



DOI: <http://dx.doi.org/10.29033/enfi.v4i3.590>

Artículo revisión

Obesidad y enfermedad hepática grasa no alcohólica en Pediatría.

Obesity and non-alcoholic fatty hepatic disease in Pediatrics.

Gerardo Fernández^{1,2,3,4}, Carolina Arráiz de Fernández^{1,3,5}, Nereida Valero⁶, Elsa Troya^{2,3,4}, Cristina Raza^{2,3,4}, Paola Valencia^{2,3}, Andrés Martínez³, Johanna Lopez³.

¹ Universidad Técnica de Ambato – Facultad de Ciencias de la Salud - Carrera de Enfermería – Ambato – Ecuador

² Universidad Técnica de Ambato – Facultad de Ciencias de la Salud - Carrera de Estimulación Temprana - Ambato – Ecuador

³ Universidad Técnica de Ambato – Proyecto de Investigación: “Estrategias de aprendizaje con pertinencia social para la prevención de enfermedades infantiles”, Dirección de Investigación y Desarrollo (DIDE) - Ambato – Ecuador

⁴ Universidad del Zulia – Facultad de Medicina – Doctorado en Ciencias de la Salud – Venezuela

⁵ Universidad del Zulia – Facultad de Medicina – Doctorado en Ciencias Médica – Venezuela

⁶ Universidad Estatal del Sur de Manabí, - Manabí - Ecuador.

Fernández G., Arraiz C., Valero N., Troya E., Raza C., Valencia P., Martínez A., Lopez J. S. Obesidad y enfermedad hepática grasa no alcohólica en Pediatría. *Enferm Inv.* 2019; 4(3)44-49

2477-9172 / 2550-6692 Derechos Reservados © 2019 Universidad Técnica de Ambato, Carrera de Enfermería. Este es un artículo de acceso abierto distribuido bajo los términos de la Licencia Creative Commons, que permite uso ilimitado, distribución y reproducción en cualquier medio, siempre que la obra original es debidamente citada.

Historia:

Recibido: 15 mayo 2019

Revisado: 14 junio 2019

Aceptado: 30 junio 2019

Palabras Claves: Enfermedad hepática grasa no alcohólica, obesidad, pediatría, resistencia a la insulina.

Keywords: Liver disease, non-alcoholic fat, obesity, pediatrics, insulin resistance.

Resumen

La enfermedad hepática grasa no alcohólica (EHGNA) es una condición clínico-patológica caracterizada por la acumulación de lípidos en los hepatocitos, en la mayoría de los pacientes están presentes la obesidad, el síndrome metabólico y el sedentarismo, asociados a alteraciones de la flora y la permeabilidad intestinal. La resistencia a la insulina desempeña un papel fundamental en la patogenia de la EHGNA, a través de la lipólisis periférica que aumentaría la afluencia de ácidos grasos libres al hígado, que produce: intermediarios lipotóxicos, estrés oxidativo intracelular, disfunción mitocondrial, peroxidación lipídica y citoquinas proinflamatorias que ocasionan la inflamación hepatocelular. La EHGNA incluye la esteatosis hepática simple con un curso estable, la esteatohepatitis no alcohólica (EHNA) y la fibrosis. El cribado se debe hacer en niños mayores de 10 años con obesidad (índice de masa corporal (IMC) percentil ≥ 95 o sobrepeso (IMC percentil ≥ 85) con factores de riesgo asociado (obesidad central, síndrome metabólico, diabetes mellitus, resistencia a la insulina o asociación familiar), por medio de la determinación de transaminasas y ecografía abdominal. El tratamiento en edad pediátrica debe basarse en recomendaciones dietéticas y de ejercicio físico; las medidas farmacológicas utilizadas en adultos no están recomendadas por la escasez de evidencia disponible.

Abstract

Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is a clinical-pathological condition characterized by the accumulation of lipids in hepatocytes. In most patients, obesity, metabolic syndrome and sedentary lifestyle are associated with alterations of the flora and intestinal permeability. Insulin resistance plays a fundamental role in the pathogenesis of NAFLD, through peripheral lipolysis that would increase the influx of free fatty acids to the liver, which produces: lipotoxic intermediates, intracellular oxidative stress, mitochondrial dysfunction, lipid peroxidation and cytokines proinflammatory that cause hepatocellular inflammation. NAFLD includes simple hepatic steatosis with a stable course, nonalcoholic steatohepatitis (NASH), and fibrosis. Screening should be done in children over 10 years old with obesity (body mass index (BMI) percentile ≥ 95 or overweight (BMI percentile ≥ 85) with associated risk factors (central obesity, metabolic syndrome, diabetes mellitus, resistance to insulin or family association), through the determination of transaminases and abdominal ultrasound. Treatment at the pediatric age should be based on dietary recommendations and physical exercise, pharmacological measures used in adults are not recommended because of the paucity of available evidence.

Autor de correspondencia: Gerardo Fernández. Universidad Técnica de Ambato. Ecuador. Email: gfernandez@uta.edu.ec, Carolina Arráiz de Fernández Universidad Técnica de Ambato. Ecuador. Email: ca.arraiz@uta.edu.ec

Introducción

La enfermedad hepática grasa no alcohólica es una condición clínico-patológica caracterizada por la acumulación de lípidos en los hepatocitos, que genera daños similares a los producidos por el consumo de alcohol, pero en individuos sin historial de consumo, en la que se incluyen la esteatosis simple, la esteatosis asociada a cambios necroinflamatorios con grados variables de fibrosis denominada esteatohepatitis y finalmente la cirrosis, histológicamente se caracteriza por una acumulación de lípidos, macro o microvesicular mayor a 5% del peso total del hígado (1,2).

La prevalencia del EHGNA presenta una relación lineal con la obesidad, es decir, a mayor obesidad se incrementa la EHGNA, este comportamiento epidemiológico establece una asociación estrecha entre ambos problemas y ubica a la obesidad como el factor fisiopatológico central en el desarrollo de la EHGNA en edades pediátricas, entidad con la que además comparte covariables de un estilo de vida no saludable como: el sedentarismo, alimentación desbalanceada y la actividad física insuficiente (3,4). La prevalencia global del EHGNA es de 25.94%, la mayor se reporta en Medio Oriente y Sudamérica, la menor en África, pero podría estar subdiagnosticada, ya que los niveles sanguíneos de las aminotransferasas pueden ser normales en algunos individuos. La prevalencia de EHGNA en los niños ha alcanzado aproximadamente el 10% y 17% en adolescentes, aunque a menudo es benigna y autolimitada, la esteatosis puede progresar con lesión de los hepatocitos en la esteatohepatitis no alcohólica (EHNA) en el 3% - 5% de los pacientes (3,4).

Etiopatogenia:

La enfermedad hepática grasa no alcohólica 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), codificador de una proteína variante, la I148M, que confiere mayor susceptibilidad para el desarrollo de EHGNA y es un factor de riesgo para el desarrollo del patrón más severo de enfermedad hepática en niños. 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 EHGNA (2,5).

En la etiopatogenia en los individuos, con o sin predisposición genética, se plantean dos pasos:

1. El aumento de la movilización de ácidos grasos libres (AGL) al hígado ocasiona una acumulación de triglicéridos, 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 EHGNA, a través de la lipólisis periférica que aumentaría la afluencia de AGL al hígado, ocasionando la producción de intermediarios lipotóxicos (2). La acumulación de grasa en forma de triglicéridos no es un evento que desencadene la muerte celular de los hepatocitos ni la progresión de la enfermedad hepática. Existen estudios experimentales in vitro y en modelos animales en los que la acumulación de triglicéridos por sobreexpresión de diacilglicerolaciltransferasa tipo 2 (DGAT2), o la administración de ácidos grasos monoinsaturados como el ácido oleico, incrementan la presencia de triglicéridos en hígado de los animales, pero no aumentan la insulinoresistencia o la lesión hepática (6)

2. 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. El antioxidante intracelular más abundante es el glutatión (GSH) y su agotamiento, al intentar controlar este proceso oxidativo, 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 (2).

Por otra parte, en la mayoría de los pacientes con EHGNA 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 lipopolisacáridos y su paso al hígado a través de la vena porta, donde activarían los receptores tipo Toll, favoreciendo la progresión de la EHGNA. La flora intestinal, los receptores y/o las citoquinas podrían ser estrategias útiles en el tratamiento. En los niños con HGNA, este compartimento está expandido e implicado en el proceso de fibrogenesis cuando se desarrolla la esteatohepatitis, un hallazgo reciente es el papel de las células hepáticas progenitoras, localizadas en los canales de Hering que expresan el péptido similar al glucagón-1 (GLP-1), adiponectina, resistina, que se podrían controlar la inflamación y la fibrosis, evitando la progresión de la enfermedad. (7,8, 9,10,11)

La lipotoxicidad por ácidos grasos libres saturados produce como consecuencias la inducción de resistencia de insulina, respaldado por los estudios realizados en células humanas primarias hepáticas, en líneas tumorales establecidas hepáticas y en modelos experimentales apuntan que la presencia de ácidos grasos libres saturados, como los ácidos caprílico (8:0) y palmítico (16:0), generan estrés del retículo y lesión hepatocelular. La administración de ácidos grasos monoinsaturados como el ácido oleico (18:1), aunque incrementa el contenido de triglicéridos, reduce el estrés celular y la muerte hepatocelular (6).

Microbiota intestinal y obesidad.

Los microorganismos intestinales influyen en la producción de energía, la homeostasis energética, el desarrollo de obesidad y trastornos metabólicos. Las investigaciones actuales apoyan la importancia de la composición de la microbiota intestinal, para el desarrollo de la obesidad, demostrando que el tipo y la cantidad de la población bacteriana pueden determinar algunas características importantes de las vías metabólicas, que desempeñan un papel principal en la obesidad.

Las señales microbianas regulan la liberación del factor adiposo inducido por el ayuno de las células epiteliales intestinales, actuando como un inhibidor de la lipoproteína lipasa y regulando el almacenamiento de la grasa periférica. Además, el microbiota intestinal regula la energía mediadora en el hígado y el músculo, a través de la fosforilación de la proteína cinasa activada por AMP (adenosín monofosfato).

En la obesidad existen cambios en la permeabilidad intestinal, que favorecen el crecimiento excesivo de bacterias patógenas (disbiosis), con proliferación de bacterias gramnegativas, que aumentan los productos hepatotóxicos como los lipopolisacáridos (LPS), que a su vez estimulan el receptor tipo Toll 4, el factor nuclear kappa B (NF- κ B) y las citocinas proinflamatorias, tales como como interleucina-6 (IL-6), factor de crecimiento transformante Beta (TGF- β) y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α).

Microbiota intestinal y enfermedad del hígado graso no alcohólico:

La dieta rica en grasa, modifica la microbiota intestinal con el aumento de Phylum Firmicutes y disminución de Bacteroidetes, esta disbiosis intestinal contribuye a la enfermedad hepática por depósito de grasa por mecanismos metabólicos e inflamatorios. Los mecanismos metabólicos incluyen cambios en el balance energético de la dieta y producción de metabolitos tóxicos. La inflamación hepática es debida al incremento en la sangre portal de productos bacterianos al aumentar la permeabilidad por inflamación intestinal secundaria a la propia disbiosis (6) y permitir la absorción de monosacáridos de la luz intestinal, produciendo translocación bacteriana, las endotoxinas producidas por estas bacterias penetran en la vena porta, disminuyendo la secreción del factor de adipocitos inducido por ayuno, promoviendo la lipogénesis, la producción de triglicéridos y activando los receptores inflamatorios tipo Toll en los hepatocitos, que inducen daño hepático al aumentar la producción de lipopolisacárido (LPS), derivado de las bacterias gramnegativas en el intestino, que activan la producción de NF- κ B y TNF- α , que desempeñan un papel importante en la progresión de la EHGNA (12,13).

Un posible mecanismo por el cual la microbiota intestinal contribuye al desarrollo de la EHGNA, está relacionado con la cantidad de etanol producido por las bacterias como la *Escherichia coli*, el etanol contribuye a los cambios morfofisiológicos de la barrera intestinal, asociados con el crecimiento excesivo de bacterias en el intestino delgado al aumentar la permeabilidad intestinal, por lo tanto, incrementa el paso de endotoxinas desde la luz intestinal a la sangre portal, produciendo especies reactivas de oxígeno que estimulan la inflamación hepática. Los niveles de etanol en la sangre se elevan con la dieta rica en azúcar, luego por medio de la enzima alcohol deshidrogenasa hepática, se convierte en acetaldehído, que incluso en pequeñas concentraciones es tóxico para el organismo. La producción de etanol por la microbiota intestinal en pacientes obesos con EHGNA contribuye al desarrollo y progresión de la enfermedad (12, 14,15).

La microbiota intestinal también promueven la conversión de trimetilamina y colina en N-óxido de trimetilamina, que produce una disminución en la eliminación de las lipoproteínas hepáticas de muy baja densidad y la modulación de la síntesis de ácidos biliares, que tiene efectos perjudiciales sobre el hígado, como un aumento de los depósitos de grasa, lesiones inflamatorias, oxidativas y disminución del metabolismo de la glucosa (12,17,18).

Fibrogénesis de la enfermedad del hígado graso no alcohólico:

En la Fibrogénesis de la enfermedad del hígado graso no alcohólico intervienen las siguientes proteínas: En los pacientes con hígado graso no alcohólico, la alfa 2 macroglobulina (α 2 MG) es una proteína de origen hepático que se ha asociado con el proceso de fibrogénesis, la apolipoproteína A-1 (APO A-1), también sintetizada en el hígado, constituye el principal componente de las lipoproteínas de alta densidad y juega un rol en la homeostasis del colesterol y disminuye con la progresión de fibrosis y cirrosis hepática, mientras que la haptoglobina, también de síntesis hepática, disminuye su concentración durante la fibrogénesis (19).

Clínica de la enfermedad del hígado graso no alcohólico:

La mayoría de los pacientes son asintomáticos y se sospecha una EHGNA 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), también puede aparecer acantosis nigricans (trastorno de la piel caracterizado por hiperpigmentación, hiperqueratosis y papilomatosis, que se manifiesta como lesiones aterciopeladas de color marrón negruzco oscuro, en la parte posterior del cuello, pero también en otras áreas del cuerpo) asociada a la resistencia a la insulina (2)

Historia natural de la enfermedad del hígado graso no alcohólico:

La EHGNA incluye un amplio espectro de lesiones que van desde la esteatosis hepática simple, que suele tener un curso estable, a la esteatohepatitis no alcohólica (EHNA) y la fibrosis. La EHNA y la fibrosis presenta riesgo de progresión a cirrosis y carcinoma hepatocelular (CHC). En el 20% de los casos la fibrosis evoluciona con rapidez, en su mayoría en pacientes con EHNA. La mortalidad por hepatopatía de los pacientes con EHNA se sitúa hasta el 18% frente al 3% sin EHNA a los 18,5 años de seguimiento. A los 10-15 años del diagnóstico, entre el 5 y el 10% de los pacientes con EHNA sufrirán cirrosis hepática (CH) descompensada en el seguimiento, y entre el 1 y el 2%, un CHC (6).

Recomendaciones del consenso. Manejo de la enfermedad hepática grasa no alcohólica (EHGNA). Guía de práctica clínica, de la Asociación Española de hepatología, 2018 (6):

- La historia natural de EHGNA sin EHNA es similar a la población general, mientras que la EHNA puede evolucionar a fibrosis avanzada, CH y CHC con una mortalidad estimada de 10-12% a los 10-15 años del diagnóstico.
- La comorbilidad de los pacientes con EHNA condiciona su supervivencia, el denominador común es la resistencia a la insulina y el síndrome metabólico. La principal causa de muerte en pacientes con EHNA es la enfermedad coronaria, seguida de las neoplasias extrahepáticas y la asociada a cirrosis

Diagnóstico de la enfermedad del hígado graso no alcohólico:

En población pediátrica y adolescente, la EHGNA/EHNA se desarrolla en paralelo al incremento de la resistencia a la insulina, producida en el periodo prepuberal y puberal, por lo que es muy infrecuente su presentación en niños menores de 10 años. La obesidad central y la presencia de síndrome metabólico (SMet) aumentan el riesgo de esteatosis y EHNA en niños con sobrepeso y obesidad. No hay una herramienta de cribado establecida en población pediátrica. A pesar de las limitaciones que tienen la determinación de transaminasas (infradiagnostican la esteatosis) y las técnicas radiológicas (solo definen grado de esteatosis, pero no de actividad inflamatoria ni de fibrosis), por su disponibilidad, costo e inocuidad la determinación de transaminasas y ecografía abdominal son herramientas útiles para cribado de EHGNA (6)

Recomendaciones del consenso. Manejo de la enfermedad hepática grasa no alcohólica (EHGNA). Guía de práctica clínica, de la Asociación Española de hepatología, 2018 (6):

El cribado se debe hacer en niños por encima de los 10 años que presenten:

- a) Obesidad (índice de masa corporal (IMC) percentil ≥ 95).
- b) Sobrepeso (IMC percentil ≥ 85) con factores de riesgo asociado (obesidad central, SMet, diabetes mellitus, resistencia a la insulina o asociación familiar).

El patrón estándar para el diagnóstico y para determinar el pronóstico es la biopsia hepática. La EHNA pediátrica (denominada esteatohepatitis no alcohólica tipo 2) tiene caracteres diferenciales del adulto (EHNA tipo 1) con un predominio de afectación portal (inflamación y fibrosis) y ausencia de balonización (lesión hepatocelular caracterizada por edema y rarefacción del citoplasma, son células agrandadas, de apariencia clara, con material residual granular intracitoplasmático, en etapas avanzadas de la enfermedad están adyacentes a los septos fibrosos), aunque en una mayoría de niños afectados se solapan ambos tipos, por lo que son necesarios modelos de gravedad histológica específicos en niños. La biopsia hepática es una técnica invasiva y costosa. Los métodos no invasivos para determinar EHNA y fibrosis utilizados en población adulta no están suficientemente validados en población pediátrica, aunque la determinación de citoqueratina-18 (CK-18) ofrece potencial para ser utilizado como marcador subrogado de EHNA en niños (6).

Recomendaciones del consenso. Manejo de la enfermedad hepática grasa no alcohólica (EHGNA). Guía de práctica clínica, de la Asociación Española de hepatología, 2018, para la biopsia hepática (6):

- La biopsia hepática solo se recomienda en caso de sospecha de enfermedad avanzada en población pediátrica, como último paso en el diagnóstico diferencial, o en el contexto de proyectos de investigación o ensayos clínicos.
- Los métodos no invasivos para valorar el pronóstico no están suficientemente validados en edad pediátrica como para ser utilizados en la práctica clínica.

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 fiel del grado de fibrosis hepática en los pacientes con EHGNA, incluso en obesos, además, minimiza la necesidad de biopsia hepática y los riesgos inherentes a este procedimiento invasivo (2)

Tratamiento de la enfermedad del hígado graso no alcohólico:

Las medidas higiénico-dietéticas (dieta hipocalórica y ejercicio planificado) deben ser la base del tratamiento a pesar de la escasa evidencia disponibles, el efecto de estas medidas, sin embargo, es poco duradero por la escasa adherencia (6).

La cirugía bariátrica ha demostrado mejoría histológica en adultos, pero la evidencia disponible al respecto en población pediátrica es muy escasa. La cirugía bariátrica se recomienda en pacientes con obesidad mórbida que presenten un IMC ≥ 40 asociado a comorbilidades graves, entre las que se incluye la EHNA (6).

Las medidas farmacológicas estudiadas en adultos, como insulino-sensibilizantes (metformina), antioxidantes (vitamina E), ácidos grasos poliinsaturados, ácido obeticoólico y probióticos, o no han obtenido resultados o no han sido explorados en población pediátrica (6).

Recomendaciones del consenso. Manejo de la enfermedad hepática grasa no alcohólica (EHGNA). Guía de práctica clínica, de la Asociación Española de hepatología, 2018 (6):

- El tratamiento de EHGNA/EHNA en edad pediátrica debe basarse en recomendaciones dietéticas y de ejercicio físico; las medidas farmacológicas utilizadas en adultos no están recomendadas por la escasez de evidencia disponible.
- En niños y adolescentes obesos con enfermedad grasa hepática la cirugía bariátrica se debe realizar con la finalidad de tratar la obesidad mórbida

En el momento actual las modificaciones en el estilo de vida con dieta, ejercicio y educación son los pilares fundamentales en las intervenciones terapéuticas. Sin embargo, con estas intervenciones se consiguen resultados parciales y probablemente temporales y parece difícil que conformen la solución al problema global de obesidad e HGNA. Una alternativa de solución sería dirigir la atención al embarazo y los primeros tres a cinco años de la vida ,que es cuando se lleva a cabo la programación metabólica, la estructuración parcial de la composición corporal, el establecimiento de hábitos de alimentación y actividad física que constituyen factores centrales del estilo de vida saludable (3).

Investigaciones actuales:

Las investigaciones actuales establecen:

La pentoxifilina es un inhibidor de fosfodiesterasa con propiedades hemorreológicas y antioxidantes al disminuir los niveles del factor de necrosis tumoral alfa. Su evidencia en EHNA aunque prometedora se limita a estudios con un escaso número de pacientes. Un metaanálisis mostró mejoría en esteatosis, inflamación, e inclusive en fibrosis, no así en balonización, este compuesto tiene un perfil de seguridad muy aceptable y es económico; desafortunadamente, la evidencia actual es muy limitada para poder recomendar su uso en forma rutinaria, no se han realizado por el momento ensayos clínicos en niños (2,20). 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 obeticoólico, pueden reducir el grado de inflamación y fibrosis hepáticas en la enfermedad del hígado graso no alcohólico.

Los agonistas de GLP-1: ensayos clínicos con liraglutide y lixisenatide en diabéticos con malnutrición mostraron que estos fármacos reducían los niveles de transaminasas, estudios en animales de experimentación sugieren que los análogos de GLP-1 suprimen a nivel hepático la lipogénesis y la respuesta proinflamatoria a los alimentos. Al resumir los resultados de 6 ensayos clínicos en meta-análisis, los agonistas GLP-1 mejoraron todos los parámetros histológicos en relación al comparador. También el uso de estos fármacos redujo el nivel sérico de gamma-glutamilo transferasa (2, 21,22).

Conflicto de intereses

Ninguno declarado por los autores.

Financiación

Autofinanciado.

Agradecimientos

Este trabajo se realizó en el marco del proyecto investigación “Estrategias de aprendizaje con pertinencia social para la prevención de enfermedades infantiles”, de la Dirección de Investigación y Desarrollo (DIDE), aprobado por el Consejo Universitario de la Universidad Técnica de Ambato con Resolución: 0417-CU-P-2018.

Referencias

1. Asdrúbal Aguilera-Méndez. Esteatosis hepática no alcohólica: una enfermedad silenciosa. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2018;56(6):544-549.
2. A. Cruz Rodríguez¹, B. Burgueño Jiménez¹, T. Calvalho e Silva Costa Duarte, A. Millán Jiménez. Hígado graso no alcohólico en la infancia: fisiopatología, tratamiento actual y perspectivas. *Acta Pediatr Esp.* 2017;75(5-6):62-66
3. E.A. Caro-Sabido, A. Larrosa-Haro Efficacy of dietary intervention and physical activity in children and adolescents with nonalcoholic fatty liver disease associated with obesity: A scoping review. *Revista de Gastroenterología de México (English Edition)*, 2019;84 (2):185-194
4. Ibrahim MM. Subcutaneous and visceral adipose tissue: structural and functional differences. *Obes Rev.* 2010 Jan;11(1):11-18. doi:10.1111/j.1467-789X.2009.00623.x. Epub 2009 Jul 28. Review. PubMed PMID:19656312.
5. Bruschi FV, Tardelli M, Claudel T, Trauner M. PNPLA3 expression and its impact on the liver: current perspectives. *Hepat Med.* 2017;6(9):55-66. doi: 10.2147/HMER.S125718. PubMed PMID: 29158695; PubMed Central PMCID: PMC5683790.
6. Rocío Aller , Conrado Fernández-Rodríguez, Oreste lo Iaconoc, Rafael Banares, Javier Abade, José Antonio Carrión , Carmelo García-Monzón, Joan Caballería, Marina Berenguer, Manuel Rodríguez-Perálvarez, José López Mirandaj, Eduardo Vilar-Gómez, Javier Crespol, Miren García-Cortés, María Reig, José María Navarro, Rocío Gallegok, Joan Genescà , María Teresa Arias-Loitel, María Jesús Pareja, Agustín Albillos, Jordi Muntanér, Francisco Jorqueras , Elsa Solà, Manuel Hernández-Guerrat, Miguel Ángel Rojoa, Javier Salmerón, Llorenç Caballería, Moisés Diago, Esther Molina , Ramón Bataller y Manuel Romero-Gómez. Documento de consenso. Manejo de la enfermedad hepática grasa no alcohólica (EHGNA). Guía de práctica clínica. *Gastroenterol Hepatol.* 2018. <https://doi.org/10.1016/j.gastrohep.2017.12.003>
7. Kolodziejczyk AA, Zheng D, Shibolet O, Elinav E. The role of the microbiome in NAFLD and NASH. *EMBO Mol Med.* 2019;11(2):e9302.doi: 10.15252/emmm.201809302. PubMed PMID: 30591521; PubMed Central PMCID: PMC6365925.
8. Saltzman ET, Palacios T, Thomsen M, Vitetta L. Intestinal Microbiome Shifts, Dysbiosis, Inflammation, and Non-alcoholic Fatty Liver Disease. *Front Microbiol.* 2018; 30(9):61.doi: 10.3389/fmicb.2018.00061. PubMed PMID: 29441049; PubMed Central PMCID: PMC5797576
9. Luci C, Vieira E, Perchet T, Gual P, Golub R. Natural Killer Cells and Type 1 Innate Lymphoid Cells Are New Actors in Non-alcoholic Fatty Liver Disease. *Front Immunol.* 2019;28(10):1192. doi:10.3389/fimmu.2019.01192. eCollection 2019. Review. PubMed PMID: 31191550; PubMed Central PMCID: PMC6546848.
10. Rinella ME, Tacke F, Sanyal AJ, Anstee QM; participants of the AASLD/EASL Workshop. Report on the AASLD/EASL joint workshop on clinical trial endpoints in NAFLD. *J Hepatol.* 2019 Jun 25. pii: S0168-8278(19)30283-1. Doi 10.1016/j.jhep.2019.04.019. [Epub ahead of print] Review. PubMed PMID: 31300231
11. Zhu F, Li YM, Feng TT, Wu Y, Zhang HX, Jin GY, Liu JP. Freeze-dried Si-Ni-San powder can ameliorate high fat diet-induced non-alcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol.* 2019; 28(24):3056-3068. doi:10.3748/wjg.v25.i24.3056. PubMed PMID: 31293341; PubMed Central PMCID:PMC6603807.
12. Sebastião M.B. Duarte , Jose Tadeu Stefano, Claudia P. Oliveira. Microbiota and nonalcoholic fatty liver disease/nonalcoholic steatohepatitis (NAFLD/NASH). 2019(3): 416-421
13. Bluemel S, Wang L, Kuelbs C, Moncera K, Torralba M, Singh H, Fouts DE, Schnabl B. Intestinal and hepatic microbiota changes associated with chronic ethanol administration in mice. *Gut Microbes.* 2019 Apr 14:1-11. doi: 10.1080/19490976.2019.1595300. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 30982395.
14. Zhou Z, Zhong W. Targeting the gut barrier for the treatment of alcoholic liver disease. *Liver Res.* 2017;1(4):197-207. doi: 10.1016/j.livres.2017.12.004. PubMed PMID: 30034913; PubMed Central PMCID:PMC6051712.
15. Shao T, Zhao C, Li F, Gu Z, Liu L, Zhang L, Wang Y, He L, Liu Y, Liu Q, Chen Y, Donde H, Wang R, Jala VR, Barve S, Chen SY, Zhang X, Chen Y, McClain CJ, Feng W. Intestinal HIF-1 α deletion exacerbates alcoholic liver disease by inducing intestinal dysbiosis and barrier dysfunction. *J Hepatol.* 2018;69(4):886-895. doi: 10.1016/j.jhep.2018.05.021. Epub 2018 May 25. PubMed PMID: 29803899; PubMed Central PMCID: PMC6615474.
16. Janeiro MH, Ramírez MJ, Milagro FI, Martínez JA, Solas M. Implication of Trimethylamine N-Oxide (TMAO) in Disease: Potential Biomarker or New Therapeutic Target. *Nutrients.* 2018;10(10):1398. doi: 10.3390/nu10101398. PubMed PMID: 30275434; PubMed Central PMCID: PMC6213249.
17. Fennema D, Phillips IR, Shephard EA. Trimethylamine and Trimethylamine N-Oxide, a Flavin-Containing Monooxygenase 3 (FMO3)-Mediated Host-Microbiome Metabolic Axis Implicated in Health and Disease. *Drug Metab Dispos.* 2016 Nov;44(11):1839-1850. doi: 10.1124/dmd.116.070615. Epub 2016 May 17. Erratum in: *Drug Metab Dispos.* 2016;44(12):1949. PubMed PMID: 27190056; PubMed Central PMCID: PMC5074467.
18. Kolodziejczyk AA, Zheng D, Shibolet O, Elinav E. The role of the microbiome in NAFLD and NASH. *EMBO Mol Med.* 2019;11(2). pii: e9302. doi:10.15252/emmm.201809302. Review. PubMed PMID: 30591521; PubMed Central PMCID: PMC6365925.
19. Petyaev, IM, Dovgalevsky, PY, Chalyk, NE, Klochkov, VA, Kyle, NH, y Bashmakov, YK (2018). Reducción del span de hígado y parámetros de inflamación en pacientes con enfermedad de hígado graso no alcohólico tratados con la formulación de fosfatidilcolina en liposomas: un informe preliminar. *Revista Internacional de Enfermedades Crónicas*, 2018 , 4549614. <http://doi.org/10.1155/2018/4549614>
20. C. Moctezuma-Velázquez. Current treatment for non-alcoholic fatty liver disease. *Revista de Gastroenterología de México (English Edition)*. 2018; 83(2):125-133
21. Fabian Lanuza, Jorge Sapunar, Edmundo Hofmann. Análisis crítico del tratamiento de la enfermedad hepática grasa no alcohólica. *Rev Med Chile.*2018; 146: 894-901
22. Marchisello S, Di Pino A, Scicali R, Urbano F, Piro S, Purrello F, Rabuazzo AM. Pathophysiological, Molecular and Therapeutic Issues of Nonalcoholic Fatty Liver Disease: An Overview. *Int J Mol Sci.* 2019;20(8). pii: E1948. doi: 10.3390/ijms20081948. Review. PubMed PMID: 31010049; PubMed Central PMCID:PMC6514656.