



**TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DEL HIGADO GRASO NO
ALCOHOLICO EN PEDIATRIA**

JESUS DAVID RUIZ PEREZ

**UNIVERSIDAD DEL SINU SECCIONAL CARTAGENA
ESCUELA DE MEDICINA
POSTGRADOS MEDICO QUIRÚRGICOS
ESPECIALIZACIÓN EN PEDIATRIA
CARTAGENA DE INDIAS D. T. H. Y C.
2020**

**TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DEL HIGADO GRASO NO
ALCOHOLICO EN PEDIATRIA**

JESUS DAVID RUIZ PEREZ
Estudiante de postgrado III Año de Especialización en Pediatría

Trabajo de investigación para optar el título de
Especialista en pediatría

TUTORES

RODRIGO DE VIVERO CAMACHO
MD. Esp. Gastroenterología pediátrica

UNIVERSIDAD DEL SINU SECCIONAL CARTAGENA
ESCUELA DE MEDICINA
POSTGRADOS MEDICO QUIRÚRGICOS
ESPECIALIZACIÓN EN PEDIATRÍA
CARTAGENA DE INDIAS D. T. H. Y C.
2020

Nota de aceptación

Presidente del jurado

Jurado

Jurado

Cartagena, D. T y C., Mayo de 2020



UNIVERSIDAD DEL SINU

Elías Bechara Zainúm

Escuela de Medicina- Dirección de Investigaciones

Cartagena de Indias D. T. y C. 24 de Mayo de 2020

Doctor

EDWIN ANDRES HIGUITA DAVID

Director de Investigaciones

UNIVERSIDAD DEL SINÚ ELIAS BECHARA ZAINUM

SECCIONAL CARTAGENA

Ciudad

Respetado Doctor:

Por medio de la presente hago la entrega, a la Dirección de Investigaciones de la Universidad del Sinú, Seccional Cartagena, los documentos y discos compactos (CD) correspondientes a la monografía de investigación titulada **“TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DEL HIGADO GRASO NO ALCOHOLICO EN PEDIATRIA”**, realizado por el estudiante **“JESUS DAVID RUIZ PEREZ”**, para optar el título de **“Especialista en Pediatría”**. A continuación se relaciona la documentación entregada:

- Dos (2) trabajos impresos empastados con pasta azul oscuro y letras Doradas del formato de informe final de la monografía de investigación.
- Dos (2) CD en el que se encuentran la versión digital del documento empastado
- Dos (2) Cartas de Cesión de Derechos de Propiedad Intelectual firmadas por el estudiante autor de la monografía de investigación.

Atentamente,

JESUS DAVID RUIZ PEREZ

C.C 1067918259 de Montería

Programa de Especialización en Pediatría

SECCIONAL CARTAGENA





UNIVERSIDAD DEL SINU

Elías Bechara Zainúm

Escuela de Medicina- Dirección de Investigaciones

Cartagena de Indias D. T. y C. 24 de Mayo de 2020

Doctor

EDWIN ANDRES HIGUITA DAVID

Director de Investigaciones

UNIVERSIDAD DEL SINÚ ELIAS BECHARA ZAINUM

SECCIONAL CARTAGENA

Ciudad

Respetado Doctor:

A través de la presente cedemos los derechos de propiedad intelectual de la versión empastada del informe final de la monografía de investigación titulada **“TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DEL HIGADO GRASO NO ALCOHOLICO EN PEDIATRIA”**, realizada por el estudiante **“JESUS DAVID RUIZ PEREZ”**, para optar el título de **“Especialista en Pediatría”**, bajo la asesoría del Dr. **“RODRIGO DE VIVERO CAMACHO”**, y asesoría metodológica del Dr. **“ENRIQUE RAMOS CLASSON”** a la Universidad del Sinú Elías Bechara Zainúm, Seccional Cartagena, para su consulta y préstamo a la biblioteca con fines únicamente académicos o investigativos, descartando cualquier fin comercial y permitiendo de esta manera su acceso al público. Esto exonera a la Universidad del Sinú por cualquier reclamo de terceros que invoque autoría de la obra.

Hago énfasis en que conservamos el derecho como autores de registrar nuestra investigación como obra inédita y la facultad de poder publicarlo en cualquier otro medio.

Atentamente,

JESUS DAVID RUIZ PEREZ

CC: 1067918259 de Montería

Programa de Pediatría

SECCIONAL CARTAGENA

Avenida El Bosque, Transversal 54 No. 30-729 Teléfono: 6810802; E-mail:
unisinu@unisinucartagena.edu.co



DEDICATORIA

Este trabajo de grado va dedicado a mi familia, mis docentes, a la comunidad científica y en especial, a los pacientes, quienes son fundamento para el presente tema de estudio.

AGRADECIMIENTOS

Gracias a mi familia por el acompañamiento durante estos tres años de especialización en Pediatría, a mis docentes y compañeros porque construimos una familiar en las clínicas en el día a día, a los centros de practica donde pude realizar mi proceso de aprendizaje y a los pacientes y sus familias, en general, por permitirme aprender de ellos y formarme para contribuir con su estado de bienestar y salud.

TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DEL HIGADO GRASO NO ALCOHOLICO EN PEDIATRIA

TREATMENT OF NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE IN CHILDREN

Ruiz Pérez Jesús David (1)

De viveros Camacho Rodrigo (2)

(1) Médico. Estudiante de postgrado III año especialización en Pediatría. Escuela de Medicina. Universidad del Sinú EBZ, Seccional Cartagena.

(2) Médico, Especialista en Pediatría, Especialista en Gastroenterología Pediátrica. Docente. Escuela de Medicina. Universidad del Sinú EBZ, Seccional Cartagena.

RESUMEN

Introducción: La enfermedad de hígado graso no alcohólico (EHGNA) es considerada la causa más frecuente de enfermedad hepática crónica en niños y adultos, con prevalencia hasta del 11% en pediatría.

Objetivos: Identificar cuáles son los aspectos más relevantes en el tratamiento de EHGNA con aplicabilidad en pediatría y qué controversias existen al respecto.

Métodos: Monografía de investigación. La búsqueda de artículos científicos se realizó en las bases de datos suscritas por la Universidad del Sinú, con uso de términos del DECS y MESH y de la estrategia PICO. Se realizó lectura del resumen de cada trabajo y posteriormente del trabajo completo.

Resultados: Existen diferentes alternativas para el tratamiento de EHGNA en pediatría. Mejora en los hábitos alimenticios y el incremento en la actividad física son pilares fundamentales. Aunque se han estudiado medidas farmacológicas como la vitamina E; los ácidos grasos omega 3, probióticos y los antioxidantes del ácido ascórbico, no todos son ampliamente utilizados. Algunos se encuentran bajo

investigación y otros como el Elafibranor (GFT505), ácido obeticólico (Ocaliva), selonsertib (GS-4997), Cenicriviroc y la Liraglutida, simultáneamente están siendo estudiados.

Conclusiones: Para el tratamiento de niños con EHGNA se dispone de medidas no farmacológicas y farmacológicas, aunque existen controversias relacionadas con el uso de fármacos que tienden a limitar su prescripción. A la fecha, continua una búsqueda de medicamentos que mejor impacto tengan en descenso de transaminasas, disminución de inflamación hepática y de la esteatosis hepática en niños con EHGNA.

Palabras clave: Hígado graso no alcohólico; pediatría; tratamiento

SUMMARY

Introduction: Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is considered the most common cause of chronic liver disease in children and adults, with prevalence up to 11% in pediatrics.

Objective: To identify which aspects are most relevant in the treatment of NAFLD with applicability in pediatrics and to determine what controversies exist in this regard.

Methods: A monograph of research was carried out. The scientific articles were searched in the databases subscribed by the Universidad del Sinú, using terms from DECS and MESH and the PICO strategy was used. Initially, a reading of the summary of each work was done and then the complete work was reviewed.

Results: There are different alternatives for treating NAFLD in pediatrics. Improved eating habits and increased physical activity are fundamental pillars. Although pharmacological measures such as vitamin E, omega-3 fatty acids, probiotics and antioxidants of ascorbic acid have been studied, not all are widely used. Some of them are under investigation and others such as Elafibranor (GFT505), obeticholic acid (Ocaliva), selonsertib (GS-4997), Cenicriviroc and Liraglutide are simultaneously being studied.

Conclusions: Non-pharmacological and pharmacological measures are available for the treatment of children with NAFLD, although there are controversies related to the use of drugs that tend to limit their prescription. To date, a search continues for those drugs that have the best impact on a decrease in transaminases, a decrease in liver inflammation and hepatic steatosis in children with NAFLD.

Key Words: Non-alcoholic fatty liver disease; pediatrics; treatment

INTRODUCCION

La enfermedad de hígado graso no alcohólico (EHGNA) es considerada la causa más frecuente de enfermedad hepática crónica en niños y adultos (1–6), con prevalencia hasta del 11% en pediatría (4,6–9).

Es caracterizada por una excesiva acumulación de grasa en los hepatocitos sin que exista asociación con alcohol, toxicidad hepática, causas virales u orgánicas de lesión hepática. El diagnóstico de EHGNA suele ser incidental, con frecuencia realizado entre los 11 y 13 años de edad (6,9) y para su tratamiento, medidas no farmacológicas como modificaciones del estilo de vida, y medidas farmacológicas como los suplementos antioxidantes, α -tocoferol o vitamina E, los ácidos grasos omega 3, probióticos y los antioxidantes del ácido ascórbico han sido indicados (1,8).

Sin embargo, muchas de estas estrategias no tienen aprobación para utilización en población pediátrica, puesto que para ello se deben realizar estudios iniciales en adultos y según sus resultados, definir los beneficios y riesgos que tendrían para los niños que sufren esta enfermedad (10). De ahí, que actualmente sea limitada la utilización de algunos fármacos para el tratamiento de EHGNA y exista discusión entre el momento en que prescribirlos, por lo cual, surge la motivación de realizar una monografía de investigación orientada hacia identificar cuáles son los aspectos hasta ahora relevantes en el tratamiento de EHGNA con aplicabilidad en pediatría y qué controversias existen al respecto.

MATERIALES Y METODOS

El diseño de la presente monografía tiene fines de investigación. La búsqueda y el análisis bibliográfico fueron realizados con ayuda de las palabras del DECS y MESH, en las diferentes bases de datos suscritas a la Universidad del Sinú. Se limitó la búsqueda a publicaciones realizadas en los últimos 10 años y para su registro se tuvo en cuenta la estrategia PICO.

Con respecto al análisis y la evaluación de la información, se realizó inicialmente lectura del resumen de cada trabajo y según su pertinencia, se seleccionó el trabajo completo.

Finalmente, dentro de las limitaciones a señalar durante la búsqueda bibliográfica, resulta el hecho de la falta de disponibilidad de algunos artículos científicos que pudieron haber afectado la síntesis de la bibliografía.

Elaboración de preguntas clínicas

	Paciente	Intervención	Comparación	Outcome
Como rellenar el campo	¿Cómo describo a un grupo de pacientes similar al mío?	¿Qué condición, causa, prueba diagnóstica, tratamiento me interesa?	¿Cuál es la principal alternativa a comparar con la intervención?	¿Qué es lo que yo o los pacientes esperarían que ocurriera?
MESH/DECS	“Enfermedad de Hígado Graso no Alcohólico” Y niños	Tratamiento farmacológico	Tratamiento No farmacológico	“No síntomas”
MESH/DECS	“Enfermedad de Hígado Graso no Alcohólico” Y pediatría	Tratamiento No farmacológico	Tratamiento farmacológico	“No síntomas”
MESH/DECS	Non-alcoholic fatty liver disease AND children	Drug treatment	Non-Drug treatment	NOT “Clinical Symptoms”
MESH/DECS	Non-alcoholic fatty liver disease AND children	Non-Drug treatment	Drug treatment	NOT “Clinical Symptoms”
MESH/DECS	Non-alcoholic fatty liver disease ANDpediatrics	Non-Drug treatment	Drug treatment	NOT “Clinical Symptoms”

Método y resultado de la búsqueda bibliográfica

Medline: (("Enfermedad de Hígado Graso no Alcohólico" Y niños) Y (tratamiento))
 (("Enfermedad de Hígado Graso no Alcohólico" Y pediatría) Y (tratamiento))
 ((Non-alcoholic fatty liver disease AND children) AND treatment))
 ((Non-alcoholic fatty liver disease AND child) AND treatment))
 ((Non-alcoholic fatty liver disease AND childhood) AND treatment))

Cochrane: (("Enfermedad de Hígado Graso no Alcohólico" Y niños) Y (tratamiento))
 (("Enfermedad de Hígado Graso no Alcohólico" Y pediatría) Y (tratamiento))
 ((Non-alcoholic fatty liver disease AND children) AND treatment))
 ((Non-alcoholic fatty liver disease AND child) AND treatment))
 ((Non-alcoholic fatty liver disease AND childhood) AND treatment))

Lilacs: (("Enfermedad de Hígado Graso no Alcohólico" Y niños) Y (tratamiento))
 (("Enfermedad de Hígado Graso no Alcohólico" Y pediatría) Y (tratamiento))
 ((Non-alcoholic fatty liver disease AND children) AND treatment))
 ((Non-alcoholic fatty liver disease AND child) AND treatment))
 ((Non-alcoholic fatty liver disease AND childhood) AND treatment))

Scielo: (("Enfermedad de Hígado Graso no Alcohólico" Y niños) Y (tratamiento))
 (("Enfermedad de Hígado Graso no Alcohólico" Y pediatría) Y (tratamiento))
 ((Non-alcoholic fatty liver disease AND children) AND treatment))
 ((Non-alcoholic fatty liver disease AND child) AND treatment))
 ((Non-alcoholic fatty liver disease AND childhood) AND treatment))

Science Direct: (("Enfermedad de Hígado Graso no Alcohólico" Y niños) Y (tratamiento))
 (("Enfermedad de Hígado Graso no Alcohólico" Y pediatría) Y (tratamiento))
 ((Non-alcoholic fatty liver disease AND children) AND treatment))
 ((Non-alcoholic fatty liver disease AND child) AND treatment))
 ((Non-alcoholic fatty liver disease AND childhood) AND treatment))

BASE DE DATOS	ARTÍCULOS ENCONTRADOS	ARTÍCULOS EXCLUIDOS	ARTÍCULOS SELECCIONADOS
MEDLINE	3	3	0
COCHRANE	100	100	0
LILACS	17	12	5
SCIELO	20	6	4
SCIENCE DIRECT	4024	3977	47

RESULTADOS

Enfermedad de Hígado Graso no alcohólica en Pediatría

A nivel mundial, la enfermedad de hígado graso no alcohólica (EHGNA) es considerada la causa más frecuente de enfermedad hepática crónica en niños y adultos (1–6). Representa una presentación temprana de daño hepático de la condición adulta y su prevalencia suele ser hasta del 11% en pediatría (4,6–9).

En Estados Unidos y Asia, se ha descrito prevalencia cercana al 3% en población pediátrica (1). En África, se reporta prevalencia de EHGNA menor al 5% (6); mientras que en México, se la proporción de la enfermedad se estima en 42% en niños y adolescentes (1). Al distribuir la frecuencia de EHGNA según el grupo etario, se ha señalado una alta ocurrencia en niños hispánicos (11,8%), seguidos de los asiáticos (10,2%), blancos (8,6%) y finalmente afroamericanos (1,5%) (11). No obstante, los niños con problemas de sobrepeso y obesidad, suelen cursar con EHGNA en cerca del 40% de esta población (6,8,9,12).

La EHGNA es caracterizada por una excesiva acumulación de grasa en los hepatocitos, sin asociación con ingesta de alcohol, de medicamentos hepatotóxicos, enfermedades virales, autoinmunes ni de enfermedades del metabolismo ni de otras causas (1,3,5,6,13). Tabla 1.

Es una enfermedad multifacética, cuyas características patológicas pueden ir desde acumulación de grasa de más del 5% en los hepatocitos, o una esteatosis simple sin inflamación hasta carcinoma hepatocelular (1,2,4–6,8). Documentando esteatosis en aproximadamente un 9% de los casos y fibrosis en 3% (4), siendo de carácter agresivo con riesgo aumentado de trasplante hepático en la niñez temprana, e inclusive en la época de adolescencia (3,6,12,13).

Por otro lado, características como consumo de fructosa, grasa saturada, bajo consumo de fibra y grasas poliinsaturadas se han relacionado con la presencia de EHGNA (4,9). En Latinoamérica, la EHGNA tiene íntima relación con obesidad,

sedentarismo, pobre nutrición, dietas ricas en azúcares y actividad física insuficiente (1,4,6,13).

Dentro de su etiología, la exposición uterina de madres con obesidad, diabetes mellitus o insuficiencia placentaria; así como, nacer pequeño para la edad gestacional o grande para la edad gestacional, se ha relacionado con alta predisposición a cursar con EHGNA durante la infancia y adolescencia (4). Además, existe un componente de variaciones genéticas importantes como TM6SF”, rs58542926 y GCKR, las cuales incrementan el riesgo de desarrollar esta patología (4,6,14).

En cuanto a la fisiopatología, la EHGNA no permanece del todo clara. Factores como resistencia a la insulina, hipertrigliceridemia, hiperglicemia, presión arterial elevada y síndrome de apnea del sueño (1,3,6,8,13) han sido relacionados con su presentación; por lo cual, los pacientes con EHGNA tiene riesgo elevado de tener comorbilidades extrahepáticas como síndrome metabólico, diabetes mellitus, síndrome de ovario poliquístico, osteopenia y enfermedad coronaria; no solo durante la niñez, sino también en la edad adulta, con gran impacto sobre la calidad de vida y el estado psicosocial de cada paciente (2,3,5,6,12).

Se ha detallado que los niños con EHGNA pueden cursar con estrés psicológico, bajo autoestima y pobre calidad de vida (2), con coexistencia de trastorno depresivo mayor que puede afectar el cumplimiento de tratamiento (4), por lo que su presentación debe ser motivo de abordaje multidisciplinar.

En general, los niños que cursan con EHGNA suelen ser asintomáticos; aunque la presencia de dolor abdominal, fatiga, irritabilidad, cefalea, dificultad para la concentración y hepatomegalia pueden hacer sospechar el diagnóstico (6). Inclusive, se ha identificado acantosis nigricans en 33-50% de los niños con EHGNA diagnosticada con biopsia hepática (6). En ese sentido, ante la ausencia de sintomatología específica de la EHGNA, el diagnóstico suele ser incidental, identificándolo más frecuentemente en niños entre 11 y 13 años de edad, con predominio en género masculino (6,9).

Para su diagnóstico, el uso de laboratorios como alanino aminotransferasa (ALT), aspartato aminotransferasa (AST) y gamma glutamiltransferasa (GGT) tienen relevancia en la identificación de inflamación hepática (4,6,8). Así mismo, el desarrollo de nuevos biomarcadores han permitido apoyar el diagnóstico de la EHGNA; entre ellos se encuentran la citoqueratina-18 (CK18), marcador de apoptosis celular hepática; la quemerina, nueva adipocina para predecir contenido lipídico intrahepático y esteatosis hepática avanzada; la catepsina D que permite diferenciar la esteatosis hepática simple de la inflamación hepática; el factor de necrosis tumoral α (FNT- α) que evalúa el grado de progresión de la EHGNA; y el factor de crecimiento de fibroblastos 21 (FGF21), el cual ha sido asociado con esta patología, entre otros (8,15).

De forma similar, diversos sistemas de puntuación han sido diseñados para evaluar la presencia o predecir esteatosis hepática en pediatría. El índice de fibrosis NAFLD pediátrico, que toma en consideración la edad, circunferencia abdominal y el valor de los triglicéridos, permite predecir la presencia de fibrosis hepática en niños; el score de fibrosis NAFLD pediátrico, el cual considera los valores de ALT, GGT, recuento de plaquetas y fosfatasa alcalina, también tiene utilidad en predicción de fibrosis hepática avanzada (8). No obstante, varios de estas escalas se encuentran en fase de validación, por lo que tienen uso limitado en diferentes países.

Para continuar las alternativas de apoyo diagnóstico de la EHGNA, la ultrasonografía tiene gran utilidad al detectar más del 30% de las estenosis hepáticas, aunque estudios como la tomografía computarizada, la espectroscopia por resonancia magnética y la elastografía por resonancia magnética también han sido descritos (4,6,8). Para diagnosticar esteatosis moderada a severa, la ultrasonografía tiene sensibilidad de 79,7% y especificidad de 86,2%; aunque su sensibilidad disminuye cuando la grasa hepática es menor del 30% y en pacientes con índice de masa corporal de 40kg/m^2 o más (6). No obstante, la espectroscopia por resonancia magnética y la resonancia para medición de densidad de

protones de la fracción grasa tienen mayor sensibilidad para la cuantificación de la esteatosis cuando son comparadas con este estudio imagenológico (6,8).

Finalmente, el gold estándar para identificar pacientes con EHGNA es la realización biopsia; puesto que no solo establece un diagnóstico, sino que también permite estadificar la enfermedad, con la limitante de su alto costo y el ser un método invasivo que lo restringen un poco para su realización en población pediátrica (6,8,9,16). Debe realizarse para excluir otras enfermedades, ante la coexistencia de enfermedades hepáticas crónicas, en pacientes con sospecha de enfermedad avanzada y riesgo elevado de esteatohepatitis o fibrosis por laboratorios o clínica, e incluso algunos autores sugieren su realización previo al tratamiento farmacológico o quirúrgico (17–19).

Con la realización de biopsia, en Estados Unidos se diagnostican cerca de 9,6% de niños, entre 2-19 años, y 38% en niños con EHGNA que tienen obesidad (4). En estas poblaciones, el patrón histológico es distinto al de los adultos, por lo que es denominado “EHGNA tipo 2”, con hallazgos de esteatosis, inflamación y fibrosis de predominio periportal; distinto a la EHGNA tipo 1 donde el compromiso es alrededor de la vena central (4).

Sin embargo, ante la diversidad de alternativas para su diagnóstico, distintas sociedades han ofrecido su concepto con respecto a la utilidad, algunas optando por los resultados de laboratorios y otras, con realización de laboratorios e imágenes como la ultrasonografía; sin embargo, se enfatiza en la individualización de cada caso de los pacientes (6,13).

Tratamiento

En cuanto a su manejo, son diferentes las alternativas propuestas a lo largo de los años, siendo las modificaciones del estilo de vida, a partir de mejora en los hábitos alimenticios y el incremento en la actividad física, pilares del tratamiento (1,8,10,12).

Se ha demostrado que cambios en el estilo de vida, logrando una reducción del peso corporal, permiten mejorar la esteatosis hepática, hacer regresión de la fibrosis y con ello, revertir la enfermedad; aunque, si bien no se dispone de un valor estándar del número de kilos recomendado, algunos autores señalan que bajar un 7-10% puede ser considerado (4,6,10).

Por su parte, la recomendación de actividad física está indicada durante un tiempo aproximado de 30-60 minutos, con realización de actividades aeróbicas y ejercicios de resistencia, de 3-6 veces por semana (1); debido a que esto permite reducir la grasa visceral, la acumulación de lípidos intrahepáticos y la resistencia a la insulina (10) comunes en la EHGNA.

Factores como variación en la dieta, principalmente con disminución de ingesta de carbohidratos, de alto contenido de fructosa (6,20) y restricción en el consumo de grasas trans se han relacionado con mejoría de los niveles séricos de transaminasas, de la ecogenicidad hepática y de los cambios histológicos (6,10). No obstante, habiendo documentado los beneficios de este tratamiento no farmacológico, la adherencia a las modificaciones del estilo de vida en niños y adolescentes es aún un reto para los profesionales de la salud (10).

En otro contexto, las intervenciones farmacológicas para EHGNA en niños solo son utilizadas cuando la evidencia de beneficios es confirmada previamente en los adultos (10); por lo cual, es limitada la utilización de medicamentos para esta enfermedad y aún hay varios fármacos bajo estudio.

El Orlistat, es un inhibidor gastrointestinal de la lipasa (15), con aprobación por las guías NICE para administración en niños menores de 12 años, específicamente en casos en que existan comorbilidades serias asociadas; no obstante en Estados Unidos todavía se encuentra restringido para estos pacientes (8).

En pediatría, el uso de suplementos antioxidantes ha tenido gran importancia en el manejo de la EHGNA, siendo el α -tocoferol o vitamina E, los ácidos grasos omega 3, probióticos y los antioxidantes del ácido ascórbico, parte de este grupo (1,8). La vitamina E, debido a su potente agente antioxidante, es frecuentemente utilizado

(1,9), con dosis de 800 unidades internacionales al día solamente en niños con diagnóstico histológico de la enfermedad (6); debido a que se considera que mejora la inflamación del hepatocito (9,10).

De forma similar, la administración de ácidos grasos omega 3 como el ácido docosahexaenoico (DHA) y el ácido eicosapentaenoico (EPA), al inhibir la lipogénesis y estimular la oxidación de ácidos grasos, mejoran el metabolismo de ácidos grasos a nivel hepático y también tienen acción como agentes antiinflamatorios (6,8,10,20,21). Además, la suplementación con EPA ha permitido identificar restablecimiento de la sensibilidad a la insulina y una acción antiinflamatoria en pacientes con EHGNA (9). Algunos autores han demostrado que el uso de DHA y vitamina D en niños obesos con diagnóstico de EHGNA, confirmado por biopsia, mejoraron la resistencia a la insulina, el perfil lipídico y los niveles de ALT, al contar con efectos anti-fibrogénicos (9).

Por otro lado, un desequilibrio de la microbiota intestinal se ha relacionado con la aparición y evolución de la EHGNA, debido a que se suelen afectar la resistencia a la insulina, los depósitos de grasa y la recolección de energía, por lo cual el uso de probióticos en esta enfermedad ha sido descrito como una efectiva estrategia de manejo (6,8,9); destacando el *Lactobacillus Rhamnosus*, que ha demostrado reducción en los valores de transaminasas y en la fibrosis hepática en niños (8,10).

En último lugar, medicamentos como la metformina e intervenciones quirúrgicas como la cirugía bariátrica, han sido estrategias estudiadas con resultados conflictivos, por lo que su uso aún no tiene una aprobación clara en población pediátrica (10). Otro medicamento reportado, ha sido el bitartrato de cisteamina, con administración vía oral, el cual ha evidenciado (10,15,22) una reducción de los niveles de ALT, AST y de la inflamación hepática en población pediátrica al compararse con el placebo; no obstante, aun continua bajo investigación.

De ahí, que nuevas opciones terapéuticas para el manejo de la EHGNA se encuentran bajo investigación clínica, con el fin de fortalecer la evidencia de estrategias farmacológicas en la población infantil y adolescente, citando entre ellos el Elafibranor (GFT505), ácido obeticólico (Ocaliva), selonsertib (GS-4997), Cenicriviroc y la Liraglutida; los cuales se encuentran bajo investigación en población adulta para luego pasar a ser estudiados en pediatría (6,10,15).

DISCUSIÓN

A nivel mundial, distintas son las estrategias que han sido estudiadas como parte del tratamiento de la EHGNA en pediatría. Sin embargo, en los últimos años, se han realizado investigaciones principalmente en población adulta, con opciones terapéuticas, que ha sido beneficiosas pero que aún no tienen aprobación para pacientes Pediátricos.

Con respecto a las medidas no farmacológicas, que incluyen actividad física y modificación de la dieta se han obtenido varias consideraciones. Algunos autores describen disminución de peso corporal mínimo del 5% justificando que esta variación produce cambios en la sensibilidad a la insulina, las transaminasas y el perfil lipídico; otros han señalado que la reducción debe ser mayor al 7% con el fin de impactar en el grado de esteatosis e inflamación; mientras que otros más radicales sugieren disminución de peso del 10% para lograr remisión de la esteatohepatitis y de la fibrosis en un 90% y 45% de los pacientes, respectivamente (3,23,24). No obstante, la cantidad de peso que se debe disminuir para mejorar la EHGNA es desconocida (6), por lo que se recomienda un mejor control a partir de reducción en la grasa abdominal central, puesto que ésta se ha relacionado con retraso de la progresión de EHGNA, con descenso de ALT y AST, de la ecogenicidad y la histología hepática (6). Lo que permite identificar la controversia aun existente entre la mejor medida para hacer seguimiento a la pérdida de peso principalmente en niños y adolescentes.

Por otro lado, varias estrategias farmacológicas son utilizadas y empleadas para el tratamiento de EHGNA, bajo estudio en población pediátrica. Lavine y cols. (25) en un ensayo clínico aleatorizado (ECA), multicéntrico, doble ciego, realizado entre 2005 y 2010, evaluó la eficacia de 800 UI de vitamina E diarios (58 pacientes), 1000mg de Metformina (57 pacientes) y placebo (58 pacientes) durante 96 semanas, en 173 pacientes con EHGNA con edad entre 8 y 17 años. El objetivo principal fue evaluar una disminución en los niveles de ALT con su uso; sin embargo no encontraron superioridad en ninguno de los medicamentos al compararlos con el placebo.

No obstante, algunos investigadores apoyan el uso de vitamina E por su potente agente antioxidante y debido a que han indicado que mejora la inflamación del hepatocito (9,10); pero como se reportó con el anterior estudio, aún existe discusión acerca de esta utilidad.

Con respecto al uso de ácidos grasos omega-3, Nobili y cols (26) en un ECA con administración de DHA (200mg y 500mg al día) comparado con placebo en 60 niños con diagnóstico histológico de EHGNA, con el objetivo de identificar si el DHA disminuía el contenido de grasa hepática, identificaron que después del tratamiento, la probabilidad de esteatosis hepática más severa fue menor en los niños que recibieron DHA 250 mg/día (OR 0.01, IC95%:0.002-0.11) y DHA 500 mg/día (OR 0.04, IC95%:0.002-0.46) cuando se compararon con placebo, pero no hubo diferencia estadísticamente significativa entre los tres grupos ($p=0.4$). Además reportaron disminución en los triglicéridos en ambos grupos de DHA al compararse con placebo, indicando así una mejoría en la esteatosis hepática en estos niños.

Lo cual se relaciona con los hallazgos de Pacifico y cols (27) en un ECA doble ciego, placebo controlado, realizado en 51 niños con EHGNA, con el objetivo de identificar si el DHA mejoraba la grasa hepática y los depósitos de grasa, al asignar 25 pacientes con DHA y 26 con placebo durante seis meses, donde encontraron reducción de la grasa hepática de 53.4% (IC95%:33.4-73.4) en el grupo con DHA con respecto a 22.6% (IC95%:6.2-39.0) en el grupo placebo; con disminución de la insulina en ayunas y de los triglicéridos en niños que recibieron DHA ($P<0,05$) para ambos grupos.

Sin embargo, los resultados de Janczyk y cols (28) al evaluar la eficacia y seguridad de los ácidos grasos omega 3 en niños con EHGNA y sobrepeso/obesidad, en 64 niños con tratamiento a seis meses, señalaron que no hubo diferencia estadísticamente significativas entre quienes recibieron omega-3 y placebo; aunque si encontraron un menor valor en los niveles de ALT y GGT en primer grupo. Lo anterior, entonces permite evidenciar que si bien el uso de ácidos grasos omega-3 ha tenido importantes resultados en población pediátrica con

EHGNA, aún algunos estudios muestran diferencias, lo que debe continuar siendo motivo de futuras investigaciones clínicas.

Por su parte, los probióticos en EHGNA han tenido importante auge con destacados beneficios en niños y adolescentes, por lo que distintos autores continúan soportando su validez clínica. Vajro y cols. (29), en un estudio doble ciego, placebo controlado, realizado en 20 niños con obesidad y edad promedio de $10,7 \pm 1,2$ años con hipertransaminasemia persistente y con afectación hepática por ecografía, que recibieron tratamiento con *Lactobacillus rhamnosus* cadena GG (12 billones de U/día) o placebo por 8 semanas, hallaron un descenso significativo en los niveles de ALT al compararse con placebo ($p=0,03$), independientemente del índice de masa corporal y la grasa visceral.

Con hallazgos similares a lo descrito por Alisi y cols (30), quienes en un ECA doble ciego, comparando el coctel probiótico VSL#3 y placebo, administrado por cuatro meses, en 48 niños obesos con diagnóstico de EHGNA, identificaron esta patología en moderada a severa en 64% y 36% de niños que recibieron placebo, mientras que hubo una menor proporción de la enfermedad en niños que recibieron manejo con VSL#, con 55% de EHGNA severa y 45% moderada, indicando mejoría de la esteatosis. Lo que permite evidenciar los importantes beneficios en términos de mejoría de esteatosis hepática en pediatría que tienen los probióticos.

No obstante, sería interesante realización de futuros estudios que comparen las mejores dosis de estos medicamentos, o que evalúen temas de costo-beneficios de los probióticos, con el fin de ir articulando con los sistemas de salud de los países, principalmente aquellos con sistemas de salud con pocos recursos.

En general, el tratamiento farmacológico de la EHGNA en pediatría no está del todo definido, por lo que las diferentes estrategias terapéuticas se han orientado hacia continuar medidas que incluyan modificaciones de la dieta y mayor actividad física, lo que si bien permite menores gastos en tratamiento, no se debe descartar la existencia de una molécula farmacológica que en menor tiempo, curse con

mejores resultados en esta población que resulta tan sensible en términos de morbimortalidad. De ahí que se hace necesario continuar realizando investigación clínica principalmente en nuestro país y en el caribe colombiano, para conocer el comportamiento de la EHGNA en nuestros niños y adolescentes y tomar las conductas más apropiadas en cada caso en particular.

CONCLUSIONES

Actualmente, se dispone de medidas no farmacológicas y farmacológicas para el tratamiento de niños con EHGNA, sin embargo, existen controversias principalmente relacionadas con el uso de fármacos que tienden a limitar su prescripción. A la fecha, continua una búsqueda activa de los medicamentos que mejor impacto tengan en descenso de transaminasas, disminución de inflamación hepática y de la esteatosis hepática con el fin de evaluar sus resultados inicialmente en adultos y posteriormente en niños, para disminuir los desenlaces no deseados. En Colombia, son limitadas las publicaciones científicas que incluyen pacientes pediátricos con EHGNA por lo que poco se conoce del comportamiento de la enfermedad en nuestra población.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Caro-Sabido EA, Larrosa-Haro A. Efficacy of dietary intervention and physical activity in children and adolescents with nonalcoholic fatty liver disease associated with obesity: A scoping review. *Rev Gastroenterol México* [Internet]. 2019;84(2):185–94. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.rgmxen.2019.02.010>
2. Karaivazoglou K, Kalogeropoulou M, Assimakopoulos S, Triantos C. Psychosocial Issues in Pediatric Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Psychosomatics*. 2019;60(1):10–7.
3. Bernal-Reyes R, Castro-Narro G, Malé-Velázquez R, Carmona-Sánchez R, González-Huezo MS, García-Juárez I, et al. The Mexican consensus on nonalcoholic fatty liver disease. *Rev Gastroenterol Mex* [Internet]. 2019;84(1):69–99. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.rgmx.2018.11.007>
4. Fitzpatrick E, Dhawan A. Childhood and Adolescent Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Is It Different from Adults? *J Clin Exp Hepatol* [Internet]. 2019;9(6):716–22. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jceh.2019.05.005>
5. Ezaizi Y, Kabbany MN, Conjeevaram Selvakumar PK, Sarmini MT, Singh A, Lopez R, et al. Comparison between non-alcoholic fatty liver disease screening guidelines in children and adolescents. *JHEP Reports* [Internet]. 2019;1(4):259–64. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jhepr.2019.06.005>
6. Nobili V, Alisi A, Valenti L, Miele L, Feldstein AE, Alkhoury N. NAFLD in children: new genes, new diagnostic modalities and new drugs. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2019;16(9):517–30. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41575-019-0169-z>
7. Bahrami M, Cherahpour M, Jafarirad S, Alavinejad P, Asadi F, Hekmatdoost A, et al. The effect of melatonin on treatment of patients with non-alcoholic fatty liver disease: a randomized double blind clinical trial. *Complement Ther*

Med [Internet]. 2020;102452. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ctim.2020.102452>

8. Di Sessa A, Cirillo G, Guarino S, Marzuillo P, Miraglia del Giudice E. Pediatric non-alcoholic fatty liver disease: current perspectives on diagnosis and management. *Pediatr Heal Med Ther*. 2019;10:89–97.
9. Panera N, Barbaro B, Della Corte C, Mosca A, Nobili V, Alisi A. A review of the pathogenic and therapeutic role of nutrition in pediatric nonalcoholic fatty liver disease. *Nutr Res [Internet]*. 2018;58:1–16. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.nutres.2018.05.002>
10. Conjeevaram Selvakumar PK, Kabbany MN, Alkhouri N. Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Children: Not a Small Matter. *Pediatr Drugs [Internet]*. 2018;20(4):315–29. Available from: <https://doi.org/10.1007/s40272-018-0292-2>
11. Bush H, Golabi P, Younossi ZM. Pediatric Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Children*. 2017;4(48):1–9.
12. Chen L hui, Wang Y fen, Xu Q hong, Chen SS. Omega-3 fatty acids as a treatment for non-alcoholic fatty liver disease in children: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Nutr [Internet]*. 2018;37(2):516–21. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2016.12.009>
13. Wang CW, Chuang HY, Liao KW, Yu ML, Dai CY, Chang WT, et al. Urinary thiodiglycolic acid is associated with increased risk of non-alcoholic fatty liver disease in children living near a petrochemical complex. *Environ Int [Internet]*. 2019;131(June):104978. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.envint.2019.104978>
14. Mann JP, Vreugdenhil A, Socha P, Jańczyk W, Baumann U, Rajwal S, et al. European paediatric non-alcoholic fatty liver disease registry (EU-PNAFLD): Design and rationale. *Contemp Clin Trials*. 2018;75(July):67–71.

15. Clemente MG, Mandato C, Poeta M, Vajro P. Pediatric non-alcoholic fatty liver disease: Recent solutions, unresolved issues, and future research directions. *World J Gastroenterol*. 2016;22(36):8078–93.
16. Utz-Melere M, Targa-Ferreira C, Lessa-Horta B, Epifanio M, Mouzaki M, Mattos AA. Non-alcoholic fatty liver disease in children and adolescents: Lifestyle change - A systematic review and meta-analysis. *Ann Hepatol* [Internet]. 2018;17(3):345–54. Available from: <http://dx.doi.org/10.5604/01.3001.0011.7380>
17. Graffigna M, Catoira N, Soutelo J, Azpelicueta A, Berg G, Perel C, et al. Diagnóstico de esteatosis hepática por métodos clínicos, bioquímicos y por imágenes. *Rev Argent Endocrinol Metab* [Internet]. 2017;54(1):37–46. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.raem.2016.12.001>
18. Aller R, Fernández-Rodríguez C, lo Iacono O, Bañares R, Abad J, Carrión JA, et al. Documento de consenso. Manejo de la enfermedad hepática grasa no alcohólica (EHGNA). Guía de práctica clínica. *Gastroenterol Hepatol*. 2018;41(5):328–49.
19. Dezsöfi A, Baumann U, Dhawan A, Durmaz O, Fischler B, Hadzic N, et al. Liver biopsy in children: Position paper of the ESPGHAN hepatology committee. *JPGN*. 2015;60(3):408–20.
20. Corte C Della, Iasevoli S, Strologo A Dello, Sanseviero M, Nobili V. Omega-3 Fatty Acids and Fatty Liver Disease in Children [Internet]. 1st ed. Vol. 85, *Adv Food and Nutr Res*. Elsevier Inc.; 2018. 59–77 p. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/bs.afnr.2018.03.001>
21. Smith SK, Perito ER. Nonalcoholic Liver Disease in Children and Adolescents. *Clin Liver Dis* [Internet]. 2018;22(4):723–33. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.cld.2018.07.001>
22. Schwimmer JB, Lavine JE, Wilson LA, Neuschwander-Tetri BA, Xanthakos SA, Kohli R, et al. In *Children With Nonalcoholic Fatty Liver Disease*,

Cysteamine Bitartrate Delayed Release Improves Liver Enzymes but Does Not Reduce Disease Activity Scores. *Gastroenterology* [Internet]. 2016;151(6):1141-1154.e9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2016.08.027>

23. Marchesini G, Day CP, Dufour JF, Canbay A, Nobili V, Ratziu V, et al. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* [Internet]. 2016;64(6):1388–402. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2015.11.004>
24. Vilar-Gomez E, Martinez-Perez Y, Calzadilla-Bertot L, Torres-Gonzalez A, Gra-Oramas B, Gonzalez-Fabian L, et al. Weight loss through lifestyle modification significantly reduces features of nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology*. 2015;149(2):367-378.e5.
25. Lavine JE, Schwimmer JB, Van Natta ML, Molleston JP, Murray KF, Rosenthal P, et al. 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(16):1659–68.
26. Nobili V, Bedogni G, Alisi A, Pietrobattista A, Risé P, Galli C, et al. Docosahexaenoic acid supplementation decreases liver fat content in children with non-alcoholic fatty liver disease: Double-blind randomised controlled clinical trial. *Arch Dis Child*. 2011;96(4):350–3.
27. Pacifico L, Bonci E, Di Martino M, Versacci P, Andreoli G, Silvestri LM, et al. A double-blind, placebo-controlled randomized trial to evaluate the efficacy of docosahexaenoic acid supplementation on hepatic fat and associated cardiovascular risk factors in overweight children with nonalcoholic fatty liver disease. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* [Internet]. 2015;25(8):734–41. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.numecd.2015.04.003>
28. Janczyk W, Lebensztejn D, Wierzbicka-Rucińska A, Mazur A, Neuhoff-Murawska J, Matusik P, et al. Omega-3 fatty acids therapy in children with

nonalcoholic fatty liver disease: A randomized controlled trial. *J Pediatr.* 2015;166(6):1358-1363.e3.

29. Vajro P, Mandato C, Licenziati MR, Franzese A, Vitale DF, Lenta S, et al. Effects of lactobacillus rhamnosus strain gg in pediatric obesity-related liver disease. *JPGN.* 2011;52(6):740–3.
30. Alisi A, Bedogni G, Baviera G, Giorgio V, Porro E, Paris C, et al. Randomised clinical trial: the beneficial effects of VSL#3 in obese children with non-alcoholic steatohepatitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2014;39(11):1276–85.

TABLAS

Tabla 1. Causas de esteatosis Hepática en Niños

Genético-metabólica	Nutricionales	Sistémicas	Farmacológica
Deficiencia de alfa-1-antitripsina	Obesidad	Hepatitis	Glucocorticoides
Déficit de lipasa ácida lisosomal	Nutrición parental	autoinmune	Metotrexate
Desórdenes congénitos de la glicosilación	total	Enfermedad celíaca	Toxina (alcohol, pesticidas, etc.)
Defectos de oxidación de ácidos grasos		Fibrosis quística	Valproato
Galactosemia		Diabetes tipo I	
Fructosemia		Hepatitis C	
Tirosinemia tipo I		Enfermedad inflamatoria	
Enfermedad de Wilson		intestinal	
		Síndrome de reye	