

# HÍGADO GRASO NO ALCOHÓLICO EN NIÑOS

Nelly Susana Canal de Molano (1), Coromoto Macias-Tomei (2)

Recibido: 27-01-2015  
Aceptado: 19-03-2015

## RESUMEN

En los últimos años, ha sido alarmante la cantidad de información que revela un aumento de la obesidad infantil y al mismo tiempo, aumento de la incidencia de la enfermedad del hígado graso no alcohólico (EHGNA), una patología progresiva que abarca un espectro de enfermedades del hígado, desde una simple esteatosis hasta esteatohepatitis no alcohólica (EHNA). Los datos relacionados con la supervivencia en niños son escasos, pero estos asocian firmemente EHGNA con un mayor riesgo de morbilidad hepática y no hepática y mortalidad en comparación con la población general. Recientemente se ha reconocido, la asociación entre EHGNA y la enfermedad cardiovascular en niños. La obesidad es un factor de riesgo importante para la enfermedad, EHGNA pediátrico se está convirtiendo en un problema mundial, en paralelo con el dramático aumento de la obesidad en todo el mundo. EHGNA es más común en niños obesos, tiene el potencial para avanzar a la insuficiencia y fibrosis hepática. No está claro por qué algunos pacientes presentan esta transformación o esta susceptibilidad, probablemente relacionada con una interacción entre un huésped genéticamente susceptible y el medio ambiente circundante. Actualmente, el tratamiento es en gran medida conservador e incluye la modificación del estilo de vida: reducción de peso saludable mediante la dieta y el ejercicio. En esta revisión, se resumen los conocimientos actuales sobre la EHGNA en los niños y tiene como objetivos concientizar a la comunidad médica acerca de un problema oculto de salud pública, determinar las deficiencias actuales en la literatura y proporcionar directrices para futuras investigaciones.

**Palabras clave:** Hígado graso, Esteatosis, Esteatohepatitis, Obesidad, Niños

## NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE IN CHILDREN

### SUMMARY

During the last years, the incidence of obesity and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) in children has increased in an alarming way. NAFLD is a progressive disease that encompasses a spectrum of liver diseases ranging from simple steatosis to Nonalcoholic Steatohepatitis (NASH). The data related to survival in children are scarce, but these data are strongly associated with an increased risk of NASH, non-liver disease and mortality compared with the general population. The association between NAFLD and cardiovascular disease in children has been recognized recently. Obesity is a major risk factor for the disease. Pediatric NAFLD is becoming a global problem, in parallel with the dramatic worldwide increase in obesity. NAFLD is more common in obese children and it has the potential to progress to hepatic fibrosis and liver failure. It is unclear why some patients develop this transformation and this susceptibility, probably related to an interaction between a genetically susceptible host and the environment. Currently, treatment is largely conservative and includes lifestyle modification, achievable by healthy weight loss with diet and exercise. In this review, current knowledge on NAFLD in children is summarized with the aims to raise awareness in the medical community about a hidden public health problem, to identify existing gaps in the literature and to provide directions for future research.

**Key words:** Fatty liver, Steatosis, Steatohepatitis, Obesity, Children

## INTRODUCCIÓN

El hígado graso no alcohólico es una enfermedad multifactorial debido a influencias del medio ambiente y genéticas. Ha sido descrito con una 'Hit de múltiple hipótesis', donde el primer 'Hit' es un aumento de grasa en el hígado, seguido por múltiples factores adicionales que desencadenan en la actividad inflamatoria (1,2) Una de las complicaciones más comunes de la obesidad infantil es la enfermedad grasa no alcohólica del hígado (EHGNA), es la forma más común de enfermedad hepática en los niños (2-4) La forma más leve es la esteatosis simple en el que los triglicéridos se acumulan en los hepatocitos. Una forma más avanzada de hígado graso no alcohólico, esteatohepatitis no alcohólica (EHNA), inclu-

ye la inflamación y lesión de las células del hígado, progresiva a cirrosis criptogénica (1,5). El desarrollo de esteatosis hepática es íntimamente relacionada con la resistencia a la insulina: aumento de insulina en plasma en ayuno, con reducción de la capacidad de la glucosa. Parece que la esteatosis hepática es a la vez causa y efecto al exacerbar la resistencia a la insulina, aunque se trata de un área aun de mucho estudio (6). En casi todos los casos, el factor de iniciación es el desarrollo del exceso de tejido adiposo visceral, combinado con la reducción de la masa muscular. Por lo tanto, la clave ambiental y las influencias son, como era de esperar, una dieta con alto contenido energético alto contenido en grasas y alto en fructosa, combinada con reducción de la actividad física (7,8). Las bebidas endulzadas con azúcar han sido identificadas como un culpable específico, especialmente cuando se combina con bajo contenido de fibra. Sólo un pequeño porcentaje de pacientes progresa desde la esteatosis a esteatohepatitis; Esto es debido a un número de influencias: los cambios en el tipo y estado oxidativo de los lípidos hepáticos, la microbiota intestinal, factores genéticos por ejemplo, un polimorfismo en PNPLA3 (9,10), La disfunción mitocondrial y la anormalidad de las hormonas (adipocinas) Estas conducen a un exceso

- 1 Jefe de Servicio (Jubilada). Servicio de Educación y Recuperación Nutricional. Unidad Docente Hospital Chiquinquirá-INN. Postgrado de Pediatría y Nutrición Clínica. Hospital Chiquinquirá. Maracaibo.
- 2 Profesor Asociado (jubilada). Departamento de Procesos Biológicos y Bioquímicos. Universidad Simón Bolívar. Grupo de Transición Alimentaria y Nutricional, Fundación Bengoa. Caracas.

Autor correspondiente: Dra. Nelly Susana Canal de Molano  
Telfs: 0461-7433443 / 0414-6215295 Correo: dra\_molano@yahoo.com

la actividad inflamatoria (con la activación de las células estrelladas y factor de necrosis tumoral  $\alpha$ ) elevada que caracteriza fibrosis en EHNA (1-9)

La enfermedad del hígado graso puede clasificarse como primaria o secundaria. EHGNA primaria ocurre como parte del síndrome metabólico donde no hay otro diagnóstico subyacente. Sin embargo, hay una serie de causas que dan como resultado enfermedad hígado graso secundario como ocurre en la Fibrosis Quística, Hemocromatosis, Síndrome de Prader Willi, Enfermedad de Wilson, otras como malnutrición tipo Kwashiorkor, derivaciones yeyuno ileales, Nutrición Parenteral, medicamentos como Esteroides, Retrovirales, Quimioterapias. Otros como el alcohol, Ovario Poliquístico, Hipotiroidismo, Sobre crecimiento bacteriano y Virus de la Hepatitis C (1,11).

La obesidad es una enfermedad crónica que se produce como consecuencia de un trastorno metabólico sistémico que conduce a una excesiva acumulación de grasa corporal. además de ser un factor común de riesgo para diversas enfermedades como la diabetes, la enfermedad cardiovascular y determinados tipos de cáncer (3,12). La obesidad, definida como un índice de masa corporal (IMC) > percentil 95 para la edad y el sexo, está presente hasta en el 38% de los niños con EHGNA (12). Además, un 83% de niños con EHNA tienen un (IMC) > percentil 97 para la edad y sexo (10). Entre los obesos, la hiperinsulinemia y / o dislipidemia se considera que son fuertes predictores de EHGNA (13,14)

La EHGNA se ha convertido en la forma más relevante de la enfermedad hepática en la infancia y su prevalencia se ha altamente incrementado en los últimos 20 años debido a la mayor prevalencia de la obesidad en los niños (15) Afecta actualmente entre el 3% y el 11% de la población pediátrica alcanzando la tasa del 46% entre los niños y adolescentes con sobrepeso y obesidad. Por lo tanto, la detección de hígado graso no alcohólico se debe recomendar a los niños con sobrepeso y obesidad (5,16). Un estudio reciente demostró que el hígado graso no alcohólico en niños es una enfermedad progresiva. En ese estudio, los autores mostraron que el 6% de los sujetos con EHNA de inicio temprano desarrollan cirrosis y enfermedad hepática terminal, con la consiguiente necesidad de un trasplante hepático (6,9). Los resultados de las investigaciones realizadas por Jahnel (6) indican que los niveles de ácidos biliares (AB) en suero disminuyen en el inicio de EHGNA y aumentan durante la progresión a fibrosis y teniendo en cuenta que los AB se incrementan en adultos con cirrosis, han postulado que un aumento continuo a medida que avanza la EHGNA. Por lo tanto los AB puede tener un valor como biomarcador no invasivo en progresión hacia EHNA.

### PREVALENCIA DE LA EHGNA

Teniendo en cuenta la población mundial, en los Estados Unidos, Browning y colaboradores (17,18) describieron que la prevalencia de hígado graso no alcohólico es la más alta en

la población hispana de América (45%) y la más baja entre los afroamericanos (24%), con los caucásicos que muestra una prevalencia a medio camino (33%). La prevalencia del hígado graso en Europa, Australia y Oriente Medio abarca del 20% al 30% (16,18) Sobre la base de estudios recientes de la prevalencia del hígado graso no alcohólico en Japón y China, como América Latina, es comparable a la prevalencia Europea (20% -30% en Japón y el 15% y el 30% en China, respectivamente) (11). En la India, la prevalencia del hígado graso en la población urbana abarca del 16% al 32%; pero en la India rural, donde hay dietas y estilos de vida tradicionales, la prevalencia es menor alrededor del 9%. Acerca de la prevalencia de hígado graso no alcohólico en África hay pocos datos. Un estudio de Nigeria estima que la prevalencia es aproximadamente el 9% (18). Esta evidencia sugiere que un estilo de vida sedentario y la globalización de la dieta occidental podría estar asociado con un aumento en la prevalencia del hígado graso en las naciones en desarrollo. La prevalencia de EHGNA se incrementa en niños pre-diabéticos, y los sujetos afectados por EHNA tienen un grado más alto de resistencia a la insulina que los individuos con hígado graso sencillo. El hígado graso no alcohólico también puede afectar a niños muy pequeños, pero su prevalencia es mayor en los adolescentes (16) De hecho, las hormonas sexuales y la resistencia a la insulina en la pubertad y, por otra parte, el aumento de la propensión a la elección de alimentos poco saludables y estilo de vida sedentario típico de los adolescentes pueden justificar la mayor tasa de hígado graso no alcohólico en adolescentes. En todo el grupo étnico, la EHGNA es más frecuente en niños que en las niñas, con una razón hombre-mujer de 2:1. Esto puede explicarse por el papel protector hepático de estrógenos, así como por el papel potencialmente negativa de los andrógenos en el agravamiento de hígado graso no alcohólico (19).

### FACTORES DE RIESGO

En las últimas tres décadas con el aumento de la prevalencia de la obesidad infantil, se ha producido un aumento también de las complicaciones de la obesidad en pediatría. El principal factor de riesgo para el hígado graso en la infancia es la obesidad (3,20). De hecho, la prevalencia pediátrica de EHGNA es particularmente alta en los países donde la obesidad infantil es generalizada, EHGNA Pediátrica también está altamente correlacionado con la resistencia a la insulina y diabetes mellitus tipo 2 (21,22) Un alto porcentaje (de 20% a 80%) de los niños con EHGNA puede mostrar hipertrigliceridemia asociada y los altos niveles de LDL-colesterol (5,10). Por otra parte, el aumento de la propensión a la elección de alimentos poco saludables y el sedentarismo típicos de los adolescentes puede justificar la mayor tasa de hígado graso no alcohólico en adolescentes. (7) Otro factor de riesgo que puede promover el desarrollo del hígado graso es el consumo excesivo de fructosa, en particular, la fructosa contenida en el refresco o bebidas gaseosas. Vínculos sus-

tanciales se han demostrado entre el aumento del consumo de fructosa y la obesidad, la dislipidemia y la resistencia a la insulina (RI). El vínculo entre la ingesta de fructosa y EHGNA se explica principalmente por un aumento hepático de la lipogénesis *de novo* (7,20)

### DIAGNÓSTICO

Los criterios de diagnóstico de Enfermedad grasa del hígado no alcohólica (EHGNA) son similares en adultos y niños: la infiltración de más del 5% de los hepatocitos (5-23), según lo confirmado por la histología hepática, en pacientes con nula o baja utilización diaria de alcohol y, en ausencia de cualquiera enfermedad viral, autoinmune o enfermedad del hígado inducida por medicamentos.

La histología hepática es el estándar de oro para el diagnóstico de hígado graso no alcohólico, pero realizar biopsias no es posible en todos los casos. Valores de enzimas hepáticas aspartato aminotransferasa (AST) y alanina aminotransferasa (ALT) están por lo general ligeramente elevados en niños con esteatosis sin otras causas de esteatosis hepática. Por lo tanto, los altos niveles de AST y ALT en suero, aunque con frecuencia no representan bien el grado de daño intra hepática, se utilizan como screening no invasivo para el hígado graso no alcohólico en pediátrica junto con la ecografía hepática, que puede detectar la enfermedad cuando la esteatosis implica > 20% de los hepatocitos. A pesar de que no representa el estándar de oro de imágenes, la realización de la ecografía del hígado tiene diversas ventajas como la detección: económica relativa; la expansión masiva entre los pediatras; y la viabilidad en la población pediátrica. Además, hace muy poco tiempo, en una gran cohorte prospectivo pediátrico, se ha demostrado una buena correlación entre la puntuación de esteatosis por ecografía y el grado de esteatosis hepática evaluada por la histología hepática (24). La tomografía computarizada (TC) no se recomienda en población pediátrica debido a la radiación injustificable relacionada con el proceso. La espectroscopia por resonancia magnética (MRS) y la resonancia magnética (RM) han demostrado ser los mejores métodos para evaluar y cuantificar la cantidad de lípidos presentes en el hígado (2).

La Sociedad Europea de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición recomienda que todos los niños obesos mayores de 3 años se le debe realizara ecografía abdominal y pruebas de función hepática para buscar EHNA. La prevalencia de EHGNA se incrementa en niños pre-diabéticos, y los sujetos afectados por EHNA tienen un grado más alto de resistencia a la insulina que los individuos con hígado graso sencillo (18,25)

### PRONÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LA ESTEATO HEPATITIS NO ALCOHOLICA

Aunque tradicionalmente se ha considerado que el EHGNA es una enfermedad hepática de pronóstico benigno, en los últimos años se ha puesto de manifiesto que los pacien-

tes con EHNA tienen una tasa de mortalidad significativamente más alta que los pacientes con esteatosis simple. Por todo ello, actualmente los pacientes con EHNA reciben un tratamiento dirigido inicialmente a mejorar las enfermedades asociadas, como la hepática avanzada (26,27) y corregir las alteraciones metabólicas que contribuyen a la patogenia de la EHNA. El tratamiento tiene como objetivo las intervenciones de estilo de vida, una pérdida de peso gradual y controlado logrado por la dieta y el ejercicio físico (28). Sin embargo es difícil de lograr, y sólo un pequeño porcentaje de las personas es capaz de bajar de peso de manera constante y hacer ejercicio con regularidad. La pérdida de peso en pacientes con EHGNA mejora la sensibilidad a la insulina hepática mediante la reducción de la oferta hepática de AGNE, mejora la sensibilidad a la insulina extra-hepática mediante una mejor utilización de la glucosa y reduce la generación de sistemas reactivos de oxígeno (ROS) y la inflamación del tejido adiposo. Actualmente, no existen pautas basadas en la evidencia que establezcan la intervención óptima (9). La disregulación del transporte de ácidos biliares deteriora la señalización la cual se cree que desempeña un papel en la patogénesis EHGNA. El ácido ursodesoxicólico (UDCA) (29) es una forma natural como agente hidrófilo se cree que tienen ciertas propiedades citoprotectoras ya que protege los hepatocitos de la bilis y la apoptosis mediada por lesión mitocondrial. Sin embargo, los datos sobre su uso en niños con HGNA no son concluyentes, en particular, la dosis de ursodiol (10-12,5 mg kg-1 día-1 por vía oral) solo o combinado con una dieta específica, fue probado en 31 niños obesos con hígado graso no alcohólico, pero AUDC no ejerció ningún efecto sobre los niveles de ALT, detectando esteatosis (30,31). Por el contrario, en los adultos, el AUDC no logró mejorar la histología del hígado, incluso cuando se usa a dosis altas, pero fue eficaz en combinación con la vitamina E en la reducción de los niveles de ALT y esteatosis hepática (32). Estudios pediátricos más grandes con una dosis posiblemente mayor de UDCA, ya sea por cuenta propia o en combinación con otras terapias, están obligados a determinar mejor su eficacia en niños con hígado graso no alcohólico.

En relación a los antioxidantes, el estrés oxidativo es un factor importante en la progresión de EHGNA a EHNA (1,2). Por lo tanto, los antioxidantes son el segundo agente más ampliamente investigado para el tratamiento del hígado graso no alcohólico pediátrico después de sensibilizadores de insulina (17). El uso de antioxidantes en los niños parece justificado con correlaciones significativas entre la dieta, la baja ingesta de vitamina E y la gravedad de la esteatosis en EHGNA y entre la baja ingesta de vitamina C y la severidad histológica de EHNA (31). El primer ensayo clínico que puso a prueba los efectos de la vitamina E en niños con EHNA fue realizado por Lavine y colaboradores donde participaron 11 niños con presuntiva EHNA y enzimas hepáticas elevadas (33). Todos los pacientes en el tiempo del tratamiento demostraron normalización de aminotransferasa sérica (ALT y AST), pero no

efecto sobre el grado de esteatosis evaluada por ecogenicidad en el hígado. Sin embargo, la falta de biopsia de hígado para apoyar la mejoría histológica y el pequeño tamaño de la muestra fueron las causas probables de los inconsistentes hallazgos de este estudio en comparación con estudios posteriores, que no han demostrado ningún efecto superior.

El enfoque farmacológico, en los niños con EHGNA mal adheridas o que no responde o parcialmente sensibles a los cambios de estilo de vida, está dirigido a actuar sobre objetivos específicos implicados en la etiopatogenia. Los antioxidantes, al reducir el estrés oxidativo, protegen los componentes sensibles de las membranas biológicas de la peroxidación lipídica, y pueden, por lo tanto, evitar la progresión de la esteatosis simple a EHNA. La intervención farmacéutica se suele reservar para los pacientes con dificultades para lograr una pérdida de peso o con factores de riesgo que puede alterar la progresión de la enfermedad (34). Los sensibilizadores de la insulina en base a la fuerte relación entre la EHNA y RI, se han evaluado ampliamente en los niños (35). Sin embargo, la metformina es actualmente el único sensibilizador de la insulina que ha sido bien estudiado en niños con EHGNA. Un estudio inicial de efecto de la metformina sobre el hígado graso no alcohólico pediátrica fue un estudio abierto con la participación de 10 niños obesos, no diabéticos con biopsia con EHNA (36). En este estudio, la metformina fue capaz de reducir los niveles de ALT y la esteatosis hepática observadas en MRS. Por su papel patógeno la resistencia a la insulina aparece como una diana terapéutica adecuada. El antioxidante más estudiado en niños con hígado graso no alcohólico es el alfa tocoferol (vitamina E) y merece consideración en la disfunción hepática relacionada con la obesidad para los niños que no pueden cumplir con las dietas bajas en calorías. Sanyal y colaboradores (37) demostraron que la terapia de la vitamina E, en comparación con el placebo, se asoció a una tasa significativamente mayor de mejoría en la EHNA (43% vs 19%,  $p = 0,001$ ) en adultos sin diabetes. No hubo un beneficio de la pioglitazona sobre el placebo para la mejoría de la EHNA, pero los niveles de alanina amino transferasa sérica y aspartato se redujeron, así como con la vitamina E (38).

El objetivo de la intervención del estilo de vida en pacientes con EHGNA es lograr la pérdida de peso sostenida mediante la mejora de los hábitos alimentarios y aumentar la actividad física (39,40). Las metas de pérdida de peso deben ser gradual, ya que la pérdida rápida de peso puede llevar a peores resultados hepáticos (41). Estudios prospectivos en niños con demostrada EHGNA por biopsia muestran significativa mejoría en el metabolismo perfil e histológico de anomalías del hígado graso no alcohólico cuando la intervención de estilo de vida con respecto a la dieta y el aumento de la actividad física era practicado (15,40). Las mejoras histológicas observadas involucrado el grado de esteatosis, inflamación lobular y Globos de hepatocitos; Por lo tanto, esta modificación es efectiva en el tratamiento de EHGNA y prevenir su progresión a fibrosis (42). Desafortunadamente, no existen re-

comendaciones clínicas que caractericen el estilo de vida clara modificación de o caracterizar el tipo de la dieta necesaria en niños con hígado graso no alcohólico. Por lo tanto, parece razonable adoptar un bajo contenido de grasa adecuada a la edad y estrategia dietética baja de ácidos grasos saturados, evitando al mismo tiempo hidratos de carbono refinados (28). La Eliminación de la fructosa es también esencial debido al papel que puede desempeñar en la patogénesis de la enfermedad junto con su efecto perjudicial sobre la salud, el peso y el metabolismo (26). Además, la adaptación de un programa de rutina de ejercicio es esencial, ya que el ejercicio sensibiliza el músculo a la insulina y puede modificar grasa en el hígado independientemente de la pérdida de peso.

Las directrices futuras muestran un creciente cuerpo de evidencia en relación a que la microbiota intestinal en el control de alguna forma de la obesidad y la acumulación de grasa visceral (43,44). Variaciones específicas en la microbiota intestinal en los primeros años de vida pueden determinar un factor de riesgo de la obesidad y sus complicaciones más tarde en la vida. Sobre crecimiento bacteriano intestinal (SBI) una condición frecuente en los individuos obesos, provocados principalmente por la desaceleración del tiempo de tránsito oro-cecal) puede promover la progresión EHGNA a la esteatohepatitis no alcohólica mediante la mejora de la permeabilidad intestinal y favoreciendo la absorción de endotoxinas con efectos pro-inflamatorios y pro fibrogenético en el hígado.

Los probióticos son microorganismos vivos que cuando se consume en cantidades adecuadas, confieren un beneficio saludable para la acogida intestinal. La manipulación de la microbiota con probióticos en los roedores con hígado graso reduce la inflamación intestinal y mejora la función de barrera del epitelio (44). Por lo tanto, los probióticos podrían representar un nuevo tratamiento eficaz también en pacientes humanos con EHGNA. Loguercio y colaboradores han demostrado que los probióticos pueden reducir la lesión hepática en el hígado graso no alcohólico y pueden mejorar las pruebas de función hepática (45). Por otra parte, los estudios farmacológicos recientes en modelos animales de EHGNA en los seres humanos adultos se centran en el efecto del tratamiento oral con ácidos grasos n-3, demostrando que tienen propiedades tanto anti-inflamatorias y sensibilizadores a la insulina, lo que sugiere un papel potencial en el tratamiento de la EHNA. En los niños con EHGNA el tratamiento con ácido docosahexaenoico (DHA) durante 6 meses mejoró hígado graso ecográfico y la sensibilidad a la insulina. Debido a que este tratamiento es bien tolerado en la población pediátrica, el DHA se merece más estudios en el tratamiento de niños con hígado graso no alcohólico (46).

Posiblemente convertido en una serie de otros enfoques interesantes, hasta ahora explorado sólo en modelos animales con EHGNA o en unos estudios piloto en los adultos en el futuro, el objeto de estudio en la población pediátrica, así: (47) factor de necrosis tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) y otros adipocitocinas producidas por el tejido adiposo están involucrados en la pro-

gresión del hígado graso no alcohólico. La pentoxifilina, un inhibidor de la fosfodiesterasa, ejerce funciones inmunomoduladoras por antagonizar la vía de TNF- $\alpha$ . En los adultos con EHNA, el tratamiento con pentoxifilina mostró una buena tolerabilidad y podría disminuir los niveles séricos de ALT y mejorar las características histológicas el receptor de ácido biliar nuclear, receptor X farnesoide (FXR), fuertemente expresado en el intestino y el hígado, es probablemente involucrados en la patogénesis del hígado graso no alcohólico, por mediación de control de los lípidos y la homeostasis de la glucosa, y controlar el crecimiento de la flora bacteriana.(48,49). En conjunto, estos efectos pueden inducir la reducción de la inflamación hepática y la fibrogénesis, a través de diferentes mecanismos. Por lo tanto, se han desarrollado recientemente agonistas de FXR tienen un papel potencial en la terapia farmacológica de EHGNA / EHNA. Los receptores tipo Toll (TLRs) son receptores de detección componentes microbianos de la microbiota intestinal. Una serie de recientes evidencias sugieren el papel del SBI y el aumento de la permeabilidad intestinal en la EHGNA, mediante la exposición a través de la vena porta del hígado a una alta carga de sustancias nocivas intestinal incluyendo lipopolisacárido y otros patrones moleculares asociados a patógenos. Además, los TLR estimulación causa la activación aguas abajo de la respuesta inflamatoria (50). Patrones pro-inflamatorios resultan en la producción de citocinas y quimiocinas implicadas en la progresión de la esteatosis simple a la esteatohepatitis fibrosis y cirrosis; la manipulación de manera terapéutica del sistema inmune innato a través de modificadores TLRs, anteriormente evaluados para enfermedades autoinmunes, podría ser una nueva diana terapéutica para EHGNA pediátrica, pero son necesarios más estudios (50,51).

En relación a la Vitamina D, su deficiencia se asocia comúnmente con hígado graso no alcohólico y hasta el metabólico se ha correlacionado con la severidad de la enfermedad. Las propiedades anti-inflamatorias y anti-fibróticas de vitamina D proporcionan mecanismos plausibles por los cuales la vitamina D puede tener un impacto en las diversas etapas de la progresión de la enfermedad y la gravedad. En conjunto, esto sugeriría que la suplementación de la vitamina D puede ser eficaz en el tratamiento de la EHNA. Sin embargo, existen controversias en el campo dado el número limitado de estudios prospectivos aleatorizados en los seres humanos que examinan el papel de los suplementos de vitamina D en la EHNA, la presencia de la variabilidad en las metodologías utilizadas para la detección de los niveles de vitamina D, así como la falta de consenso en la comunidad científica sobre la definición de los niveles óptimos de vitamina D ( $> 20$  ng / mL vs  $> 30$  ng / ml) (52)

En el campo de la medicina natural la investigación es cada vez mayor. Varios compuestos dietéticos naturales, han sido estudiados entre ellos los flavonoides, carotenoides, resveratrol y la curcumina, que han sido aislado de frutas, verduras y plantas comestibles los cuales han mostrado benefi-

cios prometedores en el tratamiento EHNA en general y en la resolución de la inflamación presente en EHNA en particular (52). Sin embargo, aunque hay evidencia de su ayuda en el tratamiento del hígado graso no alcohólico, el uso de estos compuestos es en gran parte experimental y limitado a la población adulta (53,54).

## RECOMENDACIONES

- De acuerdo a los resultados de las investigaciones, la detección de hígado graso no alcohólico se debe realizar a todos los niños y adolescentes con sobrepeso y obesidad.
- La Sociedad Europea de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición recomienda que todos los niños obesos mayores de 3 años se le debe realizar ecografía abdominal y pruebas de función hepática para buscar EHGNA.
- Hacer hincapié en la salud, en lugar de un enfoque centrado en el peso a través de la promoción de la alimentación saludable y el fomento de la actividad física
- Adoptar un patrón de alimentación saludable: Seguimiento de una comida regular y horario de merienda.
- Usar porciones controladas por raciones de alimentos nutricionalmente de alta calidad.
- Reducir el consumo de azúcar y evitar edulcorantes en jugos de frutas y bebidas.
- Asegurar un suministro adecuado de ácidos grasos omega-3 con el consumo de dos a tres porciones de pescado por semana.
- Sustituir granos refinados con alimentos de grano entero.
- Reducir el tiempo de exposición (videojuegos / viendo la televisión) a no más de 1-2 horas por día y fomentar la actividad física diaria que incluye 30-60 minutos de juego físico de actividad moderada a vigoroso
- El manejo de los pacientes obesos con o sin EHGNA debe ser enfocado por un equipo multidisciplinario en el que se incluyan profesionales en nutrición, gastroenterología, psicología y especialistas en actividades deportivas, con el fin de motivar a estos pacientes para que adopten un estilo de vida más saludable.

## REFERENCIAS

1. Mann JP, Goonetilleke R, Mc Kiernan P. Paediatric non-alcoholic fatty liver disease: a practical overview for non-specialists. Arch Dis Child 2015 (Published Online First: January 29). doi:10.1136/archdischild-2014-307985
2. Pacifico L, Poggiogalle E, Cantisani V. Pediatric nonalcoholic fatty liver disease: A clinical and laboratory challenge. World J Hepatol 2010;2(7):275-288.
3. Pontiles de Sánchez M, Morón de Salim A, Rodríguez de Perdomo H, Perdomo Oramas G. Prevalencia de hígado graso

- no alcohólico (EHGNA) en una población de niños obesos en Valencia. *Venezuela. Arch Latinoam Nutr* 2014; 64 (2) : 73-82
4. Schwimmer JB, Deutsch R, Kahen T, Lavine JE, Stanley C, Behling C. Prevalence of fatty liver in children and adolescents. *Pediatrics* 2006; 118 (4): 1388-1393
  5. Al Khater SA. (2015), Paediatric non-alcoholic fatty liver disease: an overview. *Obes Rev* 2015; 16 (5): 393-405.
  6. Jahnle J, Zöhrer E, Alisi A, Ferrari F, Ceccarelli S, De Vito R, et al. Serum bile acid levels in children with NAFLD: A Biomarker in Progression? *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2015;60 (2). .doi:10.1097/MPG.0000000000000774
  7. Abdelmalek MF, Suzuki A, Guy C. E Increased fructose consumption is associated with fibrosis severity in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2010;51(6):1961-1971.
  8. Vos MB, Kimmons JE, Gillespie C, Welsh J, Blanck HM. Dietary Fructose Consumption Among US Children and Adults: The Third National Health and Nutrition Examination Survey. *The Medscape J Med* 2008;10 (7):160.
  9. Berlanga A, Guiu-jurado E, Porras JA. Molecular pathways in non-alcoholic fatty liver disease. *Clin Exp Gastroenterol* 2014; 7: 221-239
  10. Camacho N, Guillén MG, Paoli M, Molina Z, Cicchetti R, Molina Y, et al. Esteatosis Hepática en Niños y Adolescentes obesos: Asociación con adiposidad, lípidos, insulina y enzimas hepáticas. *Rev Venez Endocrinol Metab* 2010; 8(1): 19-29
  11. Bellentani S, Scaglioni F, Marino M. Epidemiology of non-alcoholic fatty liver disease. *Dig Dis* 2010;28:155-161
  12. Loomba R, Sanyal AJ. The global NAFLD epidemic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2013; 10: 686-690
  13. Corey K, Vuppalandi R, Vos M, Kohli R, Molleston JP, Wilson L, et al. Improvement in liver histology is associated with reduction in dyslipidemia in children with Non alcoholic Fatty Liver Disease. *JPGN* 2015; 60 (3): 360-367
  14. Schwimmer JB, McGreal N, Deutsch R, Finegold MJ, Lavine JE. Influence of gender, race, and ethnicity on suspected fatty liver in obese adolescents. *Pediatrics* 2005; 115 : e561-e565
  15. El-Karakasy HM, El-Koofy NM, Anwar GM, El-Mougy FM, El-Hennawy A, Fahmy ME. Predictors of non-alcoholic fatty liver disease in obese and overweight Egyptian children: Single center study. *J Gastroenterol* 2011;17:40-46
  16. Shannon A, Alkhourri N, Carter-Kent C, Monti L, Devito R, López R, et al. Ultrasonographic quantitative estimation of hepatic steatosis in children with Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2011; 53 :190-195
  17. Browning JD, Szczepaniak LS, Dobbins R, Nuremberg P, Horton JD, Cohen JC, et al. La prevalencia de la esteatosis hepática en una población urbana en los Estados Unidos: Impacto de la etnia . *Hepatología* 2004; 40: 1387-1395
  18. Loomba R, Sirlin CB, Schwimmer JB, Lavine JE. Advances in Pediatric Non alcoholic Fatty Liver Disease. *Hepatología* 2009; 50 (4): 1282-1293
  19. Schwimmer JB, Deutsch R, Kahen T, Lavine JE, Stanley C, Behling C. Prevalence of fatty liver in children and adolescents. *Pediatrics* 2006; 118 (4): 1388-1393
  20. Vos MB, Kimmons JE, Gillespie C, Welsh J, Blanck HM. Dietary fructose consumption among US children and adults: the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Medscape J Med* 2008; 10 (7):160
  21. Nadeau KJ, Klingensmith G, Zeitler Tipo P. Type 2 diabetes in children is frequently associated with elevated alanine aminotransferase. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005; 41(1): 94-98
  22. Sundaram SS, Zeitler P, Nadeau K. The metabolic syndrome and non-alcoholic fatty liver disease in children. *Curr Opin Pediatr* 2009; 21 (4): 529-535
  23. Alisi A, Manco M, Devito R, Nobili V. Fatty liver disease. In: M. Freemark (ed.). *Pediatric Obesity: Etiology, Pathogenesis, and Treatment (Contemporary Endocrinology)*. Humana Press. Durham, NC 2010, pp. 201-222
  24. Alisi A, Manco M, Devito R, Nobili V. En: M. Freemark (ed.). *Obesidad, Enfermedad hepática Pediátrica: Etiología, Patogenia y Tratamiento*. Humana Press. Totowa, NJ 2010, pp. 101-122
  25. Manco M, Marcellini M, Devito R, Comparcola D, Sartorelli MR, Nobili V. Metabolic syndrome and liver histology in paediatric non-alcoholic steatohepatitis. *Int J Obes (Lond)* 2008; 32(2): 381-387
  26. Hassan K, Bhalla V, Ezz El Regal M. Non alcoholic fatty liver disease: a comprehensive review of a growing epidemic. *World J Gastroenterol* 2014;20:12082-12101
  27. Valerio N, Naim A, Anna A, Corte C, Fitzpatrick P, Massimiliano R, et al. Nonalcoholic fatty liver disease: a challenge for pediatricians. *JAMA Pediatr* 2015;169 (2):170-176
  28. Barshop NJ, Sirlin CB, Schwimmer JB, Lavine JE. Review article: epidemiology, pathogenesis and potential treatments of paediatric non-alcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 28 (1): 13-24
  29. Van der Heijden GJ, Wang ZJ, Chu ZD et al. A 12-week aerobic exercise program reduces hepatic fat accumulation and insulin resistance in obese, Hispanic adolescents. *Obesity* 2010; 18: 384-390
  30. Vajro P, Franzese A, Valerio G, Iannucci MP, Aragione N. Lack of efficacy of ursodeoxycholic acid for the treatment of liver abnormalities in obese children. *J Pediatr* 2000; 136: 739-743.
  31. Leuschner UFH, Lindenthal B, Herrmann G. High-dose ursodeoxycholic acid therapy for nonalcoholic steatohepatitis: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Hepatology* 2010; 52: 472-479.
  32. Vajro P, Lenta S, Pignata C. Therapeutic options in pediatric non alcoholic fatty liver disease: current status and future directions. *Ital J Pediatr* 2012; 38: 55.
  33. Vos MB, Colvin R, Cinturón P. Correlation of vitamin E, uric acid, and diet composition with histologic features of pediatric NAFLD. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012; 54 (1): 90-96.
  34. Lavine JE, Schwimmer JB, Van Natta ML. Effect of Vitamin E or Metformin for treatment of non alcoholic fatty liver disease in children and adolescents: The TONIC Randomized Controlled Trial. *JAMA* 2011;305 (16):1659-1668
  35. Nobili V, Manco M, Devito R, Di Ciommo V, Comparcola D, Sartorelli P, et al. Lifestyle intervention and antioxidant therapy in children with nonalcoholic fatty liver disease: a randomized, controlled trial. *Hepatología* 2008;48 (1):119-128
  36. Vajro P, Lenta S, Pignata C. Therapeutic options in pediatric non alcoholic fatty liver disease: current status and future directions. *Ital J Pediatr* 2012;38:55
  37. Marzuillo P, Miraglia Del Giudice E, Santoro. Pediatric fatty liver disease: Role of ethnicity and genetics. *NW J Gastroenterol* 2014; 20(23):7347-7355.
  38. Sanyal AJ, Chalasani N, Kowdley KV, Mc Cullough A, Diehl AM, Bajo NM, et al. La pioglitazona, la vitamina E o placebo durante la esteatohepatitis no alcohólica. *N Engl J Med* 2010; 362 :1675-1685
  39. Poustchi H, George J, Esmaili S, Esna-Ashari F, Ardalan G, Sepanlou SG, et al. Gender differences in healthy ranges for serum alanine aminotransferase levels in adolescence. *PLoS One*. 2011; 6 (6): e21178
  40. Dufour JF, Oneta CM, Gonvers JJ. Randomized placebo-controlled trial of ursodeoxycholic acid with vitamin E in nonalcoholic steatohepatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;

- 4:1537–1543.
41. Zelber-Sagi S, Ratzin V, Oren R. Nutrition and physical activity in NAFLD: an overview of the epidemiological evidence. *J Gastroenterol* 2011; 17 (29): 3377-3389
  42. Hickman IJ, Clouston AD, Macdonald GA. Effect of weight reduction on liver histology and biochemistry in patients with chronic hepatitis C. *Gut* 2002; 51: 89–94.
  43. Marzuillo P, del Giudice EM, Santoro N. Pediatric non-alcoholic fatty liver disease: New insights and future directions. *World J Hepatol* 2014; 6 (4):217-225. doi: 10.4254/wjh.v6.i4.217.
  44. Musso G, R Gambino, Cassader M. Gut microbiota as a regulator of energy homeostasis and ectopic fat deposition: mechanisms and implications for metabolic disorders. *Curr Opin Lipidol* 2010;21 (1):76-83
  45. Esposito E, Iacono A, Bianco G, Autore G, Cuzzocrea S, Vajro P, et al. Probiotics reduce the inflammatory response induced by a high-fat diet in the liver of young rats. *J Nutr* 2009; 139 (5): 905-911
  46. Loguercio C, Federico A, Tuccillo C, Terracciano F, D'Auria MV, De Simone C, et al. Beneficial effects of a probiotic VSL#3 on parameters of liver dysfunction in chronic liver diseases. *J Clin Gastroenterol* 2005; 39 (6):540-543.
  47. Lee KS, Lee DK. Omega-3 polyunsaturated fatty acid and ursodeoxycholic acid have an additive effect in attenuating diet-induced nonalcoholic steatohepatitis in mice. *Exp Molec Med* 2014; 46 (12):e127-. doi:10.1038/emm.2014.90.
  48. Stojšavljević S, Gomerčić Palčić M, Virović Jukić L, Smirčić Duvnjak L, Duvnjak M. Adipokines and pro inflammatory cytokines, the key mediators in the pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol* 2014; 20 (48): 18070-18091
  49. Zein CO, Yerian LM, Gogate P. Pentoxifylline improves nonalcoholic steatohepatitis: a randomized placebo-controlled trial. *Hepatology* 2011; 54: 1610–1619.
  50. Li W, Zheng L, Sheng C, Cheng X, Qing L, Qu S. Systematic review on the treatment of pentoxifylline in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Lipids Health Dis* 2011; 10: 1-13
  51. Miura K, Seki E, Ohnishi H, Brenner DA. Role of toll-like receptors and their downstream molecule in the development of nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterol Res Pract* 2010; 2010: 1-7
  52. Juge-Aubry CE, Somm E, Chicheportiche R. Regulatory effects of interleukin (IL)-1, interferon- $\beta$ , and IL-4 on the production of IL-1 receptor antagonist by human adipose tissue. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89(6):2652–2658.
  53. Eliades M, Spyrou E. Vitamin D: A new player in non-alcoholic fatty liver disease? *World J Gastroenterol* 2015;21(6):1718-1727.
  54. Pan MH, Lai CS, Tsai ML, Ho CT. Chemoprevention of nonalcoholic fatty liver disease by dietary natural compounds. *Mol Nutr Food Res* 2014; 58: 147–171