

# Hígado graso no alcohólico en la infancia: fisiopatología, tratamiento actual y perspectivas

A. Cruz Rodríguez<sup>1</sup>, B. Burgueño Jiménez<sup>1</sup>, T. Calvalho e Silva Costa Duarte<sup>2</sup>, A. Millán Jiménez<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Unidad de Gestión Clínica de Pediatría y Neonatología. Hospital Universitario de Valme. Sevilla.

<sup>2</sup>Facultad de Medicina. Universidade de Lisboa

## Resumen

**Introducción:** La enfermedad hepática grasa no alcohólica (*non-alcoholic fatty liver disease* [NAFLD]) es la primera causa de enfermedad hepática crónica en niños en los países desarrollados. Esta elevada prevalencia se debe a la estrecha relación con la obesidad infantil, patología con categoría de epidemia. Hace referencia a la esteatosis, o depósito de grasa difuso e intracelular no complicado, y a la esteatohepatitis no alcohólica, definida por la necroinflamación y, en ocasiones, la balonización hepatocelular (más frecuente en adultos). No tiene clínica específica y se suele sospechar en el contexto clínico de obesidad, resistencia a la insulina o diabetes mellitus. De cara al diagnóstico, las transaminasas pueden estar elevadas, presentar valores normales u oscilaciones en el tiempo.

**Pacientes y métodos:** Planteamos este trabajo como revisión y actualización de las posibilidades terapéuticas que pueden emplearse actualmente o en un futuro próximo, además del tratamiento actual de la NAFLD basado en el ejercicio físico y la dieta adecuada. Para ello, realizamos una búsqueda bibliográfica para conocer las nuevas dianas terapéuticas y las medidas farmacológicas y/o quirúrgicas en diferentes etapas de investigación.

**Resultados:** Se describen varias dianas terapéuticas que pueden contribuir a la dieta y al ejercicio, así como futuras líneas de investigación.

**Conclusiones:** Es difícil mantener una adecuada rutina de dieta y ejercicio en la edad pediátrica, por lo que varios fármacos (descritos en el artículo más adelante) de uso probado en adultos y la cirugía bariátrica pueden contribuir al tratamiento de la NAFLD en la edad pediátrica.

©2017 Ediciones Mayo, S.A. Todos los derechos reservados.

## Palabras clave

Enfermedad hepática grasa no alcohólica, infancia, tratamiento, cirugía

## Introducción

El hígado graso no alcohólico se define como la presencia de esteatosis macrovesicular en más del 5% de los hepatocitos, en ausencia de consumo de alcohol<sup>1</sup>. Histológicamente, es un término utilizado para describir un espectro de enfermedades

## Abstract

**Title:** Paediatric non-alcoholic fatty liver disease: Pathophysiology, current treatment and perspectives

**Introduction:** Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is the leading cause of chronic liver disease in children in developed countries. This high prevalence is due to the close relationship with childhood obesity, disease reaching epidemic category. It refers to the deposit or diffuse steatosis and intracellular fat and complicated NASH defined by necroinflammation and sometimes hepatocellular ballooning. It has no specific clinical and is usually suspected in the clinical context of obesity, insulin resistance or diabetes mellitus. Transaminases may be elevated, have normal levels or be oscillating in time.

**Patients and methods:** We raise this work as revising and updating the therapeutic possibilities that may be currently employed or in the near future, in addition to the current treatment of NAFLD based on physical exercise and the right diet. We carry out a literature search to learn about new therapeutic targets and drug and/or surgical measures at different stages of research.

**Results:** Several therapeutic targets that may contribute to the diet and exercise are described and future research.

**Conclusions:** It is difficult to maintain a proper diet and exercise routine in children, so many drugs (described in the article below) of proven use in adults and bariatric surgery can contribute to the treatment of NAFLD in children.

©2017 Ediciones Mayo, S.A. All rights reserved.

## Keywords

Non-alcoholic fatty liver disease, children, surgery, treatment

hepáticas, desde la esteatosis no complicada a la presencia de necroinflamación y balonización hepatocelular (más frecuente en adultos), que definen su forma más agresiva: la esteatohepatitis no alcohólica (NASH). Esta última se asocia frecuentemente a fibrosis con posible progresión a cirrosis y hepatocarcinoma.

Fecha de recepción: 20/03/16. Fecha de aceptación: 20/06/16.

**Correspondencia:** A. Cruz Rodríguez. Unidad de Gestión Clínica de Pediatría y Neonatología. Hospital Universitario de Valme. Avda. de Bellavista, s/n. 41014 Sevilla. Correo electrónico: amaliacruzrodriguez287@gmail.com

©2017 Ediciones Mayo, S.A. Todos los derechos reservados

Se asocia a múltiples comorbilidades metabólicas, como la adiposidad visceral, la resistencia a la insulina y la hipertensión.

En los países desarrollados el aumento progresivo de su prevalencia está estrechamente relacionado con el incremento de las tasas de obesidad en niños, por lo que el abordaje terapéutico inicial y obligado es la pérdida de peso.

La enfermedad hepática grasa no alcohólica (*non-alcoholic fatty liver disease* [NAFLD]) afecta al 9,6% de los niños en todo el mundo, pero alcanza el 38% en los niños obesos<sup>1</sup>. Es más frecuente en los adolescentes varones (dado el posible papel protector de los estrógenos) y en la población hispanoamericana.

### **Etiopatogenia**

Es multifactorial, compleja y no está bien definida, pero se conocen determinados factores genéticos, epigenéticos y ambientales que tienen un papel crucial.

El determinante genético más importante es el polimorfismo rs738409 del gen de la fosfolipasa 3 tipo patatin (PNPLA3), que codifica una proteína variante, la I148M, que confiere mayor susceptibilidad para el desarrollo de NAFLD y es un factor de riesgo para el desarrollo de un patrón más severo de enfermedad hepática en niños<sup>2</sup>. Otros polimorfismos en genes asociados al estrés oxidativo (superóxido dismutasa 2), a la vía de señalización de la insulina (receptor 1 de la insulina) y a la fibrogenesis (factor 6 tipo Kruppel) también se han asociado a una mayor predisposición a desarrollar NAFLD<sup>3</sup>.

La teoría de «los dos pasos» propuesta en 1998 por Day et al.<sup>4</sup> plantea que en los individuos, con o sin predisposición genética, el primer paso consistiría en un aumento de la movilización de ácidos grasos libres (AGL) al hígado que ocasionaría una acumulación de triglicéridos. Esta movilización estaría relacionada con la resistencia a la insulina, la obesidad y/o el síndrome metabólico. Está demostrado que la resistencia a la insulina desempeña un papel fundamental en la patogenia de la NAFLD a través de la lipólisis periférica y la lipogénesis *de novo*. La primera aumentaría la afluencia de AGL al hígado, ocasionando la producción de intermediarios lipotóxicos. Por otra parte, la ingesta de hidratos de carbono, considerablemente elevada en los obesos, también aumentaría la síntesis *de novo* de AGL a partir de la acetil-coenzima A. Los fármacos utilizados para mejorar la resistencia a la insulina o que disminuyan la obesidad tendrían sentido como opciones terapéuticas.

El segundo paso consistiría en la amplificación del daño por estrés oxidativo, endotoxinas y apoptosis hepatocelular. La acumulación hepatocelular de lípidos, junto con la producción de especies reactivas de oxígeno, peroxidación lipídica y citoquinas proinflamatorias, dañarían el ADN causando una disfunción mitocondrial, determinante de la inflamación hepatocelular.

El estrés oxidativo intracelular, ya sea por una producción excesiva de especies reactivas de oxígeno o por una disminución de las defensas antioxidantes, es responsable del daño celular y perpetúa la resistencia hepática a la insulina<sup>5</sup>.

El antioxidante intracelular más abundante es el glutatión (GSH), y su agotamiento, al intentar paliar este proceso oxida-

tivo, contribuye al daño hepatocelular y el desarrollo de fibrosis. El aporte de GSH exógeno no es capaz de penetrar directamente en las células, pero existen fármacos que incrementan la producción de GSH intracelular y, secundariamente, disminuyen las especies reactivas de oxígeno intermedias<sup>6</sup>.

Por otra parte, en la mayoría de los pacientes con NAFLD están presentes la obesidad, el síndrome metabólico y el sedentarismo, asociados a alteraciones de la flora y la permeabilidad intestinal. Ambas alteraciones incrementan la producción de endotoxinas, sobre todo liposacáridos, y su paso al hígado a través de la vena porta, donde activarían los receptores *Toll-like* favoreciendo la progresión de la NAFLD. Actuar en la flora intestinal, los receptores y/o las citoquinas podrían ser estrategias útiles en el tratamiento.

Otro hallazgo reciente e interesante es el papel de las células hepáticas progenitoras, que son células quiescentes localizadas en los canales de Hering. En los niños con NAFLD, este compartimento está expandido e implicado en el proceso de fibrogenesis cuando se desarrolla la esteatohepatitis. Estas células expresan determinadas sustancias (GLP-1, adiponectina, resistina, entre otras) que se podrían modular para controlar la inflamación y la fibrosis, evitando la progresión de la enfermedad. En este sentido, se han abordado como diana terapéutica los receptores del GLP-1.

### **Clínica**

La mayoría de los pacientes son asintomáticos y se sospecha una NAFLD cuando emergen otras enfermedades, como la obesidad, la resistencia a la insulina o la diabetes mellitus. Los síntomas que pueden surgir son inespecíficos: dolor abdominal, fatiga, irritabilidad, cefaleas y dificultad de concentración (menos frecuente). Puede aparecer acantosis *nigricans* asociada a insulinoresistencia.

### **Diagnóstico**

En la analítica las transaminasas pueden estar elevadas hasta valores del doble de lo normal, pero en ocasiones pueden presentar niveles normales u oscilar en el tiempo. La ecografía es el método de imagen más utilizado en el diagnóstico de NAFLD en la población pediátrica, por su seguridad, disponibilidad y bajo coste. Sin embargo, tiene baja sensibilidad cuando el contenido graso es inferior al 30%, y no permite distinguir entre esteatosis y fibrosis. También se puede realizar una resonancia magnética, pero es más costosa y puede implicar necesidad de sedación. La biopsia hepática para la confirmación histológica es la prueba de referencia para el diagnóstico de NASH, pero no está recomendada en la infancia por ser invasiva y costosa, salvo en casos seleccionados: para descartar otras enfermedades hepáticas tratables, ante la sospecha clínica de una enfermedad hepática avanzada, previa al tratamiento farmacológico o como parte de un ensayo de nuevos tratamientos<sup>7</sup>.

Más recientemente, se ha desarrollado la elastografía transitoria (FibroScan®), una prueba que mide la rigidez hepática de forma rápida y no invasiva. Este parámetro permite hacer una estimación bastante fiel del grado de fibrosis hepática en los pacientes con NAFLD, incluso en obesos. Además, minimi-

za la necesidad de biopsia hepática y los riesgos inherentes a este procedimiento invasivo.

### **Histología**

En la edad pediátrica existen dos formas de NAFLD: tipo 1 y 2. El tipo 1, común en adultos y niños, se caracteriza por la presencia de balonización celular, esteatosis macrovesicular, infiltración por leucocitos polimorfonucleares y fibrosis perisinusoidal. Por otro lado, el tipo 2, únicamente descrito en pacientes pediátricos, incluye la esteatosis asociada a fibrosis portal y/o inflamación y la infiltración leucocitaria mononuclear periportal, sin balonización ni fibrosis perisinusoidal. Este tipo histológico es más frecuente en los pacientes más jóvenes, en el sexo masculino, en sujetos con obesidad severa, en la población asiática y en americanos nativos o de etnia hispana.

### **Objetivo**

Revisión bibliográfica sobre el abordaje terapéutico actual de la NAFLD pediátrica, incluidas las intervenciones nutricionales y farmacológicas, así como dar a conocer el conjunto de herramientas terapéuticas actualmente en fase de estudio, de posible utilización próximamente.

### **Material y métodos**

En esta revisión se ha utilizado la base de datos PubMed para la búsqueda de artículos, usando la combinación de palabras clave, como NAFLD, NASH, *steatosis, children/pediatric, pathogenesis, nutrition* y *treatment/therapy*. Los artículos fueron seleccionados según su fecha de publicación (de preferencia los últimos 5 años) y su relevancia.

### **Resultados**

#### **Experiencia actual**

Actualmente, el ejercicio físico y los cambios en la dieta son los únicos métodos con eficacia comprobada. La American Association for the Study of Liver Diseases adopta las medidas dietéticas recomendadas por la American Heart Association: aporte diario de grasas inferior al 35% del total de las calorías consumidas, limitando el consumo de grasas saturadas a menos del 7% del total de calorías, y la práctica regular de ejercicio físico aeróbico.

Sin embargo, este tipo de modificaciones en el estilo de vida son difíciles de alcanzar y mantener. Por ello, la intervención farmacológica podría ser una potencial herramienta en la prevención de la progresión de esta enfermedad asociada al consejo dietético y el ejercicio, o bien como segunda línea de tratamiento cuando fallan estas medidas.

#### **Intervención nutricional**

##### **Medidas dietéticas y ejercicio físico**

El sobrepeso y el sedentarismo están presentes en la mayoría de niños y adolescentes con NAFLD. Los cambios en el estilo de

vida, que incluyen la pérdida de peso y el ejercicio físico, constituyen la primera línea de tratamiento<sup>1</sup>.

Se ha comprobado un mayor consumo de fructosa en estos pacientes, relacionado con el desarrollo de obesidad, dislipemia, resistencia a la insulina e inflamación y fibrosis hepáticas, factores que favorecen la aparición de NAFLD<sup>2</sup>. Por ello, se recomienda limitar su aporte, reduciendo el consumo de comida procesada y bebidas azucaradas.

La pérdida de peso aumenta la sensibilidad hepática a la insulina, disminuye la generación de especies reactivas de oxígeno y la inflamación del tejido adiposo. Además, potencia la sensibilidad extrahepática de la insulina a través de la utilización periférica de glucosa. Se ha observado que una reducción del 3-5% del peso corporal disminuye la esteatosis, y es necesaria una pérdida ponderal mayor del 10% para reducir la inflamación y evitar la progresión a NASH<sup>1,3</sup>.

Por otro lado, el ejercicio físico ha demostrado evitar la progresión de la NAFLD, de manera independiente a la pérdida de peso, mediante la reducción del aporte de ácidos grasos al hígado, la disminución del estrés oxidativo y la inflamación, el aumento de la sensibilidad a la insulina y la disminución de la grasa abdominal.

#### **Ácidos grasos omega-3**

El ácido docosaexaenoico (DHA) y el ácido eicosapentaenoico (EPA) son ácidos grasos poliinsaturados (PUFA) esenciales presentes en el pescado azul y algunos vegetales. El DHA ha mostrado un efecto antiinflamatorio al actuar sobre el GPR120, receptor expresado en algunas células hepáticas, que es la vía de actuación del factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) y otras citoquinas proinflamatorias<sup>8</sup>. El suplemento de ácidos grasos omega-3 ha demostrado mejorar la evolución de la NAFLD en adultos, sin que se haya aún establecido la dosis óptima<sup>9</sup>.

Un ensayo clínico realizado en 60 niños con NAFLD analizó los efectos de suplementos de DHA (250 y 500 mg/día) frente a placebo, basándose en valores analíticos y ecográficos durante 24 meses. Se observó una mejoría significativa en los pacientes tratados con DHA, independientemente de la dosis<sup>10</sup>.

Recientemente, otro ensayo clínico, realizado en 76 niños con NAFLD suplementados con DHA y EPA, demostró un descenso en los niveles de AST y GGT y un incremento de adiponectina en el grupo tratado, frente a los que recibieron placebo. La adiponectina es una proteína derivada de los adipocitos con capacidad para aumentar la sensibilidad a la insulina y con efectos antiinflamatorios<sup>11</sup>.

Por otro lado, los ácidos grasos omega-6 son PUFA presentes en carnes rojas, huevos y aceites vegetales, cuyo principal metabolito es el ácido araquidónico. Un aumento de la proporción omega-6/omega-3 conduce a un perfil cardiovascular y metabólico patológico, contribuyendo al desarrollo de NAFLD.

#### **Prebióticos y probióticos**

Los probióticos han demostrado disminuir la inflamación intestinal, además de inhibir la adhesión bacteriana a la mucosa y reforzar la barrera epitelial, reduciendo de este modo la trans-

locación de la flora intestinal. Modulan la expresión de receptores nucleares, disminuyendo la resistencia a la insulina y previniendo el desarrollo de NASH.

Los prebióticos como la lactulosa estimulan el crecimiento y la actividad metabólica de la flora intestinal. Además, han demostrado en modelos animales disminuir la inflamación intestinal y hepática, mejorando el control glucémico y disminuyendo la acumulación de triglicéridos y colesterol en el hígado<sup>1</sup>.

Recientemente, un ensayo clínico estudió los efectos de una mezcla de 8 especies de probióticos frente a placebo, en niños obesos diagnosticados mediante biopsia hepática de NAFLD con esteatosis moderada o severa. En el grupo que recibió probióticos, la esteatosis moderada descendió del 55% inicial al 9% al final del estudio. Además, ninguno de ellos presentó esteatosis severa al finalizar el seguimiento, frente al 44% que la presentaba al inicio del estudio. Estos hallazgos no se observaron en el grupo placebo<sup>12</sup>.

Algunos estudios realizados en adultos con NAFLD sugieren que el tratamiento con simbióticos (combinación de prebióticos y probióticos), junto con cambios en el estilo de vida, produce un mayor descenso de transaminasas y del índice de masa corporal frente a la monoterapia<sup>13</sup>.

### **Intervención farmacológica**

#### **Antioxidantes**

La vitamina E mejora la esteatosis y la inflamación hepáticas en adultos no diabéticos con NASH<sup>4</sup>. Por tanto, constituye la primera línea de tratamiento farmacológico en adultos con NASH sin diabetes ni cirrosis.

El ensayo clínico TONIC (2011) comparó los efectos de la vitamina E frente a metformina y placebo durante 5 años en niños con NAFLD sin diabetes ni cirrosis. Entre los tratados con vitamina E se observó un aumento significativo en la resolución de la NASH de los pacientes con afectación más grave, además de una reducción de la balonización hepatocelular y el NAS (índice de actividad de NAFLD), aunque no se apreció mejoría en cuanto a la esteatosis, la inflamación o la fibrosis hepáticas<sup>5</sup>.

No se han constatado efectos adversos hasta la fecha en niños.

Otro antioxidante que está siendo estudiado en el tratamiento de la NAFLD es el bitartrato de cisteamina, que actúa disminuyendo la formación de especies reactivas de oxígeno, aumentando la producción de glutatión y regulando la producción de adiponectina. La investigación en población pediátrica parece revelar una disminución en los niveles de ALT y AST, y un aumento de la adiponectina en los niños con NAFLD tratados<sup>6</sup>.

#### **Agentes hepatoprotectores**

El ácido ursodesoxicólico ha demostrado actuar como antiapoptótico, citoprotector, antioxidante e inmunomodulador. Dichas propiedades lo convierten en un candidato para el tratamiento de la NAFLD; sin embargo, los datos publicados no han demostrado eficacia en la reducción del nivel de transaminasas ni en la inflamación lobular en las dosis habituales y sólo parcialmente en dosis elevadas<sup>1,14,15</sup>.

#### **Sensibilizadores de insulina**

La metformina es el único fármaco de este grupo estudiado en niños. Sus efectos sobre la NAFLD en adultos parecen derivar fundamentalmente de la pérdida ponderal que producen, sin que exista evidencia suficiente para recomendarla en este grupo de tratamiento, por su escasa repercusión en los parámetros histológicos y analíticos.

No se considera una opción viable en el tratamiento en niños, ya que no ha demostrado cambios histológicos significativos en la población pediátrica y suele producir efectos adversos, como náuseas, vómitos y diarrea<sup>1,5</sup>.

Las tiazolindionas han demostrado mejorar tanto los niveles de transaminasas como la histología hepática en adultos, pero aún no se han estudiado en niños debido a sus efectos adversos (cardiotoxicidad, retención de líquidos y osteoporosis).

#### **Orlistat**

Se trata del único fármaco aprobado por la Food and Drug Administration para la pérdida de peso en niños. Induce la malabsorción de grasas mediante la inhibición de la lipasa pancreática.

En adultos ha demostrado mejorar los niveles de insulínemia, transaminasas y esteatosis (mediante ecografía), pero sin evidencia de mejoría histológica en la biopsia hepática. Estos resultados han limitado su uso en niños<sup>1,16</sup>.

#### **Cirugía bariátrica**

La cirugía bariátrica se postula como alternativa en adolescentes con obesidad severa complicada resistente al tratamiento convencional. Las indicaciones en los niños y adolescentes están poco establecidas, debido a los escasos datos publicados sobre sus efectos a largo plazo.

Esta medida ha demostrado una pérdida de peso en pacientes obesos, reducir la resistencia a la insulina y mejorar la dislipemia. Además, provoca un aumento en los niveles de adiponectina y un descenso de la interleucina 18, la proteína C reactiva y el TNF- $\alpha$ , lo que disminuiría la inflamación hepática. Se ha observado una mejora de la histología hepática en adultos, aunque no se dispone de estudios en niños.

En 2009, el International Pediatric Endosurgery Group publicó una guía con las indicaciones de la cirugía bariátrica en adolescentes<sup>17</sup>. Sin embargo, no se dispone de guías terapéuticas consensuadas y no se ha establecido claramente si la presencia de NAFLD/NASH debe ser un criterio mayor o menor para indicar la intervención. No obstante, se recomienda considerar la cirugía bariátrica en adolescentes con obesidad severa con NASH y fibrosis significativa (ISHAK score  $\geq 1$ ) cuando fracasan otros tratamientos<sup>18</sup>.

Tras la intervención, es importante realizar un seguimiento a largo plazo para prevenir y tratar los efectos secundarios, derivados de la malabsorción de nutrientes y vitaminas liposolubles, que pueden desencadenar anemia, alteraciones en el metabolismo óseo y manifestaciones neurológicas, lo que hace necesario el aporte de suplementos nutricionales.

Se requieren más estudios que evalúen la repercusión de esta cirugía a largo plazo en niños.

### Líneas de investigación

La pentoxifilina, citoquina proinflamatoria antagonista del TNF- $\alpha$ , ha mostrado resultados prometedores en adultos con NASH, mediante la disminución de parámetros de esteatosis, inflamación y fibrosis. No se han realizado por el momento ensayos clínicos en niños.

Otra línea de investigación es la del receptor Farnesoid X (FXR), receptor de ácidos biliares expresado en el hígado y el intestino. Algunos ensayos clínicos efectuados en adultos han mostrado que los agonistas de FXR, como el ácido obeticolico, pueden reducir el grado de inflamación y fibrosis hepáticas en la NAFLD.

Por último, otra diana terapéutica en fase de estudio es el GLP-1, incretina secretada por las células enterocromafines del intestino tras la ingesta, que aumenta la sensibilidad a la insulina. Se plantean como terapias prometedoras tanto los agonistas del GLP-1 (exenatida o liraglutida), como la inhibición de la DPP-4, enzima que degrada el GLP-1.

### Discusión

- La NAFLD y la NASH están estrechamente relacionadas con la obesidad infantil y juvenil, y se asocian a múltiples comorbilidades metabólicas, como la adiposidad visceral, la resistencia a la insulina y la hipertensión. Ambas pueden tener consecuencias a largo plazo, como la fibrosis, la posible progresión a cirrosis y el hepatocarcinoma.
- Actualmente sólo existe consenso en el tratamiento mediante ejercicio físico y dieta con eficacia comprobada. No obstante, ambas medidas son difíciles de mantener en la edad pediátrica, lo que obliga a buscar nuevas dianas terapéuticas:
  - El DHA ha demostrado una mejora significativa en todos los parámetros analizados, independientemente de la dosis utilizada.
  - Los simbióticos han demostrado en adultos un descenso de las transaminasas y del índice de masa corporal, que se incrementa cuando se asocia a cambios en el estilo de vida.
  - La administración de vitamina E ocasionó un aumento significativo en la resolución de la NASH de los pacientes con una afectación más grave, además de una reducción de la balonización hepatocelular y del NAS, sin apreciarse una mejoría de la esteatosis, la inflamación o la fibrosis hepáticas. No se han descrito efectos adversos en niños.
  - La metformina no ha demostrado cambios histológicos significativos y puede producir numerosos efectos adversos, por lo que no se contempla su utilización en niños.
  - Cirugía bariátrica. No se ha establecido claramente si la presencia de NAFLD/NASH debe ser un criterio mayor o menor para indicar esta intervención. Se considera su utilización en adolescentes con obesidad severa con NASH y fibrosis significativa (ISHAK score  $\geq 1$ ) cuando han fallado otros tratamientos, y es muy importante controlar los efectos a largo plazo. ■

### Bibliografía

1. Mitchel E, Lavine J. Review article: the management of paediatric nonalcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2014; 40: 1.155-1.170.
2. Vos M, Lavine J. Dietary fructose in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology.* 2013; 57(6): 2.525-2.531.
3. Perito E, Rodríguez L, Lustig R. Dietary treatment of nonalcoholic steatohepatitis. *Curr Opin Gastroenterol.* 2013; 29: 170-176.
4. Sanyal A, Chalasani N, Kowdley K, McCullough A, Diehl A, Bass N, et al. Pioglitazone, vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med.* 2010; 362(18): 1.675-1.685.
5. Lavine J, Schwimmer J, Van Natta M, Molleston J, Murray K, 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): 1.659-1.668.
6. Dohil R, Schmeltzer S, Cabrera B, Wang T, Durelle J, Duke K, et al. Enteric-coated cysteamine for the treatment of pediatric non-alcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011; 33: 1.036-1.044.
7. Vajro P, Lenta S, Socha P, Dhawan A, McKiernan P, Baumann U, et al. Diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease in children and adolescents: position paper of the ESPGHAN Hepatology Committee. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012; 54(5): 700-713.
8. Nobili V, Carpino G, Alisi A, De Vito R, Franchitto A, Alpini G, et al. Role of docosahexaenoic acid treatment in improving liver histology in pediatric nonalcoholic fatty liver disease. *PLoS One.* 2014; 9(2): e88005. Disponible en: <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0088005>
9. Parker H, Johnson N, Burdon C, Cohn J, O'Conner H, George J. Omega-3 supplementation and non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *J Hepatol.* 2012; 56: 944-951.
10. Nobili V, Alisi A, Della Corte C, Risé P, Galli C, Agostoni C, et al. Docosahexaenoic acid for the treatment of fatty liver disease: randomized controlled trial in children. *NMCD.* 2013; 23: 1.066-1.070.
11. 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. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022347615001031>
12. Alisi A, Bedogni G, Baviera G, Giorgio V, Porro E, Paris C. Randomised clinical trial: the beneficial effects of VSL#3 in obese children with non-alcoholic steatohepatitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2014; 39(11): 1.276-1.285.
13. Buss C, Valle-Tovo C, Miozzo S, Alves de Mattos A. Probiotics and symbiotics may improve liver aminotransferases levels in non-alcoholic fatty liver disease. *Ann Hepatol.* 2014; 13(5): 482-488.
14. Leuschner U, Lindenthal B, Herrman G, Arnold J, Rössle M, Cordes H, et al. High dose ursodeoxycholic acid therapy for nonalcoholic steatohepatitis: a double blind, randomized placebo-controlled trial. *Hepatology.* 2010; 52: 472-479.
15. Ratziv U, Ledinghen V, Oberti F, Mathurin P, Wartelle-Bladou C, Renou C, et al. A randomized controlled trial of high-dose ursodeoxycholic acid for nonalcoholic steatohepatitis. *J Hepatol.* 2011; 54: 1.011-1.019.
16. Zelber-Sagi S, Kessler A, Brazowsky E, Webb M, Lurie Y, Santo M, et al. Double-blind randomized placebo-controlled trial of orlistat for the treatment of nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2006; 4(5): 639-644.
17. Michalsky M, Reichard K, Inge T, et al. American Society for Metabolic and Bariatric Surgery. ASMBS pediatric committee best practice guidelines. *Surg Obes Relat Dis.* 2012; 8: 1-7.
18. Nobili V, Vajro P, Dezsöfi A, et al. Indications and limitations of bariatric intervention in severely obese children and adolescents with and without nonalcoholic steatohepatitis: ESPGHAN Hepatology Committee Position Statement. *JPGN.* 2015; 60: 550-561.