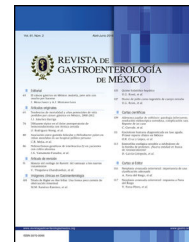




REVISTA DE GASTROENTEROLOGÍA DE MÉXICO

www.elsevier.es/rgmx



ARTÍCULO DE REVISIÓN

Tratamiento actual de la enfermedad por hígado graso no alcohólico



C. Moctezuma-Velázquez*

Division of Gastroenterology (Liver Unit), University of Alberta, Edmonton, Canadá

Recibido el 30 de julio de 2017; aceptado el 5 de octubre de 2017

Disponible en Internet el 11 de abril de 2018

PALABRAS CLAVE

Enfermedad por hígado graso no alcohólico;
Síndrome metabólico;
Tratamiento

KEYWORDS

Non-alcoholic fatty liver disease;
Metabolic syndrome;
Treatment

Resumen La enfermedad por hígado graso no alcohólico es la hepatopatía más prevalente, cercana al 30% de la población general, y se considera será en los siguientes años la indicación más común de trasplante hepático y la etiología más frecuente de carcinoma hepatocelular. El tratamiento actual de la enfermedad por hígado graso no alcohólico se debe basar en las medidas higiénico-dietéticas, que han demostrado ser eficaces incluso para revertir fibrosis. Desafortunadamente, el apego a las medidas generales es muy pobre, de ahí la necesidad de contar con estrategias farmacológicas. Hasta el momento no contamos con tratamientos aprobados por las agencias regulatorias para esta entidad, y los únicos tratamientos recomendados por las sociedades internacionales por tener suficiente evidencia son la pioglitazona y la vitamina E, que no están exentas de efectos adversos. En este artículo revisaremos el estado actual del tratamiento de la enfermedad por hígado graso no alcohólico, incluyendo las medidas higiénico-dietéticas, tratamientos disponibles, fármacos equívocos, tratamientos emergentes, y aquellos que actualmente se encuentran en ensayos clínicos.

© 2018 Asociación Mexicana de Gastroenterología. Publicado por Masson Doyma México S.A. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Current treatment for non-alcoholic fatty liver disease

Abstract Non-alcoholic fatty liver disease is the most prevalent hepatopathy, estimated at 30% in the general population. In the coming years, it will likely be the most common indication for liver transplantation and the most frequent cause of hepatocellular carcinoma.

* Autor para correspondencia. University of Alberta, Edmonton, Canada, Division of Gastroenterology (Liver Unit) Zeidler Ledcor Centre, 130 University Campus. University of Alberta, Edmonton, T6G 2X8, Canada. Teléfono: +780-248-1030.

Correo electrónico: moctezum@ualberta.ca

Current treatment for non-alcoholic fatty liver disease is based on dietary and exercise interventions that have been shown to be efficacious, even for reverting fibrosis. Unfortunately, compliance with general measures involving lifestyle modifications is very poor, making pharmacologic strategies a necessary option. At present, there are no treatments for non-alcoholic fatty liver disease approved by regulatory agencies, and the only ones with sufficient evidence and recommended by international societies are treatments with pioglitazone and vitamin E, which are not exempt from adverse effects. We review herein the current management of non-alcoholic fatty liver disease, including dietary and physical activity interventions, available treatments, equivocal therapies, emerging treatments, and treatments presently in clinical trials.

© 2018 Asociación Mexicana de Gastroenterología. Published by Masson Doyma México S.A. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

La enfermedad por hígado graso no alcohólico (*NAFLD*, por sus siglas en inglés) se define como el depósito de lípidos en más del 5% de los hepatocitos, y representa actualmente la hepatopatía más común, con una prevalencia estimada en un 30%¹. La *NAFLD* comprende 2 fenotipos, la esteatosis hepática (*NAFL*) y la esteatohepatitis (*NASH*, por sus siglas en inglés), siendo este de peor pronóstico por tener mayor riesgo de progresión a cirrosis y por tener una asociación más estrecha con desenlaces desfavorables como mortalidad cardiovascular. Se estima que el 20-25% de los pacientes con *NAFLD* tienen *NASH*, y que de estos, un 20% progresará a cirrosis². *NAFLD* es un espectro y los pacientes pueden pasar de tener *NAFL* a *NASH* y viceversa, siendo uno de los principales factores involucrados los cambios en el peso³. En promedio la progresión de un estadio de fibrosis a otro en los pacientes con *NAFL* se da en 14 años mientras que en los pacientes con *NASH* se da en tan solo 7 años⁴.

Dada la historia natural de *NAFLD*, los tratamientos farmacológicos específicos para esta enfermedad se deben centrar en *NASH* y no en *NAFL*, ya que en los segundos existe una baja probabilidad de morbimortalidad por hepatopatía⁵. Actualmente no existe ningún tratamiento aprobado por las agencias regulatorias para *NASH*, pero cualquier esquema terapéutico debe tener como eje central las medidas higiénico-dietéticas, que han demostrado eficacia incluso para mejorar la fibrosis⁶. Sin embargo, en un porcentaje importante de los casos, al igual que en pacientes con diabetes o hipertensión, estas resultan ineficaces a largo plazo ya que los pacientes tienen mal apego. Por otro lado, las medidas quirúrgicas también han mostrado ser altamente eficaces pero no representan una alternativa viable para una enfermedad con una prevalencia tan elevada⁷. Por lo anterior, el tratamiento farmacológico es y será parte medular del manejo de estos pacientes. En esta revisión nos enfocaremos a los tratamientos farmacológicos actuales y futuros, pero mencionaremos por su gran relevancia brevemente la información en cuanto a medidas higiénico-dietéticas.

Medidas higiénico-dietéticas

Las medidas higiénico-dietéticas son muy importantes porque modifican la evolución de la enfermedad, además de

que usualmente son la base del tratamiento de las comorbilidades que usualmente acompañan al *NAFLD* como lo son los distintos componentes del síndrome metabólico. Una limitante en el estudio del efecto de la dieta y ejercicio en *NAFLD* es que usualmente se acompañan de cambios en el peso corporal, lo cual dificulta la interpretación de los resultados. Además, la mayor parte de los estudios se han centrado en el efecto sobre la esteatosis, pero no cuentan con biopsias para determinar el efecto en los componentes de *NASH* (inflamación, balonización) y fibrosis.

Reducción de peso

La mayor parte de los estudios enfocados en demostrar el efecto de la pérdida de peso en *NAFLD* tienen un diseño antes-después, con las limitaciones propias de este diseño. Un estudio en 30 pacientes con biopsias pareadas mostró que se necesita una pérdida de peso corporal mayor o igual al 7% para obtener una mejoría significativa en el *NAFLD Activity Score (NAS)*, por sus siglas en inglés⁸, un puntaje utilizado en patología en donde se asignan puntos en base a los grados de esteatosis, inflamación y balonización, encontrados en la biopsia hepática. En un estudio prospectivo de 261 pacientes con biopsias pareadas luego de 52 semanas de cambios en el estilo de vida se observó una relación entre la pérdida de peso obtenida y la mejoría histopatológica: en particular se corroboró que se necesita una pérdida de peso de al menos el 7% para obtener una mejoría significativa en *NAS* (reducción de ≥ 2 puntos). Con relación a la fibrosis, en este mismo estudio se encontró que al perder $\geq 7\%$ del peso corporal se lograba la estabilización del estadio de fibrosis en el 50% de los pacientes y mejoría/resolución en el otro 50%, y al perder $\geq 10\%$ del peso corporal se lograba mejoría/resolución de la fibrosis en el 80%⁵. En forma práctica se considera que para reducir la esteatosis se necesita lograr una pérdida de peso de solo $\geq 3\%$, pero para lograr resolución de *NASH* (ausencia de balonización) $\geq 7\%$, y para mejorar fibrosis de $\geq 10\%$.

Dieta

Cualquier tipo de dieta que logre reducción del peso corporal tendrá potenciales efectos benéficos como observamos

en el apartado de reducción de peso, sin embargo, se ha intentado determinar si la composición de la dieta es importante en *NAFLD* independientemente de los cambios en el peso. En un estudio con diseño cruzado que incluyó a 12 pacientes, la dieta mediterránea logró mayor reducción en esteatosis determinada por espectroscopia por resonancia magnética nuclear (ERM) que una dieta isocalórica baja en grasas y rica en hidratos de carbono independientemente del peso corporal⁹. Adicionalmente, se sabe que la dieta mediterránea reduce el riesgo de eventos cardiovasculares, haciéndola una alternativa atractiva en este grupo de pacientes¹⁰.

Ejercicio

Es especialmente difícil intentar discernir el efecto del ejercicio del de la pérdida de peso, pero hay estudios bien diseñados que demuestran un efecto benéfico de la actividad física independientemente de los cambios en el peso corporal. En cuanto al ejercicio aeróbico, vale la pena destacar un estudio antes-después en donde se encontró reducción significativa en esteatosis hepática determinada por ERM en 48 sujetos divididos en 4 distintas rutinas de ejercicio (control, bajo volumen-alta intensidad, alto volumen-baja intensidad, bajo volumen-baja intensidad); el efecto fue independiente de los cambios en el peso corporal¹¹. Los estudios que han evaluado el ejercicio de resistencia muestran resultados similares¹². Una revisión sistemática concluyó que ambos tipos de ejercicio son eficaces en reducir la esteatosis con un protocolo promedio que consiste en 40-45 min de ejercicio, 3 veces por semana, por 12 semanas; sin embargo, en el caso del ejercicio de resistencia, el consumo de energía y la intensidad del ejercicio fueron menores (3.5 equivalentes metabólicos en comparación con 4.8 equivalentes del aeróbico), por lo que puede ser que pacientes con mala condición cardiorrespiratoria toleren más fácilmente el ejercicio de resistencia¹³.

Tratamiento farmacológico

Existen actualmente muchos fármacos en desarrollo para *NAFLD*, la estrategia terapéutica en el futuro próximo deberá tomar en cuenta múltiples factores como el grado/estadio de la enfermedad (actualmente el estándar para determinar esto sigue siendo la biopsia hepática), las comorbilidades de cada paciente (principalmente en relación con el síndrome metabólico y condiciones emergentes asociadas a *NAFLD*) y factores genéticos. Además será necesario tomar en cuenta factores no clínicos como el precio de los nuevos medicamentos y el acceso que se tenga a los mismos (fig. 1).

Para su estudio, podemos dividir el tratamiento para *NAFLD* (tabla 1):

- En base al proceso fisiopatológico en el que se involucran
- En base a su disponibilidad y evidencia actual, utilizaremos esta lógica para exponer los tratamientos en esta revisión

Tratamientos disponibles

Los tratamientos hasta ahora recomendados por la Asociación Americana para el Estudio del Hígado (*AASLD*, por sus siglas en inglés) son vitamina E y pioglitazona en los pacientes con *NASH*^{5,14}, pero no están exentos de efectos adversos. En lo que respecta a la pentoxifilina y los agonistas péptido similar al glucagón tipo 1 (*GLP-1*, por sus siglas en inglés) también están disponibles y aunque no recomendados por lineamientos internacionales se puede considerar su uso individualizando cada caso.

Pioglitazona

Al ser un agonista del receptor gamma activado por el factor proliferador de peroxisomas (*PPAR-gamma*, por sus siglas en inglés) mejora la sensibilidad a la insulina del tejido adiposo, promoviendo el depósito de ácidos grasos libres en este y no de forma ectópica (p. ej. hígado, páncreas), además incrementa la secreción de adiponectina por el tejido adiposo, favoreciendo la betaoxidación de ácidos grasos libres hepáticos. Este receptor también se encuentra en las células de Kupffer donde ejerce un efecto antifibrótico y antiinflamatorio¹⁵.

En el ensayo clínico controlado (ECC) PIVENS se aleatorizaron 247 pacientes con diagnóstico de *NASH* sin cirrosis, y sin diabetes, durante 2 años, a pioglitazona (30 mg qd), vitamina E (400 U bid) o placebo. Pioglitazona mejoró resistencia a la insulina, esteatosis, inflamación y resolución de *NASH*, pero no fibrosis, balonización ni en el desenlace principal del ensayo (mejoría en el $NAS \geq 2$ puntos sin empeoramiento en fibrosis)¹⁶. Existen 3 metaanálisis que concluyen que pioglitazona también mejora la fibrosis¹⁷⁻¹⁹.

Desafortunadamente el uso de pioglitazona se asocia a un incremento de peso corporal con lo cual no la hace una estrategia atractiva en pacientes con síndrome metabólico. Además pioglitazona se ha asociado a disminución de la densidad ósea²⁰, aumento del riesgo de fractura de cadera y cáncer de vejiga, aunque esta última asociación no se corroboró en un estudio de un millón de pacientes¹⁵.

Vitamina E

Es un antioxidante enfocado en mejorar el estrés oxidativo presente en *NASH*. En el estudio PIVENS la vitamina E no tuvo efecto en el peso ni en la resistencia a la insulina, y mejoró esteatosis, inflamación, balonización y el desenlace principal, no así fibrosis o resolución de *NASH*¹⁶. Como el estudio PIVENS excluyó a pacientes con diabetes, las guías de la *AASLD* únicamente recomiendan vitamina E en pacientes no diabéticos^{5,14}. Sin embargo, en un análisis retrospectivo en el que se agruparon los resultados del estudio PIVENS y el estudio FLINT²¹, un ECC que comparó ácido obeticólico con placebo en pacientes con *NASH*, con o sin diabetes, mostró que la vitamina E es también efectiva en pacientes con diabetes²². En un metaanálisis en red en el que se incluyeron ácido obeticólico, pentoxifilina, vitamina E y pioglitazona, se corroboró la eficacia de la vitamina E para mejorar la esteatosis y la balonización, pero no se encontró mejoría significativa en la inflamación ni en la fibrosis¹⁹. Los efectos adversos a los que se ha asociado este compuesto en estudios observacionales han sido incremento en mortalidad general, cáncer de próstata y enfermedad vascular cerebral de

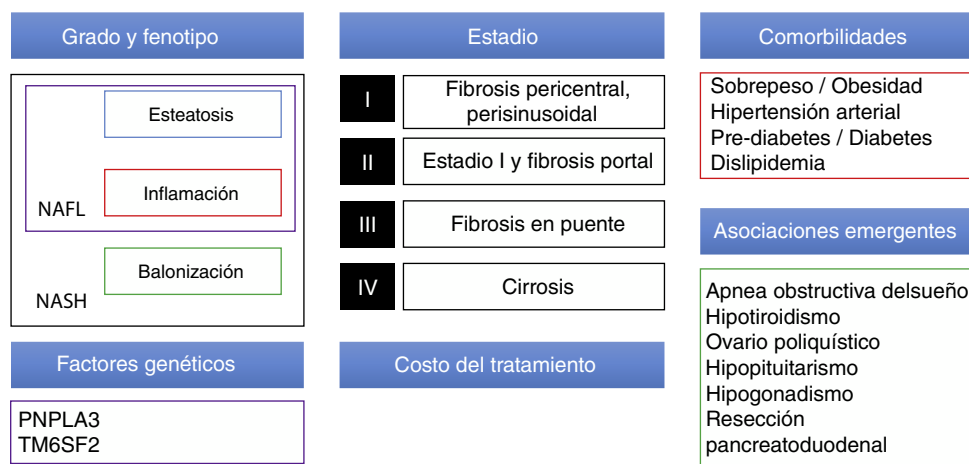


Figura 1 Elementos a tomar en cuenta para diseñar una estrategia terapéutica en NAFLD.

Tabla 1 Clasificación del tratamiento farmacológico

	Vías metabólicas	Inflamación y estrés oxidativo	Fibrosis
<i>Disponibles</i>			
Pioglitazona	X		
Vitamina E		X	
Agonistas GLP	X		
Pentoxifilina		X	
<i>Equívocos</i>			
Metformina	X		
Fibratos	X		
Ácidos grasos omega 3	X		
Simtuzumab			X
Ácido ursodesoxicólico	X	X	
<i>Emergentes</i>			
Saroglitazar	X		
Estatinas	X		
ARA-II			
Probióticos	X	X	
Trasplante microbiota fecal	X	X	
<i>En ECC para NASH</i>			
Ácido obeticólico ^a	X		
Elafibranor ^a	X		
Aramchol	X		
Bitartrato de cisteamina		X	
IVA-337	X		
GR-MD-02			X
Cenicriviroc		X	
Selonsertib		X	
Emricasan		X	
Oltipraz	X		
IMM-124e		X	

ARA-II: antagonistas del receptor de angiotensina II; ECC: ensayo clínico controlado; GLP: péptido similar al glucagón tipo 1 (*glucagon-like peptide*); NASH: esteatohepatitis (*nonalcoholic steatohepatitis*).

^a Fase 3.

tipo hemorrágico^{23,24}. Existe actualmente en curso un ECC multicéntrico que evaluará la eficacia y la seguridad de la vitamina E en *NASH* luego de 96 semanas de tratamiento (NCT02962297).

Pentoxifilina

Es un inhibidor de fosfodiesterasa con propiedades hemorreológicas y antioxidantes al disminuir los niveles del factor de necrosis tumoral alfa. Su evidencia en *NASH* aunque prometedora se limita a estudios con un escaso número de pacientes. Un metaanálisis mostró mejoría en esteatosis, inflamación, e inclusive en fibrosis, no así en balonización²⁵, mientras que un metaanálisis en red mostró también beneficio en balonización¹⁹. Este compuesto tiene un perfil de seguridad muy aceptable y es económico; desafortunadamente, no hay hasta el momento ningún nuevo ECC registrado, y la evidencia actual es muy limitada para poder recomendar su uso en forma *rutinaria*.

Agonistas del péptido similar al glucagón tipo 1

Son tratamientos aprobados para diabetes y obesidad, pero se han investigado en *NASH* dado que además de promover la pérdida de peso son capaces de aumentar la betaoxidación a nivel hepático, reducir el apetito (efecto sobre los niveles de leptina y retraso en el vaciamiento gástrico), aumentar la secreción de insulina estimulada por glucosa y disminuir la de glucagón²⁶. Un metaanálisis de 5 estudios evidenció una disminución significativa en los niveles de transaminasas²⁷. Un estudio con diseño antes-después de pacientes con esteatosis determinada por ERM que recibieron liraglutide/exenatide mostró mejoría en esteatosis, y se encontró un gradiente entre la mejoría obtenida y los niveles basales de esteatosis²⁸. Más recientemente se publicó el estudio LEAN, un ECC que aleatorizó a 26 pacientes, la mayoría no diabéticos, a placebo o liraglutide, el desenlace principal fue histopatológico (resolución de *NASH* sin empeoramiento en fibrosis). Luego de un año, liraglutide demostró ser superior a placebo en el desenlace principal (40 vs. 10%); desafortunadamente, el estudio no tenía el poder suficiente para determinar si el efecto fue independiente de la pérdida de peso que se vio en los pacientes en el brazo de liraglutide²⁹. De hecho, un estudio más reciente, el Lira-NAFLD, un estudio con diseño antes-después de 68 pacientes con diabetes mal controlada, evidenció reducción de la esteatosis hepática determinada por ERM únicamente en los pacientes que tuvieron una reducción de peso significativa, cuestionando la hipótesis de que los agonistas *GLP-1* tengan algún efecto adicional al derivado de la pérdida de peso³⁰. De hecho, un estudio en pacientes asiáticos que determinó esteatosis por resonancia magnética comparó dieta/ejercicio con liraglutide en 24 pacientes obesos no diabéticos; ambos grupos lograron una reducción significativa y equiparable de peso y de lípidos intrahepáticos, lo que puede indicar que el efecto de liraglutide puede estar confundido por la pérdida de peso que induce³¹.

Tratamientos equívocos

Revisaremos algunos tratamientos cuyo mecanismo de acción respondería a la fisiopatología del *NAFLD*, pero que hasta el momento no han mostrado ser eficaces. Entre estos

se encuentran metformina, el ácido ursodesoxicólico, los fibratos, los ácidos grasos omega 3 y el anticuerpo monoclonal simtuzumab.

Metformina

Las expectativas de metformina eran grandes dado que embona perfectamente en la fisiopatología del *NAFLD* al mejorar la resistencia a la insulina. Sin embargo, no existe evidencia que respalde su uso en *NASH*. A pesar de disminuir la resistencia a la insulina, no ha demostrado de forma consistente ser eficaz para mejorar pruebas de función hepática o los componentes histopatológicos de *NAFLD* (esteatosis, balonización, inflamación, fibrosis)³².

Claro está que esto no significa que los pacientes con *NAFLD* que tengan indicación para metformina (p. ej. prediabetes o diabetes), que son la mayoría, no deban recibirla. De hecho, estudios observacionales en pacientes con cirrosis han demostrado asociación entre metformina y disminución de mortalidad general y del riesgo de hepatocarcinoma, por lo que inclusive en pacientes con hepatopatía avanzada es importante considerar el uso de metformina en quien tenga indicación clínica³³.

Ácido ursodesoxicólico

El ácido ursodesoxicólico es un ácido biliar secundario hidrofílico utilizado en el tratamiento de la colangitis biliar primaria, colelitiasis y otras formas de colestasis. Se ha investigado en *NAFLD* dado que tiene un potencial efecto antiapoptótico y antioxidante, además de poder tener una interacción débil con el receptor del farnesoide X (*FXR*, por sus siglas en inglés). Sin embargo, existe evidencia de buen nivel en *NASH* (ECC doble-ciego con buen número de pacientes y desenlace histopatológico) en los cuales el ácido ursodesoxicólico no mostró beneficio por lo que no se puede recomendar su uso^{34,35}.

Fibratos

Funcionan como agonistas de *PPAR*-alfa, promoviendo la betaoxidación hepática y muscular. Existen 3 estudios no controlados, 2 de ellos con desenlace histopatológico, que resultaron negativos para su uso en *NASH*³⁶⁻³⁸. Un ECC que comparó ácido nicotínico, fenofibrato y placebo en esteatosis determinada por ERM también fue negativo³⁹. Con lo anterior, no existe evidencia que sustente su uso en *NASH*.

Ácidos grasos poliinsaturados

Representan una opción plausible dado que disminuyen los niveles de triglicéridos, incrementan los niveles de adiponectina, mejoran la disfunción endotelial e incrementan la sensibilidad a la insulina. Los más estudiados son el ácido docosahexaenoico y el ácido eicosapentaenoico. Existen al menos 2 ECC con desenlace histopatológico, uno de 37 y otro de 41 pacientes, en donde no se encontró diferencia significativa con respecto al placebo^{40,41}. Con la evidencia actual no se puede sustentar su aplicación como tratamiento de *NASH*, pero las guías de la *AASLD* hacen énfasis en considerarlos para el tratamiento de hipertrigliceridemia en pacientes con *NAFLD*^{5,14}.

Simtuzumab

Es un anticuerpo monoclonal contra la lisil oxidasa tipo 2, que participa en el entrecruzamiento de colágena y que se ha visto que participa en la progresión de fibrosis. Estudios de esta molécula en pacientes con virus de la hepatitis C y coinfección de virus C y virus de la inmunodeficiencia humana fueron negativos, y *NAFLD* no fue la excepción; 2 estudios fase 2 de este compuesto en pacientes con *NASH* y fibrosis avanzada, y *NASH* y cirrosis (NCT01672866, NCT01672879), fueron concluidos recientemente por falta de eficacia.

Tratamientos emergentes

Son tratamientos con una indicación distinta a *NASH* pero que pudieran ser beneficiosos en esta enfermedad en base a algunos estudios preliminares, sin contar aún con evidencia suficiente.

Antagonistas del receptor de angiotensina II

Los mecanismos potenciales por los cuales podrían servir de tratamiento en *NASH* son que aumentan los niveles de adiponectina, favorecen la betaoxidación hepática y tienen efecto antiinflamatorio al reducir el factor de necrosis tumoral alfa. En un ensayo clínico con biopsias pareadas se aleatorizaron 54 pacientes con *NASH* a valsartán o telmisartán por 20 meses y se encontró una mejoría significativa en fibrosis, el NAS y los niveles de transaminasas en el grupo de telmisartán. Al no contar con un grupo control, la interpretación de estos resultados es limitada⁴². En otro ensayo clínico abierto con biopsias pareadas se aleatorizaron 50 pacientes con *NASH* a telmisartán y medidas higiénico-dietéticas o solo medidas higiénico-dietéticas; el grupo de telmisartán mostró mejoría histopatológica en esteatosis, inflamación, balonización e inclusive fibrosis⁴³. Sin embargo, el estudio no utilizó placebo, el número de pacientes fue reducido y hubo muchas pérdidas, limitando las conclusiones⁴³.

Esta evidencia es insuficiente para sustentar el uso de telmisartán como tratamiento específico de *NASH*. Sin embargo, si no existe contraindicación, puede ser un fármaco de primera línea en pacientes con *NASH* que tengan hipertensión arterial.

Estatinas

Independientemente de que una buena parte de los pacientes con *NASH* tendrán indicación clínica del uso de estatinas (p. ej. dislipidemia, riesgo cardiovascular), sus propiedades pleiotrópicas indican que serían buen tratamiento de esta enfermedad. Sin embargo, la evidencia es limitada; un estudio de la colaboración Cochrane en 2013 encontró únicamente 2 estudios elegibles en base a criterios de inclusión establecidos, ambos con alto riesgo de sesgo, y de los cuales solo uno incluía biopsias pareadas para evaluar desenlace histopatológico, con lo cual a la conclusión que se llegó es que hacen falta estudios clínicos⁴⁴. Un estudio antes-después con biopsias pareadas en 20 pacientes con *NASH* a los que se les administró rosuvastatina por un año mostró resolución de *NASH* en 19 casos. La mayor limitante de este estudio es que no hubo un grupo control⁴⁵. Indiscutiblemente las estatinas son un fármaco que puede tener lugar en *NAFLD* pero se necesitan ECC con un adecuado número de

pacientes. Es importante señalar que en el caso de *NAFLD* la elevación de transaminasas, e inclusive la presencia de cirrosis, no son contraindicaciones para el uso de estatinas, así que deben emplearse en todo paciente con indicación clínica.

Probióticos

Representan una estrategia factible dada la íntima relación que existe entre la microbiota intestinal, los productos microbianos, y el hígado a través del sistema porta. Entre otros efectos pueden regular el crecimiento bacteriano, suprimir bacterias patógenas, además de que tienen propiedades inmunomoduladoras y son capaces de reforzar la barrera mucosa. Los pacientes con *NAFLD* tienen disbiosis, principalmente disminución en la diversidad y en la relación *Bacteroides/Prevotella*. Existe un ECC con biopsias pareadas que aleatorizó 66 pacientes a placebo o *Bifidobacterium longum* el cual mostró reducción significativa en esteatosis y el NAS. Las mayores limitantes de los estudios con probióticos a la fecha es que son de pocos pacientes, no evaluaron desenlace histopatológico, y utilizaron cepas y dosis distintas⁴⁶. Se necesita evidencia más consistente para corroborar el efecto benéfico de los probióticos y para identificar la cepa idónea para pacientes con *NAFLD*.

Trasplante de microbiota fecal

Bajo el mismo principio por el cual los probióticos podrían ser útiles en *NAFLD*, el trasplante de microbiota fecal representa una opción plausible. Existen al menos 4 ensayos clínicos del uso de esta estrategia en *NASH* (NCT02469272, NCT02868164, NCT02721264, NCT02496390).

Inhibidores del cotransportador Na-glucosa tipo 2

Son fármacos que fueron aprobados recientemente para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 y cuyo mecanismo de acción consiste en inhibir la resorción de glucosa a nivel renal, favoreciendo el control glucémico. Estudios preclínicos demostraron que dapagliflozina, un medicamento con este mecanismo de acción, redujo el contenido intrahepático de triglicéridos. Actualmente está en marcha un estudio en donde se evaluará el efecto dapagliflozina en esteatosis hepática determinada por ERM en pacientes diabéticos (NCT02696941).

Fármacos para enfermedad por hígado graso no alcohólico que se encuentran en ensayo clínico controlado

Existen actualmente varios ECC de nuevos fármacos en *NASH*, revisaremos algunos de ellos, comenzando con los que se encuentran en estudios de fase 3, y luego los de fase 2.

Ácido obeticolico

Es un ácido biliar semisintético, análogo del quenodesoxicólico, agonista del *FXR*. Actualmente está aprobado en pacientes con colangitis biliar primaria no respondedores o intolerantes a ácido ursodesoxicólico. Estimula el *FXR* en íleon distal con la consecuente secreción de factor de crecimiento de fibroblastos 19 (*FGF-19*, por sus siglas en inglés) al sistema porta, que lo lleva hasta el hígado, en donde disminuye la producción de ácidos biliares, estimula

la betaoxidación, disminuye la lipogénesis y la gluconeogénesis. En el estudio FLINT se aleatorizaron 282 pacientes con *NASH* a ácido obeticolico o placebo por 72 semanas, y el desenlace principal fue mejoría del *NAS* en al menos 2 puntos sin empeoramiento en fibrosis. El obeticolico fue superior a placebo en forma significativa con respecto al desenlace principal, además de que mejoró esteatosis, inflamación, balonización, e inclusive fibrosis. Sin embargo, uno de los efectos adversos más comunes fue prurito, y se observó un incremento en el colesterol de baja densidad y en la resistencia a la insulina, aspectos preocupantes en pacientes con síndrome metabólico²¹. Actualmente este fármaco se encuentra en un estudio fase 3 (REGENERATE, NCT02548351) donde se estudiará en pacientes con *NASH* y fibrosis significativa. Adicionalmente, se encuentra abierto un estudio fase 2 (CONTROL, NCT02633956) cuyo propósito es evaluar el impacto en el perfil de lípidos de los pacientes de la administración conjunta de distintas dosis de obeticolico y atorvastatina.

Elafibranor

Agonista *PPAR* dual (delta y alfa) que estimula la betaoxidación muscular y hepática además de que a nivel hepático disminuye la gluconeogénesis, la producción de triglicéridos, y tiene efecto antiinflamatorio, promoviendo un perfil metabólico favorable, a diferencia de los efectos que se observaron en el estudio FLINT mencionado arriba. En un ECC fase 2a en pacientes con *NASH* (GOLDEN 505) no se cumplió el objetivo principal (resolución de alguno de los componentes de *NASH* sin empeoramiento en fibrosis) pero mejoró la inflamación a nivel histopatológico, así como pruebas de función hepática, resistencia a la insulina y perfil de lípidos, pero se asoció a un incremento transitorio en creatinina⁴⁷. Actualmente se encuentra en un estudio fase 3 (RESOLVE-IT, NCT02704403) en pacientes con *NASH* y fibrosis.

Otros agonistas del receptor gamma activado por el factor proliferador de peroxisomas

IVA337. Es un agonista pan-*PPAR*, actualmente se encuentra reclutando pacientes el estudio NATIVE, un ECC fase 2b en donde se evaluarán 2 dosis distintas de este compuesto contra placebo; el desenlace es histopatológico (NCT03008070).

Saroglitazar. Es un agonista *PPAR* dual (gamma y alfa) originalmente aprobado para el tratamiento de dislipidemias. Actualmente se encuentra reclutando pacientes con *NASH* el estudio EVIDENCES II, en el que se evaluarán 3 distintas dosis de este compuesto. El desenlace será histopatológico (NCT03061721).

Aramchol

Es un conjugado de ácido araquidónico y ácido cólico que inhibe la enzima esteroil coenzima A desaturasa (*SCD1*, por sus siglas en inglés), provocando disminución en la síntesis de ácidos grasos, reducción de reservas de triglicéridos, y aumento de la eliminación intracelular de colesterol hacia partículas ApoA1. En un estudio fase 2 disminuyó el grado de esteatosis determinada por ERM⁴⁸. Actualmente se encuentra en un estudio fase 2b (ARREST, NCT02279524) en el que se compararán dosis (400 y 600 mg); el desenlace principal

se evaluará con resonancia magnética nuclear, pero también se harán biopsias pareadas.

Otros

-El bitartrato de cisteamina es un precursor de glutatión con capacidad antioxidante que ha sido estudiado primordialmente en niños con *NAFLD*, sin embargo, un ECC no mostró mejoría histológica⁴⁹.

-GR-MD-02 es un inhibidor de galectina-3 que modula la unión de macrófagos a residuos de galactosa. En un estudio fase 1 mejoró marcadores séricos de fibrosis y actualmente se encuentra en estudio fase 2a en pacientes con cirrosis por *NASH*, pero aún no se inicia el reclutamiento de pacientes (NCT02462967).

-El Cenicriviroc es un antirretroviral que inhibe el receptor de quimoquinas CCR2 y CCR5. En resultados preliminares del estudio fase 2b (CENTAUR, NCT02217475) se observó un efecto benéfico de este compuesto. Se aleatorizaron 289 pacientes con *NASH* a cenicriviroc o placebo; al año de seguimiento no hubo mejoría significativa en el desenlace principal (mejoría de al menos 2 puntos en *NAS* sin empeoramiento en fibrosis) pero sí en un desenlace secundario que fue mejoría en fibrosis sin empeoramiento en *NASH*. Se esperan los resultados de los 2 años de seguimiento.

-Selonsertib es un inhibidor de cinasa reguladora de señal de apoptosis 1 (*ASK1*, por sus siglas en inglés) que está implicada en las vías de fibrosis hepática. En un estudio fase 2a de pacientes con *NASH* y fibrosis significativa se aleatorizaron 72 pacientes a 2 dosis distintas de selosertib (18 y 6 mg) o placebo, con o sin simtuzumab; resultados preliminares demostraron mejoría significativa en fibrosis con un gradiente dosis-respuesta. La publicación de los resultados definitivos de este estudio está pendiente (NCT02466516).

-Emricasan es un inhibidor de caspasa que se encuentra en un estudio fase 2b (ENCORE-NF, NCT02686762) que incluirá biopsias pareadas. Previamente demostró mejoría en transaminasas en un estudio fase 2a.

-Oltipraz es un inhibidor del receptor X del hígado alfa (*LXR-alpha*, por sus siglas en inglés) capaz de inhibir la síntesis de lípidos intrahepáticos. En un ECC controlado con placebo de 64 pacientes en el que se evaluaron 2 dosis distintas (60 y 120 mg), oltipraz se asoció a una reducción de la esteatosis determinada por ERM⁵⁰.

-IMM-124e es un compuesto de anticuerpos antilipopoli-sacárido y adyuvantes, principalmente glucoesfingolípidos, cuya base teórica es modificar la microbiota así como la respuesta inmune innata a nivel intestinal. En un estudio abierto fase I/II en 10 pacientes con *NASH* y prediabetes/diabetes la administración de este compuesto por vía oral por 30 días mejoró la resistencia a la insulina, las pruebas de función hepática y los niveles de adiponectina. Actualmente se encuentra en un estudio fase 2 en donde se comparará el efecto de 2 dosis distintas de IMM-124e contra placebo en esteatosis hepática detectada por resonancia magnética (NCT02316717).

Conclusiones

Las medidas higiénico-dietéticas han demostrado ser eficaces para el tratamiento del *NAFLD* y deben representar el eje central de cualquier estrategia terapéutica. Los

tratamientos farmacológicos actuales solo están recomendados en pacientes con *NASH* y son limitados además de no estar libres de efectos adversos, por lo que es necesario individualizar cada caso y explicar a los pacientes los riesgos/beneficios antes de prescribirlos. Es importante siempre tener en mente que la principal causa de mortalidad en estos pacientes es la cardiovascular, por lo que el manejo debe ser integral, tratando cada uno de los componentes del síndrome *metabólico*. Existen múltiples ECC de nuevos fármacos para el tratamiento de *NASH* por lo que habrá nuevas alternativas en el futuro próximo. Es posible que se vaya a necesitar de más de un fármaco para el tratamiento satisfactorio del *NASH*, y cada esquema terapéutico tendrá que tomar en cuenta el fenotipo y estadio de la enfermedad, las comorbilidades de cada paciente, la presencia de condiciones emergentes, el genotipo, e importantemente, la economía de cada paciente.

Financiación

La presente investigación no ha recibido ayudas específicas provenientes de agencias del sector público, sector comercial o entidades, sin ánimo de lucro.

Conflicto de intereses

El autor recibió una beca por parte de Gilead Canadá para completar su entrenamiento en hepatología.

Referencias

1. Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, et al. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology*. 2016;64:73–84.
2. Loomba R, Sanyal AJ. The global NAFLD epidemic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2013;10:686–90.
3. Kleiner DE BE., Belt PH, Wilson LA, et al. Abstract 37: Diagnostic pattern and disease activity are related to disease progression and regression in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2016;64 1 Suppl:19A.
4. Singh S, Allen AM, Wang Z, et al. Fibrosis progression in nonalcoholic fatty liver vs nonalcoholic steatohepatitis: A systematic review and meta-analysis of paired-biopsy studies. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015;13:643–54.
5. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guideline from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2018;67:328–57, <http://dx.doi.org/10.1002/hep.29367>.
6. Vilar-Gomez E, Martinez-Perez Y, Calzadilla-Bertot L, et al. Weight loss through lifestyle modification significantly reduces features of nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology*. 2015;149:367–78.
7. Lassailly G, Caiazzo R, Buob D, et al. Bariatric surgery reduces features of nonalcoholic steatohepatitis in morbidly obese patients. *Gastroenterology*. 2015;149:379–88.
8. Promrat K, Kleiner DE, Niemeier HM, et al. Randomized controlled trial testing the effects of weight loss on nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology*. 2010;51:121–9.
9. Ryan MC, Itsiopoulos C, Thodis T, et al. The Mediterranean diet improves hepatic steatosis and insulin sensitivity in individuals with non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2013;59:138–43.
10. Esposito K, Maiorino MI, Bellastella G, et al. Mediterranean diet for type 2 diabetes: Cardiometabolic benefits. *Endocrine*. 2017;56:27–32.
11. Keating SE, George J, Johnson NA. The benefits of exercise for patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2015;9:1247–50.
12. Zelber-Sagi S, Buch A, Yeshua H, et al. Effect of resistance training on non-alcoholic fatty-liver disease a randomized-clinical trial. *World J Gastroenterol*. 2014;20:4382–92.
13. Hashida R, Kawaguchi T, Bekki M, et al. Aerobic vs. resistance exercise in non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review. *J Hepatol*. 2017;66:142–52.
14. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, et al. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association. *Hepatology*. 2012;55:2005–23.
15. Liss KH, Finck BN. PPARs and nonalcoholic fatty liver disease. *Biochimie*. 2017;136:65–74.
16. Sanyal AJ, Chalasani N, Kowdley KV, et al. Pioglitazone, vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med*. 2010;362:1675–85.
17. Boettcher E, Csako G, Pucino F, et al. Meta-analysis: Pioglitazone improves liver histology and fibrosis in patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012;35:66–75.
18. Musso G, Cassader M, Paschetta E, et al. Thiazolidinediones and advanced liver fibrosis in nonalcoholic steatohepatitis: A meta-analysis. *JAMA Intern Med*. 2017;177:633–40.
19. Singh S, Khera R, Allen AM, et al. Comparative effectiveness of pharmacological interventions for nonalcoholic steatohepatitis: A systematic review and network meta-analysis. *Hepatology*. 2015;62:1417–32.
20. Pop LM, Lingvay I, Yuan Q, et al. Impact of pioglitazone on bone mineral density and bone marrow fat content. *Osteoporos Int*. 2017;28:3261–9, <http://dx.doi.org/10.1007/s00198-017-4164-3>.
21. Neuschwander-Tetri BA, Loomba R, Sanyal AJ, et al. Farnesoid X nuclear receptor ligand obeticholic acid for non-cirrhotic, non-alcoholic steatohepatitis (FLINT): A multicentre, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2015;385:956–65.
22. Kowdley KV WL., van Natta ML, Pai RK, et al. Abstract 107: Efficacy and safety of vitamin E in nonalcoholic steatohepatitis patients with and without diabetes: Pooled analysis from the PIVENS and FLINT NIDDK NASH CRN Trials. *Hepatology*. 2015;62 1 Suppl:264A.
23. Schurks M, Glynn RJ, Rist PM, et al. Effects of vitamin E on stroke subtypes: Meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*. 2010;341:c5702.
24. Wyatt G. Vitamin E increases prostate cancer risk in middle-aged men relative to placebo: No significant association observed with selenium, either alone or in combination with vitamin E. *Evid Based Nurs*. 2012;15:90–1.
25. Zeng T, Zhang CL, Zhao XL, et al. Pentoxifylline for the treatment of nonalcoholic fatty liver disease: A meta-analysis of randomized double-blind, placebo-controlled studies. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2014;26:646–53.
26. Thondam SK, Cuthbertson DJ, Aditya BS, et al. A glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonist in the treatment for hypothalamic obesity complicated by type 2 diabetes mellitus. *Clin Endocrinol Oxf*. 2012;77:635–7.
27. Carbone LJ, Angus PW, Yeomans ND. Incretin-based therapies for the treatment of non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2016;31:23–31, a.

28. Cuthbertson DJ, Irwin A, Gardner CJ, et al. Improved glycaemia correlates with liver fat reduction in obese, type 2 diabetes, patients given glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists. *PLoS One*. 2012;7:e50117.
29. Armstrong MJ, Gaunt P, Aithal GP, 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.
30. Petit JM, Cercueil JP, Loffroy R, et al. Effect of liraglutide therapy on liver fat content in patients with inadequately controlled type 2 diabetes: The Lira-NAFLD Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017;102:407–15.
31. Khoo J, Hsiang J, Taneja R, et al. Comparative effects of liraglutide 3 mg vs structured lifestyle modification on body weight, liver fat and liver function in obese patients with non-alcoholic fatty liver disease: A pilot randomized trial. *Diabetes Obes Metab*. 2017;19:1814–7, <http://dx.doi.org/10.1111/dom.13007>.
32. Rakoski MO, Singal AG, Rogers MA, et al. Meta-analysis: Insulin sensitizers for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010;32:1211–21.
33. Singh S, Singh PP, Roberts LR, et al. Chemopreventive strategies in hepatocellular carcinoma. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2014;11:45–54.
34. Leuschner UF, Lindenthal B, Herrmann G, et al. High-dose ursodeoxycholic acid therapy for nonalcoholic steatohepatitis: A double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Hepatology*. 2010;52:472–9.
35. Lindor KD, Kowdley KV, Heathcote EJ, et al. Ursodeoxycholic acid for treatment of nonalcoholic steatohepatitis: Results of a randomized trial. *Hepatology*. 2004;39:770–8.
36. Laurin J, Lindor KD, Crippin JS, et al. Ursodeoxycholic acid or clofibrate in the treatment of non-alcohol-induced steatohepatitis: A pilot study. *Hepatology*. 1996;23:1464–7.
37. Fernandez-Miranda C, Perez-Carreras M, Colina F, et al. A pilot trial of fenofibrate for the treatment of non-alcoholic fatty liver disease. *Dig Liver Dis*. 2008;40:200–5.
38. Basaranoglu M, Acbay O, Sonsuz A. A controlled trial of gemfibrozil in the treatment of patients with nonalcoholic steatohepatitis. *J Hepatol*. 1999;31:384.
39. Fabbrini E, Mohammed BS, Korenblat KM, et al. Effect of fenofibrate and niacin on intrahepatic triglyceride content, very low-density lipoprotein kinetics, and insulin action in obese subjects with nonalcoholic fatty liver disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95:2727–35.
40. Argo CK, Patrie JT, Lackner C, et al. Effects of n-3 fish oil on metabolic and histological parameters in NASH: A double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J Hepatol*. 2015;62:190–7.
41. Dasarathy S, Dasarathy J, Khiyami A, et al. Double-blind randomized placebo-controlled clinical trial of omega 3 fatty acids for the treatment of diabetic patients with nonalcoholic steatohepatitis. *J Clin Gastroenterol*. 2015;49:137–44.
42. Georgescu EF, Ionescu R, Niculescu M, et al. Angiotensin-receptor blockers as therapy for mild-to-moderate hypertension-associated non-alcoholic steatohepatitis. *World J Gastroenterol*. 2009;15:942–54.
43. Alam S, Kabir J, Mustafa G, et al. Effect of telmisartan on histological activity and fibrosis of non-alcoholic steatohepatitis: A 1-year randomized control trial. *Saudi J Gastroenterol*. 2016;22:69–76.
44. Eslami L, Merat S, Malekzadeh R, et al. Statins for non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013:CD008623.
45. Kargiotis K, Athyros VG, Gioulema O, et al. Resolution of non-alcoholic steatohepatitis by rosuvastatin monotherapy in patients with metabolic syndrome. *World J Gastroenterol*. 2015;21:7860–8.
46. Malaguarnera M, Vacante M, Antic T, et al. Bifidobacterium longum with fructo-oligosaccharides in patients with non alcoholic steatohepatitis. *Dig Dis Sci*. 2012;57:545–53.
47. Ratziu V, Harrison SA, Francque S, et al. Elafibranor, an agonist of the peroxisome proliferator-activated receptor-alpha and -delta, induces resolution of nonalcoholic steatohepatitis without fibrosis worsening. *Gastroenterology*. 2016;150:1147–5900000.
48. Safadi R, Konikoff FM, Mahamid M, et al. The fatty acid-bile acid conjugate Aramchol reduces liver fat content in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014;12:2085–910.
49. Schwimmer JB, Lavine JE, Wilson LA, et al. In children with nonalcoholic fatty liver disease, cysteamine bitartrate delayed release improves liver enzymes but does not reduce disease activity scores. *Gastroenterology*. 2016;151, 1141-54e9.
50. Kim W, Kim BG, Lee JS, et al. Randomised clinical trial: the efficacy and safety of oltipraz, a liver X receptor alpha-inhibitory dithiolethione in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017;45:1073–83.