

¿Cuál es el tratamiento de la enfermedad hepática por depósito de grasa no alcohólica? Lecciones de los ensayos clínicos en el tratamiento de la esteatohepatitis no alcohólica

MARTA MARAVER ZAMORA Y MANUEL ROMERO GÓMEZ

Unidad de Gestión Clínica de Enfermedades Digestivas y CIBERehd. Hospital Universitario de Valme. Sevilla. España.

Aithal GP, Thomas JA, Kaye PV, Lawson A, Ryder SD, Spendlove I, et al. Randomized, placebo-controlled trial of pioglitazone in nondiabetic subjects with nonalcoholic steatohepatitis. Gastroenterology. 2008;135:1176-84.

Resumen

La esteatohepatitis no alcohólica (EHNA) es una de las principales causas de enfermedad hepática crónica para la que, en el momento actual, no existe un tratamiento definido. Las propiedades antiinflamatorias, la capacidad de mejorar la resistencia a la insulina y el efecto antifibrótico de las tioxolidinedionas avalan su uso en la EHNA. Se analizó el efecto de pioglitazona frente a placebo en pacientes no diabéticos con EHNA.

Métodos: Se aleatorizó a 74 pacientes no diabéticos con EHNA diagnosticada por biopsia (45 varones; media de edad, 54 años)

a 12 meses de pioglitazona 30 mg/día o placebo junto a dieta estándar y ejercicio físico. Se realizó una segunda biopsia a 61 pacientes (31, pioglitazona; 30, placebo).

Resultados: En comparación con placebo la pioglitazona conllevó incremento en el peso (cambio medio de -0,55 frente a +2,77 kg; p = 0,04) y reducción en las cifras de glucosa (+0,4 frente a -0,1 mmol/l; p = 0,02), hemoglobina glucosilada (+0,16 frente a -0,18%; p = 0,006), péptido C (+42 frente a -78 pmol/l; p = 0,02), alaninaaminotransferasa (ALT) (-10,9 frente a -36,2 µg/l; p = 0,009), γ-GT (-9,4 frente a -41,2; p = 0,002) y ferritina (-11,3 frente a -90,5 µg/l; p = 0,01). Los parámetros histológicos, incluidos daño hepatocelular (p = 0,005), cuerpos de Mallory (p = 0,004) y fibrosis (p = 0,05), se redujeron significativamente en pacientes tratados con pioglitazona.

Conclusiones: el tratamiento con pioglitazona durante 12 meses en pacientes no diabéticos con EHNA indujo una mejoría significativa en los parámetros metabólicos e histológicos, sobre todo, inflamación y fibrosis. Se deben realizar estudios que incluyan un mayor número de pacientes para analizar el efecto de la pioglitazona a largo plazo.

Puntos clave

● La resistencia a la insulina es un evento metabólico fundamental en la enfermedad hepática no alcohólica por depósito de grasa.

● El tratamiento con agonistas PPAR γ consigue resultados controvertidos, en unos estudios consigue mejoría de la esteatosis y de la sensibilidad hepática a la insulina pero sin efecto sobre la fibrosis y, en otros, mejoría de la fibrosis sin cambios en la esteatosis o la resistencia a la insulina.

● El ácido ursodesoxicólico, a dosis muy altas, puede mejorar el perfil bioquímico e incluso la fibrosis valorada por métodos no invasivos.

Comentario

La enfermedad hepática por depósito de grasa no alcohólica (EHDGNA) está conformada por un amplio espectro de lesiones hepáticas que van desde la esteatosis hepática simple y esteatohepatitis hasta la cirrosis hepática e incluso el cáncer de hígado. La prevalencia de esta entidad va aumentando de manera similar al número de casos de obesidad y diabetes mellitus. La fisiopatología de la EHDGNA no es bien conocida, pero desde la hipótesis de los dos impactos (la resistencia a la insulina promueve el desarrollo de esteatosis y el estrés oxidativo la progresión de la fibrosis) ha evolucionado a una visión sin solución de continuidad basada en el papel de la resistencia a la insulina como causa de la aparición de esteatosis, inflamación y fibrosis¹. Por lo tanto, el tratamiento de la EHDGNA se fundamenta en

el control de la resistencia a la insulina. Entre los fármacos que mejoran la sensibilidad a la insulina están la metformina, una biguanida capaz de disminuir la resistencia hepática a la insulina, y los agonistas PPAR γ , pioglitazona y rosiglitazona. En el estudio de Aithal et al², que aleatorizó a 74 pacientes no diabéticos con EHNA, se demostró que el tratamiento con pioglitazona 30 mg/día, a pesar de producir aumento de peso, mejoró el perfil bioquímico hepático (AST, ALT y γ -GT), el metabolismo del hierro y los parámetros histológicos de inflamación, cuerpos de Mallory y fibrosis. No obstante, llama la atención que el tratamiento no mejoró la esteatosis ni la tasa de resistencia a la insulina valorada por el índice HOMA (Homeostasis Model of Assessment). Se han comunicado otros dos ensayos clínicos, a doble ciego, con fármacos agonistas PPAR γ frente a placebo. En el estudio de Belfort et al³, se utilizó una dosis de 30 mg/día de pioglitazona durante 6 meses y se demostró la capacidad de la pioglitazona para reducir la esteatosis y mejorar la sensibilidad hepática a la insulina, así como para modificar parámetros histológicos como la inflamación y los cuerpos de Mallory; en cambio, no indujo un efecto beneficioso en la fibrosis, si bien 6 meses de tratamiento son escasos para objetivar un efecto antifibrogénico marcado y significativo. Recientemente, Ratziu et al⁴ han comunicado el resultado del tratamiento durante 3 años con rosiglitazona en un grupo de 63 pacientes no diabéticos con EHNA. En el primer año de tratamiento se aleatorizó a los pacientes para recibir rosiglitazona 8 mg/día o placebo. En los pacientes que recibieron rosiglitazona mejoró significativamente la esteatosis y la sensibilidad a la insulina, pero no la inflamación o la fibrosis. Posteriormente, se invitó a los pacientes a continuar tratamiento con rosiglitazona 8 mg/día en un estudio abierto de un solo brazo. Al final del tercer año, se constató una mejora mantenida de la sensibilidad a la insulina y de las cifras de ALT, pero la esteatosis no se modificó más allá del primer año y no se pudo demostrar un efecto beneficioso en la fibrosis a largo plazo. En resumen, si el objetivo final del tratamiento es la mejoría de la fibrosis, el único estudio que consigue este objetivo, con una significación en el límite ($p < 0,05$), no consiguió demostrar un efecto beneficioso sobre la sensibilidad a la insulina. Por otro lado, la mejora mantenida de la sensibilidad a la insulina no se asoció a una mejoría constante de la esteatosis ni de la fibrosis.

Estos datos son contradictorios y difíciles de interpretar. Los métodos empleados para medir la sensibilidad a la insulina difieren entre los estudios. En el estudio de Aithal et al se utilizó la prueba del HOMA, que es un método práctico, simple y barato basado en una única determinación de glucosa e insulina en ayunas (HOMA = glucosa [mg/dl] \times insulina [μ U/l] / 22,5), mientras que en el estudio de Belfort et al se midió la sensibilidad hepática a la insulina (SHI = 100 / glucosa [mg/kg/min] \times insulina [μ U/ml]), con base en la medición de la producción endógena de glucosa durante una prueba de sobrecarga oral de glucosa. Las

diferencias metodológicas pueden explicar en parte la disparidad de resultados. El HOMA puede verse influido por el hecho de que la secreción de insulina por el páncreas se realiza a pulsos (se estiman tres cada 5 min) y, además, los métodos bioquímicos de determinación de insulinemia disponibles en el mercado difieren entre sí y no están estandarizados⁵. Los resultados del estudio de Aithal et al son aún más difíciles de interpretar ya que, en pacientes que recibieron pioglitazona, al tiempo que descendía de forma significativa la secreción de péptido C, las concentraciones de insulina tendían a aumentar. El péptido C se secreta de forma equimolar con la insulina, de forma que en ausencia de alteraciones en la eliminación, el efecto de la pioglitazona debería haber sido paralelo en ambos parámetros.

Así pues, para conocer si el control exhaustivo de la sensibilidad a la insulina es suficiente para curar la EHNA se requiere su demostración precisa en futuros estudios. Hasta el momento, se acepta que los antioxidantes, como vitamina E, betaína o S-adenosilmetionina, que son incapaces de alcanzar la matriz mitocondrial, no mejoran los parámetros bioquímicos o histológicos de la EHNA. El ácido ursodesoxicólico, a dosis muy altas (30 mg/kg/día), ha demostrado un efecto beneficioso en las cifras de ALT, γ -GT y en el metabolismo hidrocarbonado, e incluso ha conseguido una mejora de los parámetros no invasivos de medición de la fibrosis, como el fibrotest⁶. Por lo tanto, el tratamiento combinado con agonistas PPAR γ y ácido ursodesoxicólico a dosis altas debería ensayarse en pacientes con EHDGNA, mientras se descifran las incertidumbres que rodean la fisiopatología de esta enfermedad y se describen nuevas dianas terapéuticas que puedan cambiar su historia natural.

Bibliografía



www.ghcontinuada.com

Encontrará enlaces a los resúmenes de esta bibliografía

- Vuppalanchi R, Chalasani N. Nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis: Selected practical issues in their evaluation and management. *Hepatology*. 2009;49:306-17.
- Aithal GP, Thomas JA, Kaye PV, Lawson A, Ryder SD, Spendlove I, et al. Randomized, placebo-controlled trial of pioglitazone in nondiabetic subjects with nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology*. 2008;135:1176-84.
- Belfort R, Harrison SA, Brown K, Darland C, Finch J, Hardies J, et al. A placebo-controlled trial of pioglitazone in subjects with nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med*. 2006;355:2297-307.
- Ratziu V, Giralt P, Jacqueminet S, Charlotte F, Hartemann-Heurtier A, Serfaty L, et al; LIDO Study Group. Rosiglitazone for nonalcoholic steatohepatitis: one-year results of the randomized placebo-controlled Fatty Liver Improvement with Rosiglitazone Therapy (FLIRT) Trial. *Gastroenterology*. 2008;135:100-10.
- Miller WG, Thienpont LM, Van Uytfanghe K, Clark PM, Lindstedt P, Nilsson G, et al; Insulin Standardization Work Group. Toward standardization of insulin immunoassays. *Clin Chem*. 2009;55:1011-8.
- Ratziu V, Charlotte F, Bernhardt C, Serfaty L, Podevin P, Moussali J, et al. Long-term efficacy of rosiglitazone in NASH: Results of the extension phase of the FLIRT-2 Trial. *Hepatology*. 2008;48 Suppl 4: 1113A.