Enfermedad por hígado graso en pediatría: Un problema de salud pública creciente

Rosana Pérez Carusi

Hepatología y Trasplante Hepático Infantil, Sanatorio de la Trinidad Mitre, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Acta Gastroenterol Latinoam 2012;42:250-258

Introducción

La enfermedad por hígado graso es actualmente reconocida como un problema creciente en niños y adolescentes. Es la causa más común de enfermedad hepática en la infancia y su aumento coincide con el incremento de la obesidad. Se define por la presencia de esteatosis macrovesicular en más del 5% de los hepatocitos, en ausencia de consumo de alcohol, drogas u otras patologías que puedan producir hígado graso. La severidad de la enfermedad varía desde una simple esteatosis o enfermedad por hígado graso no alcohólico (NAFLD, del inglés *non-alcoholic fatty liver disease*), que se considera tiene buen pronóstico, hasta una esteatohepatitis no alcohólica (NASH, del inglés *non-alcoholic steatohepatitis*), que puede progresar a cirrosis. Se estima que cerca del 5% de los niños con peso normal o sobrepeso y alrededor del 38% de aquellos con obesidad tienen NAFLD y un porcentaje de ellos desarrollará NASH.

La obesidad, la insulino-resistencia (IR) y la hipertrigliceridemia son considerados factores de riesgo. Al comienzo se comporta como una enfermedad silente que usualmente se sospecha por algún hallazgo en el examen físico (sobrepeso, acantosis *nigricans*, hepatomegalia) o por una alteración en el laboratorio (aumento de alanino aminotransferasa (ALT) y/o aspartato aminotransferasa (AST), hipertrigliceridemia). En otras ocasiones presentan un dolor abdominal difuso que motiva la consulta.

El diagnóstico puede sospecharse basado en los hallazgos clínicos, de laboratorio y ecográficos, pero la estadificación y clasificación solo pueden realizarse con una biopsia hepática. Dada la invasividad de la misma y las posibles complicaciones en pacientes tan pequeños es que se están buscando métodos no invasivos que puedan ayudar en el diagnóstico.

Correspondencia: *Rosana Pérez Carusi*
E-mail: rosanaperezcarusi@gmail.com

En cuanto al tratamiento, al momento la dieta y el ejercicio rutinario sumado con algunas modificaciones en el estilo de vida son las únicas terapias reconocidas para esta entidad. Los numerosos reportes sugieren que esta entidad se ha convertido en un problema significativo para la salud pública, lo cual motivó la realización de esta revisión.

Diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease in children and adolescents: position paper of the ESPGHAN Hepatology Committee

Diagnóstico de la enfermedad por hígado graso en niños y adolescentes: opinión del Comité de Hepatología de la ESPGHAN.

Vajro P, Lenta S, Socha P, Dhawan A, McKiernan P, Nobili V, Baumann U, Durmaz O, Lacaille F, Mc Lin V

J Pediatr Gastroenterol Nutr 2012;54:700-713

Los miembros del Comité de NAFLD de la ESPGHAN (Sociedad Europea de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátricos) realizaron una búsqueda en *Pubmed* sobre métodos de diagnóstico convencionales y novedosos de NAFLD en pediatría y en adultos.

Factores genéticos

La NAFLD se considera una enfermedad multifactorial con un importante componente genético. Se postula que tanto estos últimos como los factores ambientales están implicados en el desarrollo y progresión de la enfermedad. Se han encontrado alteraciones significativas en los niveles de expresión de numerosos genes involucrados en la lipogénesis e inflamación y algunos polimorfismos en las cascadas regulatorias en niños y adultos con NAFLD

que podrían estar implicados. Son ejemplo de ello, el polimorfismo en el gen PNPLA3 (gen de una fosfolipasa insulino-reguladora -adiponutrina-), que se ha asociado con esteatosis sin IR o inflamación en niños y adultos. En una cohorte de niños obesos con esteatosis se ha asociado la variante 148 M con aumentos de ALT/AST en edades tempranas de la vida. Otras variantes en los genes de IL-6 y TNF-alfa involucrados en la inflamación e IR se han relacionado con NASH.

Los autores concluyen que en la actualidad los factores genéticos no son aún relevantes en la aproximación diagnóstica de los niños con NAFLD.

Factores de riesgo, hallazgos clínicos y de laboratorio

El diagnóstico de NAFLD es de exclusión, requiriendo una cuidadosa evaluación de los factores demográficos, antropométricos, hallazgos clínicos y de laboratorio. En pediatría es fundamental descartar todas las posibles causas de enfermedades asociadas con esteatosis.

La prevalencia de NAFLD es mayor en varones peri-puberales con sobrepeso u obesidad comparado con sus pares con peso normal, y mayor en varones que en mujeres con el mismo índice de masa corporal (BMI, del inglés *body mass index*). La raza negra sería un factor protector mientras que ser de origen hispano es considerado un factor de riesgo. La asociación familiar de obesidad, IR, NAFLD o diabetes tipo II es frecuente y debería hacernos sospechar la presencia de hígado graso en los niños. El consumo de bebidas ricas en fructosa parecería asociarse con NAFLD, independientemente del síndrome metabólico.

La mayoría de los niños con NAFLD tienen síntomas inespecíficos como fatiga, dolor abdominal (42-59%), siendo más frecuente en hipocondrio derecho, que se ha asociado con mayor progresión de NASH. La presencia de acantosis *nigricans* se ha observado entre el 30-50% de los niños con NAFLD. Más del 50% de los casos pueden presentar hepatomegalia.

La adiposidad central es el mayor factor contribuyente al hígado graso, siendo aún más representativo que el BMI en predecir la esteatosis hepática. En la infancia la circunferencia abdominal representa un parámetro antropométrico práctico para identificar la adiposidad central y puede predecir un riesgo aumentado de IR y síndrome metabólico. Su importancia en niños con NASH está bien establecida, pero se necesitan gráficos de estándares internacionales.

En la práctica clínica el diagnóstico de NAFLD es sospechado en niños con sobrepeso que presentan aumento de ALT y/o gamma glutamiltranpeptidasa (GGT) e hiperecogenicidad hepática por ecografía. Podría considerarse a la NAFLD como la manifestación hepática del síndrome metabólico que incluye obesidad central, hipertensión, IR o diabetes, dislipemia e hiperuricemia. La ALT está ampliamente aceptada como método de *screening* inicial debido a su escaso costo y vasta disponibilidad. También está ampliamente aceptado que el grado de elevación de ALT no se correlaciona con la severidad de los hallazgos histológicos y los mismos pueden ser fluctuantes o incluso normales. Los niveles elevados de GGT representan un factor de riesgo de fibrosis avanzada en NAFLD. La hiperinsulinemia es un indicador sensible, pero no específico, por lo tanto, inadecuado para NAFLD. La alteración en la prueba de tolerancia oral a la glucosa (PTOG) podría sugerir NAFLD. La hipertrigliceridemia es otro marcador bioquímico frecuentemente reportado en niños obesos con NAFLD.

Los autores concluyen que una cuidadosa evaluación de los factores previamente mencionados pueden ayudarnos a identificar el riesgo de NAFLD. La presencia de acantosis *nigricans* y el aumento del perímetro abdominal son signos de alarma. La combinación de aumento de ALT y ecografía compatible son un indicador de NAFLD, pero la presencia de ALT normal no excluye la esteatosis o su progresión a fibrosis y cirrosis. La IR y la hipertrigliceridemia son factores de riesgo adicionales de NAFLD.

Diagnósticos diferenciales

No es usual que la NAFLD ocurra en niños menores de 3 años y es raro en menores de 10 años, por lo cual es fundamental excluir otras causas de hígado graso. En niños mayores y adolescentes también deben excluirse algunos desórdenes metabólicos. La obesidad por sí sola no justifica el diagnóstico de NAFLD en pacientes con aumento de las transaminasas.

Biopsia hepática

La biopsia hepática es el mejor estudio para excluir otras causas potencialmente tratables. Además, es el único estudio que puede distinguir entre una simple esteatosis (NAFLD) y NASH. Los hallazgos

histopatológicos de NASH en niños difieren de los del adulto. Estudios de Europa y Norteamérica muestran que en niños son más frecuentes los patrones de superposición entre los tipo 1 y 2 (51% a 82%) que los tipo 2. La biopsia hepática no debe ser considerada como un procedimiento de rutina debido a su invasividad, a la posibilidad de complicaciones con riesgo de vida y a su elevado costo. Otro tema en discusión es cuál sería el momento oportuno para realizarla.

Los expertos concluyen que se requiere de la biopsia hepática para el diagnóstico definitivo de NAFLD, pero que no debe utilizarse como método de *screening*. Aceptan como indicaciones las previamente descriptas por Roberts y col: 1) a fin de excluir otras enfermedades tratables, 2) en caso de sospecha clínica de enfermedad hepática avanzada, 3) previa al inicio de un tratamiento farmacológico/quirúrgico, y 4) como parte de un protocolo de investigación.

Estudios por imágenes

A diferencia de la biopsia hepática, ninguno de los siguientes estudios sirve para diferenciar NAFLD de NASH.

La ecografía es la técnica más utilizada para el *screening* de NAFLD debido a su seguridad, amplia disponibilidad, bajo costo y capacidad de detectar signos de hipertensión portal. La esteatosis aparece como un hígado brillante o hiperecoico en comparación con el hígado adyacente, riñón o bazo. El umbral de detección es una esteatosis mayor o igual al 20%. Sus limitaciones son; que es operador-dependiente, que no es fácil diferenciar la esteatosis de la fibrosis y que en niños solo un estudio ha evaluado su precisión diagnóstica.

El uso potencial de la tomografía computada sin contraste en pediatría se ve limitado debido a que su rendimiento diagnóstico en la evaluación cuantitativa de macroesteatosis no está clínicamente aceptado y a la innecesaria exposición a radiaciones.

La resonancia magnética nuclear (RMN) detecta esteatosis grado I (5% a 30%). Un estudio en 50 niños obesos con NAFLD mostró una buena correlación entre la RMN y la ecografía ($P < 0{,}0001$), especialmente en pacientes con esteatosis moderada y severa. Dado que la RMN no es operador dependiente podría ser útil en el monitoreo de niños con hígado graso. Otros tipos de resonancia son las que se realizan por espectometría y elastografía, que no están disponibles ampliamente.

La elastografía hepática (*Fibroscan* ®) se ha correlacionado adecuadamente con la histología hepática en adultos y niños con enfermedad hepática crónica, incluyendo NAFLD, pero se necesita validarlo antes de ser utilizada para la estadificación de NALFD en pediatría.

Los autores concluyen que la ecografía es segura, pero limitada dada su incapacidad para cuantificar la esteatosis o fibrosis, cosa que sí es posible con la RMN.

Marcadores no invasivos

A pesar de la amplia prevalencia de NAFLD en niños son pocos los estudios que han evaluado los marcadores no invasivos como predictores de esteatosis y de progresión a esteatohepatitis en la infancia.

Marcadores séricos de inflamación hepática.

Parecería que existe un disbalance entre factores pro-inflamatorios (*TNF-alfa*, IL-6) y citoquinas anti-inflamatorias (adiponectina) implicado en la progresión de la esteatosis al NASH.

Adiponectina: se han reportado niveles séricos disminuidos en niños con NASH con niveles normales de citoquinas pro-inflamatorias, sugiriendo que la adiponectina podría jugar un rol tanto en la patogénesis como en la progresión de la enfermedad. TNF-alfa y leptina: niveles elevados se han correlacionado con los hallazgos histológicos de esteatohepatitis en un grupo de pacientes con NAFLD. RBP4 (retinol binding protein 4): asociada con IR. Se relaciona inversamente con el grado de daño hepático. Endotoxina, inhibidor del activador del plasminógeno y proteína C reactiva: estarían involucrados en la progresión del NAFLD.

Han sido reportados niveles elevados de ferritina y saturación de transferrina en adultos y niños con NAFLD. Se han descripto niveles elevados de fetuin-A en niños obesos con hígado graso vs controles y ha descendido en aquellos que han bajado de peso sugiriendo su potencial rol como marcador de diagnóstico y respuesta al tratamiento.

Marcadores de estrés oxidativo.

Han sido reconocidos como mecanismos involucrados en el daño hepático y progresión de la enfermedad el incremento del estrés oxidativo (sobreproducción de ROS). En un estudio con 59 niños con NAFLD vs controles y HCV, se observó un

aumento en la peroxidación de lípidos hepática, sin diferencias entre NAFLD vs NASH. Otro estudio con 36 niños con NAFLD mostró correlación entre los marcadores de estrés oxidativo y la histología.

Marcadores de apoptosis

Varios grupos postulan que los marcadores de apoptosis hepatocitaria podrían discriminar entre NASH y esteatosis benigna. Vos y col, en un estudio pediátrico mostraron que los pacientes con NAFLD tenían elevados los niveles de citoqueratina *CK18* comparado con los controles con peso normal y obesos sin afectación hepática. Los niveles en NASH fueron mayores que en simple esteatosis sin significancia estadística. Un estudio más reciente mostró que los niveles de *CK18 M30* fueron significativamente mayores en pacientes con NAFLD vs controles y en aquellos con esteatohepatitis vs esteatosis simple. Sin embargo, se necesitan más estudios pediátricos para confirmar la utilidad de este marcador en la estratificación y progresión de la enfermedad.

Marcadores de fibrosis hepática.

Marcadores no específicos: AST/ALT mayor de 1 y aumento de GGT indicarían fibrosis avanzada, pero la circunferencia abdominal es el único componente del síndrome metabólico que ha demostrado contribuir a la fibrosis hepática en niños con NASH. El índice pediátrico de fibrosis en NAFLD (PNFI), que incluye edad, circunferencia abdominal y TG, parecería predecir la presencia de fibrosis en niños con NAFLD, pero necesita ser validado. Marcadores de fibrosis: un estudio reciente evaluó los resultados del panel Europeo de Fibrosis Hepática (ELF) (ácido hialurónico, colágeno III e inhibidor de la metaloproteinasa I) en la predicción de la fibrosis hepática en niños con NAFLD, presentando un alto grado de sensibilidad y especificidad, en comparación con la biopsia del hígado. La combinación de estos dos índices fue de mayor utilidad en diferenciar fibrosis de no fibrosis. Se ha demostrado que los niveles séricos de ácido hialurónicco son predictores del grado de fibrosis hepática en los niños con NAFLD, pero estos datos deberán ser confirmados en estudios posteriores.

El *Steatotest*, descripto por Poynard y col, incluye AST, ALT, GGT, bilirrubina, haptoglobina, α2 macroglobulina y apolipoproteína A1, sexo, edad y BMI. Demostró una mayor concordancia con la biopsia para esteatosis que la ecografía (P = 0,02) y una mayor sensibilidad en el seguimiento de pacientes tratados.

Los expertos concluyen que es necesario el desarrollo de métodos no invasivos que identifiquen niños con NAFLD y puedan predecir aquellos con riesgo aumentado de progresión a NASH.

Conclusiones

La NAFLD debería sospecharse en niños y adolescentes con sobrepeso/obesidad, especialmente con antecedentes familiares, si consumen bebidas con alto contenido de fructosa y si su circunferencia abdominal es mayor de 95º Percentilo (Pc) para edad y sexo.

The natural history of non-alcoholic fatty liver disease in children: a follow-up study for up to 20 years

Historia natural del hígado graso no-alcohólico en niños: estudio de seguimiento por más de 20 años

Feldstein AE, Charatcharoenwitthaya P, Treeprasertsuk S, Benson JT, Enders FB, Angulo P.

Gut 2009;58:1538-1544.

El objetivo de este estudio fue determinar el pronóstico a largo plazo de niños con NAFLD y comparar su sobrevida con la esperada para la población general de misma edad y sexo de EE.UU. Es un estudio de cohorte longitudinal retrospectivo desarrollado en la Clínica Mayo. Fueron incluidos aquellos pacientes menores de 21 años que tuvieron su primera evaluación por su enfermedad hepática en dicha institución durante un período de 15 años desde enero de 1985 a diciembre de 1999. Para el diagnóstico de NAFLD requerían: 1) confirmación por imágenes de la infiltración grasa del hígado a pesar de los niveles de transaminasas, 2) consumo diario de etanol menor de 10 g, y 3) exclusión de otras enfermedades hepáticas. Se identificaron 66 casos de NAFLD, a todos se les realizó laboratorio hepático (ALT, AST, bilirrubina, GGT, albúmina, tiempo de protrombina), glucemia, perfil lipídico (TG, colesterol, HDL, LDL), laboratorios específicos para descartar otras enfermedades hepáticas (hepatitis A, B, C, ceruloplasmina, niveles y fenotipo de α1 antitripsina, autoanticuerpos (anti-nucleares, anti-músculo liso, anti-mitocondriales, anti-LKM) y panel metabólico (lactato/piruvato, ácidos orgánicos y aminoácidos séricos y urinarios). Además,

se realizaron estudios por imágenes como ecografía, tomografía computada y/o RMI para confirmar la presencia de infiltración grasa en el hígado. A todos los pacientes se les calculó el BMI y su Pc. Definieron obesidad a aquellos con BMI mayor de 95º Pc para edad y sexo. Se asumieron como síndrome metabólico aquellos que tenían al menos tres de los siguientes: BMI mayor de 97º Pc, TG mayor de 95º Pc, HDL menor de 5º Pc, TA sistólica o diastólica mayor de 95º Pc y alteración a la PTOG.

A 29 pacientes se les realizó biopsia hepática inicial al momento del diagnóstico y a 5 de ellos se les realizó una segunda biopsia de seguimiento. En ambos casos la decisión fue tomada analizando cada caso. Se analizaron los distintos grados de esteatosis, infiltrado inflamatorio, balonización, hialina de Mallory y distintos grados de fibrosis.

Resultados

Hubo un leve predominio de varones, el 83% eran de 10 años o mayores, 2/3 eran obesos, muchos pacientes tuvieron síntomas al momento de la presentación (47% dolor abdominal), el 57% presentó un BMI mayor de 95º Pc. En 29% la relación AST/ALT fue mayor de 1,88% presentaron GGT elevada mientras que la FAL estuvo por encima del valor normal en algunos pacientes. Un 20% de los pacientes presentaron títulos bajos de autoanticuerpos.

En relación a la biopsia inicial, el 59% presentó algún grado de fibrosis: fibrosis leve 11, fibrosis en puente 4, cirrosis 2. Los pacientes que fueron biopsiados presentaban niveles más elevados de ALT y menores de colesterol y TG que el resto.

La media del total de seguimiento de la cohorte fue 6,4 años (rango 0,05-20 años). Se le dieron recomendaciones sobre modificaciones en el estilo de vida (ejercicio y dieta) en combinación con ácido ursodesoxicólico y Vitamina E. Un año después de dichas modificaciones, 49% de los niños perdieron al menos 10% del peso y 86% mejoraron o normalizaron las transaminasas. Al momento del último control de seguimiento el 76% de los pacientes aumentaron de peso y en el 46% las transaminasas volvieron al valor basal. Cuatro niños desarrollaron diabetes tipo II. De los pacientes que fueron rebiopsiados ninguno había mejorado la histología.

Durante el seguimiento dos pacientes recibieron un trasplante hepático (que presentaban cirrosis en la biopsia inicial) y otros dos murieron de muerte no relacionada con causas hepáticas.

Conclusión

Este estudio es el primero en describir la sobrevida a largo plazo con un seguimiento a más de 20 años. El estudio demostró que esta enfermedad tiene una tasa potencial de progresividad y que se asocia con una menor sobrevida comparada con idéntica población general para misma edad y sexo. La progresión del daño hepático en estos pacientes en un período relativamente corto de tiempo marca la importancia de identificar aquellos niños que tienen mayor riesgo de progresión de su enfermedad hepática. Sin embargo, se necesita un mayor número de estudios para identificar esos niños.

Este estudio, según los autores, presentó algunas limitaciones. Primero, estos pacientes fueron vistos en un centro terciario de referencia. Segundo, el 80% de los niños eran de raza blanca y sabemos que el pronóstico es diferente entre los distintos grupos étnicos. Finalmente en menos de la mitad de los pacientes el diagnóstico de NAFLD fue confirmado con la biopsia, motivo por el cual no es posible determinar la importancia pronóstica de los hallazgos histológicos.

Effect of vitamin E or metformin for treatment of nonalcoholic fatty liver disease in children and adolescents: the TONIC randomized controlled trial

Efecto del tratamiento con vitamina E y metformina en niños y adolescentes con hígado graso no-alcohólico: estudio TONIC controlado y aleatorizado

Lavine J, Schwimmer J, Van Natta M, Molleston J, Murray K, Rosenthal P, Abrams S, Scheimann A, Sanyal A, Chalasani N, Tonascia J, Unalp A, Clark J, Brunt E, Kleiner D, Hoofnagle J, Robcuk P.
JAMA 2011;305:1659-1668.

El objetivo del presente trabajo fue determinar si los niños con NAFLD mejorarían con el tratamiento con vitamina E y metformina.

Es un estudio clínico multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, placebo-control evaluando la vitamina E y la metformina como tratamiento para el NAFLD en niños (estudio TONIC). Fue desarrollado en 10 centros universitarios de investiga-

ción clínica de EE.UU. entre septiembre de 2005 y marzo de 2010.

Se incluyeron 173 pacientes entre 8 y 17 años de edad con biopsia confirmatoria de NAFLD y elevación persistente de la ALT. Se definió como NAFLD la presencia en la biopsia de más del 5% de esteatosis dentro de los 6 meses previos a la aleatorización. El aumento persistente de la ALT fue definido como un valor mayor de 60 U/l durante 1 a 6 meses previos a la aleatorización. En cada biopsia fue analizado el índice de actividad histológica de NAFLD en una escala de 0 a 8 además de la presencia o ausencia de NASH. En cada consulta, los clínicos y nutricionistas les dieron recomendaciones sobre la dieta y el ejercicio.

Los pacientes fueron asignados a tres grupos de tratamiento con una relación 1:1:1, recibiéndolo durante 96 semanas: 1) metformina oral 500 mg, 2 veces al día, y placebo de vitamina E, 2 veces al día; 2) vitamina E 400 UI, 2 veces al día, y placebo de metformina, 2 veces al día; 3) placebo de metformina y de vitamina E, 2 veces al día. Las visitas de seguimiento se realizaron en las semanas 4 y 12 luego de la aleatorización, luego cada 12 semanas hasta la semana 96 de tratamiento. Otra visita en la semana 24 luego de finalizado el tratamiento fue realizada a fin de evaluar la durabilidad de la respuesta. Cada visita incluía la realización de una historia clínica estandarizada, laboratorio, registro de efectos adversos, adherencia y conteo de comprimidos. En la visita inicial y a las 96 semanas se les tomaban medidas antropométricas (peso, talla, circunferencia abdominal y de la cadera, pliegue tricipital, estadio de Tanner), laboratorio completo, cuestionario de calidad de vida. Inmediatamente después de haber finalizado el tratamiento, en la semana 96, se les realizó una biopsia hepática percutánea. Durante las visitas de las semanas 48, 96 y 120 se valoraron actividad física, síntomas hepáticos, cuestionarios nutricionales, raza y etnia, otros laboratorios, medición de HOMA-IR.

En cuanto a las medidas de resultados principales, el objetivo primario fue el descenso sostenido de ALT, definido como 50% o menos del nivel basal o de 40 U/l en los controles cada 12 semanas desde la semana 48 a la 96 del tratamiento. El objetivo secundario fue medir la mejoría de los hallazgos histológicos de NAFLD y resolución del NASH. Los mismos se evaluaron comparando los siguientes parámetros entre la biopsia basal y la de la semana 96: aquellos con NASH y con NASH limítrofe que mejoraron a "no NASH", índice de actividad histológica de NAFLD, balonización hepatocelular, fibrosis, esteatosis e inflamación lobular.

Resultados

Fueron incluidos 173 pacientes: vitamina E 58, metformina 57 y placebo 58. El rango etario fue de 8 a 17 años (media 13,1 años), la mayoría fueron de sexo masculino (81%) e hispanos (61%). El 87% de los pacientes completaron las 96 semanas de tratamiento y realizaron la evaluación clínica y biopsia de fin de tratamiento. La media del cambio en el nivel de ALT del valor basal a las 96 semanas fue de -35,2 U/l en el grupo placebo frente a -48,3 U/l en el grupo de vitamina E y -41,7 U/l en el grupo de metformina. Los cambios en los niveles de ALT a las semanas 24, 48, 72 y 96 mostraron una diferencia significativa entre aquellos tratados con vitamina E y placebo a la semana 24 (P = 0,005), pero esta diferencia disminuyó a las semanas 72 y 96 principalmente debido a las continuas reducciones en los niveles de ALT en el grupo placebo. En relación a la histología, entre los 121 pacientes que tenían NASH o eran limítrofes al inicio, la resolución del NASH fue significativamente mayor en niños tratados con vitamina E comparado con placebo (P = 0,006). Esto fue principalmente secundario a la mejoría en la balonización hepatocelular con el tratamiento con vitamina E con respecto a quienes recibieron placebo (44% vs 21%). No hubo otras diferencias estadísticamente significativas. Los tres grupos demostraron descenso en los valores de ALT, AST, GGT y FAL luego de 96 semanas de tratamiento, pero dicho descenso no fue estadísticamente significativo. Asimismo, tampoco fueron significativas el resto de las modificaciones obtenidas como aumento de TG, descenso de colesterol total, HDL y LDL, glucemia ni HOMA-IR. La media de aumento del total durante el tratamiento en el peso fue 12,6 kg, BMI 1,8 y circunferencia abdominal 5,1 cm; a pesar de las recomendaciones en cuanto a dieta y ejercicio. Si bien el aumento de peso fue menor y el BMI disminuyó levemente en el grupo tratado con metformina, dicha diferencia no fue estadísticamente significativa. Todos los grupos mostraron una mejoría (≥4 puntos) en los parámetros físicos y psicosociales de la calidad de vida reportados por ellos mismos, pero al comparar las encuestas personales y de los cuidadores la diferencia no fue significativa.

Conclusión

Este es el primer estudio multicéntrico aleatorizado para la evaluación del tratamiento de NAFLD pediátrico y el único en evaluar resultados histológicos. Debido a que si se hubieran tomado los cambios histológicos como objetivo primario, tendrían que haberse extrapolado los datos con estudios de adultos, y a que la histología del hígado graso difiere en niños y adultos, fue que los autores utilizaron la disminución en los niveles de ALT como objetivo primario. Dichos niveles se relacionan con el índice de actividad histológica de NAFLD y el estadio de fibrosis en niños. No se obtuvo un cambio significativo en el resultado primario del estudio, a pesar de las diferencias marcadas en las reducciones de los niveles de ALT entre los que recibieron vitamina E y el placebo hasta la semana 48. Esta diferencia disminuyó en las subsiguientes visitas, sobre todo debido a la continua mejora en el nivel de ALT en el grupo placebo. La mejora en el nivel de ALT en el grupo del placebo durante un período prolongado puede ser debido a las frecuentes insistencias en las recomendaciones de la dieta y el ejercicio, mayor motivación asociada con participación en el estudio, o la pubertad avanzada. Los niños tratados con vitamina E en comparación con los del grupo placebo, han demostrado mejoras significativas en términos de resolución del NASH en los pacientes con NASH o NASH limítrofe en la biopsia inicial. También hubo mejoras significativas en la balonización hepatocelular y en el índice de actividad histológica de NAFLD. Dichos resultados son similares a los obtenidos en el estudio PIVENS en adultos que evaluaba adultos con NASH tratados con misma dosis y duración del tratamiento con vitamina E. Los niños tratados con metformina no mostraron otras mejorías histológicas más que en la balonización hepatocelular al compararse con el grupo placebo. Algunos pacientes en el grupo placebo demostraron una mejoría histológica en la semana 96 en comparación con el valor inicial, incluyendo esteatosis, inflamación lobular y fibrosis, pero la balonización hepatocelular mejoró con menos frecuencia. Aunque la resolución del NASH en este grupo fue significativamente menos frecuente que en aquellos tratados con vitamina E, algunos resultados sugieren que los cambios asociados con la participación en el estudio, incluyendo la adopción del estilo de vida y consejos, podría ser beneficioso.

En resumen, este estudio ha tenido un resultado primario negativo. Los datos sugieren que los niños tratados con vitamina E con biopsia con NASH o limítrofe tuvieron una mejoría significativa en los resultados secundarios. Los niños que mostraron una mejoria con el placebo fueron aquellos con degeneración balonizante inicial. Sin embargo, el riesgo de la biopsia podría superar a los beneficios del tratamiento, por lo que el desarrollo de marcadores no invasivos para la identificación y el seguimiento de aquellos que pueden beneficiarse es necesario. La modificación del estilo de vida está justificado en todos los niños con NAFLD. El papel del tratamiento con vitamina E en los que tienen una biopsia en el límite o definitiva de NASH queda por determinar.

Lifestyle intervention for non-alcoholic fatty liver disease: prospective cohort study of its efficacy and factors related to improvement

Intervención en el estilo de vida del hígado graso no alcohólico: estudio prospectivo de eficacia y factores relacionados con la mejoría

Koot B, van der Baan-Slootweg O, Tamminga-Smeulders C, Pels Rijcken T, Korevaar J, van Aalderen W, Jansen P, Benninga M.

Arch Dis Child 2011;96:669–674.

El objetivo del presente estudio fue determinar el efecto de las intervenciones en el estilo de vida de aquellos niños con NAFLD referidos a un centro de obesidad. Por otra parte, se intentaron identificar parámetros clínicos asociados con la repuesta a dichas intervenciones. Todos los niños que participaron de un programa holandés de intervención en el estilo de vida de centros terciarios entre noviembre de 2004 y mayo de 2008 eran elegibles.

Los criterios de inclusión eran obesidad primaria severa (BMI mayor de 35 kg/m^2) u obesidad primaria (BMI mayor de 30 kg/m^2) sumado a comorbilidades relacionadas con la obesidad. Se excluyeron aquellos con antecedente de drogas anti-diabéticas o hipolipemiantes, diabetes mellitus, abuso de alcohol, hepatitis B o C o hepatitis autoinmune.

El programa de intervención en el estilo de vida consistía en ejercicio programado (1 hora, 3 veces por semana) y promoción de la actividad física por iniciativa propia. La modificación nutricional fue

centrada en la calidad de la ingesta y en la conducta alimentaria. Los cuidadores fueron educados por separado. Los niños asistieron a sesiones en el ámbito ambulatorio que constaban de 12 días de tratamiento durante 6 meses con asignaciones para el hogar o en un entorno hospitalario que consistía en 5 días de admisión por semana durante 6 meses. Los niños fueron asignados en uno u otro grupo basados en el orden de inclusión, a menos que el médico tratante lo considerase apto para el tratamiento ambulatorio y éste hubiera sido asignado al segundo grupo.

Se realizaron ecografía abdominal, laboratorio, PTOG al inicio y al finalizar los 6 meses de tratamiento. La esteatosis fue diagnosticada en base a los hallazgos ecográficos y al *score* adaptado por Saverymuttu y col. La esteatohepatitis fue definida con niveles de ALT y/o AST mayores de 35 U/l. La sensibilidad a la insulina fue evaluada por medio del HOMA-IR, la diabetes fue definida como una glucemia post-prandial mayor de 7 mmol/l o glucosa posteriores a 2h mayor de 11,1 mmol/l durante la PTOG. BMI fue expresado por medio del BMI z *score* corregido según edad. La circunferencia abdominal fue definida como la media de tres mediciones.

Resultados

Fueron incluidos 180 niños, de los cuales 144 completaron el tratamiento. Todos los parámetros bioquímicos y antropométricos mostraron mejoría significativa luego del tratamiento. La media de reducción de peso alcanzó el 12,2%. Luego del tratamiento, se observó un descenso en la prevalencia de esteatosis del 31,2% al 11,9%, en la de elevación de ALT del 25,7% al 11,1% y en la de AST del 13,3% al 4,3%. En 3 casos se observó empeoramiento en el grado de esteatosis y 6 niños que presentaban transaminasas normales pre-tratamiento mostraron una elevación posterior al mismo.

Conclusión

Este estudio mostró la eficacia del programa de intervención en el estilo de vida sobre NAFLD de una amplia cohorte de pacientes pediátricos con obesidad severa. De aquellos pacientes que completaron el tratamiento, 62% normalizaron su esteatosis, 57% sus niveles de ALT y 68% sus niveles de AST. Más aún, este estudio establece que la mejoría en la sensibilidad a la insulina es el parámetro más fuertemente asociado con la mejoría del NAFLD del programa de intervención en el estilo de vida. La población del estudio fue seleccionada de aquellos pacientes referidos a centros terciarios de obesidad por la presencia de NAFLD, por lo cual no puede compararse con estudios pediátricos de centros de hígado donde los pacientes fueron derivados por aumento en las transaminasas o estudios basados en la IR. Comparado con estudios con criterios de selección similares, este estudio mostró una similar eficacia en la intervención al estilo de vida: normalización de la esteatosis medida por ecografía en 50% a 89% de los pacientes, media de descenso de ALT de 10U/l (intervalo de confianza de 95% -14 a -6) y media de descenso de AST de 5 U/l (intervalo de confianza de 95% -7 a -3).

La IR es considerada uno de los principales mecanismos fisiopatológicos en NAFLD y resulta en un aumento de la lipólisis en el tejido adiposo visceral con el consecuente aumento del influjo de ácidos grasos libres al hígado. Varios estudios han analizado los cambios en NAFLD durante el tratamiento y los cambios en la insulino-resistencia y otros parámetros clínicos. En este estudio, en las tres variantes de NAFLD (esteatosis determinada por ecografía, ALT y AST) la mejoría de la IR fue identificada como un parámetro independiente relacionado con NAFLD. Este estudio establece una clara conexión entre la mejoría en la IR y la mejoría del NAFLD durante las intervenciones en el estilo de vida. Las drogas que mejoran la sensibilidad a la insulina solo se han estudiado en protocolos pediátricos no controlados.

La limitación de la mayoría de los estudios de NAFLD en pediatría, incluso éste, es la inexactitud de los métodos utilizados para el diagnóstico de NAFLD. Sin embargo, los autores asumen que dado el relativo amplio número de pacientes incluidos y el seguimiento a largo plazo, los cambios en los parámetros por ellos analizados representan cambios en NAFLD. Este estudio mostró moderada eficacia de la intervención del estilo de vida en NAFLD en un grupo bien definido de pacientes pediátricos con obesidad severa. La mejoría en la IR se identificó como el parámetro clínico más fuertemente asociado con la mejora de NAFLD.

Discusión

Paralelamente con el aumento de la obesidad en niños debido a los malos hábitos nutricionales y al sedentarismo, se ha incrementado la esteatosis hepá-

tica. A casi 30 años del primer reporte en niños, actualmente la NAFLD es la causa más común de enfermedad hepática crónica entre los pre-adolescentes y adolescentes en el mundo occidental. Duarte y col reportan 42,9% de esteatosis hepática en niños obesos entre 2 y 14 años en Recife, Brasil. Su historia natural y pronóstico siguen siendo desconocidos, sin embargo, sus consecuencias incluyen disfunción hepática, cirrosis y enfermedad cardiovascular.

A diferencia de los adultos, los niños con NASH presentan en la histología mayor inflamación y esteatosis a nivel del tracto portal, lo cual sugiere un mecanismo fisiopatológico diferente que aún no se ha determinado. Se han hecho numerosos avances tales como identificar factores de riesgo genéticos como la caracterización de variantes de PNPLA3 que se correlaciona con mayor grado de esteatosis e injuria hepática.

A pesar de que los estudios por imágenes y los marcadores tienen el potencial de reemplazar a la biopsia hepática, hasta el momento ésta continúa siendo el *gold standard* para determinar la severidad y pronóstico de la enfermedad.

La base del tratamiento continúa siendo la pérdida racional de peso, aunque la vitamina E ha mostrado que mejora la injuria hepática en estudios bien desarrollados de adultos y niños. Sin embargo, quedan por realizar estudios bien diseñados, controlados y aleatorizados en niños que identifiquen factores de riesgo genéticos, ambientales y nuevas intervenciones terapéuticas.

La esteatosis hepática de comienzo en la infancia o adolescencia merece una especial atención dado que puede presentarse de forma oligoasintomática y su progresión es silente y potencialmente fatal. Dada la escasez de intervenciones eficaces y comprobadas, la prevención de la obesidad en la infancia sigue siendo el objetivo principal, que debería acompañarse con el apoyo de fuertes campañas publicitarias y educación para la salud por parte del Estado sobre cómo mantener un estilo de vida y dieta saludables, remarcando los riesgos de salud asociados con la obesidad infantil.

Referencias

1. Vajro P, Lenta S, Socha P, Dhawan A, McKiernan P, Nobili V, Baumann U, Durmaz O, Lacaille F, Mc Lin V. Diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease in children and adolescents: position paper of the ESPGHAN Hepatology Committee. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2012;54:700-713.
2. Feldstein AE, Charatcharoenwitthaya P, Treeprasertsuk S, Benson JT, Enders FB, Angulo P. The natural history of non-alcoholic fatty liver disease in children: a follow-up study for up to 20 years. Gut 2009;58:1538-1544.
3. Lavine J, Schwimmer J, Van Natta M, Molleston J, Murray K, Rosenthal P, Abrams S, Scheimann A, Sanyal A, Chalasani N, Tonascia J, Unalp A, Clark J, Brunt E, Kleiner D, Hoofnagle J, Robcuk P. Effect of vitamin E or metformin for treatment of nonalcoholic fatty liver disease in children and adolescents: the TONIC randomized controlled trial. JAMA 2011;305:1659-1668.
4. Koot B, van der Baan-Slootweg O, Tamminga-Smeulders C, Pels Rijcken T, Korevaar J, van Aalderen W, Jansen P, Benninga M. Lifestyle intervention for non-alcoholic fatty liver disease: prospective cohort study of its efficacy and factors related to improvement. Arch Dis Child 2011;96:669-674.
5. Marrion AW, Baker A, Dhawan A. Fatty liver disease in children. Arch Dis Child 2004;89:648-652.
6. Cheung C, Kelly D. Non-alcoholic fatty liver disease in children. Br Med J 2011;343:d4460.
7. Mencin A, Lavine J. Advances in pediatric nonalcoholic fatty liver disease. Pediatr Clin N Am 2011;58:1375-1392.
8. Duarte M, Alves Pontes da Silva G. Hepatic steatosis in obese children and adolescents. J Pediatr (Rio J) 2011;87:150-156.
9. Roberts E. Pediatric nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD): a "growing" problem? J Hepatol 2007;46:1133-1142.
10. Nobili V, Sanyal A. Treatment of nonalcoholic fatty liver disease in adults and children: a closer look at the arsenal. J Gastroenterol 2012;47:29-36.