



Endocrinología y Nutrición

www.elsevier.es/endo



REVISIÓN

Tratamiento del hígado graso no alcohólico en la diabetes mellitus tipo 2: ¿por qué tratar el hígado graso no alcohólico?

Carolina María Perdomo Zelaya y Francisco Javier Escalada San Martín*

Departamento de Endocrinología y Nutrición, Clínica Universidad de Navarra, Pamplona, España

PALABRAS CLAVE

Hígado graso no alcohólico;
Diabetes mellitus;
Tratamiento

Resumen El hígado graso no alcohólico (HGNA) es una entidad muy frecuente en el paciente con diabetes mellitus tipo 2 (DM2). La coexistencia de ambas patologías se asocia con mayor y más temprana mortalidad por complicaciones hepáticas y, sobre todo, por enfermedad cardiovascular. En el tratamiento del HGNA y la DM2, además de intentar un estricto control glucolipídico, se debe intervenir sobre los factores de riesgo para la progresión a estadios más avanzados y agresivos. Aún no existe un fármaco aprobado por agencias internacionales para el tratamiento del HGNA, pero hay estudios que han demostrado la utilidad de algunos de ellos, como la pioglitazona, la vitamina E y, recientemente, la liraglutida, entre otros. Esta revisión se centra en las medidas higiénico-dietéticas y los agentes farmacológicos disponibles hasta la fecha, en los cuales se ha puesto de manifiesto un potencial efecto positivo sobre la historia natural de la enfermedad.

© 2017 SEEN y SED. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Non-alcoholic fatty liver;
Diabetes mellitus;
Treatment

Treatment of non-alcoholic fatty liver disease in type 2 diabetes mellitus: Why treat non-alcoholic fatty liver disease?

Abstract Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is a frequent comorbidity of type 2 diabetes mellitus. This coexistence is associated with higher and earlier mortality due to hepatic complications, especially cardiovascular disease. The treatment of both diseases should not only aim for strict glucose and lipid control but also to diminish the risk factors for its progression to more advanced and aggressive stages. No drug has yet been approved by international agencies for the treatment of NAFLD. Agents with proven usefulness in NAFLD include pioglitazone, vitamin E and, recently, liraglutide, among other drugs. This review focuses on the lifestyle interventions and currently available pharmacological agents that have shown a potentially positive effect on the natural history of NAFLD.

© 2017 SEEN and SED. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: fjavier.escalada@gmail.com (F.J. Escalada San Martín).

¿Por qué tratar el hígado graso no alcohólico?

Hasta el 66% de los pacientes mayores de 50 años con diabetes mellitus tipo 2 (DM2) u obesidad presenta esteatohepatitis no alcohólica (EHNA)¹, 1 de cada 6 incluso con fibrosis avanzada². La asociación de DM2 e hígado graso no alcohólico (HGNA) es un factor de riesgo para la progresión y desarrollo de alteraciones hepáticas más agresivas (cirrosis o carcinoma hepatocelular). Hasta una tercera parte de los pacientes con síndrome metabólico muere de enfermedad hepática. Además, esta comorbilidad empeora el control glucémico y agrava el riesgo de dislipemia aterogénica, lo que aumenta las complicaciones micro- y/o macrovasculares de la DM2. De hecho, el HGNA se considera un factor de riesgo cardiovascular^{1,3,4}. Por todo ello, es necesario efectuar un abordaje terapéutico proactivo, oportuno y eficaz. A continuación, se analiza el papel de las distintas medidas terapéuticas disponibles, entre las cuales destacan la modificación del estilo de vida y el uso de antidiabéticos, hipolipemiantes, antioxidantes y un conjunto de fármacos nuevos con resultados prometedores.

Medidas higiénico-dietéticas

Los cambios en el estilo de vida (tabla 1), específicamente una dieta hipocalórica y el ejercicio físico regular, son el principal tratamiento para la mayoría de los pacientes con ambas patologías. Con ello no solo se ha puesto de manifiesto una mejoría en el HGNA, sino también un mejor control glucémico, lipídico y tensional⁴. Existe una relación directamente proporcional entre la pérdida de peso y la mejoría en la histología hepática y el control glucémico^{1,2}. El objetivo será lograr una reducción ponderal de, al menos, el 8%, ya que, aunque una pérdida menor puede reducir la esteatosis hepática, no asegura la regresión de la fibrosis^{4,7}. La Asociación Americana de Diabetes (ADA)⁴ y diversas guías europeas, entre ellas la de la European Association for the Study of the Liver, la European Association for the Study of Diabetes y la European Association for the Study of Obesity Clinical Practice Guidelines⁵ y las National Institute for Health and Care Excellence (NICE) Guidelines⁶ hacen hincapié en la impor-

tancia de modificar el estilo de vida, puesto que es la principal medida terapéutica ante la ausencia de agentes farmacológicos aprobados.

Aunque no se ha establecido aún la dieta ideal, se recomienda reducir entre 500-1.000 calorías del consumo calórico diario. La composición de macronutrientes en la dieta de los pacientes con diabetes debe establecerse de forma individualizada, aunque se recomienda un consumo bajo o moderado de grasa y un consumo moderado de hidratos de carbono⁵. Se ha logrado determinar que la dieta mediterránea o una dieta baja en hidratos de carbono (con menos del 50% del consumo calórico diario) presenta mayor reducción de grasa hepática en comparación con otras dietas^{1,8}. Parece que una dieta restringida en hidratos de carbono es segura y efectiva a corto plazo en el paciente con DM2. Sin embargo, no se garantiza su seguridad a largo plazo, por lo que no sería aconsejable recomendar su indicación. Se aconseja evitar también el consumo de comidas procesadas⁵ y fructosa⁸. Además, puesto que el alcohol puede actuar sinérgicamente y empeorar la enfermedad hepática, debe aconsejarse una reducción en su ingesta, con un consumo menor a 20 g en las mujeres y 30 g en los varones. No existe evidencia de que el consumo de cafeína deba restringirse^{5,6}. La intervención y el asesoramiento nutricional tienen hasta el 44% mejor resultado que simplemente indicar pautas y recomendaciones generales¹.

Entre las intervenciones en el estilo de vida, es necesario también aconsejar abandonar el hábito tabáquico. El fumar se asocia con fibrosis hepática avanzada mediada por el aumento de la resistencia insulínica. Independientemente de su efecto hepático, debe desaconsejarse su uso con el fin de reducir el elevado riesgo cardiovascular característico de esta población⁴.

El ejercicio físico mejora la salud cardiovascular y reduce la resistencia a la insulina, independientemente del peso perdido^{1,6}. La intensidad y duración del ejercicio requerido para mejorar el HGNA aún está por definirse, pero hay estudios que determinan que 150-250 min/semana de ejercicio aeróbico moderado divididos en 3-5 sesiones/semana logran una reducción significativa de la grasa hepática⁸. El ejercicio de resistencia debe estar presente (2 sesiones por semana)⁵.

Tabla 1 Recomendaciones higiénico-dietéticas en el tratamiento del hígado graso no alcohólico en pacientes con diabetes mellitus tipo 2

Intervención	Recomendación
Consumo calórico diario	Restricción calórica de 500-1.000 calorías/día
Composición de macronutrientes en la dieta	Composición individualizada según la dieta mediterránea, hacer hincapié en un bajo o moderado consumo de grasas y un moderado consumo de hidratos de carbono
Pérdida de peso	Lograr una reducción ponderal mayor o igual al 8%
Fructosa	Evitar el consumo de alimentos con alto contenido de fructosa
Comidas procesadas	Evitar el consumo de comidas enlatadas o procesadas
Alcohol	Mujer: consumir \leq 20 g/día Hombre: consumir \leq 30 g/día
Ejercicio físico	Realizar 150-250 min/semana de ejercicio aeróbico moderado divididos en 3-5 sesiones/semana. Ejercicio de resistencia (2 sesiones/semana)
Tabaco	Abandonar el hábito tabáquico

Farmacoterapia

La ADA, además de implementar medidas higiénico-dietéticas en los pacientes con ambas patologías, hace hincapié en optimizar el control glucémico, tratar las dislipemias y tratar de reducir otros factores de riesgo cardiovascular (abandono del hábito tabáquico y control de la presión arterial; fig. 1). Asimismo, debido a la dificultad en la implementación de las medidas en el estilo de vida, es frecuente que sea necesario iniciar terapias farmacológicas en el HGNA y, sobre todo, cuando también padecen DM2. Sin embargo, ningún fármaco ha sido aprobado hasta el momento por las agencias internacionales para el tratamiento del HGNA, aunque hay numerosos fármacos actualmente en estudio con resultados prometedores (tabla 2), algunos incluso con probada eficacia histológica en comparación con placebo (tabla 3)⁴.

En una revisión sistemática de 11 guías internacionales para el tratamiento del HGNA, se recomienda el inicio de farmacoterapia cuando el paciente presente EHNA o factores de riesgo para una rápida progresión del HGNA, como la existencia de DM2, valores de alanina-aminotransferasa (ALT) persistentemente elevados o NAS (Non Alcoholic Fatty Liver Disease Activity Score) mayor de 2^{4,8}. Los fármacos de primera línea en las diversas guías son la vitamina E y la pioglitazona. Dado que los resultados más coherentes se han observado con pioglitazona y por ser el único fármaco con el cual se logra una reducción en la fibrosis, se lo considera el fármaco de elección para el tratamiento del HGNA y DM2⁴. Las guías NICE recomiendan también el uso de vitami-

na E para adultos y niños con DM2 o sin ella, y pueden combinarse ambos fármacos en adultos si se considera necesario⁶. También se hace hincapié en el uso de estatinas para reducir el riesgo cardiovascular.

La duración óptima del tratamiento aún debe establecerse, pero se considera oportuno omitir o cambiar el tratamiento si tras 6 meses de medicación los valores de ALT persisten elevados^{5,6} o si aumentan los marcadores asociados con la fibrosis hepática, como el índice ELF (*enhanced liver fibrosis*)⁶.

Fármacos hipoglucemiantes

La pioglitazona, perteneciente a la familia de las tiazolidinedonas (TZD), es un fármaco que desde hace más de 10 años ha demostrado un efecto beneficioso en el HGNA. Actúa sobre el receptor gamma activado por el factor proliferador de peroxisomas (PPAR-γ) ejerciendo efectos sobre el metabolismo glucolipídico. El ensayo PIVENS (Pioglitazone vs. Vitamin E vs. Placebo for the Treatment of Non-Diabetic Patients With Nonalcoholic Steatohepatitis) fue el primer ECA (ensayo clínico de distribución aleatoria) que demostró un beneficio histológico convincente. En pacientes no diabéticos con una dosis diaria de 30 mg/día, se redujeron la esteatosis y la inflamación sin lograrse demostrar reducción en la fibrosis⁹. Recientemente, se han puesto de manifiesto la eficacia y la seguridad de la pioglitazona (45 mg/día) en 101 pacientes con DM2 e HGNA en un estudio de 36 meses de duración. El tratamiento mejoró la esteatosis y la infla-

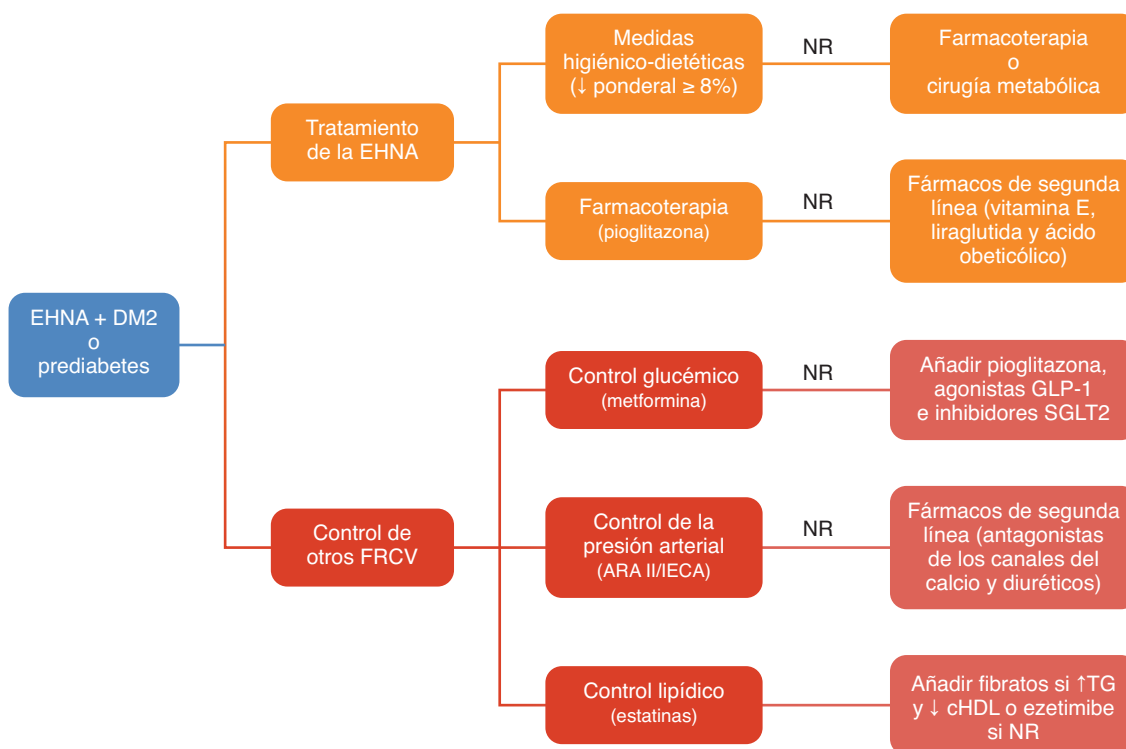


Figura 1 Algoritmo terapéutico propuesto por la Asociación Americana de Diabetes para el tratamiento del hígado graso no alcohólico en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 o prediabetes. ARA-II: antagonista del receptor de la angiotensina II; cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; DM2: diabetes mellitus tipo 2; EHNA: esteatohepatitis no alcohólica; FRCV: factor de riesgo cardiovascular; GLP-1: péptido similar al glucagón tipo 1; IECA: inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina; NR: no responde; SGLT2: cotransportador de sodio-glucosa tipo 2; TG: triglicéridos. Modificada de Bril y Cusi⁴.

Tabla 2 Farmacoterapia en el hígado graso no alcohólico en pacientes con diabetes mellitus tipo 2

Grupo terapéutico	Mecanismo de acción	Fármacos destacados
Hipoglucemiantes	Agonistas PPAR- γ (tiazolidinedionas)	Pioglitazona
	Análogos del péptido similar al glucagón tipo 1	Liraglutida
Hipolipemiantes	Inhibidor HMG-CoA-reductasa (estatinas)	Atorvastatina, rosuvastatina y simvastatina
	Agonista PPAR- α	Pemafibrato (K-877)
	Agonista dual PPAR- α y δ	Elafibranor
	Agonista dual PPAR- α y γ (glitazares)	Saroglitazar
	Inhibidor de la esteroil-CoA-desaturasa	Aramchol
Otros fármacos	Antioxidantes	Vitamina E
	Ácido biliar secundario	Ácido ursodesoxicólico
	Inhibidor no selectivo de la fosfodiesterasa	Pentoxifilina
	Antagonista del receptor de angiotensina II	Losartán e irbesartán
Fármacos novedosos	Agonista sintético del receptor nuclear farnesoide X	Ácido obeticólico
	Anticuerpo monoclonal contra <i>lysyl-oxidase-like 2</i>	Simtuzumab
	Inhibidor dual CCR2 y CCR5	Ceniciviroc

CCR2: receptor de quimiocina C-C tipo 2; CCR5: receptor de quimiocina C-C tipo 5; HMG-CoA: 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A; PPAR: receptor activado por el factor proliferador de peroxisomas.

mación, el 58% logró una reducción en el NAS de, al menos, 2 puntos y, además, la fibrosis no progresó. El beneficio histológico fue más evidente en pacientes con EHNA. No se observaron efectos adversos significativos y el aumento de peso medio observado fue de 3,1 kg¹⁰. Un metaanálisis reciente ha evaluado el uso de las TZD en el tratamiento del HGNA. Se concluye que, efectivamente, la pioglitazona es capaz de alterar la evolución natural de la enfermedad, pues reduce y revierte la fibrosis en pacientes con EHNA con DM2 o sin ella. Los estudios analizados sugieren indicar pioglitazona sobre todo en pacientes con fibrosis avanzada y durante un intervalo de tiempo no superior a 18 meses para evitar así reacciones adversas asociadas con su uso prolongado. No se notificaron efectos adversos mayores durante la duración de los ECA analizados. La ganancia ponderal y edema en miembros inferiores fueron los efectos secundarios observados¹¹. Por tanto, el metaanálisis realizado sugiere la aprobación de su uso en la EHNA. Desde luego, es necesaria la realización de algunos ECA de mayor longitud para confirmar su seguridad a largo plazo en pacientes con DM2, pero

en pacientes con DM2 debe considerarse su prescripción de forma precoz tras el inicio de la terapia con metformina⁴. Actualmente, se lleva a cabo un ECA de 3 brazos que compara su efecto sobre la histología hepática en pacientes con DM2 y HGNA mediante la combinación de tratamiento con vitamina E/pioglitazona frente a vitamina E/placebo frente a placebo/placebo⁴.

A pesar de que las guías recomiendan su uso, existe poca aceptación y cierta precaución a indicarla por sus aparentes efectos secundarios: aumento de peso, disminución de la densidad mineral ósea, descompensación de la insuficiencia cardíaca en pacientes con disfunción diastólica no conocida o pacientes con insuficiencia cardíaca ya establecida y su controvertida relación con el cáncer de vejiga⁴. Se han realizado diversos ECA para establecer su seguridad cardiovascular e incluso se ha encontrado una reducción significativa del resultado combinado de muerte, infarto de miocardio o ictus⁴.

Los análogos del péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1) son otra opción atractiva para el tratamiento de ambas patologías. Entre sus múltiples efectos, promueven la secreción

Tabla 3 Efectos histológicos de los principales fármacos para el tratamiento del hígado graso no alcohólico en pacientes con diabetes mellitus tipo 2

Fármaco/ efecto histológico	Resolución de la EHNA	Reducción según el NAS	Reducción de la esteatosis	Reducción de la inflamación	Reducción de la balonización	Reducción de la fibrosis
Pioglitazona (45 mg)	X	X	X	X	X	X
Pioglitazona (30 mg)	X	X	X	X	X	
Vitamina E	X	X	X	X	X	
Liraglutida	X					
Ácido obeticólico		X	X	X	X	
Elafibranor (120 mg)		X			X	

EHNA: esteatohepatitis no alcohólica; NAS: Non Alcoholic Fatty Liver Disease Activity Score.

de insulina y disminuyen los valores de glucagón posprandial de manera dependiente de la glucosa, reducen la producción hepática de glucosa y provocan saciedad y pérdida de peso². En el ensayo LEAN (Liraglutide Safety and Efficacy in Patients with Non-alcoholic Steatohepatitis) se establece el beneficio histológico en 52 pacientes tratados con liraglutida durante 48 semanas. La resolución de la EHNA se puso de manifiesto hasta en el 39% de los pacientes en comparación con el 9% obtenido con placebo y la progresión de la fibrosis fue menor en comparación con el placebo¹². Se necesitan estudios de mayor magnitud para comprobar la reducción de esteatosis, inflamación y balonización con el uso de liraglutida⁴. Con otros análogos del GLP-1 se ha obtenido evidencia indirecta, como la reducción de las transaminasas séricas.

Los inhibidores de la DPP-4 (dipeptidil peptidasa 4) bloquean la enzima que degrada el GLP-1. Su potencial efecto en la histología hepática es desconocido. Ensayos pequeños establecen una reducción plasmática de ALT con sitagliptina y una reducción en el contenido de triglicéridos hepáticos con vildagliptina². Con alogliptina, un estudio realizado en 39 pacientes con DM2 tratados con 25 mg durante 12 meses demostró enlentecer la progresión del HGNA¹³.

Los inhibidores del SGLT2 (cotransportador de sodio-glucosa tipo 2) ejercen su acción en el túbulo proximal renal para evitar la reabsorción de glucosa y provocar glucosuria. Aún no hay estudios que evalúen su efecto sobre la histología hepática. No obstante, el tratamiento con canagliflozina o dapagliflozina también se asocia con disminución de las transaminasas séricas en los pacientes con DM2².

Se ha analizado el efecto de la metformina en el HGNA puesto que su principal acción es la mejora de la sensibilidad a la insulina y es históricamente el fármaco de primera línea en el manejo de la DM2. Estudios no controlados sugieren beneficio histológico probablemente relacionado con la pérdida de peso concomitante. Sin embargo, ECA recientes en adultos y en niños no ponen de manifiesto un efecto positivo en el HGNA y las guías europeas consideran que existe escasa evidencia para recomendar su uso en el HGNA⁵.

Existen pocos estudios sobre sulfonilureas y HGNA, pero los pocos estudios publicados han comunicado que se asocian con enfermedad hepática avanzada y mayor riesgo de carcinoma hepatocelular¹⁴. De igual forma, dosis muy elevadas de insulina se relacionan con mayor riesgo de EHNA y carcinoma hepatocelular¹⁴.

Hipolipemiantes

Estatinas

Las estatinas, inhibidores de la enzima HMG-CoA-reductasa, son los fármacos de primera línea para la prevención primaria y secundaria de la enfermedad cardiovascular. Debido al elevado riesgo cardiovascular en los pacientes con ambas patologías (EHNA y DM2), su uso es imperativo⁴.

Recientemente, se ha realizado un estudio en el que se ha puesto de manifiesto que hasta el 50% de los pacientes con indicación de estatinas no las recibe y es particularmente elevada su omisión en pacientes con HGNA². Se han valorado la seguridad y la eficacia de la terapia con estatinas a dosis bajas y moderadas en el HGNA, por lo que su uso debe ser alentado en el tratamiento de la dislipemia en pacientes con HGNA⁴. Las guías europeas aconsejan considerar suspender

las estatinas si las transaminasas séricas se duplican tras 3 meses de iniciar el tratamiento⁶.

Varios estudios sobre el efecto de las estatinas en el HGNA han puesto de manifiesto una disminución en las transaminasas séricas y una mejoría en el estudio de diagnóstico por la imagen, pero no una mejoría histológica^{2,4}. En un estudio retrospectivo reciente en 107 pacientes con HGNA con tratamiento con estatinas tomados de una cohorte europea de 1.201 individuos con biopsia hepática por sospecha de EHNA, se encontró de forma estadísticamente considerable protección frente a esteatosis, inflamación y fibrosis. Sin embargo, no se observó esta protección en individuos con la variante I148M del gen *PNPLA3*¹⁵.

Debido a los efectos beneficiosos de las estatinas y especialmente por su probada protección cardiovascular, se recomienda su prescripción o mantenimiento si presenta indicaciones para su uso^{2,8}. La utilidad de las estatinas para el tratamiento específico del HGNA continúa siendo un tema de debate y se requieren algunos ECA de tamaño y duración adecuados en pacientes con HGNA y DM2.

Ezetimibe

El ezetimibe, inhibidor intestinal de la absorción de colesterol, se utiliza generalmente junto con las estatinas para mejorar su efecto y lograr valores de colesterol en el rango objetivo. En un pequeño estudio en pacientes con HGNA sin DM2, no se observó efecto sobre las transaminasas séricas, el contenido hepático de grasa o su histología^{2,7}. Las guías no recomiendan su uso como tratamiento de la EHNA⁸.

Fibratos

Los fibratos actúan sobre PPAR- α . En pacientes con DM2 y dislipemia aterogénica logran reducir los episodios cardiovasculares al combinarse con estatinas. Por ello, es necesario valorar su indicación en pacientes con ambas patologías. Sin embargo, a pesar de sus muchos efectos sobre el metabolismo lipídico, los estudios no han demostrado mejorar la histología hepática ni disminuir las transaminasas séricas o mejorar la sensibilidad a la insulina en los tejidos periféricos^{2,4}.

Un nuevo agonista PPAR- α , pema fibrato (K-877), se encuentra en estudios de fase 2 y parece que tiene mayor potencia para reducir triglicéridos. En 423 pacientes con hipertrigliceridemia logró reducir considerablemente las enzimas hepáticas al combinarse con estatinas², una conclusión prometedora que merece la pena investigar.

Agonistas duales PPAR

Elafibranor, un agonista dual PPAR- α y δ , mejora el metabolismo de los lípidos y, a diferencia de los fibratos, aumenta la sensibilidad a la insulina e inhibe la salida de la glucosa hepática². En los ECA de fase 2 en pacientes con dislipemia combinada, obesidad y/o prediabetes, elafibranor mejoró la dislipemia aterogénica. En un ECA reciente se establece su utilidad en el HGNA, aunque a dosis elevadas y sobre todo en pacientes con enfermedad hepática avanzada⁷. Los ECA de fase 3 determinarán su utilidad en pacientes con EHNA avanzada.

Los glitazares, agonistas duales PPAR- α y γ , son fármacos con un potencial prometedor en el HGNA. La mayoría de estos fármacos (muraglitazar, tesaglitazar y ragaglitazar) no

superan la fase 3 por su asociación a efectos adversos cardiovasculares². Saroglitazar está actualmente aprobado en India para el tratamiento de la dislipemia en pacientes con diabetes. Algunos estudios han demostrado una disminución significativa en ALT tras 24 semanas con 4 mg/día de saroglitazar y actualmente se está llevando a cabo un ECA para valorar el efecto histológico del fármaco en el HGNA¹⁶.

Otros hipolipemiantes

Los ácidos grasos poliinsaturados (AGP), según su estructura, pueden promover o inhibir la inflamación. Los AGP n-3, como el omega-3, son capaces de reducir la inflamación y en animales reducen la esteatosis hepática. Inicialmente, su indicación fue apoyada por pequeños estudios no controlados. No obstante, 2 ECA recientes y de mayor magnitud se oponen a la creencia de que los AGP podrían reducir la esteatosis hepática⁷. De igual forma, ni la niacina ni el colesvelam mejoran el HGNA².

La inhibición de la proproteína convertasa-subtilisina/ke-xina tipo 9 (PCSK9) por anticuerpos monoclonales tiene resultados favorables en la disminución del riesgo cardiovascular. La PCSK9 actúa como regulador del receptor de LDL (lipoproteínas de baja densidad) a nivel hepático, pero aún no se han realizado estudios en seres humanos para determinar su efecto en el HGNA⁷.

El conjugado de ácidos grasos y ácidos biliares, aramchol, tiene el potencial de ser un fármaco que modifica el curso del HGNA. Ejerce su efecto inhibiendo la esteroil-CoA-desaturasa, enzima con mayor actividad en pacientes obesos, lo que incrementa la betaoxidación y disminuye la síntesis de grasa hepática. En un ECA en fase 2 ha demostrado reducir aproximadamente el 10% del contenido de triglicéridos a nivel hepático, evaluado mediante espectroscopia por resonancia magnética, tras 3 meses de su uso en pacientes con HGNA sin DM2. Se está llevando a cabo un ECA para determinar su eficacia y dosificación^{2,7}.

Otros fármacos

Antioxidantes

Aún no se conoce con exactitud el mecanismo mediante el cual algunos antioxidantes (vitamina E, vitamina C, selenio, betaína, silimarina, resveratrol y aminoácidos de cadena ramificada) reducen potencialmente el estrés oxidativo en los pacientes con HGNA y EHNA. Con la excepción de la vitamina E, no existen ECA de adecuada magnitud que cotejen su eficacia^{2,7}.

Vitamina E

Como se mencionó previamente, las guías recomiendan el uso de la vitamina E como tratamiento de primera línea, sobre todo cuando las intervenciones en el estilo de vida no sean suficientes.

No se han realizado ECA sobre el efecto de la vitamina E en pacientes con DM2 y HGNA. Sin embargo, se han realizado estudios tanto en la población pediátrica como en la adulta, cuyos resultados histológicos hepáticos son favorables. En el ensayo PIVENS se indicó vitamina E a 84 individuos durante 96 semanas a una dosis diaria de 800 UI a pacientes con EHNA probada por biopsia y se puso de manifiesto un beneficio con-

siderable en la histología hepática y una reducción de las enzimas hepáticas, con un perfil de seguridad similar al placebo. No obstante, al suspenderla, ascendieron las transaminasas séricas, lo que sugiere la necesidad de mantenerla durante intervalos largos o indefinidos de tiempo⁹. El uso prolongado de este fármaco se asocia con un aumento del riesgo de producirse un accidente cerebrovascular hemorrágico y cáncer de próstata en pacientes mayores de 50 años. Se prefiere, por tanto, su uso durante cortos períodos dado su perfil de seguridad incierto⁵⁻⁷. En la población pediátrica, los resultados fueron similares. No obstante, en el ensayo TONIC (Treatment of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Children) no mejoró la esteatosis ni la inflamación^{2,5}. Algunos datos del ensayo PIVENS sugieren que puede ser segura su utilización en pacientes con DM2⁹, pero, puesto que su seguridad y eficacia a largo plazo no han sido probadas en pacientes con DM2, es oportuno valorar con precaución el inicio de este antioxidante.

Ácido ursodesoxicólico

El ácido ursodesoxicólico es un ácido biliar hidrofílico con propiedades citoprotectoras y antiapoptóticas. Las guías clínicas no recomiendan su indicación tras realizar un ECA controlado con placebo, en el cual no se puso de manifiesto beneficio histológico tras 2 años de tratamiento^{3,7}.

Pentoxifilina

La pentoxifilina es un derivado de las metilxantinas que inhibe de forma no selectiva la fosfodiesterasa y disminuye la producción de TNF-1, y disminuye potencialmente la inflamación y la fibrosis en la EHNA^{2,4}. Existe controversia sobre su efecto en el HGNA porque los estudios realizados son pequeños y con resultados heterogéneos. Un metaanálisis concluyó que no existe una fuerte evidencia de que este fármaco sea mejor que el placebo⁷. Además, sus frecuentes efectos adversos gastrointestinales reducen la observancia del tratamiento. No se han realizado estudios en pacientes con diabetes, por lo que se aconseja precaución en su indicación en vista de su limitada seguridad y dudosa eficacia.

Fármacos nuevos. Cirugía metabólica

Es evidente la necesidad de encontrar un fármaco para el tratamiento del HGNA. Ante el riesgo que comporta tener HGNA y DM2, se están llevando a cabo estudios en pacientes con ambas patologías para encontrar una terapia idónea y segura.

El ácido obeticólico es un potente activador del receptor nuclear farnesoide X, receptor que regula la homeostasis de la glucosa, el colesterol y los ácidos biliares⁷. A pesar de una evidente reducción de la esteatosis y la inflamación hepática en animales, en un ECA que estudió su eficacia frente a placebo, el NAS disminuyó más de 2 puntos sin empeorar la fibrosis aunque no se observó una resolución significativa de la EHNA⁷. Lamentablemente, entre los efectos adversos observados se encontró un aumento del colesterol unido a LDL, disminución del colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad y aumento de la resistencia insulínica, además de prurito en casi una tercera parte de los pacientes. Un gran estudio multicéntrico está ahora en marcha para evaluar su seguridad y eficacia a largo plazo^{5,7}.

Actualmente se están llevando a cabo ECA de fármacos con propiedades antifibróticas, como el simtuzumab, anticuerpo monoclonal contra la *lysyl-oxidase-like 2*, enzima sobreexpresada en el proceso de fibrosis hepática^{7,16}. También, se busca determinar la seguridad y eficacia de los inhibidores de la galectina 3. Las galectinas son una familia de proteínas con la capacidad de unirse a la β -galactosidasa, potente mediador de la fibrogénesis hepática. El cenicriviroc es un potente inhibidor dual del receptor de quimiocina C-C tipo 2 y tipo 5 (CCR2 y CCR5) con propiedades antifibróticas reveladas tras realizar estudios en pacientes VIH-positivos. Se están llevando a cabo distintos ECA para establecer su mecanismo de acción y eficacia; entre ellos, un ensayo clínico en pacientes con DM2 y síndrome metabólico^{4,16}.

Otra diana terapéutica es la vía apoptótica de las caspasas. Emricasan inhibe la pancaspasa y se están realizando estudios para establecer su eficacia en la cirrosis por HGNA, al igual que con el compuesto BMS986036, que modula el factor de crecimiento de fibroblastos 21¹⁶.

La alteración en la integridad de la barrera intestinal desempeña un rol en la patogenia del HGNA. La transferencia de microbiota intestinal de donantes ha demostrado aumentar la sensibilidad a la insulina en el síndrome metabólico. Además, algunos estudios han intentado alterar la composición de la microbiota mediante el uso de probióticos y simbióticos. Se necesita confirmar su eficacia y determinar la presentación y dosificación adecuadas¹⁶.

Muchas otras terapias se encuentran en fase iniciales como potenciales tratamientos para el HGNA, entre ellas la terapia con micro-ARN, oligonucleótidos, hormona liberadora de GH, macrólidos y flebotomías^{5,16}.

En caso de no lograrse el objetivo ponderal tras modificar el estilo de vida y/o iniciar fármacos para reducir el peso, se recomienda valorar si existe indicación para cirugía metabólica/bariátrica^{4,8}. Se ha demostrado la mejoría e incluso la reversión de la EHNA tras la cirugía en el 70-90% de los pacientes^{1,2,4}, pero es necesario realizar estudios de mayor magnitud y comprobar el impacto a largo plazo sobre la fibrosis hepática.

Conclusiones

En conjunto, el HGNA y la DM2 requieren una intervención terapéutica pronta y eficaz para evitar complicaciones vasculares y/o hepáticas a medio y largo plazo. La modificación del estilo de vida continúa siendo la medida más importante. En pacientes con diabetes es necesaria la implementación de una terapia farmacológica que mejore el metabolismo glucolipídico sin tener efectos perjudiciales sobre el hígado. Aún no existe un medicamento aprobado por agencias internacionales para el tratamiento del HGNA, pero las guías internacionales recomiendan la vitamina E y la pioglitazona para pacientes con diabetes o sin ella. Los análogos del GLP-1 han demostrado en estudios recientes su potencial para constituir un tratamiento eficaz para ambas patologías. El uso de estatinas debe mantenerse o recomendarse si hay indicación para su uso, puesto que se pueden utilizar con seguridad en pacientes con HGNA. A pesar de la necesidad de estudios de mayor magnitud, la comprensión actual de la fisiopatología del HGNA ha ampliado las posibilidades de tratamiento. Numerosos fármacos, entre los

cuales destacan elafibranor, saroglitazar, aramchol, ácido oboctólico y fármacos con propiedades antifibróticas, mejoran las posibilidades de éxito en el futuro tratamiento del HGNA.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Rinella ME. Nonalcoholic Fatty Liver Disease. A Systematic Review. *JAMA*. 2015;313:2263-73.
- Barb D, Portillo-Sanchez P, Cusi K. Pharmacological management of nonalcoholic fatty liver disease. *Metabolism*. 2016;65:1183-95.
- Tang W, Xu Q, Hong T, Tong G, Feng W, Shen S, et al. Comparative efficacy of anti-diabetic agents on nonalcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of randomized and non-randomized studies. *Diabetes Metab Res Rev*. 2016;32:200-16.
- Bril F, Cusi K. Management of nonalcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes: A call to action. *Diabetes Care*. 2017;40:419-30.
- 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). EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2016;64:1388-402.
- National Guideline Centre, Royal College of Physicians. National Institute for Health and Care Excellence (NICE) guideline NG49. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): assessment and management, 2016.
- Lassailly G, Caiazzo R, Pattou F, Mathurin P. Perspectives on treatment for nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology*. 2016;150:1835-48.
- Zhu JZ, Hollis-Hansen K, Wan XY, Fei SJ, Pang XL, Meng FD, et al. Clinical guidelines of non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review. *Gastroenterology*. 2016;22:8226-33.
- Sanyal AJ, Chalasani N, Kowdley KV, McCullough A, Diehl AM, Bass N, et al. Pioglitazone, vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med*. 2010;362:1675-85.
- Cusi K, Orsak B, Bril F, Lomonaco R, Hecht J, Ortiz-Lopez C, et al. Long-term pioglitazone treatment for patients with nonalcoholic steatohepatitis and prediabetes or type 2 diabetes mellitus: A randomized trial. *Ann Intern Med*. 2016;165:305-15.
- Musso G, Cassader M, Paschetta E, Gambino R. Thiazolidinediones and advanced liver fibrosis in nonalcoholic steatohepatitis: A meta-analysis. *JAMA Intern Med*. 2017;177:633-640. doi:10.1001/jamainternmed.2016.9607.
- Armstrong MJ, Gaunt P, Aithal GP, Barton D, Hull D, Parker R, et al. Liraglutide safety and efficacy in patients with non-alcoholic steatohepatitis (LEAN): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 study. *Lancet*. 2016;387:679-90.
- Mashitani T, Noguchi R, Okura Y, Namisaki T, Mitoro A, Ishii H, et al. Efficacy of alogliptin in preventing non-alcoholic fatty liver disease progression in patients with type 2 diabetes. *Biomed Rep*. 2016;4:183-7.
- Zhou YY, Zhu GQ, Liu T, Zheng JN, Cheng Z, Zou TT, et al. Systematic review with network meta-analysis: Antidiabetic medication and risk of hepatocellular carcinoma. *Sci Rep*. 2016;6:33743.
- Dongiovanni P, Petta S, Mannisto V, Mancina RM, Pipitone R, Karja V, et al. Statin use and non-alcoholic steatohepatitis in at risk individuals. *J Hepatol*. 2015;63:705-12.
- Rotman Y, Sanyal AJ. Current and upcoming pharmacotherapy for non-alcoholic fatty liver disease. *Gut*. 2017;66:180-90.