

# Hígado graso no alcohólico: prevalencia y factores de riesgo en niños obesos

E. Vaquero Sosa<sup>1</sup>, C. Aranda Cazón<sup>1</sup>, A. Bodas Pinedo<sup>1</sup>, D. Llanos Pérez<sup>2</sup>, D. López de Lara<sup>1</sup>, O. Pérez Rodríguez<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Pediatría. <sup>2</sup>Servicio de Radiodiagnóstico. Instituto del Niño y del Adolescente. Hospital Clínico «San Carlos». Madrid

## Resumen

**Introducción:** Los cambios en la dieta y el aumento de la obesidad han conllevado un incremento de la esteatosis hepática no alcohólica (EHNA) en niños, que puede evolucionar hacia una inflamación con fibrosis.

**Objetivos:** Determinar la prevalencia de EHNA en niños obesos mediante ecografía y valorar los factores de riesgo clínico-analíticos relacionados.

**Metodología:** Estudio piloto llevado a cabo en un grupo seleccionado de 20 pacientes pediátricos con obesidad (con una desviación estándar en el índice de masa corporal [IMC] de +2,5). Se realizó un registro prospectivo y un análisis descriptivo de los datos clínicos con un cuestionario de hábitos nutricionales y estilo de vida, una exploración física con variables antropométricas, un estudio analítico y un diagnóstico ecográfico de esteatosis hepática.

**Resultados:** Un total de 12 varones y 8 mujeres, con una media de edad de 12,5 años (rango: 6,5-16), el 100% con antecedentes familiares de obesidad y trastornos metabólicos, y un 90% con alteraciones del metabolismo lipídico (35% LDL, 30% triglicéridos) o hidrocarbonado; un 20% de estos pacientes tenía un diagnóstico ecográfico de esteatosis, 2 de ellos con hipertransaminasemia leve (AST 65-35 U/L, ALT 42-100 U/L); un 65% picaba entre horas, bollería y otros dulces (4-5 días a la semana), y se observaba un predominio de actividades sedentarias (8,3 h/semana) en comparación con la realización de ejercicio físico (4,2 h/semana).

**Conclusiones:** El IMC elevado, la dislipemia y la resistencia a la insulina son factores de riesgo asociados a la EHNA. Una intervención temprana puede evitar su aparición y progresión. Dada la inocuidad de la ecografía, se debería considerar un método de diagnóstico precoz en los niños obesos.

©2017 Ediciones Mayo, S.A. Todos los derechos reservados.

## Palabras clave

Hígado graso, ecografía, obesidad, pediatría

## Abstract

**Title:** Nonalcoholic fatty liver disease: prevalence and risk factors in obese children

**Introduction:** Changes in diet and obesity are responsible for the emerging nonalcoholic hepatic steatosis (NASH) in children, which may progress to inflammation with fibrosis.

**Objectives:** To determine the prevalence of NASH in obese children by ultrasound and to assess the clinical and laboratory data and risk factors.

**Methodology:** A pilot study in a selected group of 20 pediatric patients with obesity (BMI + 2.5 DS); prospective registry and descriptive analysis of clinical data questionnaire nutritional habits and lifestyle, physical examination with anthropometric variables, analytical study and ultrasound diagnosis of hepatic steatosis.

**Results:** 12 men and 8 women, mean age 12.5 years (range: 6.5 to 16), 100% with a family history of obesity and metabolic disorders, 90% carbohydrate or lipid metabolism disorders (35% LDL, triglycerides 30%); sonographic diagnosis of steatosis in 20%, two of them with hypertransaminasemia (AST 65-35 U/L, ALT 42-100 U/L); 65% had eaten between meals, pastries and other sweets (4-5 days a week), and there was predominantly sedentary activity (8.3 h/week) compared to physical exercise (4.2 h/week).

**Conclusions:** The high BMI, dyslipidemia and insulin resistance are risk factors associated with NASH. Early intervention can prevent its onset and progression. Ultrasonography is safe and it should be considered as a method of early diagnosis in obese children.

©2017 Ediciones Mayo, S.A. All rights reserved.

## Keywords

Fatty liver, ultrasonography, obesity, children

## Introducción

El hígado graso no alcohólico es la enfermedad hepática más frecuente en pacientes pediátricos, en probable relación con los cambios en la dieta y el aumento de las tasas de obesidad infantil. Esta entidad emergente se considera una manifestación hepática del síndrome metabólico, y su importancia radica en que en su evolución puede avanzar a inflamación con fibrosis (esteatohepatitis).

El objetivo principal de este trabajo fue determinar la prevalencia de hígado graso no alcohólico, diagnosticado mediante estudio ecográfico, en una cohorte de niños obesos. Los objetivos secundarios fueron establecer la existencia de factores de riesgo y datos clínico-analíticos sugerentes de dicha entidad.

## Pacientes y métodos

Se realizó un estudio descriptivo prospectivo en pacientes con obesidad, que acudían por primera vez a la consulta de endocrinología pediátrica. En la primera visita se les realizó una historia clínica y una exploración física completas, y a los que cumplieron los criterios de inclusión (edad 5-16 años; desviación estándar [DE] del índice de masa corporal [IMC] de +2,5), en ausencia de los de exclusión (ingesta de alcohol y otras causas de afectación hepática), se les informó del estudio y se les solicitó firmar el consentimiento informado.

Se registraron las variables antropométricas de los pacientes incluidos en el estudio (peso, talla y perímetro abdominal), medidas por personal facultativo, se calculó el IMC según la fórmula de Quetelet (peso/talla<sup>2</sup>) y se solicitaron diversas determinaciones analíticas (transaminasas, colesterol total [unido a lipoproteínas de baja [LDL] o alta [HDL] densidad, triglicéridos, glucemia e insulina). En la primera visita también se entregó a los pacientes un cuestionario de recogida de hábitos nutricionales y estilo de vida, en el que se registraba la frecuencia de consumo de los distintos grupos alimentarios (a diario, varias veces a la semana o varias veces al mes) y su modo de preparación (bajo, moderado o alto contenido en grasa). Respecto a la actividad física y sedentaria, se recogió el tipo (intensidad baja, moderada o alta) y la frecuencia de actividad (días y horas a la semana).

Se solicitó una ecografía abdominal, realizada por personal especializado en técnicas de imagen en pediatría, estableciendo el diagnóstico de esteatosis hepática según el aumento de la ecogenicidad del parénquima hepático respecto al riñón adyacente: grado I (leve), II (moderado) y III (severo).

Todos los pacientes iniciaron tratamiento con dieta hipocalórica y ejercicio diario.

## Resultados

Se obtuvo un grupo de 20 pacientes, 12 varones y 8 mujeres, con una media de edad de 12,5 años (rango: 6,5-16). Respecto

al IMC, 12 pacientes presentaban IMC <3 DE y 8 pacientes IMC >3 DE. El 100% de los pacientes tenía antecedentes familiares de obesidad y trastornos metabólicos (resistencia a la insulina y dislipemia), y el 30% antecedentes personales de asma inducida por el ejercicio.

El 90% de los casos presentó alteraciones del metabolismo lipídico o hidrocarbonado. Un 60% tenía alteraciones del metabolismo de hidratos de carbono (todos ellos insulinoresistencia, 4 acantosis *nigricans*, 1 elevación de la hemoglobina glicosilada y ninguno criterios de diagnóstico de diabetes mellitus). El 65% de los pacientes presentaba alteraciones del metabolismo lipídico, y entre los hallazgos más frecuentes se encontraba la elevación de LDL (35%) y la hipertrigliceridemia (30%), junto con otras alteraciones (generalmente resistencia a la insulina u otras dislipemias). Dos pacientes fueron diagnosticados de hipertiroidismo primario y ninguno presentó cifras de hipertensión arterial.

Ecográficamente se detectaron hallazgos de esteatosis leve-moderada en 4 pacientes (20%), sin hepatomegalia; 2 de ellos presentaban una hipertransaminasemia leve en rangos de AST (65-35 U/L) y ALT (42-100 U/L).

Respecto a la encuesta nutricional, los pacientes realizaban mayoritariamente 5 comidas al día y el 65% picaba entre horas. Los alimentos más frecuentemente ingeridos eran lácteos (a diario, no desnatados), arroz y cereales (frecuencia de 3-4 días a la semana), fruta (3-4 veces a la semana, habitualmente en zumo y entera) y bollería y otros dulces (4-5 días a la semana). La frecuencia media de ingesta de carne (a la plancha) o legumbres (acompañadas de carne habitualmente) era de 1-2 veces a la semana, y la de pescado (habitualmente a la plancha) y verdura (preferentemente cocida) era de 1 o ninguna vez a la semana. En cuanto al ejercicio físico, la media de horas semanales practicadas era de 4,2, y consistía exactamente en andar o pasear (durante una media de 30 min al día) y realizar ejercicio aeróbico durante la actividad escolar, frente a una media de 8,3 horas semanales de actividad sedentaria, usando habitualmente dispositivos electrónicos (TV, consolas...).

En cuanto a la actitud terapéutica, todos los pacientes siguieron una dieta hipocalórica y realizaron ejercicio físico a diario. En 4 pacientes con IMC >30, debido a una mala adherencia a la dieta y la aparición de resistencia a la insulina, se pautó tratamiento con metformina (850 mg/24 h).

## Discusión

La presencia de hígado graso en la edad pediátrica se estima en torno a un 9%<sup>1</sup>. La media de edad en el momento del diagnóstico es de 11-13 años, y es más frecuente en varones. Su presencia está estrechamente relacionada con ciertas alteraciones metabólicas, como la obesidad, la dislipemia y la resistencia a la insulina<sup>2-6</sup>. La obesidad es la causa más frecuente de esteatohepatitis en nuestro medio en la población preadolescente y adolescente (70-75%)<sup>7</sup>. En este sentido, algunos

estudios han encontrado una correlación positiva entre el IMC y la presencia de esteatohepatitis<sup>9</sup>. Se origina por una acumulación de material graso que puede degenerar en fibrosis e inflamación, favorecido por la presencia de hipercolesterolemia, aumento de las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), triglicéridos y resistencia a la insulina. Además, algunos estudios apuntan que puede constituir un futuro factor de riesgo cardiovascular en la edad adulta<sup>9,10</sup>.

Generalmente, cursa de forma asintomática, aunque en ocasiones los pacientes refieren dolor abdominal difuso localizado en el cuadrante superior derecho (normalmente sin presencia de hepatomegalia), astenia o malestar general. En la práctica habitual el diagnóstico de hígado graso no alcohólico es incidental, y la sospecha clínica se establece ante una elevación asintomática de las aminotransferasas de hasta 5 veces su valor normal. Aunque no se ha demostrado una buena correlación entre el grado de afectación hepática y los niveles de enzimas, la ALT sería el marcador enzimático más sensible y específico en los casos de esteatosis grave<sup>11,12</sup>.

La ecografía constituye una prueba diagnóstica sencilla, barata, accesible y exenta de riesgos, por lo que resulta muy útil para una primera aproximación diagnóstica y para el seguimiento periódico de la evolución de los pacientes<sup>13-15</sup>. Esta técnica mide la ecogenicidad hepática derivada de la infiltración grasa, y su sensibilidad aumenta si ésta es mayor del 33% del parénquima hepático. Los hallazgos radiológicos más frecuentes consisten en esteatosis, inflamación y fibrosis portal, pero puede manifestarse desde la esteatosis simple (grasa con la inflamación y/o fibrosis) hasta esteatohepatitis o cirrosis.

La biopsia hepática se considera la prueba de referencia para el diagnóstico, debido a su precisión y a su capacidad para cuantificar la gravedad y excluir otras potenciales causas de esteatosis hepática, aunque supone una prueba con alta invasividad y no exenta de potenciales riesgos (infección, sangrado...), con un alto coste y riesgo de morbilidad (0,06-0,35%) y mortalidad (0,01-0,1%)<sup>16</sup>. Por ello, la aproximación inicial más generalizada se hace mediante un estudio ecográfico, y posteriormente puede completarse el estudio con otras pruebas de imagen, como la resonancia magnética o la biopsia en casos seleccionados.

No existe ninguna terapia farmacológica consensuada y aprobada para esta patología. Únicamente la combinación de dieta hipocalórica con restricción de grasas y ejercicio físico ha demostrado en diversos estudios la disminución de los niveles de transaminasas y la mejora radiológica<sup>17-20</sup> en los pacientes diagnosticados de esteatohepatitis, asociadas a la disminución del IMC y la mejora del perfil lipídico y la resistencia a la insulina. Llama la atención en nuestra serie de pacientes que el 100% de los casos tuvieran antecedentes familiares de sobrepeso u obesidad, lo que indica la importancia de la educación en los hábitos higiénico-dietéticos desde el entorno familiar. El tratamiento con metformina en pacientes adolescentes con obesidad ha obtenido en algunos trabajos buenos

resultados, ya que ayuda a reducir el hiperinsulinismo y la resistencia a la insulina y los niveles de ALT<sup>21</sup>. Las terapias con omega-3, vitamina E o los probióticos son actualmente objeto de estudio, aunque los resultados son preliminares y se precisan más estudios al respecto.

## Conclusiones

Al igual que los resultados publicados en la bibliografía, en nuestra serie los factores de riesgo más frecuentemente asociados al hígado graso no alcohólico fueron el IMC elevado, la dislipemia y la resistencia a la insulina. Por tanto, es importante realizar una adecuada encuesta dietética y de hábitos de vida, así como un estudio analítico, con el fin de identificar de forma precoz las alteraciones lipídicas y del metabolismo hidrocarbonado en niños con obesidad severa. En estos niños con obesidad y factores de riesgo también sería conveniente la realización de un estudio ecográfico para buscar activamente la presencia de esteatosis hepática, ya que una intervención temprana puede evitar su progresión o resolverla exitosamente. ■

## Bibliografía

- Schwimmer JB, Deutsch R, Kahen T, Lavine JE, Stanley C, Behling C. Prevalence of fatty liver in children and adolescents. *Pediatrics*. 2006; 118: 1.388-1.393.
- Hesham H. Nonalcoholic fatty liver disease in children living in the obeseogenic society. *World J Pediatr*. 2009; 5: 245-254.
- Macías RU, Torre A. Pathophysiology of non-alcoholic steatohepatitis. An insulin resistance overview. *Rev Invest Clin*. 2009; 61: 161-172.
- Angulo P. Nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med*. 2002; 346: 1.221-1.231.
- Tilg H, Moschen AR. Insulin resistance, inflammation, and non-alcoholic fatty liver disease. *Trends Endocrinol Metab*. 2008; 19: 371-379.
- Artola Menéndez S, Duelo Marcos M, Escribano Ceruelo E. Síndrome metabólico. *Rev Pediatr Aten Primaria*. 2009; 11 Supl 16: 259-277.
- González Jiménez E, Schmidt Río-Valle J, Álvarez Ferre J. Esteatosis hepática y su manejo clínico en el adolescente obeso. *Endocrinol Nutr*. 2011; 58(1): 32-37.
- Iacobellis A, Marcellini M, Andriulli A, Perri F, Leandro G, Devito R, et al. Non invasive evaluation of liver fibrosis in paediatric patients with nonalcoholic steatohepatitis. *World J Gastroenterol*. 2006; 12: 7.821-7.825.
- Schwimmer JB, Pardee PE, Lavine JE, Blumkin AK, Cook S. Cardiovascular risk factors and the metabolic syndrome in pediatric nonalcoholic fatty liver disease. *Circulation*. 2008; 118: 277-283.
- Schwimmer JB, Zepeda A, Newton KP, et al. Longitudinal assessment of high blood pressure in children with nonalcoholic fatty liver disease. *PLoS One*. 2014; 9: e112569.
- Molleston JP, Schwimmer JB, Yates KP, Murray KF, Cummings OW, Lavine JE, et al. Histological abnormalities in children with nonalcoholic fatty liver disease and normal or mildly elevated alanine aminotransferase levels. *J Pediatr*. 2014; 164: 707-713.

12. Fishben MH, Miner M, Mogren C, Chalekson J. The spectrum of fatty liver in obese children and the relationship of serum aminotransferase to sensitivity of steatosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2003; 36: 54-61.
13. Lee MJ, Bagci P, Kong J, et al. Liver steatosis assessment: correlations among pathology, radiology, clinical data and automated image analysis software. *Patol Res Pract.* 2013; 209(6): 371-379.
14. Perito ER, Tsai PM, Hawley S, Lustig RH, Feldstein VA. Targeted hepatic sonography during clinic visits for detection of fatty liver in overweight children: a pilot study. *J Ultrasound Med.* 2013; 32(4): 637-643.
15. Saadeh S, Younossi ZM, Remer EM, et al. The utility of radiological imaging in nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology.* 2002; 123: 745-750.
16. Brunt EM. Pathology of nonalcoholic fatty liver disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2010; 7: 195-203.
17. Ramon-Krauel M, Salsberg SL, Ebbeling CB, et al. A low-glycemic-load versus low-fat diet in the treatment of fatty liver in obese children. *Child Obes.* 2013; 9: 252-260.
18. Nobili V, Marcellini M, Devito R, et al. NAFLD in children: a prospective clinical-pathological study and effect of lifestyle advice. *Hepatology.* 2006; 44: 458-465.
19. Koot BG, Van der Baan-Slootweg OH, Vinke S, Bohte AE, Tamminga-Smeulders CL, Jansen PL, et al. Intensive lifestyle treatment for non-alcoholic fatty liver disease in children with severe obesity: inpatient versus ambulatory treatment. *Int J Obes.* 2015; 1-33.
20. Grønbaek H, Lange A, Birkebæk NH, et al. Effect of a 10-week weight loss camp on fatty liver disease and insulin sensitivity in obese Danish children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012; 54: 223-228.
21. Schwimmer JB, Middleton MS, Deutsch R, Lavine JE. A phase 2 clinical trial of metformin as a treatment for non-diabetic paediatric non-alcoholic steatohepatitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2005; 21: 871-879.