

Metformina en la esteatohepatitis no alcohólica

MIGUEL FERNÁNDEZ BERMEJO

Unidad de Aparato Digestivo. Hospital San Pedro de Alcántara. Cáceres. España.



Roger Ballabrera

Puntos clave

● La metformina, biguanida que disminuye la hiperinsulinemia y mejora la resistencia hepática a la insulina, disminuye las transaminasas en pacientes con EHNA.

● La metformina produce mejores efectos beneficiosos que la vitamina E o la dieta en la esteatosis no alcohólica.

● Los resultados de los grandes ensayos clínicos que se están realizando con agentes sensibilizadores de la insulina (PIVENS y TONIC) podrían proporcionar evidencias más firmes para el uso de estos agentes y confirmar sus posibles efectos beneficiosos en la histología hepática.

Bugianesi E, Gentilcore E, Manini R, Natale S, Vanni E, Villanova N, et al. A randomized controlled trial of metformin versus vitamin E or prescriptive diet in non-alcoholic fatty liver disease. *Am J Gastroenterol.* 2005;100:1082-90.

Resumen

Objetivo. La metformina se ha utilizado en el tratamiento del hígado graso no alcohólico (NAFLD), pero no se ha demostrado su superioridad sobre el tratamiento nutricional y los antioxidantes. El objetivo ha sido comparar la utilidad de la metformina con la dieta hipocalórica o vitamina E.

Método. En un estudio abierto, aleatorizado, se trató a pacientes no diabéticos con NAFLD con metformina (2 g/día; n = 55) durante 12 meses. Los casos control fueron tratados con vitamina E (800 U/día; n = 28) o con dieta hipocalórica para reducir peso (n = 27). Las medidas del resultado fueron los valores de transaminasas, resistencia a la insulina (HOMA, *homeostasis model assessment*), parámetros del síndrome metabólico y la histología.

Resultados. Los valores de transaminasas mejoraron en todos los grupos, en asociación con la pérdida del peso. En el grupo tratado con metformina, no obstante, este efecto fue significativamente mayor ($p < 0,0001$). En este grupo, las transaminasas se normalizaron en el 56% de casos (*odds ratio* (OR) frente a controles = 3,11; intervalo de la confianza (IC) del 95%, 1,56-6,20; $p = 0,0013$). En el análisis multivariante, el tratamiento con metformina se asoció a un mayor índice de normalización de las transaminasas, después de la corrección por la edad, sexo, valores basales de transaminasas sin cambios e índice de masa corporal (OR = 5,98; IC del 95%, 2,05-17,45). Las diferencias se mantenían cuando los 2 grupos control (tratados con dieta o vitamina E) se analizaban por separado. Los criterios positivos para el síndrome metabólico se reducían solamente en los pacientes tratados con metformina ($p = 0,001$). La biopsia de control en 17 pacientes tratados con metformina (14 no respondedores) demostró una disminución significativa de la grasa del hígado ($p = 0,0004$), necroinflamación y fibrosis ($p = 0,012$ para ambos). No se observaron efectos secundarios durante el tratamiento con metformina.

Conclusiones. El tratamiento con metformina es mejor que una dieta hipocalórica o vitamina E en el tratamiento de pacientes con NAFLD que reciben asesoramiento dietético. Los escasos datos histológicos existentes apoyan una asociación entre la mejoría de las transaminasas y del daño histológico. Sin embargo, estos hallazgos deben confirmarse en estudios más amplios.

Comentario

A falta de grandes ensayos clínicos sobre tratamiento de la esteatohepatitis no alcohólica (EHNA) que permitan formular recomendaciones terapéuticas, las estrategias de tratamiento se dirigen a tratar los procesos comórbidos del síndrome metabólico (obesidad, diabetes mellitus tipo 2, hiperlipidemia e hipertensión). La resistencia a la insulina es un hallazgo casi universal de los individuos con EHNA. La evidencia de que la resistencia a la insulina y la hiperinsulinemia asociada puede desempeñar un papel en la patogenia de la EHNA¹, han inducido a efectuar estudios piloto con metformina y otros agentes sensibilizadores a insulina en pacientes no diabéticos con EHNA.

La metformina, compuesto de la clase farmacológica de las biguanidas que disminuye la hiperinsulinemia y mejora la resistencia hepática a la insulina, es usada como antidiabético oral. La metformina parece mejorar la resistencia a la insulina al reducir el contenido graso del hígado y el músculo mediante la activación de la enzima proteínasa dependiente de adenosinmonofosfato, lo que da lugar a una mayor oxidación mitocondrial de ácidos grasos libres (AGL) y una menor síntesis de AGL y lipoproteínas de muy baja densidad. En el ratón ob/ob, un modelo animal de hígado graso, la metformina revierte la hepatomegalia y la esteatosis, y mejora la bioquímica hepática². Sin embargo, en los estudios en humanos ha tenido resultados distintos. Un estudio piloto de 15 pacientes con EHNA tratados con metformina (20 mg/kg) durante 1 año mostró una mejoría inicial a los 3 meses de las transaminasas y de la sensibilidad a la insulina, aunque posteriormente los valores regresaron a los de pretratamiento³. El impacto de la metformina en la histología fue menor, con sólo un 30% de pacientes con mejoría de la esteatosis y un 20% de la inflamación, lo que, probablemente, se correlacione con la escasa respuesta bioquímica al final del tratamiento. En un estudio controlado⁴, con 36 pacientes con control dietético frente a metformina durante 6 meses, se mostró una mejoría de la bioquímica. En los pacientes tratados con metformina en quienes se realizó una biopsia de control hubo un descenso de la actividad necroinflamatoria (el 46 frente al 10%), pero sin significación estadística. No hubo mejoría significativa en la fibrosis. El pequeño número de pacientes, la naturaleza del estudio y la inexistencia de grupo placebo eran los mayores inconvenientes.

Como los autores reconocen en el trabajo de Bugianesi et al⁵, no se trata de un estudio aleatorizado convencional, y se parece más a un estudio observacional. Se trata de pacientes de 2 centros italianos a quienes, después de un consejo nutricional para reducir el consumo de grasas saturadas y azúcar de la dieta, se aleatoriza para ser tratados con metformina (dosis máxima de 2.000 mg/día). Los distintos grupos control (dieta hipocalórica o vitamina E) se consideran, a priori, equivalentes y agrupados como no-metformina tratamiento. Al igual que en el estudio de Nair et al³, existe una disminución de alanina-aminotransferasa más pronunciada en los 3 primeros meses, con una normalización de las transaminasas en el 56% de los pacientes tratados con metformina ($p = 0,0006$).

Adicionalmente, la escasa proporción de pacientes a los que se realiza la biopsia postratamiento (sólo 17 pacientes trata-

dos con metformina) es una limitación del estudio. Sin embargo, a pesar de que la mayoría de los pacientes rebiopsiados no habían normalizado las transaminasas, se evidenció una mejoría significativa de la esteatosis ($p = 0,004$), de la inflamación ($p = 0,012$) y de la fibrosis ($p = 0,012$) al final del tratamiento. La falta de correlación entre la disminución-normalización de las transaminasas y la mejoría de la inflamación y la fibrosis avalan la necesidad de estudios más amplios que incluyan los hallazgos histológicos como parámetro evaluador de la efectividad del tratamiento de la EHNA. Las pruebas no invasivas disponibles en la actualidad no son lo suficientemente sensibles como para proporcionarnos

estos datos, por lo que es imprescindible la obtención de pruebas histológicas antes y después del tratamiento. Probablemente, son necesarios períodos más largos de tratamiento. La fibrosis basal es baja y algunos pacientes no presentan fibrosis, esto limita el impacto de los estudios, ya que los pacientes probablemente más beneficiados son los que tienen un estadio más avanzado de fibrosis. Cabe esperar que los resultados de los grandes ensayos clínicos que se están realizando con agentes sensibilizadores de la insulina, como el TONIC (vitamina E frente a metformina) y PIVENS (pioglitazona frente a vitamina E), proporcionen datos más firmes para el uso de estos agentes farmacológicos.

Bibliografía



1. Pagano G, Pacinin G, Musso G, et al. Nonalcoholic steatohepatitis, insulin resistance, metabolic syndrome: further evidence for an etiologic association. *Hepatology*. 2002;35:367-72.
2. Lin HZ, Yang SQ, Chuckaree C, Kuhajda F, Ronnet G, Diehl AM. Metformin reverses fatty liver disease in obese, leptin deficient mice. *Nat Med*. 2000;6:998-1003.
3. Nair S, Diehl AM, Wiseman M, Farr GH, Perrillo RP. Metformin in the treatment of non-alcoholic steatohepatitis: a pilot open label trial. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004;20:23-4.
4. Uygun A, Kadayifci A, Isik AT, Ozgurtas T, Devecis S, Tuzun A, et al. Metformin in the treatment of patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004;19:537-44.
5. Bugianesi E, Gentilcore E, Manini R, Natale S, Vanni E, Villanova N, et al. A randomized controlled trial of metformin versus vitamin E or prescriptive diet in non-alcoholic fatty liver disease. *Am J Gastroenterol*. 2005;100:1082-90.