



REVISTA DE GASTROENTEROLOGÍA DE MÉXICO

www.elsevier.es/rgmx



ARTÍCULO DE REVISIÓN

Eficacia de la intervención nutricia y de la actividad física en niños y adolescentes con hígado graso no alcohólico asociado a obesidad: revisión sistemática exploratoria



E.A. Caro-Sabido^{a,b} y A. Larrosa-Haro^{a,*}

^a Instituto de Nutrición Humana, Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara, Guadalajara, México

^b Departamento de Salud Pública, Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara, Guadalajara, México

Recibido el 16 de octubre de 2018; aceptado el 11 de febrero de 2019

Disponible en Internet el 15 de mayo de 2019

PALABRAS CLAVE

Hígado graso no alcohólico;
Obesidad infantil;
Dieta;
Actividad física;
Antioxidantes

Resumen

Objetivo: Identificar y discutir la eficacia de intervenciones nutricias, suplementación de antioxidantes, actividad física y consultoría nutricia y psicológica en el tratamiento de niños y adolescentes con hígado graso no alcohólico asociado a obesidad.

Material y métodos: Se realizó una revisión sistemática de estudios de intervención nutricia, educativa y con actividad física en pacientes pediátricos con hígado graso no alcohólico. Se revisaron siete bases de datos (Medline, EBSCO, OVID, Science Direct, JSTOR, E, Wiley y Biblioteca Digital UDG) para la búsqueda de ensayos clínicos aleatorizados o cuasiexperimentales publicados hasta diciembre de 2017.

Resultados: De un total de 751 artículos se excluyeron 729 por criterios como edad, diseño, idioma, método de diagnóstico y variables de desenlace; el análisis se realizó con 22 trabajos. Las variables de intervención empleadas con mayor frecuencia fueron la dieta y la actividad física por tiempo variable, en la mayor parte de los trabajos durante un año. Algunos autores suplementaron con ácido ascórbico, vitamina E o ácidos grasos omega-3. En la mayor parte de los trabajos evaluados se consiguieron grados variables de mejoría de las variables evaluadas como disminución de niveles de ALT, disminución de la frecuencia de esteatosis por estudios de imagen y disminución del índice de masa corporal.

Conclusiones: Las intervenciones dietéticas, la suplementación de ácidos grasos omega-3, la actividad física y la consejería nutricia y psicológica se identificaron como medidas eficaces en el tratamiento del hígado graso no alcohólico asociado a obesidad en niños y adolescentes de acuerdo a indicadores bioquímicos o de imagen durante el período de la intervención.

© 2019 Asociación Mexicana de Gastroenterología. Publicado por Masson Doyma México S.A. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

* Autor para correspondencia. Instituto de Nutrición Humana, Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara. Salvador Quevedo y Zubieta # 350, Col. Independencia, CP 44340, Guadalajara, Jalisco, México.

Correo electrónico: alfredo.larrosa@academicos.udg.mx (A. Larrosa-Haro).

KEYWORDS

Nonalcoholic fatty liver disease;
Childhood obesity;
Diet;
Physical activity;
Antioxidants

Efficacy of dietary intervention and physical activity in children and adolescents with nonalcoholic fatty liver disease associated with obesity: A scoping review

Abstract

Aim: To identify and discuss the efficacy of dietary interventions, antioxidant supplementation, physical activity, and nutritional and psychologic counseling in the treatment of children and adolescents with non alcoholic fatty liver disease associated with obesity.

Materials and methods: A scoping review of studies on nutritional and educational interventions and physical activity in pediatric patients with non alcoholic fatty liver disease was conducted. A search for randomized clinical trials or quasi-experimental studies published up to December 2017 was carried out, utilizing seven databases (Medline, EBSCO, OVID, Science Direct, JSTOR, Wiley, and *Biblioteca Digital UDG*).

Results: From a total of 751 articles, 729 were excluded due to the criteria of age, design, language, diagnostic method, and outcome variables. The analysis included 22 articles. The most frequently used intervention variables were diet and physical activity. The interventions had different durations, but most were carried out for one year. Some authors employed ascorbic acid, vitamin E, or omega-3 fatty acid supplementation. There were varying degrees of improvement in the variables analyzed in the majority of the studies, such as a decrease in ALT levels, a reduced frequency of steatosis determined through imaging studies, and a decrease in body mass index.

Conclusions: The dietary interventions, omega-3 fatty acid supplementation, physical activity, and nutritional and psychologic counseling were identified as efficacious measures in the treatment of non alcoholic fatty liver disease associated with obesity in children and adolescents, according to biochemical or imaging study indicators, within the time frame of the intervention.

© 2019 Asociación Mexicana de Gastroenterología. Published by Masson Doyma México S.A. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

El hígado graso no alcohólico (HGNA) se caracteriza por una acumulación de grasa en los hepatocitos no asociada a la ingestión de alcohol o a enfermedades metabólicas y desde hace más de una década se considera como la causa global más frecuente de enfermedad hepática crónica en niños^{1,2}. Su espectro histopatológico y clínico puede variar de esteatosis simple no asociada a inflamación, esteatohepatitis, cirrosis y carcinoma hepatocelular^{2,3}.

Tanto en México como en diferentes países de Latinoamérica y en los Estados Unidos de América, la prevalencia del HGNA presenta una relación lineal con la prevalencia de obesidad en el sentido de que a mayor prevalencia de obesidad existe mayor prevalencia de HGNA⁴. Este comportamiento epidemiológico establece una asociación estrecha entre ambos problemas y ubica a la obesidad como el factor fisiopatológico central en la ocurrencia del HGNA en edades pediátricas, entidad con la que además comparte covariables como son el sedentarismo, la mala alimentación y la actividad física insuficiente, en el contexto de un estilo de vida no saludable. La expresión clínica y bioquímica que comparten la obesidad y el HGNA en edades pediátricas incluyen a la resistencia a la insulina, la dislipidemia, la hiperglicemia y la hipertensión arterial^{1,2}. Sin embargo, aunque la obesidad es el factor de riesgo más importante para el desarrollo de HGNA, no todos los individuos con obesidad la presentan lo que sugiere la participación de otros factores asociados específicos

como el consumo excesivo de fructosa, refrescos embotellados, grasa saturada y colesterol, así como un consumo insuficiente de fibra, pescado, ácidos grasos omega 3 y vitamina E; los avances recientes se han centrado particularmente en el consumo de fructosa, antioxidantes y ácidos grasos omega-3^{5,6}. Un grupo de factores que pueden ser definitorios en la ocurrencia de HGNA son los genéticos, ya que se han demostrado *loci* asociados a expresiones mendelianas de obesidad como *loci* relacionados con la regulación central del apetito, lo que traduce una interacción poligénica compleja⁷.

La prevalencia del HGNA puede variar de 2.8 a 25% en la población general, aunque esta variabilidad podría depender del criterio diagnóstico que se utilice; en los Estados Unidos de América, la Unión Europea, Australia y Asia afecta de 10 a 24% de la población⁸. En la III Encuesta Nacional de Salud y Nutrición en la que se evaluaron 2,450 niños de 12 a 18 años, se encontró elevación de la alanina aminotransferasa (ALT) en 75 adolescentes, lo que corresponde a 3% en este grupo etario⁹. En un estudio realizado con ultrasonido en 810 niños japoneses obesos de 4 a 12 años de edad se encontró una prevalencia de HGNA de 2.6%¹⁰. Estos estudios permiten estimar que la prevalencia de HGNA en la población pediátrica en Estados Unidos de América y Asia es de alrededor de 3%. Diversos estudios en México han estimado que la prevalencia de HGNA en niños y adolescentes con obesidad, que puede ir de 12 a 42%¹¹⁻¹⁴; sin embargo, en México no se han realizado estudios poblacionales por lo que se desconoce la prevalencia real del HGNA.

En nuestro país no se cuenta con información suficiente relacionada con el tratamiento del HGNA en la población pediátrica. Las modificaciones en el estilo de vida, particularmente relacionados con la alimentación y el ejercicio, se consideran como los pilares fundamentales en la intervención terapéutica enfocada en la disminución de la adiposidad –variable que define a la obesidad– y se sigue considerando como el tratamiento más eficaz del HGNA.

En este contexto, el objetivo de esta revisión sistemática exploratoria fue identificar y discutir la eficacia de intervenciones nutricias, suplementación de antioxidantes, actividad física y consultoría nutricia y psicológica en el tratamiento de niños y adolescentes con HGNA asociado a obesidad.

Metodología

Para la presente revisión sistemática se llevó a cabo una consulta que incluyó desde la primera identificación de publicaciones en las bases de datos hasta diciembre de 2017¹⁵⁻¹⁷. Las bases de datos consultadas fueron de la Biblioteca Digital de la Universidad de Guadalajara, Medline, EBSCO (Elton B. Stephens Co.), OVID, Science Direct, JSTOR (Journal Storage) y Wiley. Se incluyeron ensayos clínicos controlados aleatorizados y estudios de intervención sin grupo control en niños en edad escolar (6 a 11 años) y adolescentes (12 a 18 años) con diagnóstico de obesidad y HGNA. Las definiciones operacionales de obesidad utilizadas en los estudios seleccionados incluyeron a la de la Organización Mundial de la Salud ($z\text{-IMC} > 2\text{ DE}$), a la del *Centers for Disease Control and Prevention* (percentil del IMC > 95) y a la de la *International Obesity Task Force* (IMC > 30)¹⁸⁻²⁰. Los criterios para el diagnóstico de HGNA incluyeron elevación de la enzima alanina aminotransferasa o aspartato aminotransferasa dos veces el valor superior normal de acuerdo al sexo y/o la identificación de esteatosis hepática por ultrasonido u otros métodos de imagen como la resonancia magnética¹. Los criterios de inclusión fueron: intervenciones nutricias con dieta modificada en energía y/o nutrientes, intervenciones con actividad física o ejercicio, intervenciones con suplementación de antioxidantes (vitamina C, vitamina E y ácidos grasos poliinsaturados esenciales omega 3, 6 y 9). De igual manera se tomaron en cuenta aquellos estudios que incluían consejería nutricia y psicológica de forma individual, grupal o familiar. Se incluyó un artículo de diseño mixto que incluía intervención cualitativa y cuantitativa. Una vez planteado el objetivo se realizó una lista de palabras clave y posteriormente se realizaron distintas combinaciones de las mismas junto con operadores booleanos. En la [tabla 1](#) se muestran las palabras clave empleadas para la búsqueda inicial y en la [tabla 2](#) las combinaciones de palabras clave que arrojaron el mayor número de resultados. Se incluyeron un total de 22 estudios²¹⁻⁴³; la obtención de referencias útiles fue 4 de la Biblioteca Digital de la Universidad de Guadalajara, 2 de EBSCO, 7 de Medline, 6 de Ovid, 2 de Wiley y 1 de JSTOR. Solo se incluyeron los estudios que reportaron valores del IMC, transferasas y ultrasonido u otros estudios de imagen en metodología y resultados. Se excluyeron 27 estudios. Las razones principales de exclusión fueron porque incluían población mayor a 18 años de edad, por ser trabajos de revisión, metaanálisis o por no estar en idioma inglés o español.

Para el análisis de los datos se hizo una matriz de sistematización con los artículos previamente seleccionados.

Resultados

Características generales

Se identificaron un total de 751 artículos. Se excluyeron 643 por título, resumen y duplicado. En los 108 artículos revisados se utilizaron filtros adicionales de las bases de datos tales como grupos etarios y ensayos clínicos controlados y aleatorizados o cuasiexperimentales, con lo que se obtuvieron 85 documentos de los que se eliminaron 38 porque incluían población mayor a 18 años de edad, por ser trabajos de revisión, metaanálisis o por no estar en idioma inglés o español. En 47 casos, los artículos se eliminaron por no reportar adecuadamente el resultado primario de interés o la variable de desenlace. Finalmente se incluyó un total de 22 referencias en las que se identificaron valores como el IMC, concentraciones séricas de transferasas, y hallazgos del ultrasonido u otros estudios de imagen en metodología y resultados ([fig. 1](#)). Se incluyeron un total de 22 ensayos clínicos clasificados como estudios empíricos-analíticos y se incluyó un estudio con diseño mixto, cuantitativo y cualitativo ([tabla 3](#)). Se encontraron resultados de 13 países; la mayoría de los trabajos seleccionados fueron realizados en los Estados Unidos de América (40%) e Italia (31%). Solamente 2 ensayos clínicos fueron realizados en Latinoamérica. Sesenta y cinco por ciento de los ensayos clínicos fueron considerados como cuasiexperimentales o ensayos clínicos abiertos al no incluir grupo control para efectos de comparación. El resto de los trabajos fueron considerados como estudios longitudinales de intervención o ensayos clínicos controlados y aleatorizados con grupo control.

En ninguno de los estudios revisados se reportó al grupo etario de escolares como grupo único de estudio; cuatro estudios incluyeron adolescentes y en 20 estudios se combinaron ambos grupos de edad. El reclutamiento de pacientes fue mixto, en el contexto hospitalario, como pacientes externos y en eventos externos a instituciones de salud como campamentos. Con relación a la duración de las intervenciones, se observó una duración mínima de 4 semanas y máxima de 24 meses en 2 casos. Cincuenta por ciento de las intervenciones tuvieron alrededor un año de duración.

Intervenciones nutricias

Quince de los 22 estudios de intervención revisados utilizaron a la intervención dietética como base del tratamiento de los niños y adolescentes con HGNA ([tabla 3](#)). Las intervenciones difirieron en el tipo de plan de alimentación utilizado. Se observó que en alrededor de 70% de los estudios se manejaron dietas de mantenimiento, sin restricción de energía o nutrientes, junto a recomendaciones generales respecto a la calidad de la dieta; solo en 2 estudios se utilizó a la restricción energética como parte del tratamiento. En el ensayo realizado por Pozzato et al. la intervención fue exclusivamente nutricia y reportó una reducción estadísticamente significativa del IMC y de la esteatosis hepática, aunque sin reducción de ALT y AST después de un año de intervención²⁶. En 4 estudios en el que se manejó una dieta

Tabla 1 Palabras clave en español y en inglés empleadas para la búsqueda bibliográfica en las bases de datos consultadas

Criterios	Palabras clave (español)	Palabras clave (inglés)
Intervenciones	Intervención nutricional Intervención dietética Intervención estilo de vida Terapia con antioxidantes	Nutritional Intervention Dietary intervention Lifestyle intervention Antioxidant therapy
Población estudio	Niños Niños en edad escolar Adolescentes	Children School-age children Adolescents
Contexto	Hospital Comunidad	Hospital Community
Nutricionales	Jarabe de maíz de alta fructosa Antioxidantes Vitamina E Ingesta hidratos de carbono	High fructose corn syrup Antioxidants Vitamin E Carbohydrate intake
Enfermedad	Hígado graso no alcohólico Hígado graso Esteatosis hepática	Non-alcoholic fatty liver disease Fatty liver disease Hepatic steatosis
Actividad física	Actividad física Podómetro Cuentapasos	Physical activity Pedometer Step counter

Tabla 2 Combinación de palabras clave que arrojaron mayor número de resultados

Grupo de edad	Fatty liver disease and children and intervention Fatty liver disease or steatosis and children Non-alcoholic fatty liver disease or steatosis and children Non-alcoholic fatty liver disease and adolescents and intervention Fatty liver disease and pediatric and intervention
Dieta	Non-alcoholic fatty liver disease and children and diet therapy intervention Fatty liver disease and children and diet Non-alcoholic fatty liver disease and children and diet therapy Non-alcoholic fatty liver disease and children and high fructose corn syrup
Ejercicio	Non-alcoholic fatty liver disease and children and exercise Fatty liver disease and children and physical activity Fatty liver disease and children and physical activity or exercise
Antioxidantes	Fatty liver disease and children and antioxidant supplementation Fatty liver disease and children and antioxidant therapy Fatty liver disease and children and vitamin E Fatty liver disease and children and vitamin C
Estilo de vida	Non-alcoholic fatty liver disease and children and antioxidant therapy Non-alcoholic fatty liver disease and children and lifestyle intervention Non-alcoholic fatty liver disease and children and lifestyle changes Non-alcoholic fatty liver disease and children and lifestyle modification

con aporte calórico normal el énfasis fue sobre la restricción de fructosa^{27,32,33,37}. En la mayor parte de los estudios revisados la intervención nutricia se combinó con planes de actividad física y en algunos casos con la suplementación de antioxidantes. En la mayor parte de los trabajos en que se combinaron estas variables de intervención hubo mejoría en las variables de desenlace, particularmente en la disminución de los niveles de ALT y en disminución de la frecuencia de casos con esteatosis identificada por estudios de imagen

sumado a una disminución discreta de la adiposidad corporal evaluada por el índice de masa corporal u otros métodos.

Actividad física

Las recomendaciones en actividad física y/o ejercicio sistemático fueron la recomendación más recurrente en todos los ensayos clínicos revisados y en aproximadamente el 90% de los estudios se reportaron resultados relacionados (tabla 3).

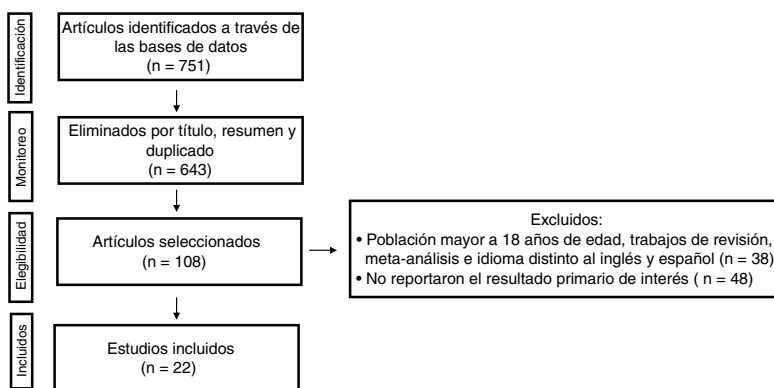


Figura 1 Algoritmo para la selección de estudios de intervención en niños y adolescentes con HGNA.

Sin embargo, no en todos los casos se llevaron a cabo planes rigurosos de ejercicio. En la mayoría de los estudios se dieron indicaciones de incrementar la actividad física y de disminuir las actividades no sedentarias, tales como incluir de 30-60 min de actividad aeróbica 3-6 veces por semana. Cabe aclarar que en ninguno de los trabajos revisado se utilizó a la actividad física como variable de intervención única, ya que en todas se manejaron otras variables relacionadas con la dieta, suplementación de antioxidantes o acciones educativas.

Tres intervenciones se llevaron a cabo en contextos en los que los pacientes tuvieron que acudir a campamentos de verano o permanecer algún tiempo en el hospital, por lo que la actividad física fue más estructurada y los tiempos tipos de actividad estaban monitoreados. Se incluyeron actividades tales como natación, ciclismo, gimnasia, natación, atletismo, básquet por al menos una hora 6 veces a la semana. La mayor parte de las intervenciones de actividad física se enfocaron en el ejercicio aeróbico y solo intervenciones de Grønbaek y Lee reportaron resultados relacionados con ejercicio anaeróbico, en este último con mejoría de la sensibilidad a la insulina^{28,31}.

Suplementación con antioxidantes

La suplementación con antioxidantes ha sido un tema recurrente en el tratamiento de HGNA en población pediátrica (tabla 3). Los antioxidantes más utilizados han sido el alfa-tocoferol, ácido ascórbico y ácidos grasos omega 3. La suplementación con alfa-tocoferol y ácido ascórbico fue reportada por 4 autores. Sin embargo, estas suplementaciones no fueron utilizadas de manera aislada, sino que se utilizaron en conjunto con planes de alimentación y actividad física. Con esta variable de intervención incluyendo la dosis, no se demostraron diferencias significativas entre los grupos de estudio. La disminución de la esteatosis hepática, ALT y AST se atribuyó a las modificaciones en el estilo de vida y no específicamente a la suplementación. En un estudio multicéntrico en 10 universidades de los Estados Unidos de América en 173 pacientes pediátricos con HGNA no fue posible demostrar que la administración de metformina y vitamina E durante 24 meses disminuyera los niveles de ALT³⁰.

Los estudios en los que se evaluó la suplementación con ácidos grasos omega 3 mostraron resultados diferentes a los estudios con antioxidantes. Dos ensayos incluyeron esta suplementación, pero al igual que los estudios que incluyeron otros antioxidantes, se combinaron con cambios en el estilo de vida. Ambos estudios mostraron diferencias significativas entre los grupos de intervención, entre los grupos que recibieron omegas y los grupos que recibieron placebo.

Consultoría

Las intervenciones para la modificación en el estilo de vida incluyeron la asesoría nutricia o psicológica (tabla 3). Siete ensayos proporcionaron asesorías nutrimentales de forma individual a los pacientes. Independientemente de los planes de alimentación, estas asesorías se centraron en la calidad de la dieta y proporcionaron recomendaciones especialmente dirigidas a la disminución en el consumo de hidratos de carbono simples, bebidas azucaradas, grasas trans y productos chatarra, además de proporcionarles recetas saludables. Dos ensayos incluyeron sesiones grupales. Únicamente en los estudios de Koot y Goldschmidt se reportaron asesorías nutricias tanto individuales como grupales^{38,39}.

Seis ensayos incluyeron en su intervención asesorías grupales e individuales con psicólogos. Algunos de los tópicos que se trataron fueron capacidades psicosociales, conductas alimentarias, actitudes hacia los alimentos, trastornos del sueño e higiene. Cabe resaltar que siete de los 22 estudios incluyeron asesorías tanto psicológicas y de educación nutricia con padres e hijos.

Discusión

El hallazgo central de esta revisión sistemática fue que en 21 de los 22 estudios seleccionados los autores reportaron mejoría de la condición de sus pacientes con HGNA posterior a la intervención realizada. Esta mejoría se relacionó tanto a disminución o supresión de la esteatosis evaluada por estudios de imagen o por biopsia hepática como a mejoría o normalización de indicadores bioquímicos, particularmente la concentración sérica de enzimas hepáticas, lo que ocurrió en una proporción variable de casos y durante el tiempo que duró la intervención que tuvo una duración variable.

Tabla 3 Variables de intervención y de desenlace de los 22 estudios de intervención en pacientes pediátricos con HGNA incluidos en la revisión sistemática exploratoria

Autor y año	Dieta			Actividad física			Antioxidantes		Orientación		Recomendaciones generales ⁵	Tiempo de intervención	Variables de desenlace
	Baja en fructosa	Disminuida en energía	Normocalórica	Aeróbica	Anaeróbica	Vitamina E	Vitamina C	Omega-3 (PUFA)	Sesiones grupales	Sesiones individuales			
Nobili 2006			✓	✓		✓	✓					12 meses	ALT*, IMC*, HOMA-IR*
Tock 2006			✓	✓							✓	12 semanas	Ultrasonido*, IMC*
Nobili 2008			✓	✓		✓						12 meses	ALT*, biopsia hepática*
Wang 2008		✓		✓		✓						1 mes	ALT*, IMC*, Ultrasonido*
Reinehr 2009			✓	✓						✓	✓	24 meses	ALT*, IMC*, ultrasonido*
Pozzato 2010			✓								✓	12 meses	IMC*, RM*, lípidos séricos
Koot 2011			✓	✓					✓	✓		6 meses	ALT*, AST*, IMC*, Ultrasonido*
Lavine 2011						✓						24 meses	ALT*, Biopsia hepática*
Santomauro 2011	✓		✓	✓						✓		12 meses	Ultrasonido*, IMC*, CC, AGB, HOMA-IR*, QUICKI*
Grønbæk 2012		✓		✓	✓							12 meses	ALT*, IMC*, ultrasonido*
Jin 2012	✓		✓									2 días	RM, biopsia hepática, glucosa, insulina, lípidos séricos
Lee 2012			✓	✓	✓							3 meses	RM* y grasa abdominal total por DXA*

Tabla 3 (continuación)

Autor y año	Dieta			Actividad física			Antioxidantes			Orientación		Recomendaciones generales ⁵	Tiempo de intervención	Variables de desenlace
	Baja en fructosa	Disminuida en energía	Normocalórica	Aeróbica	Anaeróbica	Vitamina E	Vitamina C	Omega-3 (PUFA)	Sesiones grupales	Sesiones individuales				
DeVore 2013	✓		✓	✓							✓		12 meses	ALT [*] IMC [*]
Verduci 2013			✓	✓								✓	12 meses	ALT [*] , RM [*] ultrasonido [*]
Murer 2014			✓			✓	✓						4 meses	IMC, estrés oxidativo, ALT [*] , lípidos séricos, glucosa, insulina
Boyras 2015			✓	✓				✓					12 meses	ALT [*] , ALT [*] , HOMA-IR, ultrasonido [*]
Fonvig 2015												✓	12 meses	IMC [*] , lípidos séricos, insulina, HbA1c, RM [*]
Goldschmidt 2015										✓	✓		12 meses	Ultrasonido [*] , elastografía [*] , prueba del ácido hialurónico [*]
Janczyk 2015								✓				✓	24 semanas	ALT [*] , ultrasonido [*]
Koot 2015			✓	✓						✓	✓		24 meses	ALT [*] , RM [*]
Mager 2015	✓		✓	✓									6 meses	ALT [*] , IMC [*] , HOMA-IR [*]
Kwon 2016		✓		✓									12 meses	ALT [*] , AST

AGB: área grasa del brazo; ALT: alanina aminotransferasa; AST: aspartato aminotransferasa; CC: circunferencia de cintura; DXA: absorciometría dual de rayos X; HbA1c: hemoglobina glicosilada; HOMA-IR: modelo homeostático para evaluar la resistencia a la insulina; IMC: índice de masa corporal; QUICKI: índice de sensibilidad a la insulina; RM: resonancia magnética. * : en la última columna se identifica con un asterisco las variables de desenlace que los autores de los estudios reportaron con mejoría posterior a la intervención.

La disminución de la adiposidad evaluada por indicadores antropométricos o de imagen tuvo una clara relación con la eficacia de la intervención realizada, lo que se observó aún con cambios marginales en el IMC. Estos resultados ratifican la estrecha asociación entre el HGNA y la obesidad en niños y adolescentes e indican que la modificación de las variables de la ecuación de la energía que explica a la obesidad cuando la ingestión de energía excede al gasto energético, puede llevar a una resolución, aunque sea parcial o temporal, del HGNA.

La intervención nutricia fue el común denominador en la mayoría de los estudios de intervención. La tendencia dominante fue la aplicación de planes de alimentación normo-calóricos –lo que implica un aporte de energía normal para la edad y sexo de cada sujeto– sin restricciones y equilibrada (50% hidratos de carbono, 20% proteínas y 30% lípidos), aunado a recomendaciones para mejorar la calidad de los alimentos consumidos. Este criterio corresponde a la guías de Estados Unidos de América para diagnóstico y manejo de HGNA en las que se plantea que la pérdida de peso debe ser lenta y sostenida durante el tratamiento y el seguimiento debido a que grandes fluctuaciones en el peso puede incrementar el depósito de lípidos en el hígado además de comprometer el crecimiento lineal⁴⁴.

Se ha reportado que el alfa-tocoferol es el agente más comúnmente evaluado en el tratamiento del HGNA debido a que su actividad antioxidante es secundaria a su efecto sobre la estabilización de las membranas celulares mediante la protección de la peroxidación lipídica y la generación de radicales libres que originan lesión celular. Sin embargo, en la presente revisión, los ensayos clínicos que proporcionaron a sus pacientes este antioxidante reportaron ausencia de diferencias significativas entre los grupos de intervención y los controles. En algunos de estos estudios se combinó el alfa tocoferol con el ácido ascórbico obteniendo los mismos resultados. En dos ensayos se suplementaron con ácidos grasos omega-3 con resultados que fueron más alentadores que con el alfa-tocoferol ya que en ambos ensayos se demostró mejoría de las variables de desenlace consideradas como indicador del HGNA, independientemente de la dieta y actividad física^{23,29}. Se ha demostrado que los ácidos grasos omega-3 pueden ser eficaces para reducir tanto la lipogénesis como la inflamación en el hígado y constituyen una vía alterna de intervención frente a las variables relacionadas con la ecuación de la energía en el tratamiento del HGNA⁴⁵; sin embargo, se requieren ensayos clínicos controlados para ratificar su eficacia.

En algunos de los estudios revisados la intervención fue múltiple, lo que se engloba en el concepto *cambio en el estilo de vida*, el que se considera como un factor central en la prevención y tratamiento de la obesidad infantil. En el estudio de Grønbaek et al., los sujetos acudieron a un campamento de verano durante 10 semanas donde se les proporcionaba planes de alimentación sin suplementación, alimentos controlados, actividad física estructurada, consejería nutricional y psicológica²⁸. En el estudio de Boyraz et al., la intervención fue ambulatoria e incluyó un plan de alimentación normo-calórica, recomendaciones de actividad física estructurada y suplementación con ácidos grasos omega-3⁴¹. Este tipo de estudios con más de una variable de intervención y en los que se consiguió mejoría en las

variables de desenlace ejemplifican los modelos de intervención más eficaces y pueden corresponder a los ensayos clínicos empíricos, los que son más cercanos a la realidad clínica cotidiana⁴⁶.

Dentro de los estudios de intervención relacionados con el segundo componente de la ecuación de la energía, la actividad física, se identificaron tres ensayos con intervenciones estructuradas y monitoreadas, en dos de ellos combinando actividad física aeróbica y anaeróbica; en el resto de los estudios solo se proporcionaron recomendaciones generales. En los ensayos en los que se combinó la dieta y actividad física se observaron resultados alentadores con reducción del IMC y de alguno o de todos los indicadores de obesidad e HGNA. Es probable que en la intervención relacionada con la actividad física existen brechas susceptibles de ser llenadas con proyectos de intervención novedosos ya que estas recomendaciones y prácticas deberían de ser planteadas en base a la vida cotidiana de los pacientes y sin necesidad de acudir a algún lugar específico para realizarlas^{28,31}.

Un aspecto fundamental para conseguir eficacia de la intervención fue la consultoría nutricia y psicológica. En aquellas intervenciones que involucraban tanto a los sujetos como a sus padres se consiguieron resultados exitosos, independientemente del tiempo de intervención como en el estudio de Koot et al. quienes realizaron seguimiento a 6 y 24 meses con asesoría nutricia y conductual grupal que incluyó a padres e hijos con disminución tanto de la frecuencia de niños con esteatosis como de disminución de los valores de ALT²⁹.

En 2018 no existe un consenso para el tratamiento del HGNA en niños y adolescentes. De los resultados presentados en este trabajo, queda claro que 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 y el establecimiento de hábitos de alimentación y actividad física que constituyen factores centrales del estilo de vida saludable.

La fortaleza de esta revisión exploratoria fue la identificación de las variables de intervención que en los últimos 12 años han demostrado ser eficaces para modificar de manera parcial y probablemente temporal la historia natural del HGNA asociado a obesidad en niños y adolescentes. La debilidad de la revisión, inherente a la metodología de los trabajos seleccionados, fue la variabilidad en el tiempo de intervención, en las medidas de intervención y de las variables de desenlace.

En resumen, la presente revisión sistemática exploratoria relacionada con la eficacia de estudios de intervención en niños obesos con HGNA permitió identificar que los cambios en el estilo de vida familiar, una dieta saludable, la actividad física regular y la educación para la salud conforman los recursos vigentes en el tratamiento de los pacientes pediátricos con HGNA asociado a obesidad. Estas medidas

de intervención suelen proporcionar resultados parciales y probablemente temporales.

Financiación

Para la presente investigación se contó con el apoyo financiero de Becas Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CVU # 385932) para estudios de Doctorado.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Referencias

- Vos MB, Abrams SH, Barlow SE, et al. NASPGHAN clinical practice guideline for the diagnosis and treatment of nonalcoholic fatty liver disease in children: recommendations from the Expert Committee on NAFLD (ECON) and the North American Society of Pediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition (NASPGHAN). *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2017;64:319–34, <http://dx.doi.org/10.1097/MPG.0000000000001482>.
- Barshop NJ, Francis CS, Schwimmer JB, et al. Nonalcoholic fatty liver disease as a comorbidity of childhood obesity. *Ped Health.* 2009;3:271–81, <http://dx.doi.org/10.2217/phe.09.21>.
- Harrison SA, Di Bisceglie AM. Advances in the understanding and treatment of nonalcoholic fatty liver disease. *Drugs.* 2003;63:2379–94.
- Méndez-Sánchez N, Chávez-Tapia NC, Uribe M. Hígado graso no alcohólico. En: Méndez-Sánchez N, Uribe-Esquivel M, editores. *Gastroenterología.* 2.ª ed Ciudad de México: McGraw Hill-Interamericana Editores SA de CV; 2005.
- Alterio A, Alisi A, Liccardo D, et al. Non-alcoholic fatty liver and metabolic syndrome in children: a vicious circle. *Horm Res Paediatr.* 2014;82:283–9, <http://dx.doi.org/10.1159/200036519>.
- Edmison JM, Kalhan SC, McCullough AJ. Obesity, hepatic metabolism and disease. *Nestle Nutrition Workshop Pediatric Program.* 2009;63:163–72, <http://dx.doi.org/10.1159/00020998>.
- Choquet H, Meyre D. Genetics of obesity: what have we learned? *Curr Genomics.* 2011;12:169–79, <http://dx.doi.org/10.2174/951389202117956778>.
- Browning JD, Szczepaniak LS, Dobbins R, et al. Prevalence of hepatic steatosis in an urban population in the United States: impact of ethnicity. *Hepatology.* 2004;40:1387–95, <http://dx.doi.org/10.1002/hep.62046>.
- Center for Disease Control and Prevention (CDC), National Center for Health Statistics (NCHS). Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III) [consultado 28 Sep 2018]. Disponible en: <http://www.cdc.gov/nchs/nhanes/nh3data.htm>.
- Kim SR, Kim KI. An overview of NAFLD/NASH in Japan. *Yakugaku Zasshi.* 2016;136:565–72, <http://dx.doi.org/10.1248/yakushi.15-4-10026>.
- Flores-Calderón J, Gómez-Díaz RA, Rodríguez-Gómez G, et al. Frequency of increased aminotransferases levels and associated metabolic abnormalities in obese and overweight children of an elementary school in Mexico City. *Ann Hepatol.* 2005;4:279–83.
- Salcedo-Flores LM, Larrosa-Haro SA, Romero-Velarde E, et al. Asociación entre hígado graso identificado por ultrasonido o transferasas séricas y obesidad en escolares y adolescentes atendidos en la consulta externa de la UMAE Hospital de Pediatría CMNO. *Rev Gastroenterol Mex.* 2010;75 Supl 2:315.
- León-Plascencia M, Larrosa-Haro A, López-Marure E, et al. Factores sociodemográficos y dietéticos asociados a hígado graso no alcohólico en escolares y adolescentes obesos. *Rev Gastroenterol Mex.* 2017;82 supl 2:184.
- Carrillo-Espera R, Muciño-Bermejo J. Hígado graso y esteatohepatitis no alcohólica: Conceptos Actuales. *Revista de la Facultad de Medicina de la UNAM.* 2011;54:29–45.
- Pham M, Rajic A, Greig J, et al. A scoping review of scoping reviews: Advancing the approach and enhancing the consistency. *Research Synthesis Methods.* 2014;5:371–85, <http://dx.doi.org/10.1002/jrsm.1123>.
- Tricco AC, Lillie E, Zarin W, et al. A scoping review on the conduct and reporting of scoping reviews. *BMC Medical Research Methodology.* 2016;16:15, [10.1186/s12874-016-0116-4](http://dx.doi.org/10.1186/s12874-016-0116-4).
- The Joanna Briggs Institute. The Joanna Briggs Institute reviewers' manual 2015. *Methodology for JBI scoping review.* Adelaide: The Joanna Briggs Institute. 2015. pp. 6-14 y 23.
- Cole TJ, Bellizzi MC, Flegal KM, et al. Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: international survey. *BMJ.* 2000;320:3–1240.
- De Onis M, Garza C, Onyango A, et al. WHO Child Growth Standards. *Acta Paediatr.* 2006;95 Suppl 450:1–140.
- Kuczmarski RJ, Ogden CL, Grummer-Strawn LM, et al. *CDC growth charts: United States. Adv Data.* 2000;8:1–27.
- Nobili V, Manco M, Devito R, et al. Effect of vitamin E on aminotransferase levels and insulin resistance in children with non-alcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006;24:1553–61, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2036.2006.03161.x>.
- Tock L, Prado L, Caranti D, et al. Nonalcoholic fatty liver disease decreases in obese adolescents after multidisciplinary therapy. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2006;18:1241–5, <http://dx.doi.org/10.1097/01.meg.0000243872.86949.95>.
- Nobili V, Manco M, Devito R, et al. Lifestyle intervention and antioxidant therapy in children with nonalcoholic fatty liver disease: a randomized, controlled trial. *Hepatology.* 2008;48:28, [10.1002/hep.22336](http://dx.doi.org/10.1002/hep.22336).
- Wang CL, Liang L, Fu Jf, et al. Effect of lifestyle intervention on non-alcoholic fatty liver disease in Chinese obese children. *W J Gastroenterol.* 2008;14:1598–602, [10.3748/wjg.14.1598](http://dx.doi.org/10.3748/wjg.14.1598).
- Reinher T, Schmidt C, Toschke AM, et al. Lifestyle intervention in obese children with nonalcoholic fatty liver disease: 2-year follow-up study. *Arch Dis Child.* 2009;94:437–42, <http://dx.doi.org/10.1136/adc.2008.143594>.
- Pozzato C, Verduci E, Scaglioni S, et al. Liver fat change in obese children after a 1-year nutrition-behavior intervention. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2010;51:331–5, <http://dx.doi.org/10.1097/MPG.0b013e3181d70468>.
- Santomauro M, Paoli M, Fernández M, et al. Non-alcoholic fatty liver disease and its association with clinical and biochemical variables in obese children and adolescents: Effect of a one-year intervention on lifestyle. *Endocrinol Nutr.* 2012;59:346–56, <http://dx.doi.org/10.1016/j.endonu.2012.05.002>.
- Grønbaek H, Lange A, Niels H, et al. Effect of a 10-week weight loss camp on fatty liver disease and insulin sensitivity in obese Danish children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012;54:223–8, <http://dx.doi.org/10.1097/MPG.0b013e3181d70468>.
- Koot BGP, Baan-Slootweg OHVD, Tamminga-Smeulders CHLJ, et al. Lifestyle intervention for non-alcoholic fatty liver disease: Prospective cohort study of its efficacy and factors related to improvement. *Arch Dis Child.* 2011;97:669–74, <http://dx.doi.org/10.1136/adc.2010.199760>.
- Lavine JE, Schwimmer JB, Van-Natta ML, et al. Effect of vitamin E or metformin for treatment of nonalcoholic fatty liver disease in children and adolescents. *JAMA.* 2011;305:1659–68, [10.1001/jama.2011.520](http://dx.doi.org/10.1001/jama.2011.520).
- Lee S, Bacha F, Hannon T, et al. Effects of aerobic versus resistance exercise without caloric restriction on abdominal

- fat, intrahepatic lipid, and insulin sensitivity in obese adolescent boys: A randomized, controlled trial. *Diabetes*. 2012;61:2787–95, <http://dx.doi.org/10.2337/db12-0214>.
32. Jin R, Le N, Liu S, et al. Children with NAFLD are more sensitive to the adverse metabolic effects of fructose beverages than children without NAFLD. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97:1088–98, <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2012-1370>.
 33. DeVore S, Kohli R, Lake K, et al. A multidisciplinary clinical program is effective in stabilizing BMI and reducing transaminase levels in pediatric patients with NAFLD. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2013;57:119–23, <http://dx.doi.org/10.1097/MPG.0b013e318290d138>.
 34. Verduci E, Pozzato C, Banderali G, et al. Changes of liver fat content and transaminases in obese children after 12-mo nutritional intervention. *World J Hepatol*. 2013;5:505–12, <http://dx.doi.org/10.4254/wjh.v5.i9.505>.
 35. Murer SB, Aeberli I, Braegger C, et al. Antioxidant supplements reduced oxidative stress and stabilized liver function tests but did not reduce inflammation in a randomized controlled trial in obese children and adolescents. *J Nutr*. 2014;144:193–201, <http://dx.doi.org/10.3945/jn.113.185561>.
 36. Iñiguez IR, Yap J, Mager DR. Parental perceptions regarding lifestyle interventions for obese children and adolescents with nonalcoholic fatty liver disease. *J Paediatr Child Health*. 2014;19:24–9.
 37. Mager DR, Iñiguez IR, Gilmour S, et al. The effect of a low fructose and low glycemic index/load (FRAGILE) dietary intervention on indices of liver function, cardiometabolic risk factors, and body composition in children and adolescents with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). *J Parenter Enteral Nutr*. 2015;39:73–84, <http://dx.doi.org/10.1177/0148607113501201>.
 38. Koot BG, van der Baan-Slootwe OH, Vinke S, et al. Intensive lifestyle treatment for non-alcoholic fatty liver disease in children with severe obesity: Inpatient versus ambulatory treatment. *Int J Obes*. 2015;40:51–7, <http://dx.doi.org/10.1038/ijo.2015.175>.
 39. Goldschmidt I, di Nanni A, Streckenbach C, et al. Improvement of BMI after lifestyle intervention is associated with normalisation of elevated ELF score and liver stiffness in obese children. *Biomed, Res Int*. 2015:1–8, <https://doi.org/10.1155/2015/457473>.
 40. Janczyk W, Lebensztejn D, Wierzbicka-Rucinska A, et al. Omega-3 fatty acids therapy in children with nonalcoholic fatty liver disease: A randomized controlled trial. *J Pediatr*. 2015;166:1358–63, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpeds.2015.01.056>.
 41. Boyraz M, Pirgon O, Dundar B, et al. Long-term treatment with n-3 polyunsaturated fatty acids as a monotherapy in children with nonalcoholic fatty liver disease. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2015;7:121–7, <http://dx.doi.org/10.4274/jcrpe.1749>.
 42. Fonvig CE, Chabanova E, Ohrt JD, et al. Multidisciplinary care of obese children and adolescents for one year reduces ectopic fat content in liver and skeletal muscle. *BMC Pediatrics*. 2015;15:1–9, [10.1186/s12887-015-0513-6](https://doi.org/10.1186/s12887-015-0513-6).
 43. Kwon KA, Chun P, Park JH. Clinical significance of serum alanine aminotransferase and lifestyle intervention in children with nonalcoholic fatty liver disease. *Korean J Pediatr*. 2015;59:362–7, <http://dx.doi.org/10.3345/kjp.2016.59.9.362>.
 44. Chalasani N1, Younossi Z, Lavine JE, et al. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: Practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association. *Am J Gastroenterol*. 2012;107:811, <http://dx.doi.org/10.1038/ajg.2012.128>.
 45. Yan JH, Guan BJ, Gao HY, et al. Omega-3 polyunsaturated fatty acid supplementation and non-alcoholic fatty liver disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine*. 2018;97:e12271, <http://dx.doi.org/10.1097/MD.00000000000012271>.
 46. Mackillop WJ, Johnston PA. Ethical problems in clinical research: The need for empirical studies of the clinical trials process. *J Chronic Dis*. 1986;39:177–88.