

Pioglitazona, vitamina E o placebo en el tratamiento de la esteatohepatitis no alcohólica

MIGUEL FERNÁNDEZ BERMEJO

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

Sanyal AJ, Chalasani N, Kowdley KV, McCullough A, Diehl AM, Bass NM, et al. Pioglitazone, vitamin E or placebo for nonalcoholic steatohepatitis. N Engl J Med. 2010;362:1675-85.

Resumen

Método: Estudio clínico aleatorizado de 247 adultos con esteatohepatitis no alcohólica (EHNA) no diabéticos tratados durante 96 semanas con pioglitazona (30 mg/día, 80 pacientes), vitamina E (800 UI/día, 84 pacientes) o placebo (83 pacientes). El objetivo primario fue la mejoría en las características histológicas de la esteatohepatitis no alcohólica, valorado mediante indicadores estandarizados para esteatosis, inflamación lobulillar, balonización hepatocelular y fibrosis. Se consideraron como significativas las diferencias con valores de $p < 0,025$.

Resultados: El tratamiento con vitamina E, comparado con placebo, se asoció a mejoría significativa en la esteatohepatitis no alcohólica (el 43 frente al 19%; $p = 0,001$). Sin embargo, no hubo mejoría significativa con el tratamiento con pioglitazona com-

parado con placebo (el 34 y el 19% respectivamente; $p = 0,04$). Las concentraciones de alaninaminotransferasa (ALT) y aspartatoaminotransferasa (AST) se redujeron tanto con vitamina E como con pioglitazona respecto a placebo ($p < 0,001$ para ambas). Respecto a los hallazgos histológicos, ambos tratamientos se asociaron a reducciones en la esteatosis hepática ($p = 0,005$ para vitamina E y $p < 0,001$ para pioglitazona) e inflamación lobulillar ($p = 0,02$ para vitamina E y $p = 0,004$ para pioglitazona), pero no mejoraron la fibrosis ($p = 0,24$ para vitamina E y $p = 0,12$ para pioglitazona). Los sujetos que recibieron pioglitazona ganaron más peso que quienes recibieron vitamina E o placebo.

Conclusiones: La vitamina E fue superior a placebo en el tratamiento de la esteatohepatitis no alcohólica en adultos sin diabetes. Sin embargo, no se demostró diferencia significativa de la pioglitazona sobre el placebo reflejado en la mejoría del NAFLD Activity Score. Sin embargo, se observaron beneficios significativos en algunos de los objetivos secundarios del estudio.

Comentario

La enfermedad hepática grasa no alcohólica (EHGNA) engloba un espectro de enfermedades que abarca desde la acumulación de grasa en el hígado sin inflamación o esteatosis simple, esteatosis con inflamación y distintos grados de fibrosis o esteatohepatitis, hasta formas avanzadas de la enfermedad como la cirrosis. La EHNA es la expresión histológica más severa de la EHGNA, y se caracteriza por la presencia de grados variables de esteatosis, inflamación lobulillar, balonización hepatocelular y fibrosis, pudiendo progresar a cirrosis en más del 15% de los pacientes. La resistencia a la insulina (RI) es una alteración metabólica muy frecuente en los individuos con EHNA. La RI y el estrés oxidativo han sido implicados como factores patogénicos del daño hepático, motivo por el que se han planteado como dianas para el tratamiento de la enfermedad. La RI produce un aumento del *pool* circulante de ácidos grasos libres, debido a una lipólisis persistente en el tejido adiposo, que facilita su captación por el hígado, lo que contribuye a la acumulación hepatocelular de metabolitos tóxicos de los ácidos grasos libres que inducen la acti-

Puntos clave

- La resistencia a la insulina y el estrés oxidativo han sido implicados como factores patogénicos del daño hepático, motivo por el que se han planteado como dianas para el tratamiento de la enfermedad.
- La vitamina E mejora la histología en la esteatohepatitis no alcohólica, aunque no mejora la fibrosis.
- Los únicos tratamientos establecidos para la EHNA son la modificación de los hábitos de vida y la pérdida del peso; la vitamina E y la pioglitazona son prometedoras opciones terapéuticas.

vacación de múltiples procesos inflamatorios¹. Todo ello genera un incremento del contenido hepático de mediadores inflamatorios, como el factor de necrosis tumoral alfa y el factor de crecimiento tumoral beta (TGFβ), que activan las células estrelladas hepáticas, que son la principal causa del proceso fibrogénico.

No hay actualmente tratamientos establecidos para la EHNA, con excepción de la modificación de los hábitos de vida y la pérdida del peso, que son a menudo difíciles de alcanzar y más aún de mantener. Los dos grupos principales de fármacos que se han evaluado para el tratamiento de la EHNA son las tiazolidinedionas y la metformina. Las tiazolidinedionas se unen y activan los receptores nucleares específicos de los peroxisomas (PPARγ). Esta unión modula la expresión de determinados genes encargados de la codificación de proteínas implicadas en el metabolismo de la glucosa y los lípidos produciendo un aumento de la sensibilidad a la insulina en los hepatocitos, el tejido adiposo y el músculo esquelético. En concreto, la pioglitazona reduce la producción de glucosa hepática y aumenta la utilización de glucosa periférica en casos de RI. Varios estudios han explorado la capacidad de los sensibilizadores de la insulina para mejorar las características bioquímicas e histológicas de la fibrosis y de la inflamación en la EHNA^{2,3}. En el estudio de Aithal et al², que aleatorizaron a 74 pacientes no diabéticos con EHNA, se demostró que el tratamiento con pioglitazona (30 mg/día), a pesar de producir aumento de peso, mejoraba el perfil bioquímico hepático y los parámetros histológicos de inflamación y fibrosis. Un reciente metaanálisis³ concluye que el tratamiento de la EHNA con glitazonas conlleva un mejoría histológica y bioquímica significativa, especialmente en pacientes no diabéticos. Por otro lado, la vitamina E inhibe la peroxidación lipídica de las membranas celulares así como la expresión del TGFβ y la activación de las células estrelladas, y también reduce parcialmente la formación de citocinas inflamatorias y del anión superóxido. Los suplementos orales diarios de vitamina E han mejorado la bioquímica hepática en niños obesos con EHNA (Levine et al; J Pediatr. 2000). En otro estudio realizado en pacientes adultos con EHNA, el tratamiento con vitaminas E y C durante 6 meses produjo una mejoría significativa de la fibrosis hepática, aunque sin cambios en la inflamación (Harrison et al; Am J Gastroenterol. 2003).

En el estudio clínico referido al inicio, Sanyal et al⁴ demuestran que la vitamina E mejora la histología hepática en el 43% de los pacientes con EHNA, con mejoría en la balonización hepatocelular, estabilización de la fibrosis y disminución de la actividad inflamatoria. Por el contrario, la pioglitazona no consiguió disminuir la puntuación basal del índice de actividad histológica utilizado en el estudio (NAFLD Activity Score [NAS]), es de-

cir, una disminución de al menos 2 puntos de la balonización hepatocelular y sin empeoramiento de la fibrosis ($p = 0,04$). Sin embargo, cuando cada componente histológico del NAS fue valorado individualmente, la pioglitazona disminuyó significativamente la esteatosis, la balonización y la inflamación lobulillar con respecto al grupo placebo ($p < 0,001$; $p = 0,01$ y $p < 0,001$ respectivamente). Ambos fármacos mejoraron los niveles de AST, ALT, gammaglutamiltranspeptidasa y fosfatasa alcalina. Aunque con significación estadística, los resultados de mejoría histológica (el 34% con pioglitazona y el 43% con vitamina E) y de resolución de la esteatohepatitis (el 47 frente al 36%) deben considerarse con prudencia. Además, no hubo disminución significativa de la fibrosis ni de la inflamación lobulillar con ninguno de los dos fármacos.

Este estudio no fue diseñado para comparar vitamina E y pioglitazona entre sí, de forma que no pueden obtenerse conclusiones sobre su eficacia relativa. El aumento de peso en los sujetos que recibieron pioglitazona es un aspecto de particular trascendencia si se tiene en cuenta que la mayoría de los enfermos con EHNA tiene obesidad. La utilización de vitamina E se ha relacionado con un aumento potencial de riesgo cardiaco y muerte por otras causas⁵.

Aunque los resultados de este estudio indican eficacia de la vitamina E y nos sugieren nuevas posibilidades en el tratamiento de la EHNA, no son lo bastante firmes para recomendar la vitamina E como tratamiento de elección en pacientes con EHNA. En cualquier caso, los prometedores resultados obtenidos en el estudio de Sanyal et al⁴ deberán ser confirmados en posteriores ensayos clínicos con un mayor número de pacientes con EHNA.

Bibliografía



1. Oh MK, Winn J, Poordad F. Review article: Diagnosis and treatment of nonalcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2008;28:503-22.
2. Aithal GP, Thomas JA, Kaye PV, Lawson D, Ryder SD, Spendlove I, et al. Randomized, placebo-controlled trial of pioglitazone in nondiabetic subjects with nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology.* 2008;135:1176-84.
3. Rakoski MO, Singal AG, Rogers AM, Conjeevaram H. Meta-analysis: insulin sensitizers for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2010;32:1211-21.
4. Sanyal AJ, Chalasani N, Kowdley KV, McCullough A, Diehl AM, Bass NM, et al. Pioglitazone, vitamin E or placebo for nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med.* 2010;362:1675-85.
5. Miller ER III, Pastor-Barriuso R, Dalal D, Riemersma RA, Appel LJ, Guallar E. Meta-analysis: high-dosage vitamin E supplementation may increase all-cause mortality. *Ann Intern Med.* 2005;142:37-46.