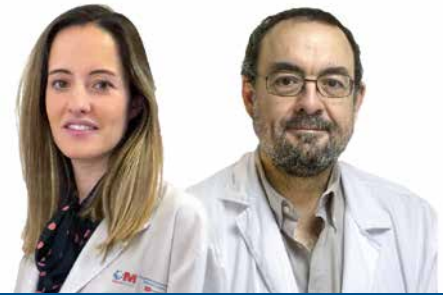


# Enfermedad del hígado graso no alcohólico

I. Hidalgo Montes, M. Molina Arias

Servicio Gastroenterología y Nutrición pediátrica. Hospital infantil La Paz



## Resumen

La enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD) es la causa más común de enfermedad hepática crónica pediátrica en países industrializados. Se puede considerar que la manifestación hepática del síndrome metabólico y su principal factor de riesgo es la obesidad. La biopsia hepática continúa siendo el estándar de referencia en el diagnóstico de NAFLD, aunque en la práctica clínica se realiza un diagnóstico de exclusión mediante la combinación de hallazgos clínicos, analíticos y ecográficos, después de excluir otras causas de enfermedad hepática. Se han desarrollado algunos marcadores sustitutivos no invasivos destinados a evaluar el grado de esteatosis, inflamación y fibrosis, y el riesgo de progresión a enfermedad hepática terminal, entre los que destacan: la RMN, las pruebas de función hepática y los marcadores séricos de fibrosis hepática. El pilar del tratamiento fundamental en el manejo de la NAFLD es la modificación del estilo de vida, a través de los cambios nutricionales y el aumento de la actividad física, con el objetivo de mejorar la morbilidad y la supervivencia de estos pacientes. Los probióticos, los ácidos grasos  $\omega$ -3 y la vitamina E pueden ser una posible opción de tratamiento en determinadas circunstancias.

## Abstract

*Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is the most common pediatric chronic liver disease in industrialized countries. NAFLD is the hepatic manifestation of metabolic syndrome and its main risk factor is obesity. Liver biopsy remains the reference standard for the diagnosis of NAFLD, although in the clinical practice an exclusion diagnosis by the combination of clinical, analytical and ultrasound findings is performed after the exclusion of other causes of liver disease. Non-invasive diagnostic tools such as MRI, liver function tests and serum markers of liver fibrosis help to estimate the degree of steatosis, liver inflammation and fibrosis and risk of progression to end-stage liver disease. The mainstay of NAFLD treatment remains lifestyle modifications that combine nutritional diets and regular physical exercise. The ultimate purpose is to reduce long-term morbidity and mortality. Probiotics,  $\omega$ -3 fatty acids and vitamin E may be a therapeutic option in some circumstances.*

**Palabras clave:** Hígado graso no alcohólico; Esteatohepatitis; Esteatosis; Enfermedad hepática; Obesidad.

**Key words:** *Non-alcoholic fatty liver; Steatohepatitis; Steatosis; Liver disease; Obesity.*

## Introducción

La enfermedad del hígado graso no alcohólico es la manifestación hepática del síndrome metabólico y se considera la forma más común de enfermedad hepática crónica pediátrica en los países industrializados.

La enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD) se define como un exceso de acumulación de grasa hepática no debida a un proceso autoinmune, metabólico o infeccioso. Presenta una estrecha relación con la obesidad. En las últimas décadas, la obesidad ha aumentado a proporcio-

nes epidémicas. Se ha convertido en un importante problema de salud pública, y el ascenso de la incidencia de la misma es paralelo a la de sus comorbilidades, incluida la NAFLD<sup>(1)</sup>. La NAFLD abarca un espectro de enfermedades que van desde la esteatosis simple hasta la esteatohepatitis no alcohólica (NASH), que incluye: esteatosis, diversos grados de inflamación, lesión hepatocelular y fibrosis. Los pacientes con NASH tienen un mayor riesgo de desarrollar fibrosis hepática progresiva, lo que finalmente puede conducir a cirrosis y a carcinoma hepatocelular<sup>(2)</sup>. Habitualmente, se trata de una enfermedad clínicamente silente

que se sospecha debido al hallazgo incidental de esteatosis hepática en un estudio ecográfico realizado por otras razones clínicas. A diferencia de lo que ocurre con los adultos, la esteatosis en los niños puede ser la manifestación de un trastorno metabólico hereditario subyacente, como la enfermedad de Wilson o la hepatitis autoinmune (Tabla I). Por ello, se recomienda un enfoque diagnóstico más cauteloso en pacientes pediátricos. Además suele progresar durante la segunda y tercera década de vida, por lo que es fundamental realizar un diagnóstico y tratamiento precoces para evitar sus complicaciones.

**Tabla I. Causas de hígado graso en el paciente pediátrico**

<i>General o sistémica</i>	<i>Genético – metabólicas</i>	<i>Otros trastornos genéticos raros</i>	<i>Hepatotoxicidad farmacológica</i>
- Enfermedad sistémica aguda	- Fibrosis quística y síndrome de Shwachman	- Síndrome de Alström	- Etanol
- Síndrome de inanición	- Enfermedad de Wilson	- Síndrome de Bardet-Biedl	- Éxtasis y cocaína
- Desnutrición	- Déficit de $\alpha$ 1-antitripsina	- Síndrome de Prader-Willi	- Nifedipino
- Malnutrición energética de proteínas	- Galactosemia	- Síndrome de Cohen	- Diltiazem
- Nutrición parenteral total	- Fructosemia	- Síndrome de Cantu (deleción 1p36)	- Estrógenos
- Obesidad / síndrome metabólico	- Enfermedad de almacenamiento de ésteres de colesterol	- Enfermedad de Weber-Christian	- Corticosteroides
- Síndrome de ovario poliquístico	- Enfermedad de almacenamiento de glucógeno (tipos I y VI)		- Amiodarona
- Apnea obstructiva del sueño	- Defectos de oxidación de ácidos grasos mitocondriales y peroxisomales		- Perhexilina
- Pérdida rápida de peso	- Lipomatosis de Madelung		- Coralgil
- Anorexia nerviosa	- Lipodistrofias		- Tamoxifeno
- Caquexia	- Síndrome de Dorfman-Chanarin		- Metotrexato
- Enfermedad inflamatoria intestinal	- Hipobetalipoproteinemia		- Prednisolona
- Enfermedad celíaca	- Defectos de oxidación $\alpha$ y $\beta$		- Valproato
- Hepatitis C	- Porfiria cutánea tarda		- L-asparaginasa
- Síndrome nefrótico	- Homocistinuria		- Tratamientos con zidovudina y VIH
- Diabetes mellitus tipo 1 y síndrome de Mauriac	- Hiperlipoproteinemias familiares		- Pesticidas
- Trastornos tiroideos	- Tirosinemia tipo 1		
- Trastornos hipotálamo-hipofisarios	- Defectos de síntesis de ácidos biliares		
- Sobrecrecimiento bacteriano	- Trastornos congénitos de la glucosilación		
	- Síndrome de Turner		
	- Acidosis orgánica		
	- Deficiencia de citrina		
	- Hemocromatosis		

## Epidemiología

**La aparición de NAFLD es rara en menores de 10 años y afecta al 10% de la población pediátrica.**

Es complicado determinar la verdadera prevalencia de la NAFLD en los niños, debido a que habitualmente, los estudios epidemiológicos utilizan marcadores indirectos, como: la alanina aminotransferasa (ALT) y la aspartato aminotransferasa (AST) en suero, o la ecografía abdominal, para establecer el diagnóstico de NAFLD. Además, la mayoría de los estudios de prevalencia presentan un sesgo de selección y referencia, al llevarse a cabo entre grupos de población que padecen obesidad o sobrepeso, o que se encuentra en seguimiento médico.

Actualmente, se estima que la NAFLD afecta entorno al 10% de la población pediátrica y al 38-80% de los niños obesos<sup>(3)</sup>. Aunque, a menudo, es benigna y autolimitante, la esteatosis puede progresar a esteatohepatitis no alcohólica en el 3-5% de los pacientes. La prevalencia se incrementa con la edad y el

aumento más pronunciado coincide con la pubertad temprana. Normalmente, no aparece en menores de 3 años y es rara en menores de 10 años. Así mismo, es más alta en niños con sobrepeso (IMC > P85) u obesidad (IMC > P95)<sup>(3)</sup>. Afecta, predominantemente, a varones hispanos y se observa agrupamiento familiar entre familiares de primer grado<sup>(1)</sup>.

## Etiología

**La combinación de factores genéticos, epigenéticos y ambientales es la responsable del desarrollo y progresión de la NAFLD.**

### Obesidad y síndrome metabólico

El sobrepeso, la obesidad y la adiposidad visceral contribuyen al desarrollo de NAFLD, influyendo esta última más que el IMC en la predicción de esteatosis hepática. En la población pediátrica, la adiposidad visceral, se mide de forma indirecta a través de la medición de la circunferencia de la cintura.

La presencia de resistencia a insulina (IR), diabetes mellitus tipo 2 (DM2),

hipertensión y otras características del síndrome metabólico, se correlacionan bien con la gravedad de la enfermedad y la fibrosis. Sin embargo, no existe una correlación entre obesidad y gravedad de la NAFLD, lo que sugiere el carácter multifactorial de la misma.

Otros factores de riesgo implicados son: bajo peso al nacer combinado con una recuperación ponderal temprana, consumo de refrescos (alto contenido en fructosa) y apnea obstructiva del sueño (SAOS)<sup>(4,5)</sup>. En contraposición, la lactancia materna parece ser un factor protector.

### Factores genéticos

Se trata de una enfermedad poligénica, en la que están implicados varios genes involucrados en la lipogénesis, el estado celular redox y la inflamación. Algunos de estos genes son: el *PNPLA3* (gen de la adiponutrina, una fosfolipasa regulada por insulina) que se asocia con la esteatosis hepática, pero no con sensibilidad a la insulina; la variante rs9939609 A del gen *FTO*; la variante rs12970134 del gen del receptor de

melanocortina-4; y la variante rs9308762 INSIG2<sup>(6)</sup>. Otro gen relacionado con la progresión de NAFLD a NASH, es el receptor 120 acoplado a la proteína G (GPR120). Se trata de un receptor para ácidos grasos poliinsaturados (PUFA) expresado en adipocitos, células de Kupffer y hepatocitos. La interacción entre los PUFA y la expresión de GPR120 en los macrófagos, reduce la inflamación al inhibir la actividad de NF-κB<sup>(7)</sup>. Los portadores de una mutación a dicho nivel van a presentar niveles patológicos de ALT, debido a una lesión hepática causada por estrés oxidativo, disfunción mitocondrial y sobreproducción de citoquinas proinflamatorias. Además, los polimorfismos de IL-6 y TNF-α, se han asociado con el componente inflamatorio de NASH y el KLF 6 con fibrosis hepática. La presencia del síndrome de Gilbert (causado por el polimorfismo uridina difosfato glucuronil-transferasa 1A1\*6) parece tener un efecto protector en el desarrollo de NAFLD, posiblemente debido a las propiedades antioxidantes de la bilirrubina.

### Exposición ambiental

El consumo excesivo de alimentos y la falta de ejercicio contribuyen al aumento de peso y a la progresión de la fibrosis hepática y la inflamación en pacientes con NAFLD. Determinados factores dietéticos, como el consumo de grasas saturadas, colesterol y carbohidratos, van a exacerbar el desarrollo y la progresión de la misma; mientras que otros, como los ácidos grasos poliinsaturados (ω-3), la fibra, el zinc y las vitaminas antioxidantes C y E van a constituir un factor protector frente a NAFLD<sup>(8)</sup>. La alteración en la homeostasis del hierro y el cobre también contribuye en la patogénesis de la NAFLD, y la deficiencia de vitamina D se correlaciona con la gravedad y progresión de la misma<sup>(6)</sup>.

### Alteración de la homeostasis intestinal

Existe una estrecha interacción entre el intestino y el hígado, que parece estar involucrada en la progresión del daño hepático. El aumento de la permeabilidad y la alteración de la microbiota intestinal que se observa en la NAFLD, hacen que el hígado esté más expuesto

a productos bacterianos proinflamatorios y fibrogénicos derivados del intestino, que se activan en el hígado y son responsables de la progresión del daño hepático<sup>(6)</sup>.

### Diagnóstico

**La biopsia hepática es el estándar de referencia en el diagnóstico de NAFLD, aunque en la práctica clínica se realiza un diagnóstico de exclusión mediante la combinación de hallazgos clínicos, analíticos y ecográficos.**

La NAFLD es un diagnóstico de exclusión que requiere un registro cuidadoso de las características: demográficas, antropométricas, clínicas, de laboratorio y de imagen. La identificación precoz requiere que los pediatras de Atención Primaria registren el IMC de los pacientes “en riesgo” de obesidad y NAFLD en cada visita médica<sup>(7)</sup>.

### Características clínicas

Los síntomas asociados a NAFLD son inespecíficos, como fatiga o dolor abdominal<sup>(4)</sup>. En el examen físico, se puede objetivar la presencia de *acantosis nigricans* (presente en el 33-50% de los casos), aumento de la circunferencia de la cintura (WC) y hepatomegalia (hasta el 50% de los casos), marcadores de IR, obesidad central/visceral y afectación hepática, respectivamente. Además, se

debe monitorizar la presión arterial, ya que estos individuos presentan un mayor riesgo cardiovascular (CV)<sup>(7)</sup>.

En las adolescentes con NAFLD, también se recomienda la detección del síndrome de ovario poliquístico (PCOS), especialmente cuando la historia clínica y el examen físico muestran signos de hiperandrogenismo (acné, hirsutismo y ciclos menstruales irregulares)<sup>(7)</sup>.

### Pruebas de laboratorio

No existen pruebas de laboratorio específicas que, de forma aislada, establezcan el diagnóstico de NAFLD. Determinados hallazgos analíticos relacionados con el estudio del síndrome metabólico pueden ser de utilidad en el diagnóstico de NAFLD, así como otras pruebas destinadas a descartar otros posibles diagnósticos (Tabla II).

- *Perfil hepático*: la ALT es la prueba de laboratorio más usada, a pesar de presentar una baja especificidad. Se ha comprobado en diversos estudios, que los puntos de corte de la ALT, en la mayoría de laboratorios, son demasiado altos para la población pediátrica, por lo que la Academia Americana de Pediatría (APP) ha propuesto un punto de corte en niños de 25,8 U/L (varones) y de 22,1 U/L (mujeres), con lo que se consigue aumentar la sensibilidad diagnóstica del 32 al 80% en los niños y del 36

Tabla II. Pruebas de laboratorio en niños con sospecha de NAFLD

<b>Función metabólica y pruebas hepáticas</b>	<b>Pruebas de exclusión de otras causas principales de esteatosis hepática</b>
- Perfil básico: Hemograma, pruebas de función hepática estándar, glucosa, insulina, urea, electrolitos, coagulación y relación ALT/AST	- Lactato sérico, ácido úrico, hierro, ferritina y piruvato
- Perfil lipídico (colesterol, triglicéridos, colesterol HDL, colesterol LDL) y lipoproteínas	- Cobre sérico, niveles de ceruloplasmina, cobre en orina de 24 horas
- Prueba de sobrecarga oral de glucosa (SOG) y HbA1C	- Na/Cl en sudor
- Cálculo de HOMA-IR, como marcador de resistencia a la insulina	- Anticuerpos contra la transglutaminasa tisular IgA y niveles totales de IgA
- Pruebas de función tiroidea	- Niveles de α1-antitripsina y fenotipo cuando esté indicado
	- Aminoácidos y ácidos orgánicos en sangre y orina
	- Perfil de ácidos grasos libres de plasma y de acil carnitina
	- Metabolitos esteroideos urinarios
	- Otras pruebas específicas sugeridas según antecedentes y exploración física (hepatitis víricas, inmunoglobulinas séricas, autoanticuerpos hepáticos)

al 92% en las niñas<sup>(2,7)</sup>. La relación AST/ALT > 1 puede indicar fibrosis avanzada, pero con una sensibilidad pobre, y el índice AST/plaquetas es prometedor en adultos, pero requiere mayor validación en niños con NAFLD. La presencia de niveles séricos elevados de GGT representa un factor de riesgo de fibrosis avanzada en NAFLD<sup>(7)</sup>.

- *Perfil lipoproteico*: la hipertrigliceridemia es otro marcador bioquímico que aparece con frecuencia en niños obesos con NAFLD. La existencia de un perfil lipídico aterogénico se correlaciona con la gravedad de la lesión hepática<sup>(1)</sup>.
- *Glucosa, insulina, índice HOMA, sobrecarga oral de glucosa (SOG)*: la hiperinsulinemia es un predictor sensible, pero no específico de NAFLD y, por lo tanto, no es adecuado como indicador único de la misma; aunque puede ser un predictor de fibrosis hepática progresiva. La existencia de una SOG alterada, también puede sugerir NAFLD. Otro mediador importante de la resistencia a la insulina hepática es la fetuína-A, que se ha descrito en niños con síndrome metabólico e hígado graso. La fetuína-A se eleva en obesos y desciende con la pérdida ponderal, lo que sugiere su posible papel como biomarcador potencial para el diagnóstico y la evaluación de la respuesta al tratamiento.
- *Ácido úrico*: marcador sustituto de la ingesta de fructosa. Aumenta significativamente en niños con NASH.
- *Potasio*: muestra una relación inversa con la presencia de enfermedad agresiva (NASH y fibrosis) en niños con NAFLD.
- *Ácidos biliares*: el aumento de forma exponencial a medida que avanza la NAFLD puede tener un valor como biomarcador no invasivo para la progresión de la NAFLD pediátrica.
- *Inmunoglobulina A y Ac. Anti-transglutaminasa (ATGt)*: el nivel sérico de IgA está elevado en aproximadamente el 25% de los casos de NAFLD-NASH, pero su significado y valor diagnóstico aún no están claros. Se recomienda, así mismo el estudio de ATGt en estos pacientes, ya que la enfermedad celíaca silente

y el hígado graso coexisten en niños obesos no reconocidos.

- *Autoinmunidad*: hasta 1/3 de los pacientes con sospecha de NAFLD presentan títulos elevados de autoanticuerpos no específicos (particularmente anticuerpos antinucleares y anticuerpos contra el músculo liso), que requieren realización de biopsia hepática para descartar hepatitis autoinmune asociada.
- *Marcadores séricos de inflamación hepática*: en sujetos con NAFLD, se observa elevación de *proteína C reactiva*, *ferritina* (20-50% de adultos) y saturación elevada de *transferrina* (5-10%). La *quemarina* parece ser el biomarcador no invasivo más adecuado para predecir el contenido de lípidos intrahepáticos. Los niveles séricos elevados de *glutación*, se relacionan con esteatohepatitis histológica y fibrosis hepática. Los marcadores de estrés oxidativo, las citocinas proinflamatorias (TNF- $\alpha$ , IL6) y las adipocinas (adiponectina y retinol 4) se han propuesto como marcadores de NASH, pero necesitan una validación adicional en la población pediátrica.
- *Marcadores de apoptosis*: los marcadores séricos de apoptosis de hepatocitos pueden discriminar la NASH de la esteatosis benigna. La *citoqueratina 18 (CK18)* es la principal proteína del hepatocito que se libera al torrente sanguíneo tras la muerte celular apoptótica, debido al daño hepático relacionado con la obesidad. Los niveles de CK18 son más altos en los individuos con NASH en comparación con aquellos con esteatosis hepática, y se correlacionan bien con el estadio histológico de NASH<sup>(9)</sup>.
- *Marcadores de fibrosis*: estudios recientes refieren que el ácido hialurónico (HA) puede ser un predictor del grado de fibrosis hepática en niños con NAFLD. El aumento de los valores de *zonulina* se correlaciona con la gravedad de la esteatosis, y la *catepsina D* en plasma (CatD) se correlaciona mejor que ALT y CK-18 con la progresión de la enfermedad pediátrica.
- *Otros predictores de laboratorio*: se ha introducido un número creciente de paneles de marcadores de fibrosis

en suero, en los últimos años. Estas pruebas predictivas podrían limitar la necesidad de una biopsia hepática<sup>(1)</sup>. El más ampliamente validado es el *FibroTest*: incluye bilirrubina total, GGT,  $\alpha 2$  macroglobulina, apolipoproteína A1 y haptoglobina, corregida por edad y sexo; y presenta una buena correlación con los resultados de la biopsia hepática en pacientes con NAFLD<sup>(1)</sup>. Índice FIB4: basado en la edad, los niveles de AST y ALT, y los recuentos de plaquetas. *Índice de fibrosis NAFLD pediátrica*: se trata de un índice no invasivo calculado en función de la edad, la circunferencia de la cintura y los triglicéridos, que parece predecir la presencia de fibrosis en niños con NAFLD, pero que aún debe ser validado para la evaluación de los cambios fibróticos. *El panel europeo de fibrosis hepática (ELF)*: incluye ácido hialurónico (HA), propéptido amino terminal del colágeno tipo III e inhibidor tisular de metaloproteínasa I. Se ha propuesto como prueba de detección de fibrosis progresiva, con un alto grado de sensibilidad y especificidad, en comparación con la biopsia hepática. La combinación del panel ELF y el índice de fibrosis NAFLD aumenta la sensibilidad de ambas pruebas. *Steatotest*: combina 10 componentes sanguíneos (colesterol, triglicéridos, glucosa, AST, ALT, GGT, bilirrubina, haptoglobina,  $\alpha 2$  macroglobulina y apolipoproteína A1) con la edad, el sexo y el IMC. Este test ha demostrado una concordancia mayor con la biopsia en la detección de esteatosis que la de la ecografía y es más sensible en el seguimiento de los pacientes tratados<sup>(1)</sup>. *NashTest*: incluye AST, además de los componentes del SteatoTest. Este panel ha demostrado una buena sensibilidad y alta especificidad para el diagnóstico de NASH. *FibroMax* (FibroTest+Steatotest+NashTest). Estima indirectamente los hallazgos histológicos, aunque se necesitan más estudios para establecer su precisión, especialmente en el grupo de edad pediátrica.

Recientemente, un pequeño estudio piloto, investigó la utilidad de los *compuestos orgánicos volátiles* en el

aliento para diagnosticar NAFLD en niños. Demostró niveles significativamente mayores de: isopreno, acetona, trimetilamina, acetaldehído y pentano, en el aliento en los niños obesos con NAFLD, en comparación con los niños cuyos hígados eran normales<sup>(6)</sup>. Si se validan estos hallazgos en estudios más grandes, puede llevar al desarrollo de un dispositivo portátil simple para detectar NAFLD por los pediatras en sus consultas.

### Pruebas de imagen

Los métodos de imagen, como la ecografía y la resonancia magnética, se han aprobado como métodos alternativos no invasivos para diagnosticar y monitorizar NAFLD/NASH.

- *Ecografía*: es la prueba de imagen más utilizada para la detección de NAFLD, porque es segura, disponible, barata y puede detectar cualquier evidencia de hipertensión portal<sup>(1)</sup>. El grado de infiltración grasa se evalúa subjetivamente según el grado de ecogenicidad, apareciendo la esteatosis como un hígado hiperecico. Esta técnica tiene una sensibilidad que varía del 60-96% y una especificidad del 84-100%, aumentando la sensibilidad cuando la esteatosis es del 20-30%<sup>(1)</sup>. Las limitaciones de esta prueba son: que es una prueba operador dependiente e incapaz de cuantificar o diferenciar la esteatosis y la fibrosis, por lo que la AAP no recomienda su uso para determinar o cuantificar la esteatosis hepática.
- *Tomografía computarizada (TC)*: la TC sin contraste es una técnica más específica que la ecografía para la detección cuantitativa del hígado graso que presentan una buena sensibilidad (82%) y especificidad (100%)<sup>(1)</sup>. La principal limitación es la exposición a radiación ionizante.
- *RMN*: es útil para discriminar la fibrosis avanzada (estadio 3-4) de la fibrosis leve (estadio 0-2) y, además, permite una estimación del tejido graso total con excelente sensibilidad (86%) y especificidad (91%)<sup>(7)</sup>. Se trata de una técnica no invasiva que no irradia. Una modalidad de imagen emergente para la evaluación cuantitativa de la esteatosis hepática es la espectroscopia 1H-MR (1H-MRS)<sup>(1)</sup>. Esta técnica clasifica el

contenido de triglicéridos hepáticos midiendo directamente los protones en los grupos acilo de los triglicéridos del tejido hepático. La sensibilidad y especificidad en adultos varían del 87-100% y del 80-85%, respectivamente. En la actualidad, es el método más preciso cuando el contenido de grasa es <10%.

Con ciertas modificaciones, la RMN podría permitir mediciones rápidas y reproducibles de esteatosis y fibrosis, pero en la práctica clínica habitual no es una prueba rentable y parece ser más adecuada para estudios de investigación.

- *Elastografía*: la fibroelastografía evalúa la fibrosis hepática en función de la rigidez de una manera no invasiva, rápida, indolora y reproducible<sup>(1)</sup>. Presenta una sensibilidad en torno al 81-85%, y una especificidad del 74-78%. La limitación de esta técnica es que la fibrosis puede confundirse con esteatosis en pacientes adultos con un IMC>28, y que su resolución no es suficiente para evaluar la respuesta a la intervención terapéutica, por lo que no se recomienda su uso de forma generalizada<sup>(10)</sup>. La elastografía por resonancia magnética (MRE) permite estimar, de manera no invasiva, el grado de esteatosis y de rigidez hepática. Su asociación con pruebas de laboratorio (AST/plaquetas, GGT) puede aumentar su especificidad y sensibilidad<sup>(4,11)</sup>. Sin embargo, se requieren más estudios antes de que la MRE pueda introducirse en la práctica clínica.

### Biopsia hepática

Continúa siendo el estándar de referencia para el diagnóstico de NAFLD, pero su naturaleza invasiva y su alto coste hacen que se desaconseje su uso como procedimiento de detección. Está indicado realizar biopsia hepática para excluir otras enfermedades tratables, en caso de enfermedad hepática clínicamente avanzada, antes del tratamiento farmacológico/quirúrgico, como parte de una investigación clínica y en caso de persistencia de hipertransaminasemia o hipercogenecidad ecográfica tras 3-6 meses desde la modificación del estilo de vida. También está indicada su realización en caso de: familiaridad con

NASH, hepatoesplenomegalia, comorbilidades asociadas, procesos expansivos hipotalámicos<sup>(5)</sup>, hipertransaminasemia marcada o presencia de marcadores séricos elevados de fibrosis.

La definición histopatológica de esteatohepatitis requiere que, al menos, el 5% de las células hepáticas presenten infiltración grasa micro o macrovesicular. Estas lesiones histológicas pueden distribuirse de manera desigual, lo que puede conllevar a errores de diagnóstico. Para lograr un diagnóstico más preciso, se recomienda realizar biopsias múltiples. Las características histopatológicas de NASH en niños difieren de las encontradas en adultos. Los hallazgos histológicos permiten clasificar la NASH en 3 tipos: tipo adulto, pediátrico y de solapamiento. El primero se caracteriza por presentar esteatosis, degeneración en globos y fibrosis perisinusoidal. El segundo y tercer tipo (principalmente en niños) se caracterizan por presentar esteatosis y fibrosis portal. El tipo 2 es el patrón predominante en niños (51%)<sup>(4,7)</sup>. En un esfuerzo por estandarizar los criterios histológicos, se ha desarrollado un sistema de puntuación de actividad NAFLD/NASH. Este sistema se basa en la suma no ponderada de cada una de las siguientes lesiones: esteatosis (0-3), inflamación lobular (0-3) y globo hepatocelular (0-2). Una puntuación de 5 sugiere NASH, mientras que una puntuación <3 sugiere ausencia de NASH<sup>(1)</sup>. Sin embargo, este sistema de puntuación no reemplaza el diagnóstico de esteatohepatitis por parte de un patólogo. Además, su utilidad para evaluar la respuesta a la intervención terapéutica aún no se ha determinado.

### Tratamiento

**Se basa fundamentalmente en modificaciones del estilo de vida.**

El objetivo del tratamiento en la edad pediátrica es detener y revertir la lesión hepática<sup>(6)</sup>. El tratamiento debe abordar no solo la enfermedad hepática en sí, sino también todo el espectro de comorbilidades, para mejorar la supervivencia general y la calidad de vida. El pilar del tratamiento sigue siendo las modificaciones del estilo de vida que incluyen la pérdida de peso gradual y sostenida

utilizando una dieta calóricamente apropiada, combinada con el aumento de la actividad física<sup>(12)</sup>.

### Modificaciones del estilo de vida

Se trata de la primera línea de intervención y la más eficaz, aunque el cumplimiento es pobre<sup>(7)</sup>. Las intervenciones dirigidas a la pérdida de peso deben involucrar a todo el ambiente familiar, iniciándose desde Atención Primaria<sup>(13)</sup>. Los cambios en el estilo de vida a largo plazo (24 meses) reducen los niveles de ALT y mejoran la histología hepática<sup>(7)</sup>.

El comité de expertos de la AAP propone tres planes de acción diferentes: “prevención”, “prevención plus” y “cuidado de la obesidad”. La “prevención” está dirigida a niños con peso adecuado. Incluye: evaluación anual de comportamientos nutricionales y recomendaciones dietéticas (5 o más porciones de frutas y verduras por día y evitar bebidas azucaradas), y de actividad física (2 horas o menos de pantalla y 1 hora o más de actividad física diaria). “Prevención plus”: dirigida a niños con sobrepeso con el objetivo de mantener el peso, lo que reducirá su IMC a medida que aumenta la edad del niño. Se recomienda realizar, al menos, 5 a 6 comidas familiares/semana, lo que permite al niño autorregular sus comidas y evitar comportamientos restrictivos y realizar, al menos, 60 minutos de actividad física moderada al día y 20 minutos de actividad intensa 3 veces por semana. El “cuidado de la obesidad” está dirigido a niños con IMC  $\geq$  p95<sup>(7)</sup>. Se recomienda un abordaje multidisciplinar en un centro hospitalario de tercer nivel con experiencia en obesidad, que incluya a: personal médico, enfermería, dietista  $\pm$  entrenador personal, trabajador social y psicólogo. El objetivo es la pérdida gradual de peso hasta que su IMC sea  $<$ p85 y no debe exceder 450 g/mes. En casos de obesidad grave (IMC  $\geq$  p99) en niños mayores de 5 años, la pérdida de peso puede ser más rápida (900 g/semana). Las medidas más efectivas para lograr la pérdida ponderal son: limitar el consumo de bebidas azucaradas, limitar las horas de pantalla (0 h para niños  $<$ 2 años y  $<$ 2 h para niños  $>$ 2 años), eliminar TV en el dormitorio, desayunar diariamente, limitar comer fuera, alentar las comidas familiares y limitar el tamaño de las porciones.

### Suplementación con micronutrientes

Suplementar con micronutrientes insuficientes de la dieta parece aportar beneficios a corto plazo, aunque los efectos a largo plazo son controvertidos y se requieren más estudios.

La *vitamina E* fue el primer suplemento dietético utilizado en NAFLD pediátrico debido a sus propiedades antioxidantes (inhibe la peroxidación lipídica, que es un factor para la progresión del daño hepático). Aunque los resultados de los estudios disponibles han demostrado una escasa eficacia para disminuir los niveles de aminotransferasa, en algunos casos mejora la histología hepática. Por tanto, solo se recomienda el tratamiento con vitamina E en niños en los que han fracasado las modificaciones del estilo de vida y que tienen NASH comprobada por biopsia<sup>(14)</sup>.

En caso de deficiencia de *vitamina D*, se recomienda su suplementación, ya que su déficit parece promover la NASH al acelerar la fibrogénesis hepática<sup>(15)</sup>.

### Ácidos grasos

Se ha propuesto el uso de ácidos grasos  $\omega$ -3, docosahexaenoico (DHA) y el ácido eicosapentaenoico como tratamiento beneficioso para NAFLD. Estos ácidos grasos han demostrado: actividad antiinflamatoria, reducción de la esteatosis hepática (ecográfica e histológica en el caso de la DHA), así como una mejor sensibilidad a la insulina<sup>(7,12)</sup>.

### Probióticos

Los probióticos del género *Bifidobacterium* y *Lactobacillus GG* son tratamientos potenciales para la NAFLD pediátrica<sup>(7)</sup>. Estas cepas: modulan la microbiota intestinal, revierten las alteraciones de la barrera intestinal, reducen la inflamación hepática, mejoran el metabolismo de los lípidos y, lo más importante, aumentan la producción de ciertas hormonas intestinales anorexígenas. Además, reducen de forma significativa los niveles de ALT y de anticuerpos antiptidoglucano con un perfil de seguridad y tolerabilidad óptimo.

*VSL#3* (compuesto formado por cepas pertenecientes a los géneros *bifidobacterium*, *lactobacillus*, *streptococcus*) ha demostrado reducir significativamente la esteatosis ecográfica

y disminuir el IMC sin modificar los niveles de ALT, a los 4 meses de suplementación<sup>(6,12)</sup>.

### Terapia farmacológica

Los tratamientos farmacológicos actualmente disponibles en NAFLD pediátrico están dirigidos principalmente a:

- *Reducir el peso corporal*. Indicados en niños de muy alto riesgo (IMC  $>$ p99 en su primera evaluación y niños con un IMC menor que no cambiaron su estilo de vida durante un período de, al menos, 6 meses). El único producto actualmente aprobado por la FDA para el tratamiento de la obesidad pediátrica es orlistat. Inhibidor de la lipasa endoluminal. Aprobado en mayores de 12 años. Los efectos secundarios derivados de su uso son la presencia de calambres abdominales y flatulencia. Además, puede provocar enfermedad renal crónica, debido a hiperoxaluria secundaria, por lo que se recomienda en estos pacientes, seguir una dieta baja en oxalato y alta en calcio, así como una abundante ingesta de agua diaria<sup>(7)</sup>.
- *Prevenir/revertir la esteatosis hepática y fibrosis*. Incluye: sensibilizadores de insulina, antioxidantes y agentes hepatoprotectores. Su eficacia sigue siendo controvertida, tanto en adultos como en niños.
  - Metformina: sensibilizador de insulina que puede mejorar el control de peso. No ha demostrado ser superior al placebo ni producir cambios significativos en los niveles de ALT, ni en el grado de esteatosis hepática (ecográfica e histológica)<sup>(6,14)</sup>.
  - Cisteamina: producto del catabolismo de la coenzima A. Tiene propiedades antioxidantes y un efecto sensibilizador a la insulina al regular los niveles de adiponectina. Reduce los niveles de ALT y AST sin modificar el IMC<sup>(6,16)</sup>.
  - Silibinina: produce una mejora de las enzimas hepáticas, la resistencia a la insulina y la histología hepática.
  - Pentoxifilina: inhibidor de la fosfodiesterasa que aumenta el AMP cíclico y disminuye la transcripción del gen TNF- $\alpha$ . Mejora los

hallazgos histológicos en adultos con NASH<sup>(7)</sup>.

- Ácido obeticólico: mejora las características histológicas de inflamación hepática y fibrosis en adultos con NASH.
- Hormona de crecimiento: existe evidencia de que la terapia de reemplazo de la hormona de crecimiento (GH) mejora los niveles de enzimas hepáticas y la histología hepática en pacientes que padecen deficiencia adquirida de GH y NASH<sup>(7)</sup>.
- Ácido ursodesoxicólico: no parece ser efectivo para la reducción de los niveles de aminotransferasa y la resolución de las características ecográficas del hígado graso.
- *Reducir la hipercolesterolemia:*
  - Ezetimiba: inhibe selectivamente la absorción de colesterol del intestino delgado. Los estudios en NAFLD han demostrado una mejora en la histología hepática, pero con empeoramiento o ningún efecto sobre la sensibilidad a la insulina y los niveles de HbA1c<sup>(7)</sup>. Estudios recientes sobre su seguridad y efectividad en pacientes adultos, muestran resultados prometedores cuando se usa en combinación con estatinas.

### Tratamiento quirúrgico

La evidencia actual en adultos, sugiere que la cirugía bariátrica disminuirá el grado de esteatosis, la inflamación hepática y la fibrosis, aunque actualmente la NAFLD no es una indicación para la misma<sup>(6)</sup>. En la población pediátrica, los criterios de selección para la cirugía bariátrica deben estandarizarse y los datos disponibles son escasos<sup>(7)</sup>.

### Pronóstico y seguimiento

Menos de la mitad de los pacientes con NAFLD se estabilizan y menos de una cuarta parte mejoran su IMC.

Se han identificado amplias variaciones y discrepancias en el seguimiento de estos pacientes, lo que sugiere que algunos pacientes reciben una atención de mala calidad<sup>(17)</sup>. No existe evidencia que respalde la realización de ecografía abdominal repetida para evaluar la progresión de la esteatosis hepática. Tampoco respecto a la frecuencia óptima

de repetir las pruebas de laboratorio, aunque habitualmente se recomienda realizar control clínico anual y pruebas de función hepática cada dos años en niños mayores de 10 años con sobrepeso (IMC P85- 94) y factores de riesgo; y en pacientes obesos (IMC P>95), independientemente de la existencia de factores de riesgo<sup>(2,17)</sup>. Se derivará a un gastroenterólogo, si los niveles de ALT o AST son 2 veces el valor normal.

Además, se recomienda una valoración multidisciplinaria para tratar las comorbilidades y vacunar frente al virus de la hepatitis A y B a estos pacientes<sup>(17,18)</sup>.

### Conclusiones

La enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD) está infradiagnosticada en niños. Su reconocimiento se basa en la detección de esteatosis hepática ecográfica, combinado con la presencia de factores de riesgo (principalmente obesidad central/sobrepeso), aumento de transaminasas y la exclusión de otras enfermedades hepáticas. En la actualidad, la biopsia hepática sigue siendo el estándar de referencia para el diagnóstico de NAFLD, pero tiene limitaciones importantes, incluido su carácter invasivo, su coste y el posible error de muestreo. Se han desarrollado algunos marcadores sustitutivos no invasivos destinados a evaluar el grado de esteatosis, inflamación y fibrosis, y el riesgo de progresión a enfermedad hepática terminal, como: RMN, pruebas de función hepática y marcadores séricos de fibrosis hepática. Tal desarrollo podría representar una alternativa válida a la biopsia hepática en la evaluación inicial y durante el seguimiento, y debería facilitar el tratamiento médico individualizado. El tratamiento debe abordar no solo la enfermedad hepática en sí, sino también todo el espectro de comorbilidades, para mejorar la supervivencia general y la calidad de vida de estos pacientes. Dado que la modificación del estilo de vida es fundamental para el manejo de NAFLD, es esencial que se comuniquen estrategias efectivas a los pacientes y sus familias, incorporando recomendaciones específicas de nutrición y actividad física basadas en la evidencia. En la actualidad, no hay pruebas suficientes de alta calidad para priorizar un enfoque único en el manejo

efectivo de la NAFLD pediátrica. Los probióticos y los ácidos grasos  $\omega$ -3 pueden mejorar la progresión de la enfermedad. Datos recientes han sugerido que la vitamina E puede ser una posible opción de tratamiento en pacientes con NASH comprobada por biopsia, o que presentan un cumplimiento deficiente de las recomendaciones de estilo de vida. La mejora de la comprensión de la patogénesis a través de estudios genéticos y familiares, es un desafío para el futuro cercano. Las técnicas recientemente desarrolladas en el campo de la proteómica, pueden ayudarnos a identificar criterios validados en la selección de niños que deberían someterse a una evaluación más extensa.

### Bibliografía

Los asteriscos muestran el interés del artículo a juicio del autor.

- 1.\*\*\* 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: 700-13.
- 2.\*\*\* Ferguson AE, Xanthakos SA, Siegel RM. Challenges in screening for pediatric nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Pediatr (Phila).* 2018; 57: 558-562.
3. Anderson EL, Howe LD, Jones HE, Higgins JP, Lawlor DA, Fraser A. The prevalence of non-alcoholic fatty liver disease in children and adolescents: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2015; 29: 10.
4. Nobili V, Cutrera R, Liccardo D, Pavone M, Devito R, Giorgio V, et al. Obstructive sleep apnea syndrome affects liver histology and inflammatory cell activation in pediatric nonalcoholic fatty liver disease, regardless of obesity/insulin resistance. *Am J Respir Crit Care Med.* 2014; 189: 66-76.
5. Nakajima K, Hashimoto E, Kaneda H, Tokushige K, Shiratori K, Hizuka N, et al. Pediatric nonalcoholic steatohepatitis associated with hypopituitarism. *J Gastroenterol.* 2005; 40: 312-5.
- 6.\*\*\* Nobili V, Alkhoury N, Alisi A, Della Corte C, Fitzpatrick E, Raponi M, et al. Nonalcoholic fatty liver disease: a challenge for pediatricians. *JAMA Pediatr.* 2015; 169: 170-6.
- 7.\*\*\* 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; 28:8078-93.
8. Cruz Rodríguez A, Burgueño Jiménez B, Calvalho e Silva T, Millán Jiménez A. Hígado graso no alcohólico en la infancia: fisiopatología, tratamiento actual y perspectivas. *Acta Pediatr Esp.* 2017; 75: 62-66.

9. Feldstein AE, Alkhoury N, De Vito R, Alisi A, Lopez R, Nobili V. Serum cytokeratin-18 fragment levels are useful biomarkers for nonalcoholic steatohepatitis in children. *Am J Gastroenterol.* 2013; 108: 1526-31.
10. Alkhoury N, Sedki E, Alisi A, Lopez R, Pinzani M, Feldstein AE, et al. Combined paediatric NAFLD fibrosis index and transient elastography to predict clinically significant fibrosis in children with fatty liver disease. *Liver Int.* 2013; 33: 79-85.
11. Xanthakos SA, Podberesky DJ, Serai S, Miles L, King E, Balistreri WF, et al. Use of magnetic resonance elastography to assess hepatic fibrosis in children with chronic liver disease. *J Pediatr.* 2014; 164: 186-8.
- 12.\*\*\* Gibson PS, Lang S, Dhawan A, Fitzpatrick E, Blumfield ML, Truby H, et al. Systematic Review: Nutrition and Physical Activity in the Management of Paediatric Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2017; 65: 141-9.
13. Barnekow K, Shyken P, Ito J, Deng J, Mohammad S, Fishbein M. Magnetic resonance imaging: A personalized approach to understanding fatty liver disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2019; 68: 777-81.
14. 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: 1659-68.
15. Nobili V, Giorgio V, Liccardo D, Bedogni G, Morino G, Alisi A, et al. Vitamin D levels and liver histological alterations in children with nonalcoholic fatty liver disease. *Eur J Endocrinol.* 2014; 170: 547-53.
16. Nobili V, Manco M, Devito R, Di Ciommo V, Comparcola D, Sartorelli MR, et al. Lifestyle intervention and anti-oxidant therapy in children with nonalcoholic fatty liver disease: a randomized, controlled trial. *Hepatology.* 2008; 48: 119-28.
- 17.\*\*\* Mouzaki M, Ling SC, Schreiber RA, Kamath BM. Management of pediatric nonalcoholic fatty liver disease by academic hepatologists in Canada: A nationwide survey. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2017; 65: 380-3.
18. Vos MB, Abrams SH, Barlow SE, Caprio S, Daniels SR, Kohli R, et al. NAS-PGHAN Clinical Practice Guideline for the diagnosis and treatment of nonalcoholic fatty liver disease in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2017; 64: 319-34.
- wide survey. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2017; 65: 380-3.
- Interesante artículo que proporciona directrices sobre el seguimiento de pacientes con NAFLD.
- 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: 700-13.
- Interesante artículo de revisión, en el que se realiza una completa y estupenda revisión del diagnóstico de la NAFLD.
- Nobili V, Alkhoury N, Alisi A, Della Corte C, Fitzpatrick E, Raponi M, et al. Nonalcoholic fatty liver disease: a challenge for pediatricians. *JAMA Pediatr.* 2015; 169: 170-6.
- Artículo de revisión que presta especial atención a los posibles biomarcadores no invasivos de NAFLD.
- 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; 28: 8078-93.
- Excelente revisión que profundiza en la terapia farmacológica de la NAFLD.
- Gibson PS, Lang S, Dhawan A, Fitzpatrick E, Blumfield ML, Truby H, et al. Systematic review: nutrition and physical activity in the management of paediatric nonalcoholic fatty liver disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2017; 65: 141-9.
- Revisión que destaca las intervenciones nutricionales y la actividad física en la NAFLD.

### Bibliografía recomendada

- Ferguson AE, Xanthakos SA, Siegel RM. Challenges in screening for pediatric nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Pediatr (Phila).* 2018; 57: 558-62.

Artículo que profundiza en las pruebas de detección de NAFLD.

- Mouzaki M, Ling SC, Schreiber RA, Kamath BM. Management of pediatric nonalcoholic fatty liver disease by academic hepatologists in Canada: A nation-

## Caso clínico

Niño de 11 años sin antecedentes de interés que presenta cuadro de dolor abdominal difuso de 4 meses de evolución. El dolor no interfiere en sus actividades habituales. No presenta vómitos ni cambios en el ritmo deposicional.

**Antecedentes familiares:** Madre: 38 años. Obesidad e HTA. Padre: 39 años. Hipercolesterolemia. Abuelo materno: IAM.

**Exploración física:** Peso: 49,8 kg; talla: 142 cm; IMC: 24,7 ( $p > 99$ ). Buen estado general. Estrías blanquecinas en región lumbar, pigmentación marrónácea en axilas y cuello. No adenopatías palpables. No exantemas. Auscultación car-

diopulmonar: normal. Abdomen: exploración dificultada por la presencia de abundante tejido adiposo, pero impresionado blando, depresible, no distendido. No se palpan visceromegalias. No signos de irritación peritoneal.

**Pruebas complementarias:** Hemograma: 5,340 leucocitos (fórmula normal); Hb: 14,4 g/dl; plaquetas: 332.000; bioquímica: AST: 42 UI/L; ALT: 35 UI/L; GGT: 8 UI/L; BT: 0,8 mg/dl; colesterol total: 200 mg/dl; HDLc: 60 mg/dl; LDLc: 140 mg/dl; triglicéridos: 145 mg/dl; TSH y T4: normales; ferritina: 50 ng/ml; glucosa: 102 mg/dl; insulina: 15,05 mUI/ml; HOMA: 3,79; iones normales.



## Cuestionario de Acreditación

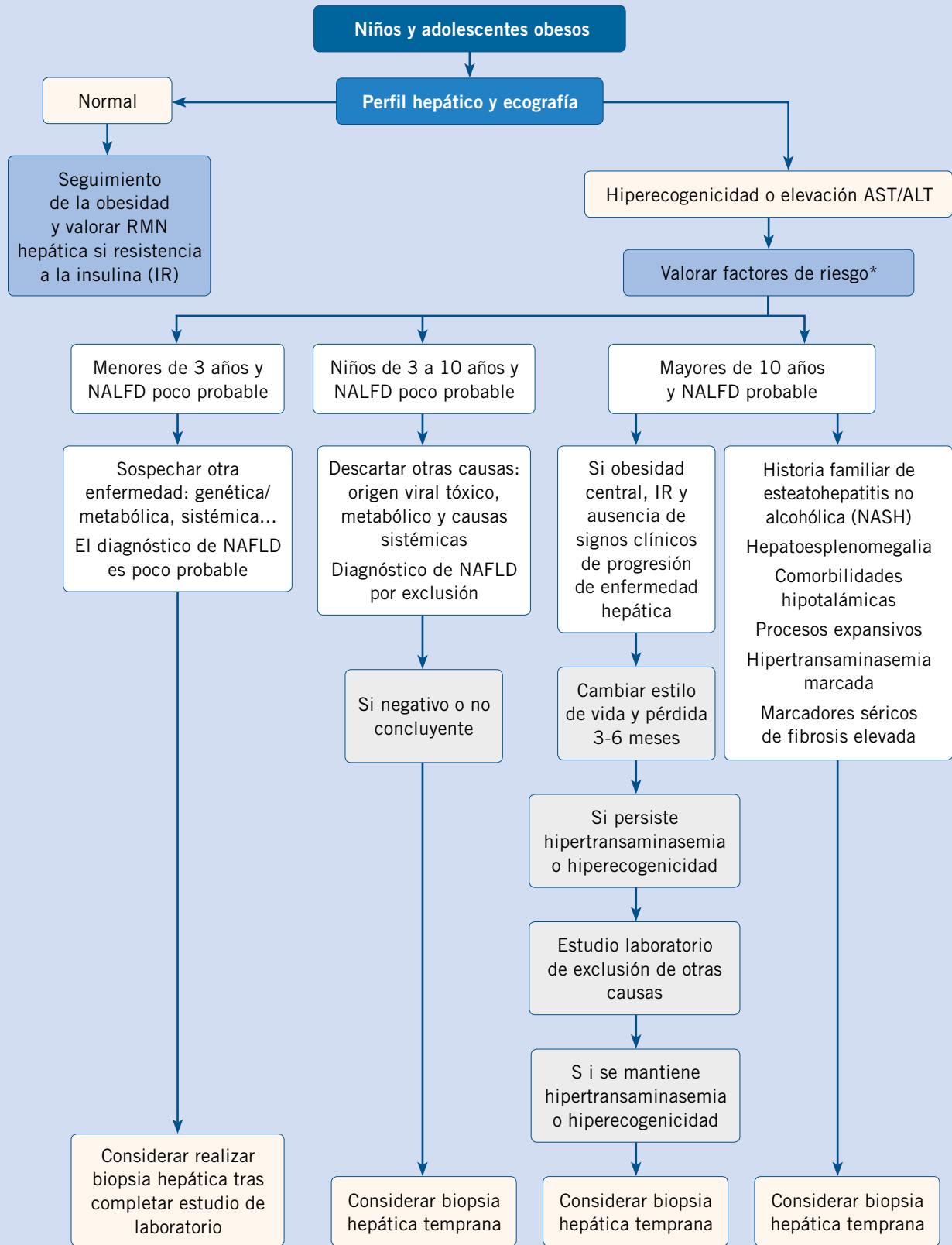
Los Cuestionarios de Acreditación de los temas de FC se pueden realizar en "on line" a través de la web: [www.sepeap.org](http://www.sepeap.org) y [www.pediatriaintegral.es](http://www.pediatriaintegral.es).

Para conseguir la acreditación de formación

continuada del sistema de acreditación de los profesionales sanitarios de carácter único para todo el sistema nacional de salud, deberá contestar correctamente al 85% de las preguntas. Se podrán realizar los cuestionarios de acreditación de los diferentes números de la revista durante el periodo señalado en el cuestionario "on-line".



**Algoritmo. Diagnóstico de la enfermedad del hígado graso no alcohólico (NALFD)**



\*Edad, historia clínica y exploración física.



# Cuestionario de Acreditación

A continuación, se expone el cuestionario de acreditación con las preguntas de este tema de *Pediatría Integral*, que deberá contestar "on line" a través de la web: [www.sepeap.org](http://www.sepeap.org).

Para conseguir la acreditación de formación continuada del sistema de acreditación de los profesionales sanitarios de carácter único para todo el sistema nacional de salud, deberá contestar correctamente al 85% de las preguntas. Se podrán realizar los cuestionarios de acreditación de los diferentes números de la revista durante el periodo señalado en el cuestionario "on-line".

## Enfermedad del hígado graso no alcohólico (NALFD)

25. ¿Cuál de los siguientes mecanismos NO está implicado en la patogénesis del hígado graso no alcohólico?
- Producción de citoqueratina 18.
  - Acumulación de grasa en el hepatocito.
  - Estrés oxidativo que genera peroxidación de lípidos.
  - Producción de citoquinas proinflamatorias.
  - Producción de bilirrubina.
26. ¿Cuál de las siguientes pruebas de imagen permite una MEJOR estimación cuantitativa del contenido graso hepático?
- Ecografía.
  - Elastografía por resonancia magnética (MRE).
  - RMN.
  - TC.
  - Fibroelastografía.
27. De las siguientes afirmaciones sobre la biopsia hepática, señale la respuesta INCORRECTA:
- La biopsia hepática es la prueba de referencia para el diagnóstico de NAFLD.
  - Está indicada su realización de forma precoz en caso de hipertransaminasemia marcada.
  - La esteatohepatitis requiere que, al menos, el 5% de las células hepáticas presenten infiltración grasa.
  - Entre los hallazgos histopatológicos de la NAFLD se encuentra la degeneración en globos.
  - La biopsia nos permite evaluar la respuesta al tratamiento.
28. ¿Cuál de los siguientes NO ha sido propuesto como coadyuvante en el tratamiento de la NAFLD?
- $\omega$ -3.
  - Vitamina E y C.
  - Calcio.
  - Grasas monoinsaturadas.
  - Zinc.
29. Señale la afirmación INCORRECTA:
- Los cambios del estilo de vida a largo plazo producen modificaciones en los niveles de ALT sin repercusión histológica.
  - Las modificaciones dietéticas y el ejercicio físico constituyen la primera línea de tratamiento.
  - Las intervenciones dietéticas deben involucrar a todo el ambiente familiar.
  - En pacientes con  $IMC > P95$  no se recomienda perder más de 450 g/mes.
  - Desayunar diariamente es una de las medidas más efectivas para lograr perder peso.

## Caso clínico

30. ¿Qué FACTORES hacen sospechar la acumulación de grasa hepática en este paciente?
- La dislipemia.
  - La resistencia a la insulina y el valor de ALT.
  - Los antecedentes familiares.
  - El valor de AST.
  - El abundante panículo adiposo.
31. ¿Qué otros ESTUDIOS solicitaría?
- Prueba de tolerancia oral a la glucosa.
  - Una biopsia hepática.
  - Virus hepatotropos y ecografía hepática.
  - Fibroscan de hígado.
  - Resonancia magnética abdominal.
32. ¿Cuál de las siguientes recomendaciones estaría INDICADA realizar en este momento a este paciente?
- Pérdida de peso corporal con dieta y ejercicio.
  - Suplementación con vitamina E.
  - Suplementar con docosahexaenoico (DHA) y omega-3.
  - Tratamiento con Orlistat.
  - Tratamiento con Metformina.