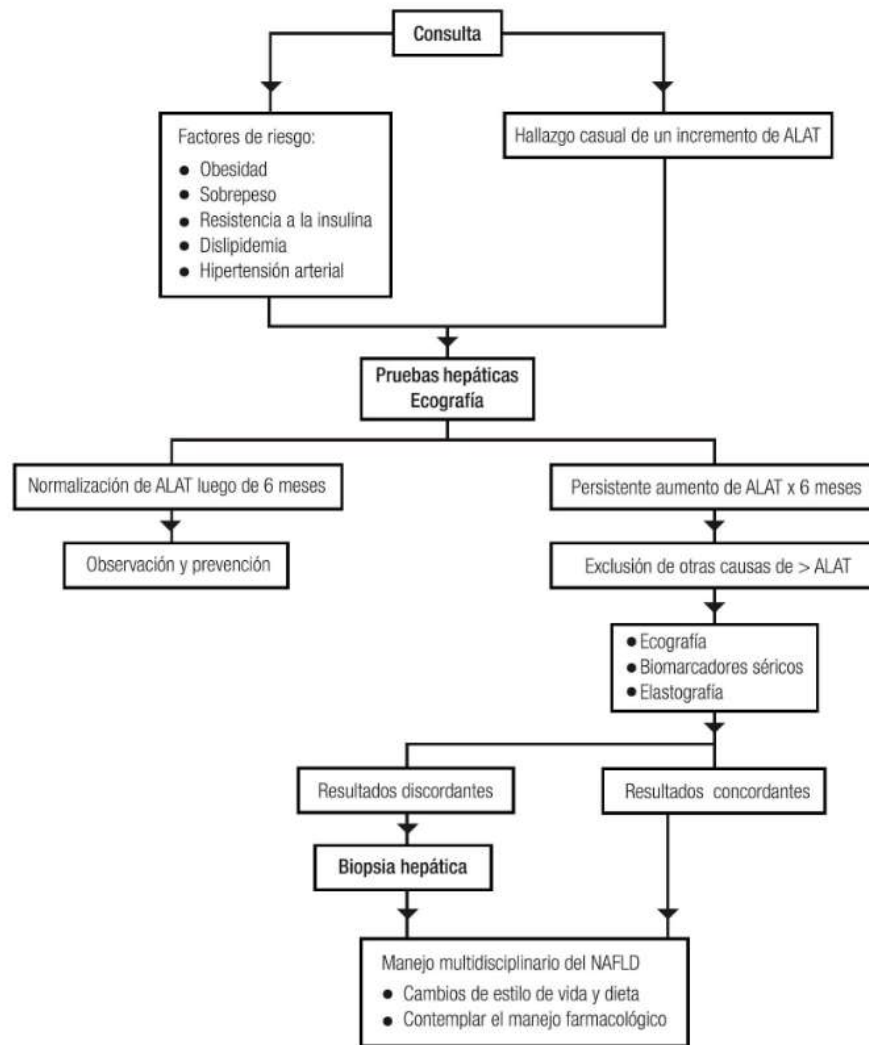
El hallazgo de una función hepática normal con aminotransferasas normales, no excluye el diagnóstico

Los numerosos factores que predisponen a la EHGNA dificultan los esfuerzos para diseñar una adecuada orientación para su diagnóstico. La aplicación del algoritmo propuesto en la Figura 1 tiene el objetivo de efectuar un manejo más adecuado.⁶¹

El hallazgo casual o no de un incremento de los niveles séricos de alaninoaminotransferasa (ALAT) y/o la presencia de uno de los factores de riesgo (obesidad, sobrepeso, dislipidemia, resistencia a la insulina e hipertensión arterial), debe sugerir la presencia de EHGNA; por lo tanto, se deben solicitar pruebas de función hepática para determinar la presencia de hepatitis: si los niveles de ALAT se normalizan en un período de 6 meses, los niños deben mantenerse bajo observación y realizar tratamiento preventivo (alimentación adecuada y ejercicio); si en cambio, la elevación de ALAT persiste por 6 o más meses, se deben excluir otras causas (hepatitis, ingesta de alcohol, factores genéticos, entre otros) y continuar el estudio con biomarcadores e imágenes.

Sin embargo, el hallazgo de una función hepática normal con aminotransferasas normales, no excluye el diagnóstico ya que pueden estar normales o elevarse de forma intermitente, como se ve en la práctica clínica habitual, con el riesgo de diferir el diagnóstico.⁶² Junto con las pruebas hepáticas se debe hacer una ecografía abdominal sin olvidar que puede quedar sin diagnóstico entre el 5 al 30%.⁶³

En las situaciones que aporten evidencias compatibles con EHGNA, la indicación es dieta hipocalórica y supervisada junto con cambios en el estilo de vida (actividad física controlada), y el potencial uso de medicamentos. En aquellas que no se encuentre una correlación, se requiere la biopsia hepática para confirmar el diagnóstico de EHGNA, antes de comenzar con un tratamiento apropiado (Figura 1).



Modificado de Alisi A. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2012; 9: 152-161.⁹¹

1. Algoritmo diagnóstico.

Figura

Diagnóstico bioquímico

Se deben realizar pruebas bioquímicas en todos los pacientes que tengan sospecha de EHGNA y con mayor fundamento si tienen factores de riesgo reconocidos: género masculino, etnia hispana, edad de transición a la pubertad, sobrepeso y obesidad, alteraciones metabólicas como SM y resistencia a la insulina. De los pacientes con EHGNA, un porcentaje alto tiene criterios de SM, lo que la hace la representación hepática del SM. Entre las definiciones de SM ya señaladas, la FID en el 2007 publicó criterios pediátricos para el SM que se resumen en la Tabla 1 y sirven para orientar en la clínica las pruebas en sangre que se deben solicitar al paciente con criterios de sospecha, junto con la tensión arterial y la CC.⁶⁴ El diagnóstico del SM requiere la presencia de obesidad central y dos de los otros cuatro factores.

Tabla 1. Orientación para la interpretación bioquímica de la definición de la FID en niños y adolescentes.

Edad (años)	Obesidad: Circunferencia abdominal	Triglicéridos	Colesterol HDL	Presión arterial (mm Hg)	Glucemia en ayunas
6-< 10 †	≥ 90 percentilo				
10-< 16	≥ 90 percentilo corte de adultos si es <	≥ 1,7 mmol/L (≥ 150 mg/dl)	< 1,03 mmol/L (< 40 mg/dl)	Sistólica ≥ 130 Diastólica ≥ 85	≥ 5,6 mmol/L (≥ 100 mg/dl) o DMT2
> 16 Criterio de adultos	≥ 94 cm en ♂ caucásicos, ≥ 80 cm en ♀ caucásicas, valores para otras etnias *	≥ 1,7 mmol/L (≥ 150 mg/dl) o con tratamiento para triglicéridos altos	< 1,03 mmol/L (< 40 mg/dl) en ♂, < 1,29 mmol/L (< 50 mg/dl) en ♀ o con tratamiento para HDL bajo	Sistólica ≥ 130 Diastólica ≥ 85 o con tratamiento para HTAS	≥ 5,6 mmol/L (≥ 100 mg/dl) ** o DMT2

1. Colesterol HDL: lipoproteína de alta densidad; DMT2: diabetes mellitus tipo 2; Rx: tratamiento.

2. El SM no se puede diagnosticar, pero deberán hacerse más exámenes si hay historia familiar de SM, DMT2, dislipidemia, enfermedad cardiovascular, HTAS u obesidad.

3. El límite de corte es ≥ 90 cm para hombres y ≥ 80 cm para mujeres en asiáticos (Sur y Sureste), japoneses y aquellos de origen étnico de Centro y Sur América. El grupo de consenso de la FID reconoce que hay diferencias étnicas, de género y de edad pero es necesaria más investigación para establecer desenlaces y riesgo.

4. Para propósitos clínicos pero no para diagnóstico de SM, si la GPA está entre 5, 6-6, 9 mmol/L (100-125 mg/dl) y no es conocido diabético, deberá hacerse un *test* de tolerancia oral a la glucosa.

Modificado de Zimmet P. *Pediatr Diabetes* 2007; 8: 299-306.⁶⁴

Glucemia e insulina: resistencia a la insulina

Varios métodos se han utilizado para determinarlas desde la curva de tolerancia oral a la glucosa, relación glucosa/insulina en ayunas y el índice de sensibilidad a la insulina cuantitativa. El modelo de homeostasis para la resistencia a la insulina (Homeostasis Model Assessment: Insulin Resistance HOMA-IR, por sus siglas en inglés) es el método más certero para cuantificarla,⁶⁵ y se calcula: $HOMA-IR = \text{insulina en ayunas } (\mu\text{U/ml}) \times \text{glucosa en ayunas (mg/dl)} / 405$.

Se presentan los valores de corte. Prepúberes: niños: 2,67 (sensibilidad 88,2%, especificidad 65,5%), niñas: 2,22 (sensibilidad 100%, especificidad 42,3%). En adolescentes niños: 5,22 (sensibilidad 56%, especificidad 93,3%), niñas: 3,82 (sensibilidad 77,1%, especificidad 71,4%).⁶⁵ Otros estudios en niños han definido globalmente el corte de HOMA-IR > 4,39.⁶⁶

Función hepática

Se recomienda la determinación sérica de enzimas hepáticas, particularmente ALAT, como parte del estudio inicial a estos pacientes.⁶⁷ La Academia Americana de Pediatría ha recomendado, para el tamizaje de EHGNA en niños con sobrepeso (IMC ≥ 1DE) y obesos (IMC ≥ 2DE), la medición bianual de ALAT.⁶⁸ Hace algún tiempo, se emitieron estándares, aún vigentes, basados en evidencia para niveles normales de ALAT. En niños: ≤ 25 U/L y niñas: ≤ 22 U/L, según la Encuesta Examinadora Nacional de Salud y Nutrición III, que incluyó sólo niños sin factores de riesgo para enfermedad hepática subyacente.⁶⁹

Perfil lipídico. La prevalencia del SM y prediabetes aumenta con el aumento de la grasa hepática, y las determinaciones séricas de variables asociadas son fundamentales para la aproximación diagnóstica.⁶⁵ Los triglicéridos, el colesterol VLDL y el colesterol LDL altos, con un colesterol HDL bajo, son la norma en los sujetos con esteatosis hepática.^{70, 71}

Componentes de autoinmunidad. En algunos casos se debe ser cuidadoso en la interpretación de los anticuerpos autoinmunes, puesto que se ha determinado que en el espectro de EHGNA pueden encontrarse elevaciones discretas de anticuerpos antinucleares (ANA \geq 1:60), y anticuerpos anti-músculo liso (ASMA \geq 1:40), que usualmente asociados a niveles normales de IgG, descartan hepatitis autoinmune.^{72, 73}

Otros marcadores en EHGNA. Finalmente se han estudiado una serie de marcadores séricos como la citokeratina-18, que es marcador de apoptosis asociado a esteatohepatitis. Varios estudios han demostrado que la determinación de sus fragmentos puede identificar pacientes con esteatohepatitis con relativa precisión.^{74, 75}

Diagnóstico por imágenes

En el diagnóstico de EHGNA la imagenología es uno de los recursos más utilizados por su seguridad y amplia disponibilidad a pesar del costo elevado a excepción de la ecografía, que además tiene la capacidad de detectar signos de hipertensión portal. Se utilizan 4 diferentes técnicas: ecografía, tomografía computarizada (TC), resonancia magnética (RM) y elastografía.

La ecografía hepática se constituye en el examen más utilizado por su nula invasividad y por su buena correlación con los cambios histológicos, con la limitación de no detectar esteatosis por debajo del 30%. Se clasifica de 0 a 3, orden basado en los cambios que se observan de acuerdo al porcentaje de grasa depositada, siendo grado 0 o normal, sin ecorrefringencia hepática; grado 1 o leve, con cambios mínimos de la ecorrefringencia con normal visualización del diafragma y de los bordes de la porta; grado 2 o moderada con cambios moderados de la ecorrefringencia y mínima alteración de la visualización del diafragma y de los bordes de la porta; grado 3 o severa con hiperrefringencia, pérdida de la visualización del diafragma y de los bordes de la porta, con difícil identificación del segmento posterior del lóbulo derecho.⁷⁶

Para llegar a la comprensión de la ecografía, es necesario repasar la clasificación histológica en la que se contemplan tres ítems: esteatosis, inflamación lobulillar y balonamiento, con puntaje de 0 a 3 los dos primeros y de 0 a 2 para el tercero para un máximo de 8 puntos, Tabla 2A y 2B, y aparte la fibrosis con puntaje de 0 a 4.⁷⁷ En detalle la esteatosis se define como: 0 \leq 5%; 1 \geq 5% a 33%; 2 \geq 34% a 65%; y 3 \geq 66%; cuando el paciente tiene esteatosis grados 2 y 3 la ecografía es capaz de detectarla con una sensibilidad y especificidad del 80% y del 86% respectivamente,⁷⁶ cuando el depósito de grasa en el hígado está por encima del 30%. En resumen, la ecografía o ultrasonografía tiene un rendimiento moderado.⁷⁸

La TC es una técnica que revela una imagen ecogénica dada por la infiltración de grasa en el hígado, basada en las características de los rayos X de penetrar los tejidos con valores de atenuación denominados unidades de Hounsfield que disminuye la densidad del parénquima y que se comparan con los valores de atenuación del bazo. No ser operador dependiente es su principal

característica, pero ocasionar notable exposición a irradiación que es la desventaja.⁷⁹

La RM ofrece imágenes para la cuantificación de la grasa con una adecuada exactitud sin ninguna invasividad o exposición a radiación, y al contrario de la ecografía, tiene la capacidad de discriminar la esteatosis y la fibrosis. Resulta ser el método imagenológico más certero, con un costo alto que lo limita.⁸⁰

La elastografía por ultrasonido (FibroScan) y elastografía por resonancia magnética hepática son técnicas de ultrasonografía que miden la velocidad de propagación de ondas de radiofrecuencia a través de un tejido. Específicamente en EHGNA/EHNA, inicialmente se ha empleado el FibroScan para evaluar el grado de fibrosis hepática,⁸¹ y el poder diferenciar la fibrosis independiente de la grasa y la inflamación, aumenta su rendimiento.

La elastografía por ultrasonido se basa en la disminución de la velocidad de la transmisión de las ondas de radiofrecuencia en la medida en que el hígado aumente su consistencia por la infiltración de grasa; se ve afectada por el aumento de IMC y no puede detectar los grados de esteatosis.⁸² La elastografía por resonancia magnética se contempla como un método de mayor rendimiento que el FibroScan y no baja su rendimiento con el espesor de la grasa abdominal subcutánea.⁸³ En resumen, estas técnicas novedosas están en experimentación y faltan estudios para determinar su real utilidad en niños.

Diagnóstico histológico

El estudio de la biopsia hepática es la prueba de oro porque identifica con certeza los cambios grasos; además de evaluar la inflamación (esteatohepatitis) y distinguir el grado de fibrosis, determina la evolución de la misma a la cirrosis.⁸⁴ Incluye la presencia mixta de macro y microvacuolas con el predominio de las primeras, con desplazamiento del núcleo en más del 5% de hepatocitos, balonización, inflamación portal y perisinusoidal, megamitocondrias, cuerpos acidófilos y acumulación de glucógeno en los núcleos, con fibrosis que puede ser porto-portal y porto-centro-lobulillar o perisinusoidal.

Schwimmer caracterizó la esteatosis y la esteatohepatitis, y diferenció el compromiso hepático con el adulto, sugiriendo dos tipos de patrones histológicos: el tipo 1, semejante al adulto con hígado graso mixto, con o sin fibrosis perisinusoidal e inflamación lobular; y el tipo 2 descrito predominantemente en el 51% de los niños con esteatosis macrovesicular con componente inflamatorio portal, sin balonización, con o sin fibrosis.⁸⁵

El Instituto Nacional de Diabetes, Enfermedades digestivas y Renales patrocinó un Programa de Investigación para desarrollar el puntaje de actividad de esteatosis (EHGNA) denominado NAS (Tablas 2B y 3).^{77, 86}

B	
Cambios histológicos	Puntaje
Esteatosis	0 a 3
Inflamación lobular	0 a 3
Balonamiento de hepatocitos	0 a 2
Total máximo	8

< 2 esteatosis, 3 a 4 limítrofe, > 5 esteatohepatitis.

Tabla 2B. Cambios histopatológicos y el puntaje correspondiente – Clasificación NAS 162 niños.

0	Fibrosis ausente 29%.
I	Perisinusoidal o periportal (un solo paciente).
I-A	Actividad leve zona 3 perisinusoidal 4%.
I-B	Actividad moderada zona 35%.
I-C	Inflamación portal/periportal 27%.
II	Perisinusoidal y portal/periportal 10%.
III	Puentes fibróticos 17%.
IV	Cirrosis 9%.

Tabla 3. Fibrosis – Clasificación NAS – 162 niños.

Indicación de la biopsia

La edad del paciente es fundamental; cuando el paciente tiene un diagnóstico ecográfico de hígado graso, o alteraciones en el hepatograma con alteración enzimática, se la debe considerar en los siguientes escenarios:⁸⁷

- Menores de 3 años: luego de descartar exhaustivamente enfermedades genéticas, metabólicas y sindromáticas.
- Entre 3 a 10 años: si hay obesidad y se descartan enfermedades virales, tóxicas, autoinmunes, metabólicas (enfermedad de Wilson).
- En mayores de 10 años: si la ecografía y el hepatograma no se han modificado luego de 6 meses de manejo con cambios en el estilo de vida (alimentación y

actividad física), la obesidad es central visceral o hay antecedentes familiares de síndrome metabólico.

La histología que no debe ser propuesta como tamizaje y se debe acompañar de: cociente aminotransferasas/ plaquetas, concentración en sangre de vitamina D, fibrotest y FibroScan. En todos los casos se deben descartar enfermedades tratables, tener un seguimiento ordenado secuencial, dar manejo médico integral por lo menos por 6 meses y considerar pronóstico y riesgo, antes de ordenar la biopsia. En las Tablas 4A, 4B y 4C se detalla la clasificación de Brunt.^{85, 86, 88}

Diagnóstico diferencial

La resistencia a la insulina es un hallazgo común en EHGNA y en consecuencia varias de las características clínicas asociadas tales como la obesidad, la DMT2 y dislipidemia son comorbilidades frecuentes en los niños que la padecen.^{2, 89}

En todos los casos se deben descartar en el diagnóstico diferencial otras etiologías que incluyen enfermedades nutricionales, infecciosas, metabólicas y tóxico-medicamentosas, que puedan cursar con esteatosis hepática. Las pruebas de laboratorio incluyen: serología para las hepatitis virales A, B y C, HIV, niveles de ceruloplasmina, acil-carnitina, test del sudor, α -1antitripsina y estudio genético (genotipo), auto-anticuerpos antinucleares, anti-músculo liso, IgG, anti-transglutaminasa IgA, anti-microsomales hepáticos y renales, anti-mitocondriales, y estudios para errores congénitos del metabolismo (lactato/piruvato en orina, ácidos orgánicos y aminoácidos en suero) y deficiencia de lipasa ácida.⁹⁰ En la Tabla 5 se enumeran las causas de hígado graso en niños.

A	
0	< 5%.
1	5 a 33% de macrovesículas de grasa.
2	34 a 66% de macrovesículas de grasa.
3	> del 66% de macrovesículas de grasa.

B	
Leve	Con infiltrado centrolobulillar.
Moderado	Con infiltrado portal.
Severo	Con infiltrado difuso.

C	
I	Perisinusoidal/pericelular (pericentral).
II	Portal o periportal.
III	En puentes.
IV	Cirrosis, inflamación portal y lobulillar, balonización celular y fibrosis portal.

Tabla 4. A. Esteatosis – Clasificación NASH – Brunt. B. Balonización – Grado de actividad de NASH – Brunt. C. Estadío de fibrosis de NASH – Brunt.

Estrategia	Costos (\$)	Efectividad (AVAC)	C/E	RCEI
Costos aproximadamente 20% mayor en promedio.				
Sin intervención	6.913,47	16,45	420,21	-
SOMFI anual	8.455,98	17,68	478,19	1.253,36
Colonoscopia cada diez años	18.372,95	22,66	810,83	1.846,24
Costos aproximadamente 40% menor en promedio.				
Sin intervención	3.456,73	16,45	210,10	-
SOMFI anual	4.068,90	17,68	230,10	497,41
Colonoscopia cada diez años	9.246,05	22,66	408,04	932,72
Tasa de adopción al seguimiento de la colonoscopia del 80%.				
Sin intervención	5.665,57	16,45	344,36	-
SOMFI anual	7.046,33	17,55	401,61	1.263,47
Colonoscopia cada diez años	15.078,13	22,66	665,42	1.516,46
Tasa de adopción de colonoscopia como estrategia de tamizaje del 13,25% y sensibilidad para detección de colonoscopia del 47,5%.				
Sin intervención	5.665,57	16,45	344,36	-
SOMFI anual	6.872,24	17,68	388,63	980,47
Colonoscopia cada diez años	15.585,40	22,43	694,75	1.658,68

Notas: Costos expresados en pesos argentinos 2014. C/E: Ratio de costo-efectividad. RCEI en relación a sin intervención.
Fuente: elaboración propia.

Tabla 5. Etiología de hígado graso en niños.

Manejo integral

Manejo general: intervención sobre los factores de riesgo, cambios en el estilo de vida.

Los factores de riesgo para el desarrollo de hígado graso no alcohólico en niños y adolescentes se pueden dividir en:⁹¹

- No modificables: constitucionales, sexo masculino, etnia hispánica⁹² y genéticos.
- Modificables: constitucionales (obesidad visceral, resistencia a la insulina, deficiencia de estrógenos) y dietéticos (alta ingesta de fructosa, sacarosa y ácidos grasos omega 6 y baja ingesta de ácidos grasos omega 3).⁹³

Los factores predictivos de evolución de esteatosis a cirrosis son: circunferencia de la cadera, hiperglicemia, hipertensión arterial, hiperinsulinemia en ayunas y el aumento de las enzimas hepáticas.⁹⁴ Las intervenciones sobre los factores de riesgo y cambios en el estilo de vida se resumen en la Tabla 6.

El descenso de peso tiene un efecto favorable sobre la mejoría significativa en los biomarcadores de estrés oxidativo y el patrón de omega 3, asociado a la capacidad de su biosíntesis que tiene un rol central en el tratamiento de la obesidad y alteraciones metabólicas ocasionadas por la esteatosis hepática. Como las comorbilidades (síndrome metabólico, pre-diabetes y DMT2) empeoran la severidad del hígado graso,⁹¹ el ejercicio físico es el mayor y más eficiente estímulo para disminuir el depósito de grasa.

El ejercicio físico estimula la biogénesis mitocondrial (el tejido muscular metaboliza más del 75% de los azúcares y las grasas), lo que incrementa notablemente la sensibilidad a la insulina,⁹⁵ con el aumento del número de transportadores de glucosa musculares GLUT 4, disminuyendo la resistencia a la insulina. En un plan de alimentación, la reducción de la ingesta de sacarosa y fructosa podría ejercer un efecto benéfico dado que la fructosa, podría tener un rol como pro-inflamatorio a nivel hepático.⁹⁶

Presente	Investigaciones en desarrollo
Pérdida de peso	Vitamina E
Actividad física	Metformina
Reducir la ingesta de sacarosa, fructosa	Tratamiento con probióticos
Reducir la ingesta de ácidos grasos omega 6	Suplementación con Vitamina D
Incrementar ingesta de ácidos grasos omega 3	Tratamiento con ácidos grasos omega 3

Modificado de Marzuillo P. World J Hepatol 2014; 27; 6: 217-225.⁹¹

Tabla 6. Estrategias en el tratamiento de EHGNA.

Manejo farmacológico

Los cambios en el estilo de vida son hasta ahora la terapia más aceptada en EHGNA y comorbilidades asociadas,⁹⁷ pero en algunos casos se requiere la administración de terapia farmacológica como parte del manejo para impedir la progresión de la enfermedad. Se utiliza como coadyuvante en pacientes que no tengan buena respuesta a las modificaciones en el estilo de vida.^{98, 99} Entre las ayudas farmacológicas que se han ofrecido se destacan:

- **Vitamina E y D:** la eficacia de la vitamina E no es mayor que la que produce la modificación en el estilo de vida y no es superior al placebo en cuanto al cambio de los valores de ALAT, pero se ha demostrado en la histología la mejoría en la balonización hepatocitaria.^{100, 101} Mientras que para la vitamina E hay evidencia razonable para estar utilizándola desde hace más de una década, aún no se ha establecido si la deficiencia de la D tiene efecto sobre el metabolismo de los lípidos.^{102, 103}
- **Metformina:** es un agente que aumenta la sensibilidad a la insulina, disminuye la producción de glucosa en hígado y aumenta la utilización de la misma en el músculo; pero al igual que la vitamina E, no tiene mayor eficacia que los cambios dietéticos y el estilo de vida.¹⁰⁴
- **Ácido ursodeoxicólico:** podría ser un hepatoprotector, al evitar el daño mitocondrial que producen las sales biliares activando vías antiapoptóticas y al favorecer las funciones inmunomoduladoras. Su uso en niño con EHGNA no ha demostrado beneficio.¹⁰⁵
- **Probióticos:** se conoce de antemano que la alteración del epitelio intestinal, en su función de barrera, aumenta el nivel de toxinas en sangre y éstas a su vez pueden coadyuvar con el daño inflamatorio en la esteatosis; los probióticos, al mejorar la función de barrera e impedir el sobrecrecimiento bacteriano, disminuyen la endotoxemia y podrían ser factor protector en la patogénesis de la

EHGNA, mejorando los valores de ALAT, independientemente del IMC.¹⁰⁶

- **Ácidos grasos poliinsaturados:** tienen efectos antiinflamatorios y además aumentan la sensibilidad a la insulina en los tejidos periféricos; a largo plazo (2 años) disminuyen los niveles de triglicéridos y mejoran los valores de ALAT.¹⁰⁷

Nuevas terapias

- **Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina:** la utilidad de los IECAS se basa en la capacidad que tiene el sistema renina-angiotensina sobre la sensibilidad a la insulina, por lo que su bloqueo podría, como se ha demostrado en algunos ensayos, disminuir los niveles de ALAT y la lesión necroinflamatoria en las biopsias.¹⁰⁸
- **Las combinaciones de vitamina E más DHA** y de estas dos con Colina son estrategias en curso. En estudios separados a la fecha, están pendientes sus resultados.⁹⁸

Se debe tener en cuenta que, con el incremento de la obesidad en niños, la EGHNA potencialmente puede llegar a EHNA, por lo que se debe estar alerta para hacer prevención.

El futuro en el manejo del hígado graso

Modificación de la microbiota intestinal – Probióticos

En los últimos años numerosos investigadores han sugerido la modulación de la microbiota intestinal por probióticos, prebióticos y simbióticos como un posible enfoque para la obesidad y el hígado graso no alcohólico.¹⁰⁶

Existen numerosos reportes, tanto en niños con sobrepeso como con obesidad, que demuestran que el intestino presenta una alteración en la microbiota intestinal^{109, 110} o disbiosis, que explica por qué el papel de la microbiota intestinal en la EHGNA ha ganado considerable atención.¹¹¹ Como ya se señaló en la EHGNA hay disrupción de la barrera intestinal y producción de diversas sustancias pro-inflamatorias con actividad directa a nivel hepático, situación que se conoce como teoría eje hígado-intestino.¹¹² Además, la microbiota intestinal podría estar fuertemente influida por el consumo de grasas y azúcares refinados, lo que estimularía al sistema inmunológico innato, iniciando la cascada inflamatoria.¹⁰⁶

Son numerosos los trabajos que confirman los efectos benéficos de los probióticos.^{111, 113} Se ha demostrado que los niños obesos con EHGNA tratados con *Lactobacillus GG* evidenciaron una significativa disminución (hasta normalización en el 80% de los casos) en los valores séricos de ALAT,¹¹³ además del colesterol total, lipoproteína de alta densidad, TNF- α , con mejoría de la sensibilidad a la insulina.¹¹²

El efecto benéfico de los probióticos se demuestra cada vez con mayor fuerza, y el VSL#3, multicepas y especies, es el más estudiado en EHGNA.¹¹⁴ Su

administración por 4 meses redujo el contenido graso del hígado evaluado por ecografía, así como una disminución significativa del IMC.¹⁰⁵ Además del efecto sobre la grasa hepática, se ha reportado disminución de sustancias pro-inflamatorias, TNF- α , interleuquina-6 y lipopolisacáridos.¹¹⁵

En resumen, la restauración de la microbiota intestinal podría resultar en la normalización de la permeabilidad intestinal, aumento en la producción de ácidos grasos de cadena corta (AGCC) y hormonas intestinales anorexígenas (incluyendo GLP-1 y GLP-2),¹¹² así como la mejoría de la sensibilidad a la insulina.¹⁰⁶

Pentoxifilina, silimarina y bitartrato de cisteamina

Pentoxifilina: es un derivado de las metilxantinas, con propiedades hemorreológicas y es usado comúnmente en el tratamiento de la claudicación intermitente, mejora la flexibilidad de los glóbulos rojos, disminuye la viscosidad, mejora la glicolisis aeróbica y el consumo de oxígeno en los tejidos isquémicos. Además, en estudios humanos y animales se ha mostrado como un inhibidor no específico de la fosfodiesterasa, dando como resultado varios cambios fisiológicos a nivel celular: incrementa los niveles de AMP cíclico y disminuye el gen transcriptor del TNF- α , afectando varios pasos de la vía de citoquinas-quemoquinas. Como en modelos humanos y animales con EHNA se encuentran incrementos séricos del TNF- α entre las citoquinas proinflamatorias, la pentoxifilina se ha planteado como un posible tratamiento.¹¹⁶

Silimarina: Es un derivado de la planta *Silybum marianum*,¹¹⁷ es un antioxidante natural usado en forma general durante siglos para enfermedades hepáticas.¹¹⁸⁻¹²⁰ Algunos reportes usando solo silimarina o en combinación con otros agentes en pacientes con EHNA han mostrado beneficios, pero son estudios limitados, la mayoría a reportes de medicina alternativa. Estudios realizados en ratas sugieren estabilización en la membrana mitocondrial e inhibición del estrés oxidativo.^{118, 121} Sin embargo, faltan estudios para recomendar su uso en humanos.^{119, 120}

Bitartrato de cisteamina: es una pequeña molécula de aminotiol que es fácilmente transportada a través de la membrana celular.¹²² Se ha usado en cistinosis y actúa reduciendo la acumulación intralisosomal de cisteína; también tiene efecto antiapoptótico y antioxidante.¹²³ En el manejo de la EHNA, específicamente en niños, la terapia con cisteamina por 24 semanas redujo las aminotransferasas, la adiponectina total, la leptina y fragmentos de citoqueratina, mecanismos invocados para explicar su beneficio.^{123, 124}

Receptores toll-like

Los receptores toll-like (TLR por sus siglas en inglés) son proteínas transmembrana que pertenecen a una de las 4 familias de los denominados receptores de reconocimiento de la inmunidad innata. No solo se encuentran en las membranas celulares de los macrófagos y de las células dendríticas; también están presentes en las membranas de células epiteliales, endoteliales

y fibroblastos, que sin ser células especializadas en la inmunidad innata, participan del proceso de respuesta inflamatoria. También algunos TLR se expresan en los linfocitos T.¹²⁵

Los TLR reconocen epítopes bacterianos, virales o fúngicos, y partículas endógenas de daño celular, participando en los mecanismos de autoinmunidad y en la respuesta injerto contra receptor.¹²⁶ Los TLR tienen que ver con el daño hepático, al participar en el estímulo que activa las citoquinas proinflamatorias TNF- α , IL-, e IL-6. Además de los linfocitos, la activación del sistema inmune vía TLR dentro de los monocitos juega un papel importante, por ejemplo, en la fisiopatología de la DMT2.^{127,128} La expresión de los TLR se ha observado en todos los tipos de células hepáticas: hepatocitos,^{129, 130} células de Kupffer,¹²⁹⁻¹³¹ células endoteliales sinusoidales,¹³² células estrelladas hepáticas,¹³³ células epiteliales biliares,¹²⁹ así como las células inmunes dendríticas del hígado.¹³²

De la misma forma como la síntesis de TNF- α , IL-6 e IL-1, puede ser estimulada por el aumento de glucosa y de ácidos grasos circulantes en distintos tejidos, además del adiposo, incluyendo hígado y músculo; también se activa por el estímulo de los TLR, acciones que sumadas en la EHNA llevan a inflamación y fibrosis progresiva. En las enfermedades crónicas del hígado, incluyendo NASH, la permeabilidad intestinal resulta alterada por la disfunción de las uniones estrechas epiteliales, la cual sugiere una exposición permanente a altos niveles de TLR, ligados a productos bacterianos provenientes del intestino que podrían llevar a la lesión hepática.¹³⁴ Al mismo tiempo, el IL-1 β estimula en las células hepáticas estrelladas la producción de fibrosis,¹³⁵ y los TLR-2 en ausencia de colina participan en la inflamación y fibrosis del hígado, siendo las células de Kupffer las que expresan el TLR-2.¹³⁶

Por otro lado, para explicar el daño hepático cuando el paciente ingiere dietas ricas en grasas, se ha observado en pacientes con EHNA con altos niveles de triglicéridos en sangre, la presencia de ácidos palmítico y esteárico ligados a TLR-4.¹³⁷ En particular, el ácido láurico se ha encontrado en el inicio de la señalización del TLR-4 a nivel de la línea de los macrófagos.¹³⁸ A pesar de lo demostrado, es claro que se requiere mayor investigación.

Receptores de ácidos biliares (Farnesoid X receptor)

El receptor nuclear de ácidos biliares (Farnesoid X Receptor) FXR (gen NR1H4) es una proteína que pertenece a la superfamilia de receptores nucleares que son activados por ligandos y se consideran sensores metabólicos.¹³⁹ El FXR está involucrado principalmente en la regulación de la homeostasis de los ácidos biliares, así como también en el metabolismo de otros lípidos y de la glucosa, funciones preventivas de tumorigénesis hepática e intestinal, regeneración hepática, mantenimiento de la integridad de la barrera intestinal y atenuación de efectos producidos por enfermedades colestásicas, a través de dos vías (principal y secundaria).¹⁴⁰

Sus cuatro isoformas se expresan de manera específica en cada tejido; en hígado aparecen predominantemente dos FXR α 1 (+) y FXR α 1 (-).¹⁴¹ Recientemente han sido publicados estudios en fase 2 de investigación en

adultos que apoyan el uso del ácido obeticolico (OCA), conocido también como INT-147 (derivado 6 α etílico del ácido quenodeoxicólico CDCA), agonista selectivo de primera clase del receptor nuclear de ácidos biliares (FXR), a una dosis de 25 mg/día durante 72 días.¹⁴² Los resultados han mostrado incremento de la sensibilidad a la insulina, regulación de la homeostasis de la glucosa, modulación del metabolismo de los lípidos, efectos anti-inflamatorios, con disminución de la balonización hepatocitaria y anti-fibróticos con consecuente disminución de los marcadores de inflamación y fibrosis hepática en adultos con diabetes y EHGHA/EHNA.¹⁴³ En niños esta terapia podría ser promisoria, si bien aún está en fase experimental en adultos.

Péptido 1 similar al glucagón

El péptido 1 similar al glucagón (GLP-1) es un péptido secretado por las células L endocrinas del intestino delgado. Forma parte de las hormonas peptídicas gastrointestinales integrantes del grupo de las incretinas. Su primera función conocida es la estimulación de la producción de insulina por las células β del páncreas. Se secreta a la circulación esplénica y portal en respuesta a la ingesta de alimento postprandial. Una vez en la circulación, la GLP-1 tiene una vida media corta (de 1 a 2 minutos) debido a su degradación rápida por la presencia de la enzima dipeptidilpeptidasa 4 (DPP 4).¹⁴⁴

Inicialmente ha sido estudiado por sus efectos sobre el metabolismo de la glucosa, al reducir la glucosa plasmática y al mejorar la sensibilidad a la insulina mediante el aumento de su liberación postprandial, disminución de la secreción de glucagón y retraso del vaciamiento gástrico. Efectos adicionales incluyen la reducción de la ingesta de energía, aumento de la saciedad y la pérdida de peso, por lo que se ha usado como tratamiento en la DMT2 y se ensaya en el tratamiento de la obesidad extrema.¹⁴⁵ En otros estudios se ha demostrado que existen receptores para GLP-1 en los hepatocitos humanos y se ha planteado su participación en el metabolismo de los lípidos reduciendo la esteatosis hepática.¹⁴⁶

En pacientes con DMT2 tratados con análogos del GLP-1 a los cuales se les realizó resonancia magnética, se ha demostrado disminución progresiva del depósito de lípidos en el hígado y disminución de GLP-1 o aumento de DPP 4 en biopsias hepáticas en pacientes con esteatosis hepática.¹⁴⁷

Se han experimentado las acciones de los agonistas de los receptores de los GLP-1, como las exenatida y liraglutida, y los inhibidores de la DPP 4 (sitagliptina, saxagliptina y linagliptina), en su papel de disminuir la esteatosis en individuos con infiltración grasa del hígado. Por lo tanto, se necesita mayor conocimiento en cuanto a su real efecto sobre el metabolismo de los ácidos grasos. Es necesario diseñar estudios clínicos en niños que evalúen tanto la mejoría de la esteatosis como la esteatohepatitis y los posibles efectos secundarios para poder recomendar su uso.

Conclusiones

La obesidad en niños y en adultos se ha convertido en una pandemia cuya consecuencia inmediata es el depósito de grasa en el hígado, a tal punto que se ha convertido en la primera causa de hepatopatía tanto en adultos como en niños. Al contrario de Estados Unidos, en Latinoamérica se desconoce el comportamiento epidemiológico de la EHGNA/EHNA y por lo tanto no es posible la iniciación de las acciones correspondientes para contrarrestar un problema de salud pública muy grave y creciente.

El conocimiento de su patogenia y los factores que inciden en su desarrollo con su alarmante incremento, son el paso para tomar las primeras decisiones: reconocer el problema y los factores desencadenantes, e implementar los estudios multicéntricos que nos permitan medir la prevalencia e incidencia para iniciar las acciones preventivas de un problema, tan desconocido, como que su desarrollo no solo se da al poner en juego los factores genéticos y los epigenéticos en el curso del crecimiento del niño y su transición a la edad adulta, si no también, su presencia desde la época del desarrollo embriológico, como recientemente se ha descrito.¹⁴⁸ Significa, para el colmo de nuestro desconocimiento, que nos estamos enfrentando a una enfermedad que se puede originar desde el comienzo de la vida in útero.¹⁴⁹⁻¹⁵¹

Autores: Fernando Sarmiento Quintero,¹ Verónica Botero,² Daniel D'Agostino,³ Laura Delgado Carbajal,⁴ María Rita Dewaele Olivera,⁵ Celina Guzmán,⁶ Edgar Játiva,⁷ Graciela Teresita Martín,⁸ Milton Mejía Castro,⁹ Lourdes Ortiz Paranza,¹⁰ María Cecilia Pabón Uego,¹¹ Luis Peña Quintana,¹² Rubén E Quirós Tejeira,¹³ Nelson Ramírez Rodríguez,¹⁴ Margarita Ramonet,¹⁵ Juan Rivera Medina,¹⁶ Marta Sanabria,¹⁷ Claudia P Sánchez Franco,¹⁸ Lidia Patricia Valdiviezo¹⁹

¹ Universidad Nacional de Colombia – Fundación HOMI. Bogotá, Colombia.

² Fundación Valle de Lili. Cali, Colombia.

³ Hospital Italiano de Buenos Aires. Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

⁴ Centro Hospitalario Pereira Rossell-Endoscopia Digestiva. Montevideo, Uruguay.

⁵ Hospital Pereira Rossell. Montevideo, Uruguay.

⁶ Universidad Iberoamericana, Hospital La Católica. San José, Costa Rica.

⁷ Universidad Central del Ecuador. Quito, Ecuador.

⁸ Hospital Dr A L Castelán de Resistencia Chaco. Corrientes, Argentina.