

CAPÍTULO 9

HÍGADO GRASO EN PEDIATRÍA

Existe la creencia de que el hígado graso es una enfermedad de los adultos y que es muy rara encontrarla en niños. Posiblemente esta percepción se haya originado porque antes se consideraba que el hígado graso y la cirrosis se debían en su mayor parte al consumo de alcohol. Sin embargo, ahora se ha demostrado que el alcohol no es la causa principal del hígado graso y más bien se ha creado desde hace algunos años atrás la categoría de hígado graso NO alcohólico observándose de que el mismo no es exclusivo de los adultos.

Efectivamente, el hígado graso no alcohólico tiene una prevalencia alta en niños. Se ha reportado que entre el 3 al 10% de la población pediátrica tienen NAFLD (40), alcanzando una prevalencia del 65-70% en niños que tienen sobrepeso (97). En este último grupo la prevalencia del NASH puede ser del 20% y del síndrome metabólico el 24% (97). En Ecuador se ha informado que la prevalencia de sobrepeso y obesidad es del 20-30% (98). Extrapolando el riesgo de padecer hígado graso que tienen los niños con sobrepeso, se deduce que en el Ecuador existiría una incidencia del 14% de niños con NAFLD. La edad también es importante en la prevalencia de la enfermedad, así, se reporta una prevalencia del 0.7% en niños menores de 2 años, pero sube hasta el 17% en pacientes de 15 a 19 años (99).

Se considera obesidad infantil, si un niño tiene un peso sobre el percentil 95 en las curvas antropométricas de peso tomando en cuenta la edad y el sexo y se define como sobrepeso si está entre los percentiles 90 a 95 (100). Sin embargo, debido a las variaciones de este valor dependiendo del grupo étnico,

ahora se recomienda una medida más exacta para diagnosticar sobrepeso que se basa en el IMC (índice de masa corporal), el cual nos ayuda a identificar pacientes con hígado graso o con peligro de adquirirlo. El IMC toma en cuenta el peso con relación a la estatura y es una medida que en estudios epidemiológicos ha demostrado estar más estrechamente relacionado como factor de riesgo cardiovascular que el simple peso corporal.

Es necesario aclarar que los valores límite del IMC para diagnosticar sobrepeso u obesidad no son los mismos en niños que en adultos. Por ejemplo, un IMC de 18 en niños de 6 años ya es indicativo de obesidad mientras que en un adulto (sobre los 18 años) es indicativo de peso bajo. Para poder diagnosticar obesidad según el IMC utilizamos tablas especiales que relacionan el IMC con la edad y el sexo. Un IMC sobre el percentil 85 en estas tablas, según la OMS, es indicativo de sobrepeso. Un IMC sobre el percentil 95 es obesidad. Estas tablas se muestran en el apéndice uno al final de este libro. Tomando en consideración que un niño con sobrepeso tiene el 70% de posibilidades de padecer NAFLD (40), el uso de estas tablas es muy útil en la identificación de niños con posible NAFLD. En otras palabras, si un niño tiene un IMC en el percentil 88 tiene un 70% de posibilidades de padecer hígado graso.

El hígado graso en pediatría también se asocia con resistencia a la insulina y síndrome metabólico. De hecho, en niños obesos un 36% tienen síndrome metabólico y 39% resistencia a la insulina (101). En otra serie de pacientes se encontró que niños obesos con NASH tenían un 96% de prevalencia de resistencia a la insulina (102). En otra serie de pacientes pediátricos (entre 3 a 18 años) en quienes se confirmó la existencia de NAFLD por biopsia se encontró que el 66% tenían síndrome metabólico, el 63% tenían aumento de triglicéridos, el 45% tenían bajas las HDL, el 40% tenían hipertensión, el 10% intolerancia a la

glucosa y el 92% tenían algún grado de sobrepeso (103). Estos datos nos muestran cómo el hígado graso tiene fuerte asociación con problemas cardiovasculares y sobrepeso.

El peligro del hígado graso en pediatría son las complicaciones futuras. Si tomamos en consideración que, dependiendo del tiempo del padecimiento, el hígado graso se complica en un 100% ya sea con diabetes o con algún componente del síndrome metabólico, y a su vez, estas entidades provocan enfermedad cardiovascular como infarto cerebral, cardíaco o insuficiencia circulatoria periférica, podemos concluir que si un niño padece de hígado graso a los 10 años, a los 20, 30 ó 40 años de edad ya habrá desarrollado, prediabetes, diabetes o enfermedad cardiovascular y su expectativa y calidad de vida habrán disminuido ostensiblemente. En un estudio prospectivo en donde se hizo un seguimiento promedio de 4.6 años a 420 pacientes con NAFLD se encontró que el 22% desarrolló diabetes mellitus, el 23% dislipidemia, el 22% hipertensión y el 25% síndrome metabólico (104) con un patrón en que, mientras más tiempo se padecía NAFLD más posibilidades de desarrollar las complicaciones se presentaba.

Es importante mencionar que mientras más alteradas estén las pruebas de laboratorio o gabinete que valoran ya sea el NAFLD o los componentes del síndrome metabólico; o mientras más componentes de este síndrome se presenten en un paciente, más probabilidades tendrá el mismo de desarrollar NASH, fibrosis o cirrosis (103). Asimismo, los pacientes con cirrosis tienen alto riesgo de morir de esta causa (30% en 6.8 años) o desarrollar hepatocarcinoma (10% de pacientes) (104,105). En otro estudio en 66 niños con NAFLD a los que se les siguió por 20 años el 3% hizo cirrosis y a pesar de que recibieron trasplante hepático volvieron a padecer NAFLD y cirrosis demostrando que lo que falla es el entorno del hígado y no el hígado mismo (106). De

hecho el 70% de pacientes con trasplante de hígado por NAFLD recaen de la misma patología a los 18 meses (413).

Dado este oscuro futuro de un niño con hígado graso, es entonces deseable comenzar un tratamiento del mismo. La primera opción terapéutica del NAFLD en pediatría es el ejercicio y la dieta (107). Uno de los principales inconvenientes de este enfoque es su alta tasa de abandono. En un estudio en 1.388 niños se encontró un abandono a la dieta en el 90% de casos a los dos años de comenzado el tratamiento lo que nos habla sobre la poca eficacia a largo plazo de este enfoque terapéutico (108). Iguales porcentajes de abandono se obtienen con el ejercicio. Por esta razón, de no funcionar estas medidas se debe considerar el uso de otras opciones farmacológicas como antioxidantes (109), la asociación silimarina + coenzima Q10, metformina o las tiazolidinedionas (107). Sin embargo, con estos dos últimos tratamientos hay que tener en cuenta los posibles efectos colaterales que producen a futuro.

En pediatría, se aconseja que no se espere a que aparezca el hígado graso sino que se lo prevenga dada sus repercusiones futuras (107). Lógicamente no todos los niños califican para un tratamiento preventivo, por lo tanto es necesario identificar la población en riesgo. Si un niño tiene sobrepeso (según el IMC), triglicéridos elevados, intolerancia a la glucosa en ayuno, hiperinsulinemia o test HOMA-IR elevado, debe iniciarse una terapia preventiva con dieta y ejercicio a lo que se puede sumar antioxidantes como vitamina E, vitamina C o coenzima Q10 (110).

Es de importancia mencionar que se ha demostrado que los pacientes con NAFLD pueden tener bajos sus niveles de antioxidantes como la coenzima Q10 en sangre y que en pediatría no es raro que los niveles de coenzima Q10 estén disminuidos, por lo tanto, es recomendable suministrar coenzima Q10 en pacientes

pediátricos con NAFLD (111).

Por otro lado, de sospechase NASH o fibrosis hepática, se ha observado que la asociación de antioxidantes y silimarina es una buena opción. No hay que ignorar que se debe tratar simultáneamente los otros componentes del síndrome metabólico y optimizar las terapias, por ejemplo, si la intolerancia a la glucosa está presente se debe considerar el uso de metformina (112), si por el contrario la resistencia a la insulina o el hiperinsulinismo están presentes se puede utilizar la asociación de silimarina + coenzima Q10 (Kufer Q Forte®) (ver el capítulo de tratamiento de hígado graso más adelante).

No se puede dejar de mencionar que una de las complicaciones del NAFLD, el síndrome metabólico, tiene una prevalencia alta en pediatría reportándose porcentajes que varían desde el 3.5% en Asia, hasta el 20% en América Latina en la población pediátrica en general (113, 114) y elevándose hasta un 40% en niños o adolescentes obesos (113). En un estudio en donde se hizo el seguimiento a niños que tenían un solo componente del síndrome metabólico se encontró que el 26% de ellos desarrollaban más de tres componentes del mencionado síndrome en 25 años (115). Con una edad promedio de inicio de NAFLD o resistencia a la insulina a los 12 años, a los 37 años los pacientes ya padecían diabetes, hipertensión y enfermedad cardiovascular. Este estudio demuestra, así, el riesgo de no tratar en pacientes pediátricos la resistencia a la insulina y el NAFLD. Un niño con hígado graso no tratado es un futuro adulto hipertenso, diabético o infartado prematuramente.

Los criterios diagnósticos de síndrome metabólico en pediatría según la OMS se describen en la **TABLA # 16** (113, 116).

TABLA # 16. Criterios para diagnóstico de síndrome metabólico en niños según la OMC.

El síndrome metabólico se define si 3 o más de estas condiciones están presentes

- IMC > percentil 95
- Homeostasis anormal de glucosa: HOMA-IR > 2.5; o intolerancia a la glucosa en ayuno 100-125 mg/100 ml; o glicemia a las 2 horas en la curva de tolerancia a la glucosa de 140-199 mg/100 ml
- Presión arterial elevada: > percentil 95 (ver tabla en apéndice 4 al final del libro)
- Elevación de triglicéridos: > 105 mg/100 ml en pacientes menores a 10 años; y > 136 mg/100 ml en mayores de 10 años
- Disminución de HDL: < 35 mg/100 ml

HIPERINSULINISMO, OBESIDAD Y NAFLD EN NIÑOS

Se ha observado que la asociación sobrepeso, obesidad, hiperinsulinismo y NAFLD es común en niños y adultos en general (435, 439). Es muy probable que el sobrepeso inicial en los niños y adolescentes (por una mala dieta o hipoactividad física) desencadene primero una resistencia a la insulina, la cual puede provocar hiperinsulinismo compensatorio. Este hiperinsulinismo al principio solo se manifiesta en ayunas y es un predictor de futuro sobrepeso (440). Al cronificarse contribuye al desarrollo de obesidad (hiperinsulinismo + obesidad) la cual es de difícil tratamiento y es resistente aún a la dieta y al ejercicio produciendo fácilmente el fenómeno de rebote (el paciente sube de peso inmediatamente después de perderlo) e identifica al paciente que tiene fácil tendencia a aumentar de peso.

El hiperinsulinismo se acompaña generalmente de hiperleptinemia y resistencia a la insulina. Esto sucede porque el hiperinsulinismo es un inductor de una proteína llamada SOCS-3

(Supresor of Cytokine Signaling) la cual es un inhibidor de la vía de transducción de la leptina (441). Como consecuencia, al aumentar la insulina en sangre, se produce resistencia a la leptina lo que trae varias consecuencias: 1) se produce una hiperleptinemia compensatoria que agrava la resistencia a la leptina lo que desregula el centro de la saciedad en el hipotálamo y el paciente aumenta su apetito y 2) la resistencia a la leptina disminuye la termogénesis provocándose obesidad o la tendencia al sobrepeso.

Finalmente, la hiperleptinemia acompañada de hiperinsulinismo profundiza la obesidad en niños, lo cual llevará a NAFLD (435). El tratamiento óptimo de un niño con sobrepeso e hiperinsulinismo es: dieta + ejercicio y un tratamiento encaminado a cortar el círculo vicioso que comienza con resistencia a la insulina y el hiperinsulinismo lo cual se consigue usando sensibilizadores de la insulina como la silimarina o metformina. No hay que olvidar que la resistencia a la insulina se acompaña de estrés oxidativo por lo que se debe utilizar antioxidantes para evitar el mismo. En casos de hiperinsulinismo algunos medicamentos usados para reducirlos son: el diazóxido, octreotide (435).

EL AUMENTO DE PREVALENCIA DE OBESIDAD, RESISTENCIA A LA INSULINA Y NAFLD EN PEDIATRÍA

En comparación con las décadas del 60 y 70, en la última década el porcentaje de niños con obesidad se ha triplicado. Por ejemplo, entre 1963 a 1965 la prevalencia de obesidad era del 4.2% en niños de 6 a 11 años, pero de 1999 al 2000 la prevalencia fue del 15.8% (458). Este aumento no se esperaba y rebasó cualquier

predicción por lo que cumple la definición de epidemia (un aumento de ocurrencia de nuevos casos que excede a lo que se esperaba en un período de tiempo determinado).

El aumento de prevalencia y severidad de la obesidad ha ocurrido demasiado rápido para atribuirlo solamente a la genética (la prevalencia de la obesidad en adultos subió un 57% entre 1991 a 1999 y hoy el 60% de personas tienen sobrepeso (463). Modelos de tendencias sobre la distribución del Índice de Masa Corporal desde 1960 hasta el 2000 sugiere que toda la curva se ha movido, no solamente los extremos. Por lo tanto, factores ambientales deben estar implicados y cualquier cosa que esté ocurriendo está afectando a todos y ahora.

Estudios epidemiológicos han demostrado que entre 1977 y 1996 el porcentaje de individuos que consumían gaseosas (fructosa) subió del 61 al 76% y la frecuencia de consumo se incrementó de 1.96 porciones al día a 2.39, doblando el total de calorías de gaseosas de 70 kcal a 189 kcal por día. Las gaseosas son la segunda fuente de carbohidratos en personas de 2-18 años después del pan (458).

Las gaseosas han incrementado el riesgo de obesidad, diabetes mellitus tipo 2 y NAFLD en niños. Por ejemplo, la prevalencia de diabetes tipo 2 entre 1980 y el 2002, ha tenido un aumento de diez veces en niños (458) mientras que la prevalencia de NAFLD ha aumentado hasta el 10% (40). En términos generales, en la población pediátrica la prevalencia de NAFLD en niños se ha duplicado en la última década (464) ¿Cuál es la causa de este incremento?

Es muy probable que exceso de consumo calórico sea el causante de la alta prevalencia tanto de obesidad como de hígado graso y es posible que la ingesta de fructosa (ver recuadro # 1) en la forma de jarabe de maíz (corn syrup) tenga mucha influencia

en este fenómeno, mucho más si la fructosa es un carbohidrato que aumenta *per se* la lipogénesis hepática *de novo* y produce directamente NAFLD sin necesidad de que primero se produzca resistencia a la insulina.

La fructosa destaca como alimento calórico. En 1900 se consumía 15 gr al día, alrededor de 1994, se consumía 55 gr/día y actualmente se cree que los adolescentes consumen 73 gr/día de fructosa y la población general 88 gr/día (420). Muchos investigadores han implicado a la fructosa en el surgimiento de la epidemia de obesidad, diabetes tipo 2 (420) y aún NAFLD. La mayoría de estudios dirigidos en investigar esta hipótesis se han basado en el consumo de gaseosas debido a que las mismas contienen fructosa (en forma de jarabe de maíz). En uno de estos estudios se observó que en la población pediátrica el riesgo de desarrollar obesidad y por lo tanto síndrome metabólico o NAFLD aumenta en un 60% por cada porción adicional de gaseosas al día (462).

La producción de NAFLD por exceso calórico deriva luego en el resto de complicaciones que se observa ligado a este cuadro: resistencia a la insulina, hiperinsulinismo, obesidad y los componentes del síndrome metabólico.

Por lo anotado se sugiere que el médico recomiende fuertemente que se evite el consumo de gaseosas, snacks, cereales, frutas enlatadas y otros alimentos que contengan jarabe de maíz o saborizantes o colorantes artificiales.

Las opciones para el tratamiento del NAFLD, la resistencia a la insulina y el hiperinsulinismo se tratan en el capítulo # 10.

GLOMERULOPATIA RELACIONADA CON LA OBESIDAD E HIPERINSULINISMO

Es importante mencionar que el hiperinsulinismo, que es una de las manifestaciones de la resistencia a la insulina, consecuencia directa a su vez del NAFLD, puede ser causa de una enfermedad renal conocida como glomerulopatía relacionada a la obesidad que puede evolucionar a insuficiencia renal (469).

Esta enfermedad se desarrolla silenciosamente siendo su primer signo una microalbuminuria (30 a 300 mg/24 horas) que posteriormente puede complicarse con disminución de la filtración glomerular y luego manifiesta proteinuria. Estudios epidemiológicos han reportado que los individuos obesos tienen 45% de aumento del riesgo de padecer proteinuria. Por lo tanto en pacientes pediátricos con sobrepeso, NAFLD y otros componentes del síndrome metabólico es importante valorar la microalbuminuria en orina porque puede asociarse con enfermedad renal terminal o enfermedad renal crónica en el futuro (482).

En estudios de seguimiento a largo plazo se ha visto que los niños con sobrepeso tienen más riesgo de tener enfermedad renal terminal en edad adulta que los no obesos, siendo mayor el riesgo mientras menor edad tenga el niño al iniciar su sobrepeso (482). En un estudio de seguimiento por 21 años a personas con IMC de 25 a 30 se reportó que éstos tenían 1.7 veces más riesgo (RR -relative risk-) de padecer enfermedad renal terminal, mientras que si tenían un IMC de 30 a 35 el riesgo aumentaba a 3.5 y si el IMC era mayor a 40 el RR aumentaba a 7 (482).

La reducción del peso, así como la corrección de la resistencia a la insulina o hiperinsulinismo revierten el daño renal de la glomerulopatía relacionada a la obesidad (469) y evitan que pueda terminar en enfermedad renal terminal a corta edad para el paciente.

CONCLUSIONES

- **El NAFLD en pediatría no es raro y representa una incidencia de hasta el 10%.**
- **El mejor parámetro para medir sobrepeso y obesidad en niños es el Índice de Masa Corporal.**
- **El 70% de niños con obesidad tiene NAFLD.**
- **Un niño con NAFLD es un futuro diabético o hipertenso o enfermo coronario.**
- **El consumo de fructosa (gaseosas) es una causa importante de NAFLD.**
- **El hiperinsulinismo puede ser causa de obesidad o glomerulopatía.**