



# 37° CONGRESO ARGENTINO DE PEDIATRIA

MENDOZA – ARGENTINA – 2015

29 y 30 DE SEPTIEMBRE – 1 y 2 DE OCTUBRE

*Por un futuro mejor:  
niñ@s y adolescentes saludables  
en tiempos de cambio*

**OBESIDAD,  
más allá de lo estético**

**SINDROME METABOLICO e HIGADO GRASO**

**Dra. Silvia Morise**

[morisesilvia@gmail.com](mailto:morisesilvia@gmail.com)

# Síndrome Metabólico

- Es una asociación de factores de riesgo:  
enfermedad cardiovascular  
desarrollo de diabetes 2

Dislipidemia  
Hipertensión arterial

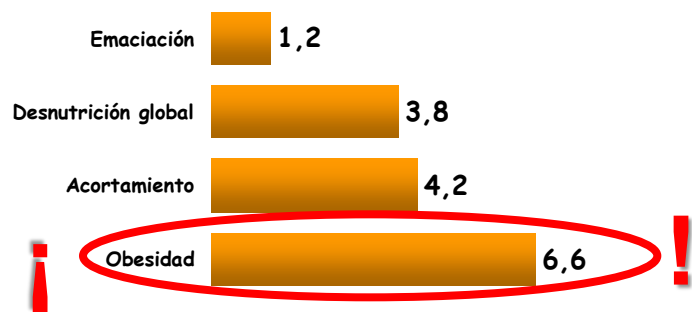
- La enfermedad cardiovascular es una de las primeras causas de muerte en las sociedades occidentales y se asocia fuertemente con síndrome metabólico.
- La obesidad desempeña un papel central.

La obesidad es la enfermedad crónica no transmisible más prevalente en el mundo y la misma se ha incrementado en las últimas décadas, considerándose una epidemia global.

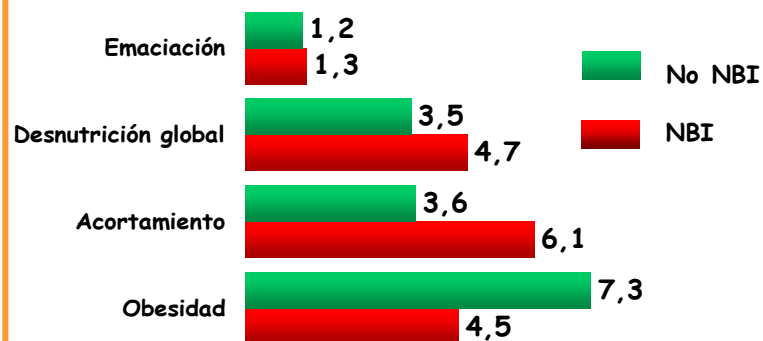
# Prevalencia de obesidad

## Encuesta Nacional de Nutrición y Salud (2007)

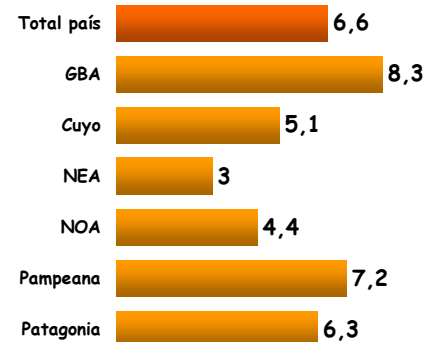
### Niñas/os de 6 meses a 5 años

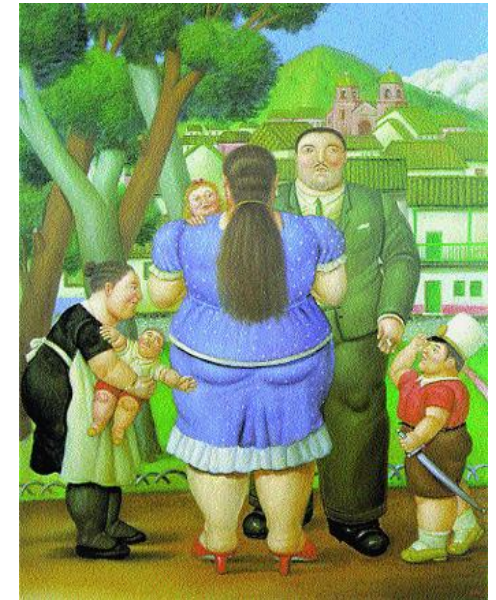


### Niñas/os de 6 meses a 5 años



### Obesidad \*\*\*





En la obesidad pediátrica existe una aceleración en el proceso de aterosclerosis, aunque las manifestaciones clínicas no aparecen en general en la niñez, pueden estar presentes en el adulto joven



De acuerdo con la evidencia actual es razonable sugerir que:

- las modificaciones en el estilo de vida
- el control de peso en la infancia con dietas saludables con menor consumo de fructosa, reducirán el riesgo desarrollo en la adultez de:
  - ▣ **síndrome metabólico**
  - ▣ diabetes tipo II y
  - ▣ enfermedad cardiovascular

# Síndrome metabólico

- No existe una definición unánimemente aceptada y aplicada por la comunidad científica.
- **Definición:** grupo de desordenes metabólicos, asociados entre sí, que tienen en común la presencia de insulino-resistencia.
- Sus componentes:
  - ▣ Intolerancia a la glucosa
  - ▣ Hiperinsulinemia
  - ▣ Altos niveles de VLDL y TG bajos niveles de HDL
  - ▣ Obesidad central
  - ▣ Hipertensión arterial

# Definición de Síndrome metabólico

ATPIII adaptado por Cook : deben presentar al menos **3 de los 5** criterios

Criterios	Adulto	Niño
Aumento Triglicéridos	Mayor o = 150	<b>Mayor o = 110</b>
HDL	Menor 50 mujer Menor 40 varón	<b>Menor o = 40</b>
Obesidad abdominal	Mayor 88 mujer Mayor 103 varón	<b>Mayor o = PC 90</b>
Glucosa ayunas	Mayor o = 110	<b>Mayor o = 110 (100)</b>
TA	Mayor o = 130/ 85	<b>Mayor o = PC 90</b>

# Síndrome metabólico: factores de riesgo

- Bajo peso al nacer (IR para favorecer la sobrevivencia del feto)
- Alto peso al nacer (aumento de de Glu y de MC e IR )
- Crecimiento acelerado temprano
- Adrenarca precoz
- Sedentarismo

## PERÍODOS CRÍTICOS O VUNERABLES

- FETAL
- INFANCIA TEMPRANA
- ADOLESCENCIA



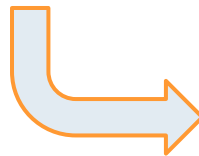
# Prevalencia de Síndrome metabólico

- **3-4 %** → **Es <** que en la población adulta
- 14 % en niños y adolescentes de Canadá  
(diferentes criterios para la definición)
- Cook y col en  
adolescentes entre 12 y 19 años → **4,2 %**  
**(varones 6,1 %-mujeres 2,1 %)**
- Si hay obesidad o sobrepeso **No sucede lo mismo**
- → **28,7 %** con obesidad
- → **6,1 %** con sobrepeso
- → **0,1 %** con  $IMC < P_{85}$

# Prevalencia de Síndrome metabólico

- El 80 % de adolescentes con Síndrome metabólico: obesos
- Independientemente de la definición utilizada, la prevalencia es elevada.

**en pacientes pediátricos con obesidad o sobrepeso**



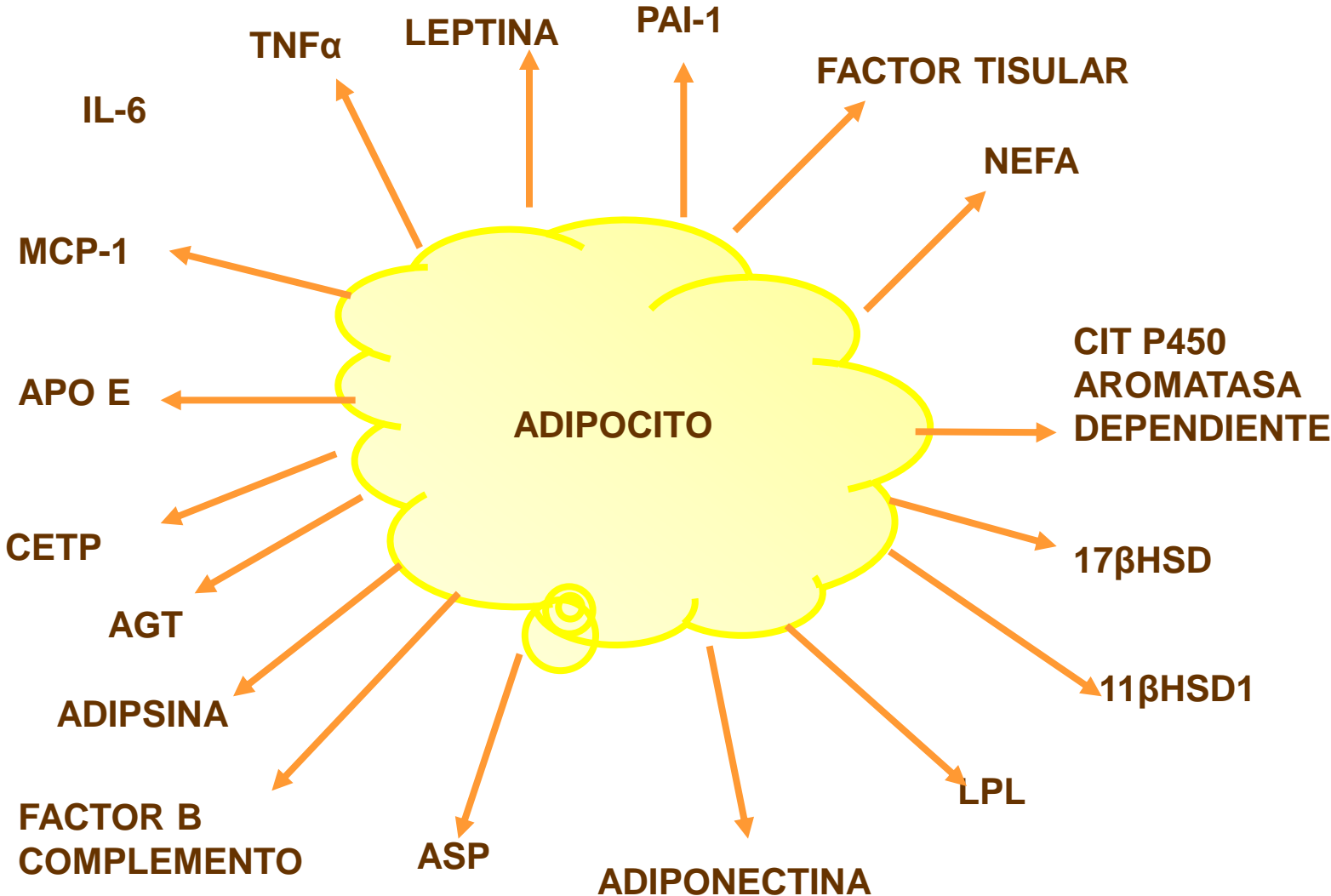
**30-35 %**

Mal pronóstico: persistencia del síndrome en el tiempo

# Fisiopatología



# Fisiopatología



# Fisiopatología

El tejido adiposo interviene en:

- regulación del metabolismo energético
- regulación de la inflamación, de la función inmune y neuroendocrina y de la tensión arterial.
- Los ácidos grasos están implicados en la patogénesis de la insulino-resistencia con un efecto negativo en el aprovechamiento de la glucosa.
- La insulino-resistencia es la incapacidad de la insulina para incrementar la entrada y utilización de la glucosa por los tejidos periféricos, especialmente hígado, músculo esquelético y tejido adiposo.

# Fisiopatología

## Insulinoresistencia

- Insulina en ayunas  $\geq 15 \mu\text{U}$
- ó 2 hs. postsobrecarga  $\geq 75 \mu\text{U}$
- ó pico  $\geq 150 \mu\text{U}$
- HOMA: 3,16 - 4

### Insulinemia según Tanner


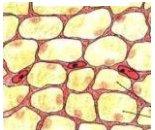

15  $\mu\text{U}$  /ml Tanner I

30  $\mu\text{U}$  /ml Tanner II-IV

20  $\mu\text{U}$  /ml Posterior

# Fisiopatología

## La insulina regula

- el uso glucosa 
- la lipólisis en 
- la supresión de la producción de glucosa en 

La lipólisis es la más sensible de las acciones de la insulina

Distribución del depósito de grasa



Grasa visceral



Circunferencia de cintura

A > grasa visceral → perfil metabólico más aterogénico  
> insulinoresistencia < respuesta a la insulina

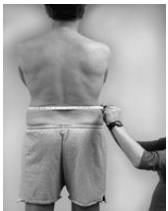
# Grasa visceral



The Bogalusa Heart Study, Am J Clin Nutr. 1999 Feb



Fernández JR, Redden DT, Pietrobelli A, Allison DB.  
En mexicanos  
J Pediatr 2004



Cintura Umbilical



Arg Pediatr 2005;103



# Laboratorio

- Glucemia
- Lípidos: TGD/ Colesterol/HDL/LDL
- TGO y GPT
- $\delta$ GT
- Ac. Úrico
- Urea
- Creatinina
- HOMA –IR

$$\text{HOMA IR} = \frac{\text{glucemia en mg/dl}/18}{22,5} \times (\text{insulinemia en ayunas en } \mu\text{U/ml})$$

valor cercano a 3

- Adiponectina ↓
- Leptina* ↑
- FNT- $\alpha$  ↑

no hay estudios suficientes en pediatría para su validación

# Laboratorio

- Con glucemia en ayunas elevada (100 y 125 mg/dL) se debe realizar prueba de carga con:
  - ▣ 75 gramos de glucosa en sujetos de más de 43 kg de peso o
  - ▣ 1.75 gr/kg de peso en menores de 43 Kg

Y medición de glucemia a las dos horas

Insulinemia no es necesaria para realizar el diagnóstico  
(alto costo y no disponible)

# ¿Cuáles son los riesgos de la insulinoresistencia ?

---

- Síndrome de ovario poliquístico
- **Hígado graso**
- Apnea de sueño
- Estado proinflamatorio
- Estrés oxidativo
- Riesgo aumentado de cáncer
- Alteraciones cardíacas y renales

# Enfermedad Hepática Grasa

- Es actualmente reconocida como un problema creciente en niños y adolescentes.
- Es enfermedad hepática crónica más común en la infancia, su aumento coincide con el incremento de la obesidad.
- Obesidad, insulina-resistencia e hipertrigliceridemia son considerados factores de riesgo.
- Es silente.
- Enfermedad multifactorial, con un importante componente genético.

# Enfermedad Hepática Grasa

- Alteraciones significativas en los niveles de expresión de numerosos genes involucrados en la lipogénesis e inflamación, como:
  - ▣ polimorfismo en el gen PNPLA3  
(gen de una fosfolipasa insulino-reguladora -adiponutrina)
  - ▣ Variantes en los genes de IL-6 y TNF-alfa

*En la actualidad los factores genéticos no son aún relevantes*

# Enfermedad Hepática Grasa no Alcohólica

**Definición:** esteatosis macrovacuolar de más del 5% de los hepatocitos en ausencia de consumo de alcohol, drogas y de otras entidades que producen hígado graso

- Prevalencia Global : 1/3 (población occidental)
    - 50-80% obesos
  - Mayor frecuencia en varones
  - Preadolescentes- adolescentes
  - En raza blanca > raza negra
- 2.6% población pediátrica
  - 22-53% niños obesos
  - 10,2 % asiáticos
  - 11,8% hispánicos
  - 1,5 % afroamericanos

# Diagnósticos diferenciales

## **Nutricional:**

Malnutrición calórico proteico

Nutrición parenteral total

Rápido descenso de peso

## **Otras enfermedades hepáticas:**

HAI

Hepatitis virales (HCV)

Wilson

Déficit  $\alpha$ 1-AT

## **Drogas:**

Glucocorticoides

Aspirina

Metotrexate

Ac. Valproico

## **Metabólicas o Genéticas:**

Fibrosis quística

Disbetalipoproteinémica

Enf. Weber Christian

Deficit de LAL

(Enf. de Wolman)

## **Otras:**

EII

Sobrecrecimiento bacteriano

HIV

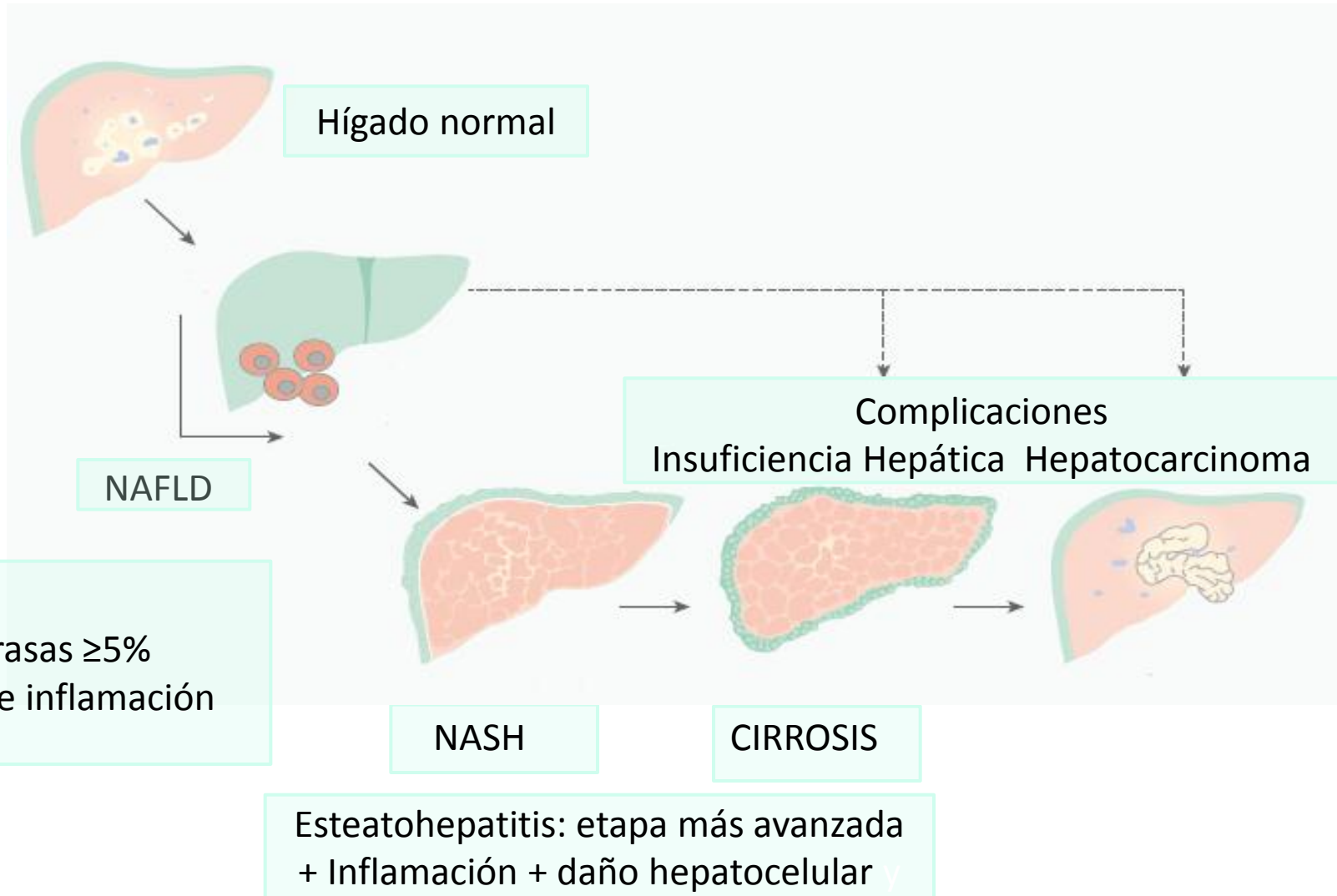
Toxinas ambientales

fósforo

petroquímicos

solventes orgánicos

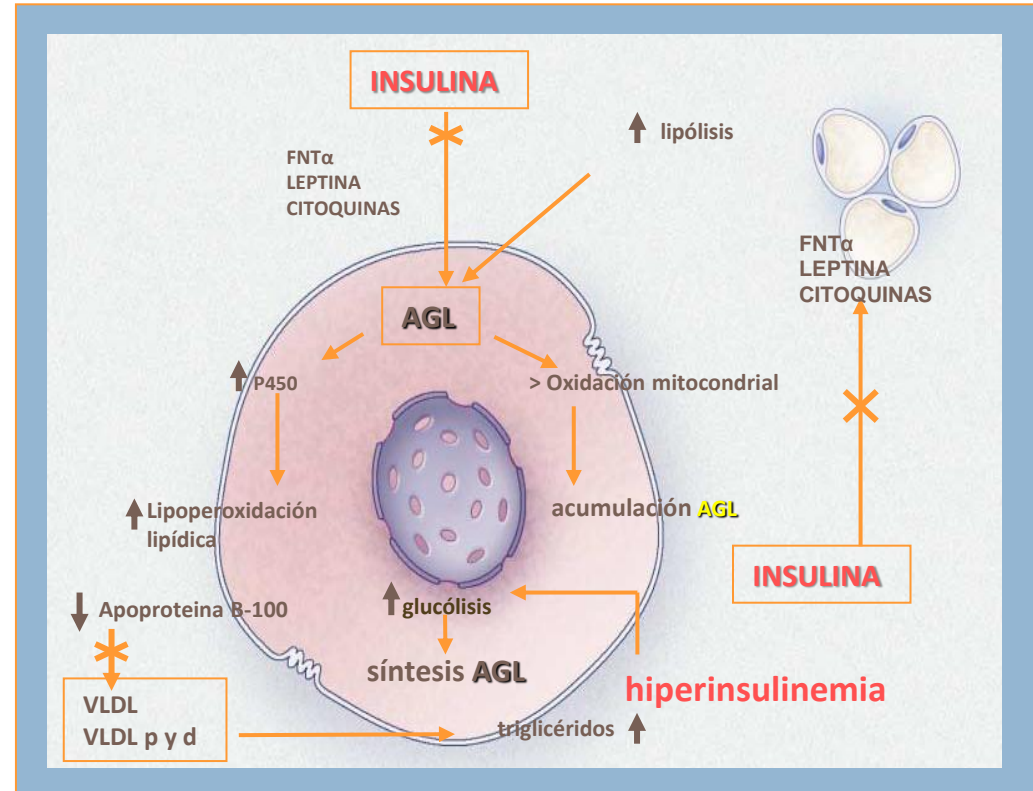
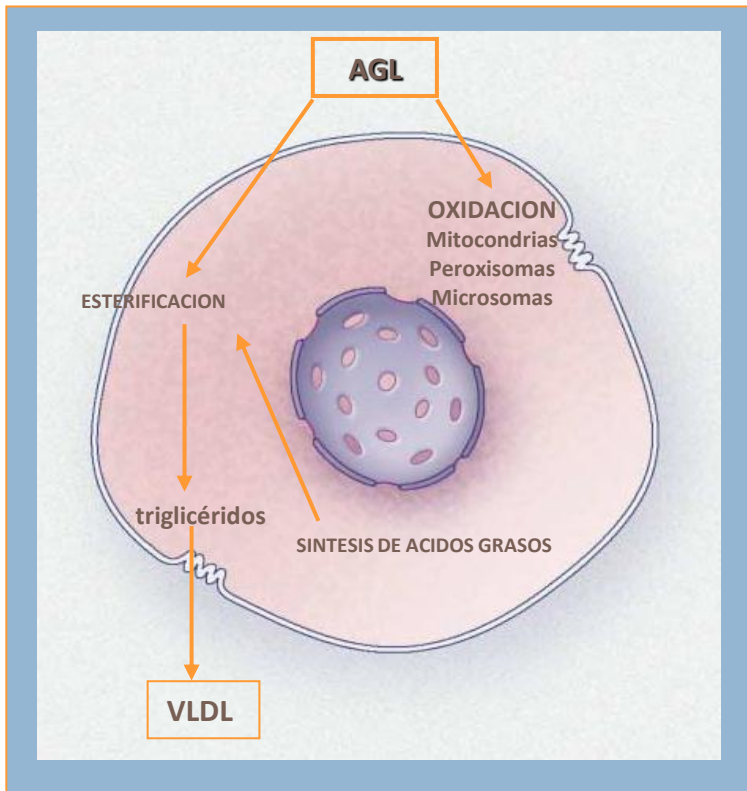
# Enfermedad Hepática Grasa no Alcohólica





# Fisiopatogenia

## hepatocito



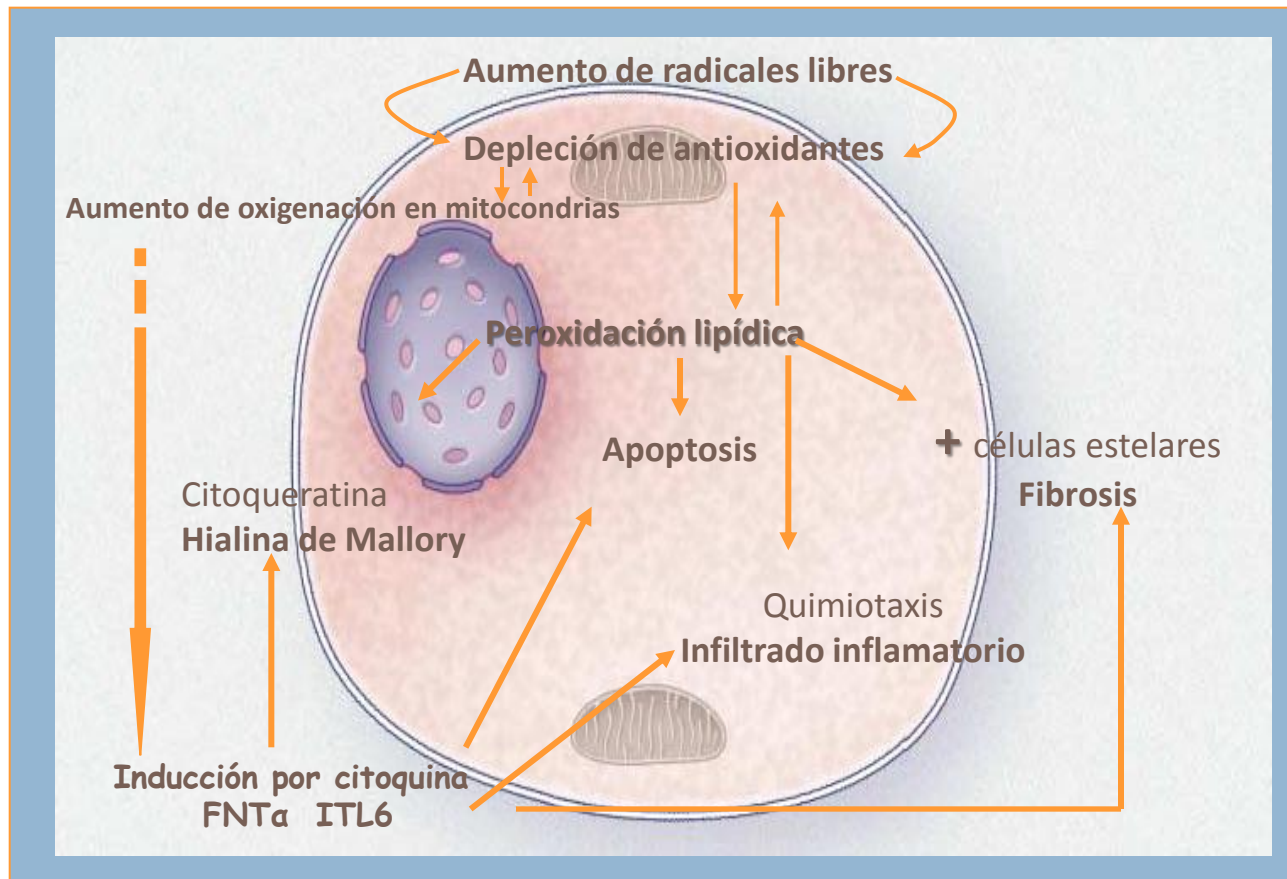
Esteatosis



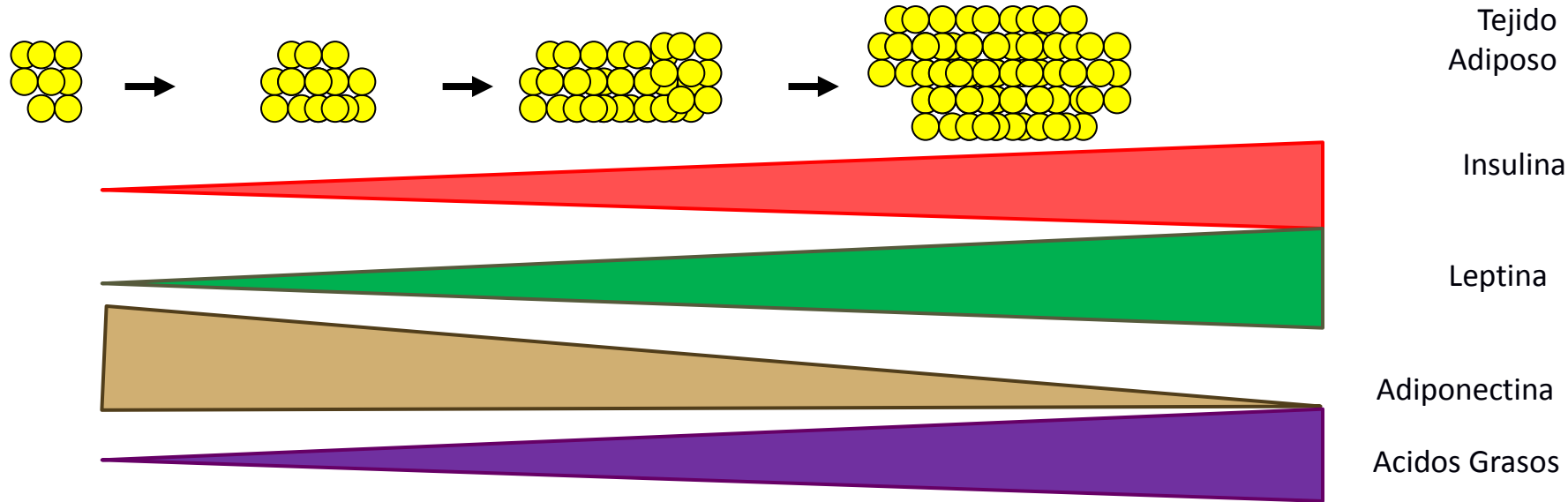
inflamación



fibrosis



# Fisiopatogenia



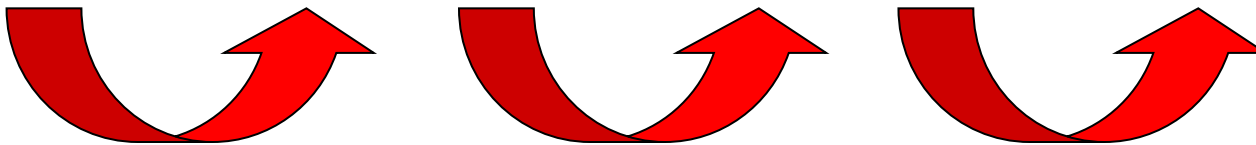
NORMAL

ESTEATOSIS

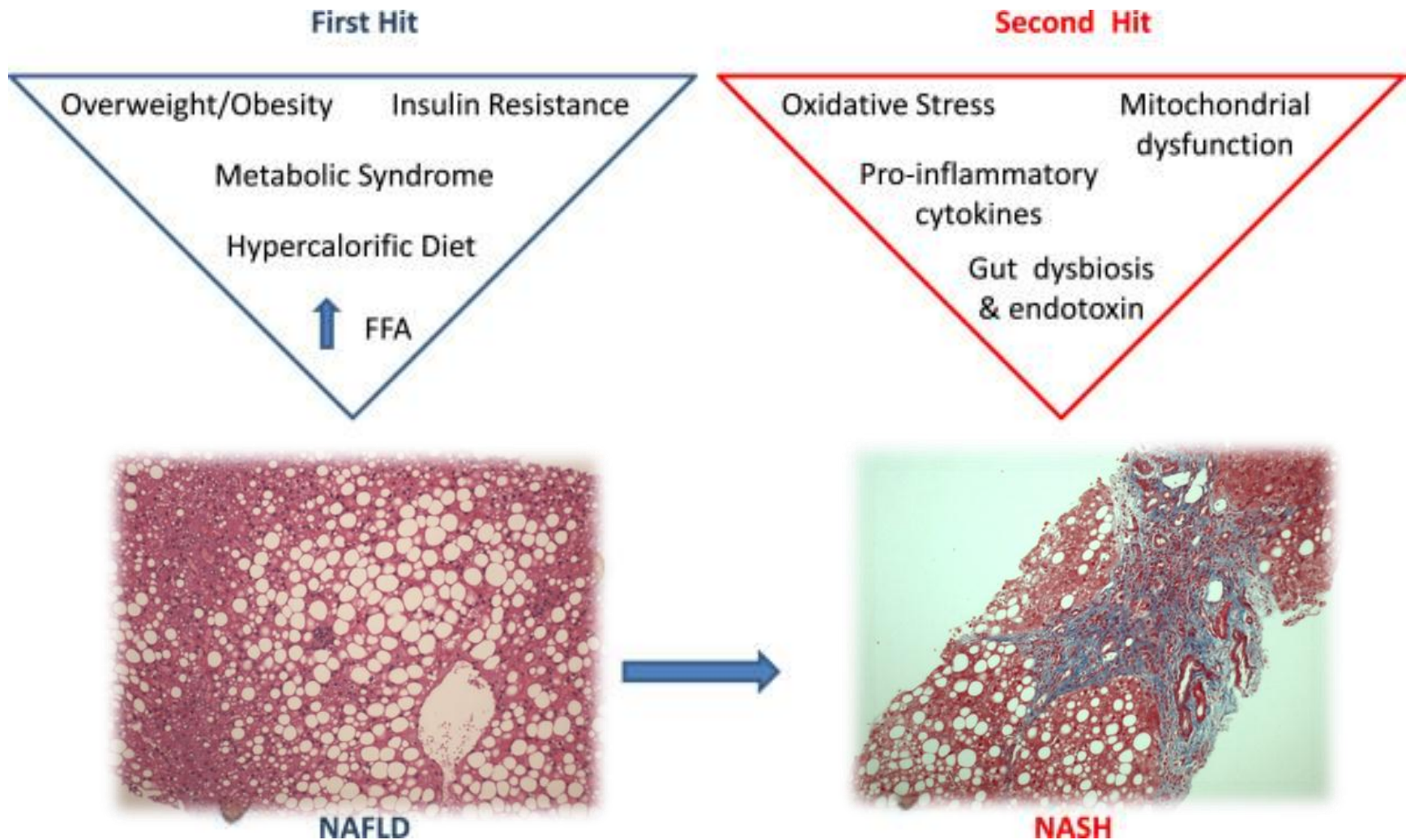
ESTEATO  
HEPATITIS

FIBROSIS

HIGADO



# Fisiopatogenia



# Diagnóstico

La mayoría de los pacientes son asintomáticos  
síntomas inespecíficos (astenia, dolor abdominal)

Examen físico: Peso Talla IMC

Circunferencia de cintura (>pc95)obesidad central  
> indicador de insulinoresistencia(IR)



Acantosis nigricans  
hiperinsulinismo



Hepatomegalia (20-50%)  
difícil de evaluar

# Diagnóstico

Hipertransaminasemia

factores de riesgo personales y/o familiares de:

Obesidad

Diabetes tipo II

Dislipemia

Hipertensión arterial

Antec.personales:

Peso al nacer: **bajo o alto**

Lactancia materna

Alimentación

Sedentarismo

**ASINTOMATICO**

**TRANSAMINASA ELEVADAS (AST/ALT)**

**HIPERCOGENICIDAD EN ECOGRAFÍA**

**AUSENCIA DE INGESTA DE ALCOHOL**

**AUSENCIA DE OTRAS PATOLOGIAS**

**BIOPSIA HEPATICA COMPATIBLE**

# Laboratorio

- ❑ Glucemia → alta prevalencia de hiperglucemia e IR en niños obesos con esteatosis
- ❑ HOMA –IR → > valores → esteatohepatitis
- ❑ Lípidos el 20-80% TGD y/o Colesterol elevado
- ❑ TGO y TGP normales o elevados(<4x VN) intermitentemente
  - no guarda relación con el estadio de enfermedad
  - fibrosis avanzada puede cursar con GPT normal (baja sensibilidad)
- relación TGO/TGP > 1 y  $\delta$ GT → fibrosis avanzada

# Ecografía

método más simple y el más utilizado



inocuo accesible y de bajo costo



Hígado homogéneo  
aumentado de tamaño  
Y ecogenicidad

**contenido graso es > del 30%**



sensibilidad del 100% y especificidad del 90%



# RMN

- Muy útil / no invasivo/ sin radiaciones ionizantes
- >Costo / < accesibilidad / requiere sedación.
- Detecta esteatosis G1 (5-30%)
- No cuantifica la esteatosis
- No hay estudios en pediatría en relación a sensibilidad y especificidad comparando con la histología para la evaluación de la fibrosis.
  
- La RMN con técnica de espectroscopía
  - cuantificar el contenido graso(TGD) hepático
  - detecta pequeñas cantidades
  - su indicación se limita a investigación

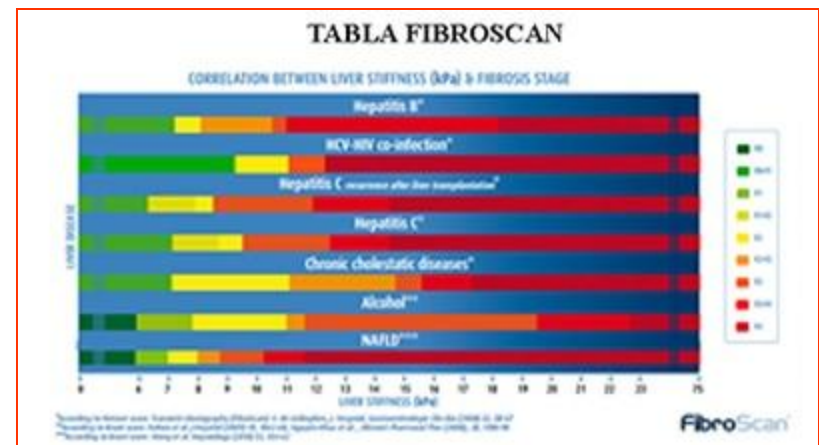
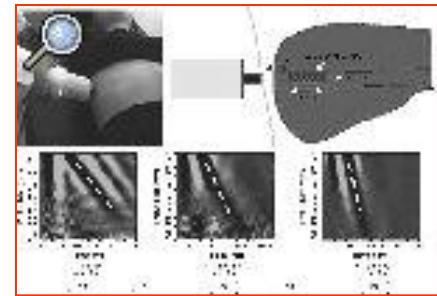
# Elastografía- Fibroscan

□ capacidad de evaluar fibrosis a través de la rigidez hepática

□ con una buena correlación en niños

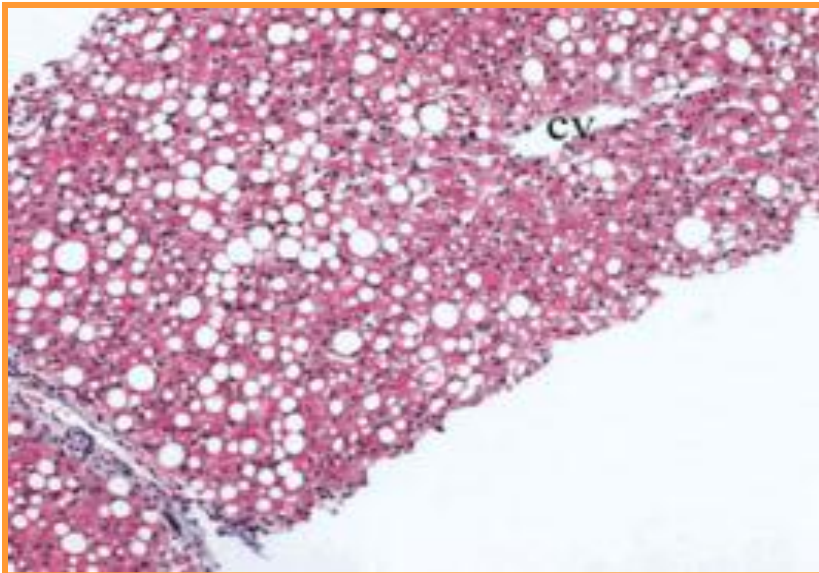
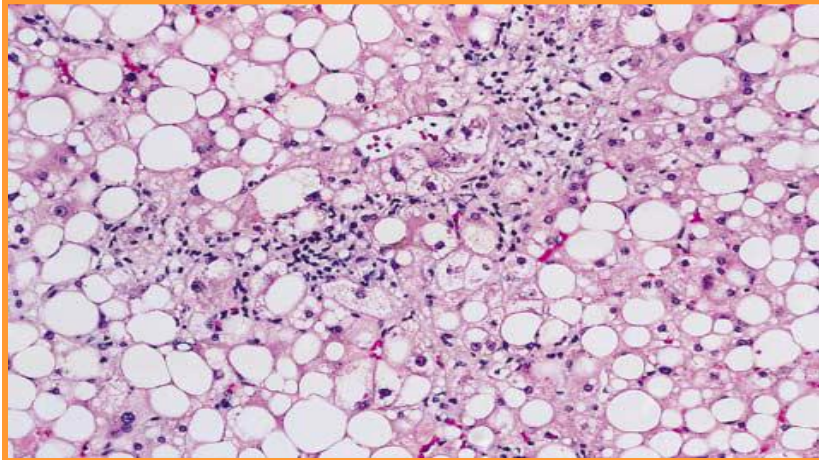
□ no invasivo, rápido y reproducible

□ Es necesario validarla antes de ser utilizada para la estadificación de hígado graso en pediatría



# Biopsia hepática

el estándar de oro para el diagnóstico



Esteatosis simple vs.  
Esteatohepatitis  
determinar la fibrosis  
gravedad del daño hepático  
es un procedimiento invasivo

## Histología

Depósito de grasa en  
citoplasma de hepatocitos  
(Macrovacuolar)

Degeneración hidrópica  
(balonización)

Cuerpos de Mallory

Infiltrado inflamatorio

Fibrosis

# Scores (puntuaciones)

## Grados de esteatosis

G1: < 33% de hepatocitos afectados

G2: 33-66% de hepatocitos afectados

G3: > 66% de hepatocitos afectados

## Esteatohepatitis

G1: leve

-esteatosis >66%

-balonización ocasional en zona 3

-infiltrado inflamatorio lobular mínimo

-infiltrado inflamatorio portal mínimo

G2: moderada (>)

G3: severa (>>)

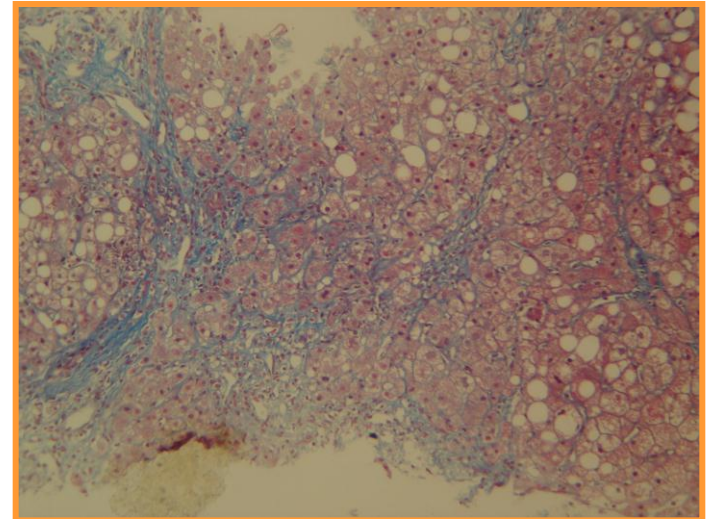
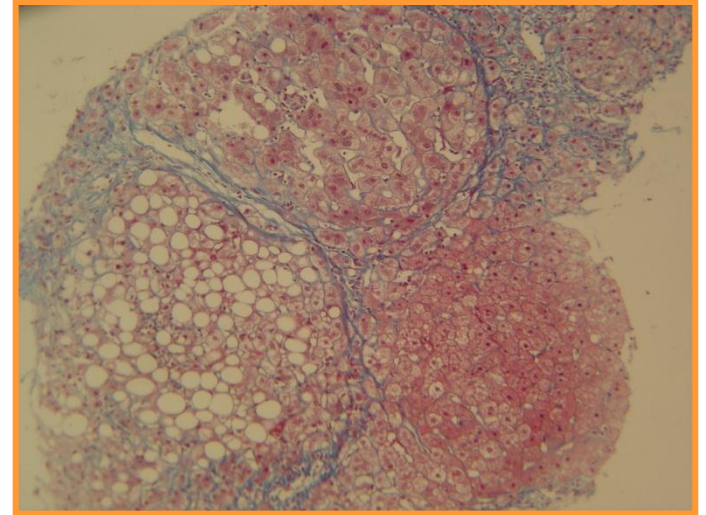
## Estadio de fibrosis (METAVIR)

F1: zona 3 perivenular, perisinusoidal  
pericelular, focal o extensiva

F2: (>>)

F3: fibrosis en puentes focal o extensiva

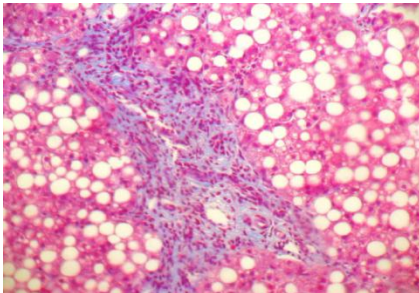
F4: cirrosis



# Scores (puntuaciones)

## Brunt

- Semicuantitativa
- Para evaluar Rta. al TTM
- Tiene en cuenta
  - ▣ esteatosis macrovacuolar
  - ▣ Ballonización
  - ▣ Infiltrado inflamatorio
  - ▣ Fibrosis



## NASH-CRN : NAS (0-8)

- Numérica
    - ▣ esteatosis macrovacuolar
    - ▣ Ballonización
    - ▣ Infiltrado inflamatorio
    - ▣ Fibrosis

(0-1-2)
- $\leq 2$  no NASH
- $\geq 5$  NASH definida
- 3-4 borderline

# Scores (puntuaciones)

## SCORE DE ENFERMEDAD GRASA NO ALCOHOLICA PEDIATRICA (PNHS)

- esteatosis (0-3)
- inflamación lobular (0-3)
- Balonización(0-2)
- Inflamación portal (0-2)
- Fibrosis (0-3 )

excelente correlación entre PNHS y la presencia de EHNA

## Indicaciones de biopsia hepática según ESPGHAN

- 1- A fin de excluir otras enfermedades tratables
- 2- En caso de sospecha clínica de enfermedad hepática avanzada
- 3- Previo al inicio de un tratamiento farmacológico/quirúrgico
- 4- Como parte de un protocolo de investigación

# Marcadores séricos no invasivos

- Marcadores séricos que puedan ser predictores de esteatosis y de progresión a la esteatohepatitis
- **Marcadores no específicos**
  - ▣ Relación TGO/TGP mayor de 1 o aumento de GGT
  - ▣ Índice pediátrico de fibrosis: edad, perímetro de cintura, triglicéridos
- **Marcadores de inflamación**
  - ▣ Adiponectina
  - ▣ TNF alfa y leptina
  - ▣ PCR
- **Marcadores de apoptosis**
  - ▣ CK18 > en esteatohepatitis
- **Marcadores de fibrosis**
  - ▣ ELF: ác. Hialurónico, colágeno III, metaloproteasa I
  - ▣ Steatotest: AST, ALT,GGT, BR, haptogl, alfa 2 glob y apoproteina A1 + Edad+ IMC+sexo

# Tratamiento

- TTM de Obesidad y del Síndrome Metabólico
- Dietético: como mínimo lograr pérdida moderada de peso para lograr disminuir el IMC y el P. cintura
- Psicoterapia
- Farmacológico:
  - ▣ metformina en mayores de 10 años con DBT
  - ▣ Vitamina E
  - ▣ Probióticos
  - ▣ Omega 3
  - ▣ Ácido ursodesoxicólico

No resultados significativos



# Tratamiento

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

- **Objetivo:** determinar si los niños con NALFD mejorarían con una terapéutica, Vitamina E o Metformina.
- **Diseño, pacientes:** estudio randomizado, doble ciego, placebo -control realizado en 10 centros clínicos de investigación universitarios. Pacientes: 173, edad: 8-17 años, persistente ↑ ALT, con biopsia hepática que confirma NAFLD, entre setiembre 2005 y marzo 2010.
- **Intervenciones:** n: 58 niños recibió 800 UI de vitamina E/d; n: 57 1000 mg de Metformina/d; y el grupo placebo: 58, durante 96 semanas. A todos se le indicó dieta, ejercicios físicos. Aprobado por la FDA.
- **Conclusiones:** ni la vitamina E ni la Metformina fueron superiores al placebo en lograr el resultado primario de reducción sostenida en el nivel de ALT en pacientes pediátricos con NAFLD.

# Prevención

- Alimentación saludable desde la concepción
- Evitar stress en el embarazo: bajo peso
- Pecho
- Edad de introducción de alimentación complementaria
- Actitudes parentales
- Alimentos ricos en grasas, azúcares. Tamaño de porciones
- Limitar el uso pantallas
- Actividad Física regular
  - ▣ 60 minutos diarios, acumulativos, de intensidad moderada a vigorosa, descontracturado



# Conclusiones

- ❑ El Esteatosis H. : enfermedad metabólica multifactorial.
- ❑ Es fundamental identificar y evaluar a niños con sobrepeso/obesos con factores de riesgo.  
(obesidad central +Sme. metabólico)
- ❑ Es necesario descartar otras enfermedades hepáticas.
- ❑ El diagnóstico definitivo es la Biopsia Hepática.
- ❑ No hay tratamiento farmacológico en pediatría validado para evitar la progresión de enfermedad.
- ❑ Seguimiento interdisciplinario.
- ❑ Avances en fisiopatología, favorecerán nuevas estrategias terapéuticas.



**Lo más importante: la prevención!!!**

*Muchas gracias por su atención y  
buen retorno a casa...*