

# Hígado graso

## Avances en el tratamiento



Paloma Jara

S. Hepatología y Trasplante

Hospital Infantil Universitario La Paz, Madrid

# Enfermedades con hígado graso

## Enfermedades generales

*Enfermedad aguda sistémica*  
*Malnutrición aguda*  
*Malnutrición calórico-proteica*  
*Nutrición parenteral total*  
*Enfermedad inflamatoria intestinal*  
*Enfermedad celíaca*  
*Diabetes con mal control*  
*Cushing*  
*Ovario poliquístico*

## Tóxicos

*Metotrexato*  
*Prednisolona*  
*L- asparaginasa*  
*Vitamina A*  
*Acido Valproico*  
*Antivirales VIH*  
*Alcohol*  
*Extasis*

## Enfermedades hepáticas

*Fibrosis quística*  
*Enfermedad de Wilson*  
*Deficiencia de alfa1antitripsina*  
*Galactosemia*  
*Intolerancia hereditaria a fructosa*  
*Enf por depósito de ésteres de colesterol*  
*Glucogenosis*  
*Defectos de oxidación de ácidos grasos*  
*Abetalipoproteinemia, hipo $\beta$  lipoproteinemia*  
*Weber-Christian*  
*Enf de Shwachman*  
*Hepatitis C (g3)*

**Obesidad**

# Enfermedad grasa del hígado

## Principalmente relacionada con obesidad

Patología hepática cada vez más prevalente (3-10% niños p.g)

Lesión puede ser progresiva

### Orientación

Prevención y detección precoz de la obesidad

Tratamiento del paciente obeso  
con enfermedad hepática

# Obesidad



El ppal factor sobre supervivencia es la repercusión **cardiovascular**

co-morbilidad:  
**psicológica**, ortopédica, respiratoria, HTA



# Intervención educativa

Intervención educativa



Útil en  
sobrepeso  
y niños <12 años

## Condicionantes familiares

Obesidad en familiares de primer grado  
Prácticas alimentarias familiares  
Nivel de actividad y vida sedentaria

## Hábitos de vida

Comidas diarias    Número<sup>(3)</sup>    adecuado  5    inadecuado   
Distribución<sup>(4)</sup> adecuada     inadecuada   
Variedad<sup>(5)</sup>    Sí     No   
Raciones adecuadas     excesivas   
Patrones o conductas anómalos    Sí  No

Actividad física    Vida sedentaria<sup>(6)</sup> > 2horas    Sí     No   
Tiempo ejercicio a la semana<sup>(7)</sup>

(6). **Actividad sedentaria:** tareas escolares en el domicilio, clases particulares, televisión, ordenador y videojuegos.

(7). **Actividad física regular:** caminar 30 minutos diarios o practicar una actividad deportiva 20 minutos 3 veces a la semana.

# Modificación de la dieta

Increasing Prevalence of Nonalcoholic Fatty Liver Disease Among United States Adolescents, 1988-1994 to 2007-2010

Welsh JA. *J Pediatr* 2013

Obesos 11.2% (1994) → 20% (2010)

48% sospecha de hígado graso

Fructosa/edulcorantes  
Grasas trans (enlace hidrogenado)

Elementos de la dieta asociados a NASH

NIÑOS :Mosca A. *J Hepatol* 2017

## Prevención / Tratamiento

Disminuir fructosa / edulcorantes  
Disminuir grasa saturada (comida preparada industrial)

Aumentar grasa insaturada (pescado azul)

## REDUCIR

Bebidas dulces  
zumos preparados  
Pastelitos/Galletas  
Salsas  
Patatas fritas  
Lácteos  
Carne roja  
Fiambres  
Comidas preparadas

# Modificación de la dieta

Comprobado que dieta adecuada protege de enf hepática

Obesos ( edad 14 años) —————> Edad 17 años

dieta “occidental”       NAFLD OR: 1.5

dieta “adecuada”       NAFLD OR: 0.6

*Oddy WH.  
Am J Gastroenterol 2013*



# Reducción IMC

con dieta y ejercicio

## es eficaz sobre la hepatopatía

| Adultos                 | Resolución de<br>Alt. hepática |
|-------------------------|--------------------------------|
| Reducción 1-5% del peso | 33%                            |
| 5-10%                   | 65%                            |
| >10%                    | 80%                            |

### Niños

Reducción de zIMC Resolución alt hepática

*Reinehr T .  
Arch Dis Child 2009*

0.25-0.5  
>0.5

48%  
89%

# Limitaciones de la terapia de cambio en estilo vida/dieta

Eficaz en niños 6-12 años y en sobrepeso

Resultado limitado en adolescentes y en obesos/grandes obesos

Programas multidisciplinarios para familia y paciente

educación+ ejercicio+control dieta y peso+ psicólogo

Logros de reducción de IMC en pocos  
Vuelven a similar IMC en seguimiento

Importancia de educación en **prevención**

Otros acercamientos (fármacos, cirugía)

*J Acad Nutr Diet. 2013* Position of the Academy of Nutrition and Dietetics: interventions for the prevention and treatment of pediatric overweight and obesity.

# > Pérdida de peso con fármacos

## Orlistat

### Inhibidor de lipasa pancreática

Eficacia limitada: ↓IMC un 5%: 26% (vs 15.7% controles)

Efectos adversos digestivos: 9-50%

Autorizado en adolescentes: 120 mg/día

*Chanoine JP.  
JAMA 2005*

## Exenatide

### Agonista de receptores de Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) en hipotálamo

Disminución del apetito

> Secreción de insulina

*Kelly AS  
JAMA Pediatr 2013*

Niños con Obesidad mórbida

Poco eficaz: ↓IMC 2.7% en 3 meses

5 µg subcutáneo (x2 veces al día) 1 mes

10 µg (x 2) 2 meses

Náuseas 62%

# Cirugía bariátrica

## A favor

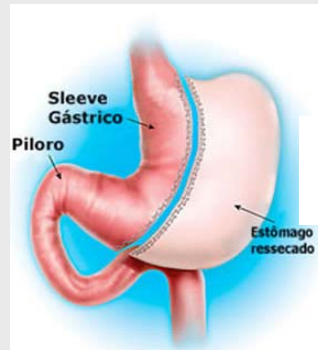
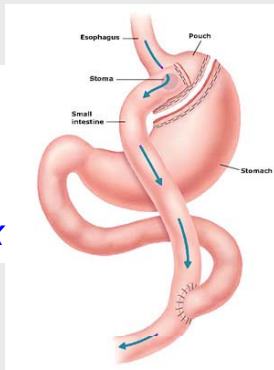
Único método que reduce peso de forma notable  
Mejora la esteatosis y NASH(75-90%)

### indicación

- Adolescentes mayores
- IMC >40 con morbilidad asociada**
- ó IMC>50 sin morbilidad asociada**
- Pubertad/crecimiento finalizados

ESPGHAN  
JPGN 2015

*Bypass  
Gástrico  
Con  
Y de Roux*



*Gastrectomía  
tipo sleeve*

Requiere adaptación psicológica

## En contra

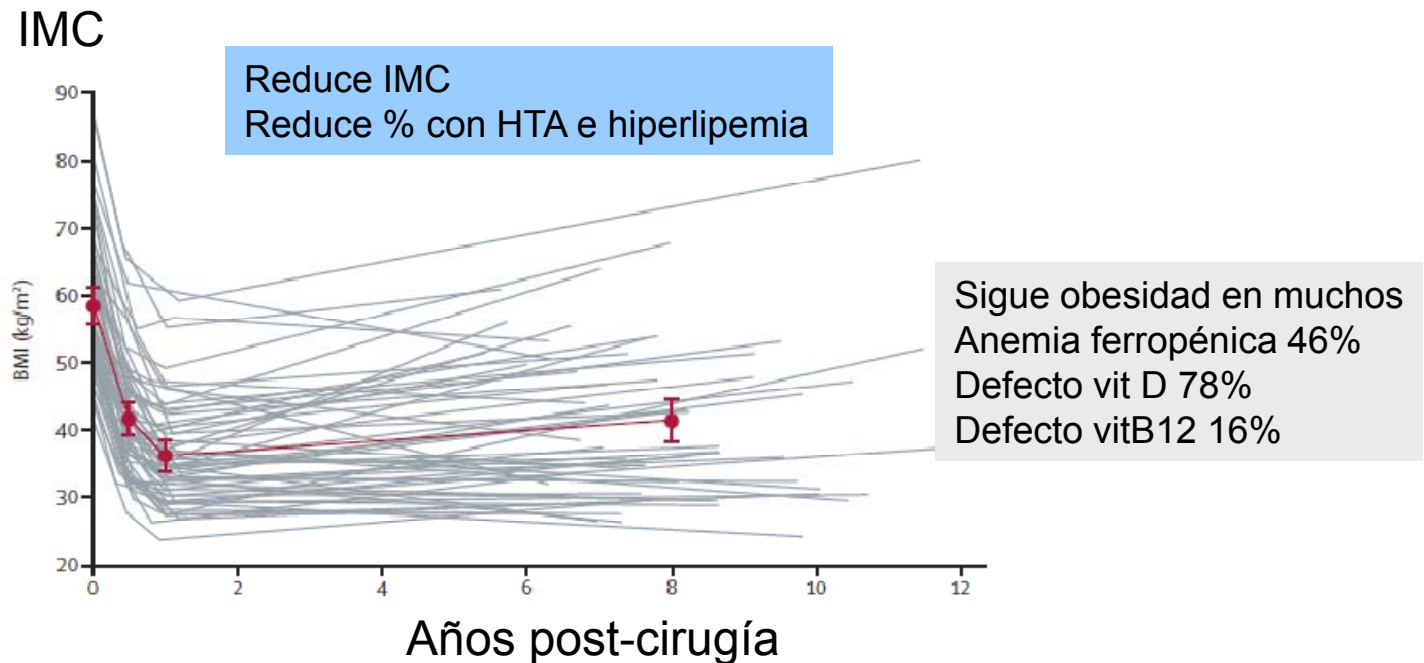
Mutilación infligida para  
modificar el comportamiento

Autorización de otras personas (padres)  
Consentimiento del menor, influido por  
búsqueda de un ideal social

Balance riesgo-beneficio a largo plazo?

# Cirugía bariátrica adolescentes

Multicéntrico EEUU  
N=74  
By pass con Y de Roux  
Edad 13-21 años  
1 de 74: falleció por Q  
  
N=58 seguimiento



Inge TH  
Lancet Diabetes Endocrinol 2017

- Hay que seguirlos
- Necesitan cumplimiento de los suplementos en la dieta
- Muy obesos antes: mejor pero siguen obesos

# Cirugía bariátrica adolescentes

## SUECIA

Olbers T.

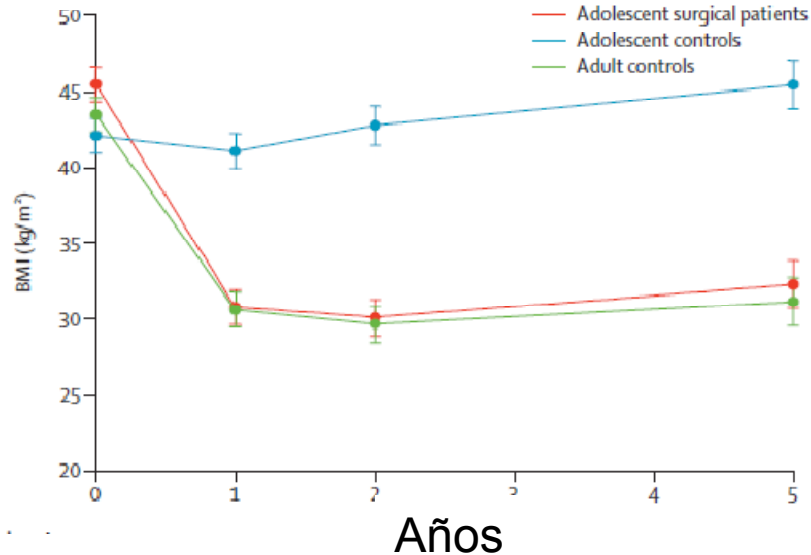
Lancet Diabetes Endocrinol 2017

81 adolescentes 13-18 años bypass gástrico-Y de Roux

80 adolescentes obesos controles

81 adultos operados con bypass gástrico- Y de Roux

## IMC



### Adolescentes Q (vs Adolescentes Controles)

- Mejor IMC, mejor calidad de vida
- Mejor: insulina, TA, lípidos, ALT
- Peor: anemia (32%), vit D (30%), B12(22%)

Un 25% de los controles acabaron siendo operados

Adolescentes comparados con adultos operados:  
Mas variabilidad de evolución de peso postQ en adolescentes

# Cirugía: efecto sobre NASH

*Manco M  
J Pediatr 2017*

Gastrectomía tipo sleeve

Adolescentes 13-17 años  
IMC >35

N=20

1 año después:

NASH revirtió en todos  
F2 revirtió en el 90% (18 de 20 pacientes)

Redujeron el 21% del Peso basal

# Tratamiento objetivos

Tratar la obesidad

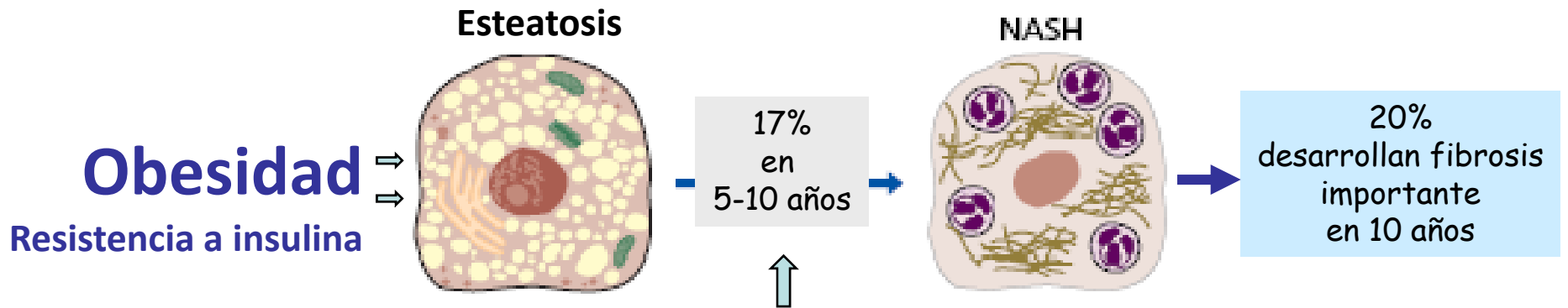
Prevención y tratamiento de la enfermedad hepática

30% tienen NASH

20%  
desarrollan fibrosis  
importante  
en 10 años



# Patogenia y evolución de NAFLD



Factores genéticos

Hierro hepático

Leptina

Déficit antioxidantes:

glutathion, vitE, vitC

>TNF alfa (< adiponectina)

Defecto mitocondrial 1º o 2º

**Intestino: sobrecrecimiento bacterias, alt. permeabilidad intestinal**

**Lipocitotoxicidad (>apoptosis)**

Metaanálisis estudios (adultos):

Progresión fibrosis

•Hígado graso: 1 estadio cada 14 años

•NASH: 1 estadio cada 7 años

Singh S.

*Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2015

# Tratamiento de la resistencia a insulina

## Metformina (+ dieta)



↓ glucosa  
(< gluconeogenesis, > captación en músculo)

*Nobili V*  
*Clin Therap 2008*  
*57 niños*  
*BH evolutiva en 30*

Igual que controles  
(mejoría dependió  
de reducción peso)

**Estudio TONIC**  
*Lavine JE .JAMA 2011*

Metformina no es eficaz  
para mejorar el hígado

# Antioxidantes

## Vitamina E

Niños con NASH

Estudio TONIC 2005-2010

Lavine JE .JAMA 2011

N=58 Vit E 800 UI  
96 sem

N=58 placebo

No hubo cambios de IMC  
entre inicio – fin en este estudio

ALT ns al final

| <u>Histología</u>    | <u>vitE</u> | <u>Placebo</u> | <u>p</u>     |
|----------------------|-------------|----------------|--------------|
| <b>Score NAS</b>     | <b>-1.8</b> | <b>-0.7</b>    | <b>0.02</b>  |
| <b>Resoluc. NASH</b> | <b>58%</b>  | <b>28%</b>     | <b>0.006</b> |

Conclusión: dar vitE si tienen NASH

Adultos: vitamina E 800 mg/dia en NASH  
Precaución con dosis altas de vit E

# Antioxidantes

## Cisteamina

metabolizada a **GLUTATION**

*Dohil R*  
*Aliment Pharmacol Ther 2011*

N= 11 niños  
Bitartrato de cisteamina 24 semanas  
**Redujo significativamente :**  
**ALT, AST**  
**fragmentos de CK18**

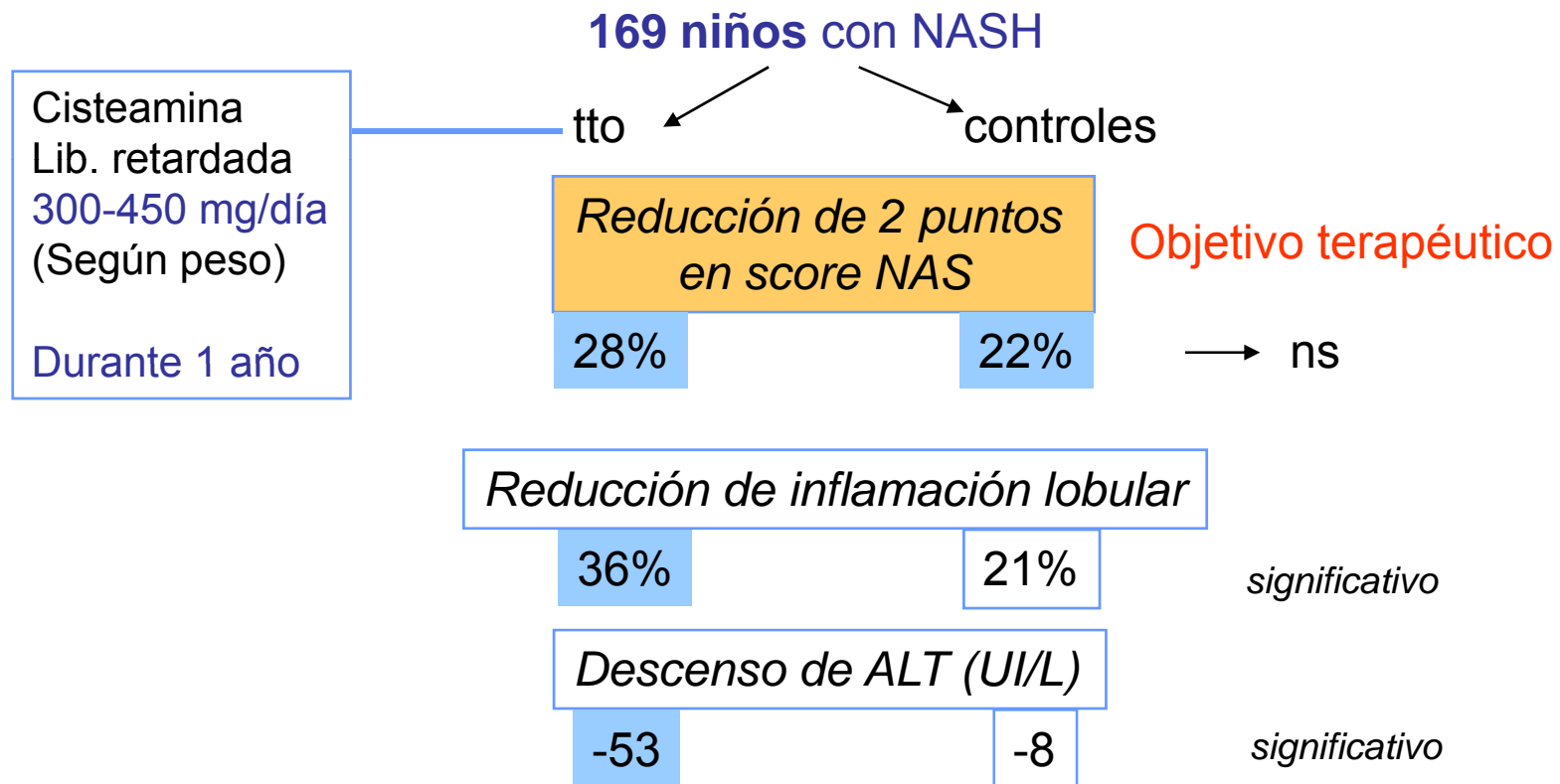
*Dohil R*  
*J Pediatr 2012*

**Aumenta la adiponectina en suero**  
Conllevaría: ↓resistencia a insulina sistémica y hepática  
y ↓inflamación

# Antioxidantes Cisteamina

NASH Clinical Research Network

Schwimmer JB  
Gastroenterology 2016



# Suplementos en dieta ac. Grasos poliinsaturados omega-3

Efectos favorables en prevención enf. CV, dislipemia, síndrome metabólico

Animales: antiinflamatorios, sensibilizadores a insulina

Adultos: < grasa hepática , no cambio en ALT

*Nobili V  
Arch Dis Child 2011*

*Nobili V  
PLOS One 2014*

## Ácido docosahexaenoico DHA 250 mg ó 500 mg/día vs placebo

- Mejor sensibilidad a insulina (ISI)
- Disminuye triglicéridos séricos
- Disminuye esteatosis (ECO y biopsia 18 mes)

Efecto de omega-3 en parte depende de factor genético  
Gen PNPLA3 alelo M: peor respuesta (niños y adultos)

# Vitamina D + docosahexaenoico

Della Corte C  
PLOS One 2016

800 U/dia

500 mg/dia

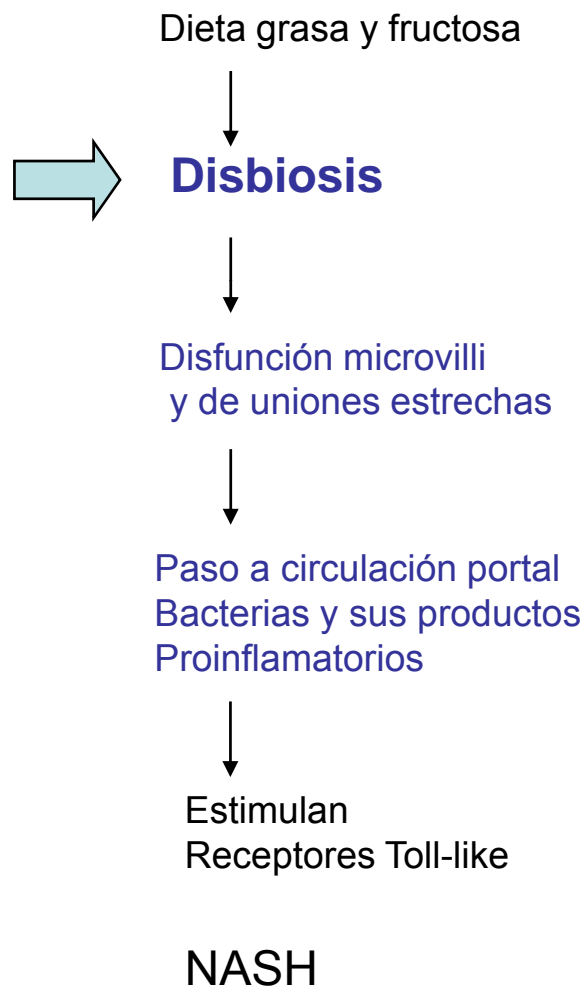
|                 | Interventon DHA + Vitamin D |                 |         |
|-----------------|-----------------------------|-----------------|---------|
|                 | Basal                       | Fin del estudio | p-value |
| Esteatosis      | 2.25±0.42                   | 1±0.1           | 0.002   |
| Balonización    | 1.6±0.47                    | 0.46±0.49       | <0.001  |
| Inflam. Lobular | 1.5±0.44                    | 0.88±0.33       | 0.04    |
| Inflam. Portal  | 1.6±0.45                    | 1±0.11          | 0.05    |
| Fibrosis        | 2±0.26                      | 1.5±0.5         | 0.06    |
| NAS             | 5.4±0.81                    | 1.92±0.92       | <0.001  |

Más eficaz vit D+ DHA que DHA solo

Los adolescentes obesos son sujetos de riesgo para def. de vit D

# Modificación microbiota

## Probióticos



*Del Chierico F.  
Hepatology 2017*

Microbiota NIÑOS  
con NAFLD: ↓ Oscillospira  
evol a NASH:  
↑ Ruminococcus, ↑ Dorea

- VSL#3 (8 cepas bacterias)
- Lactobacillus GG

< ALT  
Mejor uniones estrechas



# Futuro

## Agonistas de FXR

Obeticólico 25 mg/día 72 semanas: mejoró NASH y fibrosis  
mejor ALT y peso

E Adverso: prurito, >LDLcolesterol

LJN452 , en ensayo

## Hormonas enterohepáticas, Estimulan secreción insulina

Glucagon-like peptide-1 Liraglutide

## Agonistas de PPAR (*peroxisome proliferator-activated receptor*)

Elafibranor 120 mg: redujo fibrosis

## Antifibróticos: mejoran fibrosis en NASH

Cenicriviroc : inh. receptores de citokinas CCR2 y CCR5

Selonsertib: inh. ASK1 (apoptosis signal-regulating kinase 1)

# Conclusiones en 2017

## Guía de Práctica Clínica en Enf. Hepática grasa en niños NAPSGHAN JPGN 2017

### Cambios de estilo de vida

- Evitar bebidas azucaradas
- Dieta saludable, bien balanceada
- Ejercicio, intensidad moderada o alta
- Menos de 2 h de TV/pantallas al día

### Medicaciones

- Actualmente ninguna medicación se ha probado que beneficie a la mayoría de pacientes con hígado graso

### Otras intervenciones

- Cirugía bariátrica puede ser considerada en individuos seleccionados con hígado graso y comorbilidades

# Conclusiones en 2017

European Association for the Study of the Liver (EASL)  
European Association for the Study of Diabetes (EASD)  
European Association for the Study of Obesity (EASO)

## ADULTOS

Fármacos:

deben reservarse para pacientes con

NASH y fibrosis 2 o más

Enfermedad menos severa pero riesgo de progresión  
(diabetes, alta inflamación)

Podrían usarse PIOGLITAZONA y/o Vitamina E

FUTURO (en estudio) : Fármacos que reduzcan fibrosis

# Enf. Grasa del Hígado

## Orientación en niños

### Preventiva

- Lactancia materna
- Educación dieta
- Estilo de vida

Evitar fructosa y grasa trans  
Hacer ejercicio

Programas estructurados  
en la atención

**Reducción IMC**  
MEJORA EL HIGADO  
Y OTROS PROBLEMAS DEL NIÑO



Beneficio  
en hígado

Pacientes con NASH

Vit E  
Vit D+omega-3  
probióticos  
Combinación ?