

Pioglitazona para tratamiento de la esteatohepatopatía no alcohólica: revisión sistemática de la literatura

Pyoglitazone for the treatment of non-alcoholic fatty liver: a systematic review of the literature

Natalia Zapata Hincapié¹
Carolina Arias Durango¹
Jerutsa Catalina Orjuela¹
Viviana Palacio Castaño¹
Carolina Sylva Palacio¹

Resumen

Objetivo: Revisar sistemáticamente la evidencia acerca de la eficacia de administrar Pioglitazona para tratar la esteatohepatopatía no alcohólica en pacientes con intolerancia a la glucosa

Fuentes de datos: MEDLINE, Cochrane Central Register of Controlled Trials, EMBASE, LILACS, ACP journal club, EBM, libros.

Selección estudios: ensayos clínicos aleatorios que evaluarán la administración de Pioglitazona en pacientes con intolerancia a los carbohidratos comparados contra placebo u otro tratamiento que midiera la mejoría de la esteatohepatopatía no alcohólica

1 Estudiante de Medicina. Universidad San Martín.

Correspondencia: Natalia Zapata Hincapié. Correo electrónico: natizapatahincapie@gmail.com

Fecha de recibido: Noviembre 11 de 2007

Fecha de aprobación: Enero 30 de 2008

Resultados: En esta revisión sistemática de la literatura se incluyeron sólo dos estudios que cumplieron los criterios de inclusión y se evaluaron los siguientes desenlaces: control glucémico y tolerancia a la glucosa, mostrando el aumento de la sensibilidad hepática a la insulina, el aumento en la depuración de glucosa y la disminución en la cantidad de ácidos grasos libres y de los niveles hepáticos de aspartato y alanino aminotransferasa; además se evidenció la mejoría histológica bajando el nivel en el contenido hepático de grasa mejorando así la esteatosis, la balonización y la inflamación.

Conclusiones: No se realizó síntesis cuantitativa por el número tan pequeño de pacientes que se incluían en los estudios. La Pioglitazona muestra una notable mejoría en los niveles glucémicos, en los niveles hepáticos de aminotransferasas y en la evolución histológica de la esteatohepatopatía no alcohólica; no obstante hace falta más evidencia clínica de los efectos de dicho medicamento, por tanto se recomienda realizar nuevos ensayos clínicos controlados para definir cómo incide la Pioglitazona en el tratamiento de NASH.

Palabras claves: Pioglitazona, Hígado Graso, intolerancia a la glucosa.

Abstract

Objective: To systematically assess the evidence about the effectiveness of prescribing pioglitazone to prevent non alcoholic esteatohepatitis in patient with glucose intolerance

Data Sources: MEDLINE, Cochrane Central Register of Controlled Trials, EMBASE, LILACS, ACP journal club, EBM, books.

Study Selection: Randomized clinical trials that evaluated the prescribing of pioglitazone to patient with carbohydrate intolerance compared against placebo or another treatment and the measured improvement of the non alcoholic esteatohepatitis picture.

Main Results: A total of 2 studies were included in this systematic revision of the literature, and the following outcomes were evaluated: glycaemic control and glucose tolerance, pioglitazone showed an increase in the hepatic sensibility to insulin, an increase in the purification of glucose and a decrease in the quantity of free fatty acids, lowering of the hepatic levels of aspartate and alanin aminotransferase. Histologic improvement was also evidenced, diminishing the hepatic content of fat improving this way the steatosis, cytologic ballooning and the inflammation.

Key Words: Pioglitazone; Fatty Liver, Glucose intolerance.

INTRODUCCIÓN

El hígado graso no alcohólico es una enfermedad emergente de gran importancia en el momento actual. Esta entidad se asocia frecuentemente con obesidad y resistencia a la insulina. Su prevalencia y gravedad están en relación con variables como el índice de masa corporal, circunferencia abdominal, hiperinsulinemia, hipertrigliceridemia y resistencia a la insulina¹.

El agrandamiento ligero o moderado del hígado debido al depósito difuso de grasa neutra (triglicéridos) en los hepatocitos es un estigma clínico y anatomopatológico importante. El hígado graso puede clasificarse en dos tipos, según las gotas de grasa de los hepatocitos sean macrovesiculares o microvesiculares. Además, la infiltración grasa puede acompañarse de actividad necroinflamatoria, trastorno denominado *esteatohepatitis no alcohólica* (NASH por sus siglas en inglés Non Alcoholic Steatohepatitis) y que es una forma de hepatopatía grasa no alcohólica. Las técnicas de imagen, como tomografía computadorizada, ecografía o resonancia magnética pueden mostrar alteraciones que sugieran un aumento del contenido graso del hígado².

En años anteriores no tenía ninguna relevancia clínica o epidemiológica el NASH esta patología pero actualmente ha llegado a ser la causa más común de enfermedad hepática crónica en Estados Unidos de Norteamérica. Dependiendo del criterio diagnóstico utilizado la prevalencia de NASH va de 2.8% hasta 25% en la población general⁴⁻⁶. Recientemente se ha publicado una prevalencia

promedio de 16%, considerando poblaciones con características demográficas diferentes⁷. Esta prevalencia es mucho mayor en grupos de alto riesgo, alcanzando valores de entre 70-86%, en pacientes obesos o diabéticos.

La Pioglitazona pertenece al grupo de las tiazolinedionas. Es un agonista potente y selectivo del receptor la proliferación de los peroxisomas gamma activados (PPARg), receptores que regulan la transcripción de una serie de genes que responden a la insulina. Los receptores PPARg se encuentran en los tejidos más importantes, en los que la insulina ejerce su acción, como el tejido adiposo, el músculo esquelético y el hígado. La activación de estos receptores regula la transcripción de los genes implicados en el control de la producción de glucosa, su transporte y su utilización. Adicionalmente, los genes que responden los activadores de estos receptores PPARg regulan el metabolismo de los ácidos grasos.

Este medicamento se une extensamente a las proteínas del plasma (> 99%), en particular a la albúmina sérica. El volumen de distribución es de 0.25 L/kg en humanos, se metaboliza extensamente por hidroxilación y oxidación, principalmente por medio del citocromo P450, aunque también pueden intervenir en menor escala otras isoformas. De los seis metabolitos identificados, tres son activos (M-II, M-III y M-IV). Aproximadamente el 30-50% de la dosis administrada se recupera en la orina, en forma de metabolitos y de conjugados. La eliminación renal del fármaco nativo es prácticamente nula y la mayor parte de

una dosis oral se eliminada con la bilis, bien como Pioglitazona nativa, bien en forma de metabolitos. La semivida media de eliminación plasmática de la Pioglitazona inalterada, en humanos es de 3 a 7 horas, siendo para el total de sus metabolitos activos de 16 a 23 horas³.

El propósito de este estudio es realizar una revisión sistemática de la literatura pertinente para responder la siguiente pregunta: ¿Es útil suministrar Pioglitazona en pacientes con esteatohepatopatía no alcohólica a fin de compararla con el tratamiento convencional para disminuir la progresión de esta patología?

METODOLOGÍA

Búsqueda de la literatura

Se identificaron estudios clínicos controlados aleatorios utilizando estrategias previamente descritas^{8,9}.

Se realizó la búsqueda electrónica en Cochrane Central Register of Controlled Trials (1970 a 2006), MEDLINE (1950 a 2006), EMBASE (1980 a 2006), LILACS, ACP journal club, EBM, books, empleando para la búsqueda los siguientes términos MeSH (Medical Subject Heading) y las siguientes palabras en el texto: “*fatty liver*”, “*pioglitazone*”, “*liver disease*”, “*Randomized Controlled Trial [Publication Type]*”

Las referencias de todos los estudios incluidos fueron inspeccionadas para más estudios, al igual que los artículos de revisión sobre el tema y los libros de texto. No se hizo restricción por año de publicación ni de idioma. Finalmente,

buscamos en cuatro registros de estudios clínicos (www.clinicaltrials.gov, www.controlled-trials.com, www.actr.or.au, www.imin.ac.jp/ctr) para identificar estudios en ejecución.

Evaluación de la validez

Tres autores independientemente evaluaron la calidad metodológica (validez interna) de los estudios, empleando la escala de JADAD. Esta es una escala que evalúa la calidad de la distribución aleatoria, el enmascarado o cegado de la intervención y las pérdidas del seguimiento, asignando un puntaje de 0 a 5, los estudios de baja calidad tienen puntajes ≤ 2 y los estudios de alta calidad tienen puntajes ≥ 3 . Se alcanzó consenso a través de la discusión.

Extracción de datos

Dos personas independientemente buscaron y seleccionaron todas las referencias posiblemente elegibles y evaluaron si cumplían con todos los criterios de inclusión definidos. Los datos fueron extraídos por un revisor y verificados por un segundo revisor

La conducción de esta revisión sistemática de la literatura será orientada según los criterios de la declaración QUOROM¹⁴.

Criterios de Selección

- Tipo de participantes: pacientes adultos a quienes se les haya diagnosticado NASH
- Tipo de intervención: Pioglitazona.
- Tipo de comparación: placebo u otros medicamentos utilizados en el tratamiento de esteatohepatopatía no alcohólica

- Tipo de desenlaces:
- Mejoría histológica de la esteatopatía no alcohólica
- Control de los niveles de glucosa
- Normalización de los niveles de las aminotransferasas
- Tipos de estudios: ensayos clínicos controlados aleatorios (Randomized Controlled Trial)

Fuentes de financiación

La Facultad de Medicina de la Fundación Universitaria San Martín –sede Sabaneta- que es una institución de educación superior, nos ofreció todo el apoyo logístico y económico para llevar a cabo esta revisión sistemática.

RESULTADOS

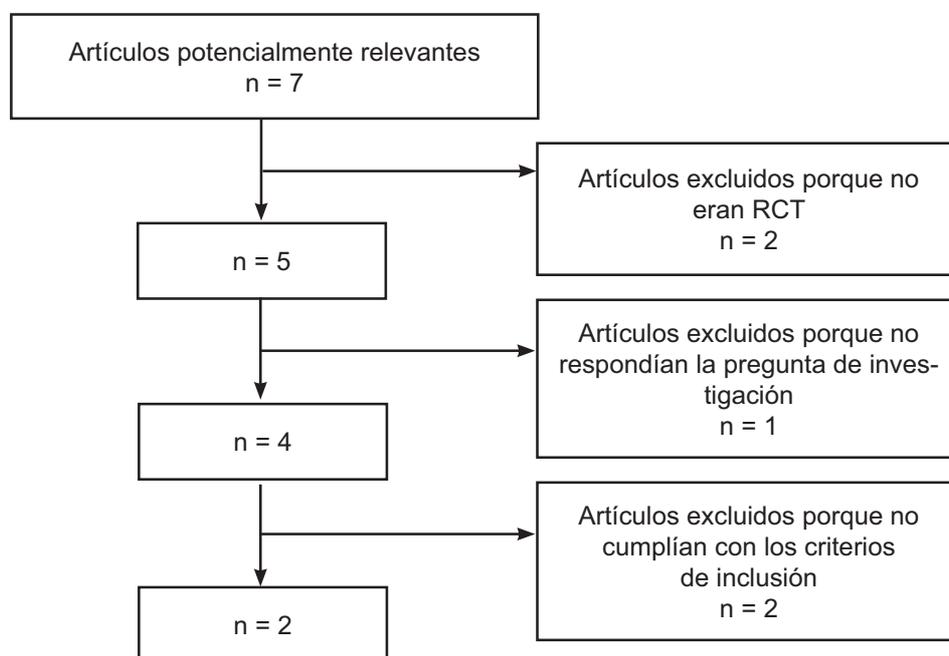
En la figura 1 se muestran los resultados del proceso de selección de los artículos. Inicialmente se identificaron siete pero los que cumplieron con los criterios de inclusión fueron sólo dos^(15,16).

Análisis cualitativo

Luego de analizar los dos artículos encontrados decidimos realizar la revisión sistemática de la literatura cualitativa ya que los datos encontrados no son suficientes para hacer combinación de resultados y análisis cuantitativo

El primer artículo es *A Placebo-Controlled Trial of Pioglitazone in Subjects*

Figura 1. Resumen de los resultados de la búsqueda



with Nonalcoholic Steatohepatitis que fue realizado por Renata Belfort, M.D., Stephen A. Harrison, M.D. and cols, publicado en *New England Journal of Medicine* en el año 2006. En éste se asignaron aleatoriamente a 55 pacientes con tolerancia alterada a la glucosa o diabetes tipo 2 y esteatohepatitis no alcohólica confirmada por biopsia hepática para recibir durante 6 meses una dieta hipocalórica (reducción de 500 kcal al día con respecto al cálculo de la ingesta diaria necesaria para mantener el peso corporal) más Pioglitazona (45 mg diarios) o bien a una dieta hipocalórica más placebo. Luego de este proceso se encontró: mejoría en el control glucémico y la tolerancia a la glucosa ($p < 0,001$), normalización de los niveles hepáticos de aminotransferasa ya que disminuyeron los niveles plasmáticos de aspartato-aminotransferasa (en un 40% frente al 21%; $p = 0,04$), reducción de los niveles de alanina-aminotransferasa (en un 58% frente al 34%; $p < 0,001$), disminución del contenido hepático de grasa (en un 54% frente al 0%; $p < 0,001$) y un aumento de la sensibilidad hepática a la insulina (en un 48% frente al 14%; $p = 0,008$). La administración de Pioglitazona, en comparación con el placebo, se asoció con una mejoría en los resultados histológicos con respecto a la esteatosis ($p = 0,003$), a la balonización con necrosis ($p = 0,02$) y a la inflamación ($p = 0,008$). En los participantes del grupo tratado con Pioglitazona se constató una mayor reducción de la necroinflamación (el 85% frente al 38%; $p = 0,001$), pero la disminución de la fibrosis no difirió significativamente de la del grupo que recibió el placebo ($p = 0,08$). Uno de los pacien-

tes tratados con Pioglitazona presentó cansancio y edema leve de miembros inferiores; no se observó ningún otro acontecimiento adverso¹⁵.

El segundo artículo es *A pilot study of Vitamin E vs Vit E and Pioglitazona for treatment of NASH* que fue realizado por Sanyal AJ, Mofrad PS y publicado en la revista *Clinical Gastroenterology hepatology* en el año 2004. En éste se realizó una aleatorización prospectiva para evaluar la eficacia y la seguridad de Vit E (400 UI/día) vs Vit E (400 UI/día) más Pioglitazona (30 mg/día). Un total de 10 pacientes fueron aleatorizados en cada grupo, dos pacientes de la terapia combinada descontinuaron, una por estar embarazada y otro por hepatotoxicidad. El tratamiento con vitamina E produjo una disminución de la esteatosis de (2,2 vs. 1,4) con una ($p < 0,02$) cuando se asoció a vitamina E y Pioglitazona se encontró una disminución de la esteatosis (2,3 vs 1,0) con una ($p < 0,02$) Respecto a la balonización (1,3 vs 0,2) con una p de 0,01 y la fibrosis peri celular de (1,2 vs 0,6) con una ($p < 0,03$)¹⁶. En este estudio hay pérdidas en el seguimiento de 2/20 (10%) de los pacientes y además no menciona si realizaron análisis por intención de tratar, disminuyendo su validez interna.

DISCUSIÓN

El tratamiento de los pacientes con NASH típicamente se ha enfocado al manejo de las condiciones asociadas tales como obesidad, diabetes mellitus y dislipidemia¹.

La reducción de peso ha demostrado mejorar la sensibilidad a la insulina¹⁷, por lo que la NASH puede mostrar mejoría con un programa de reducción de peso. Los cambios histológicos son más evidentes después de una disminución de 11 a 20 kg de peso durante un año¹⁸; es notable que en casos de disminución de peso de forma abrupta puede existir disminución del daño morfológico documentado por histología sin que muestre una mejoría en marcadores bioquímicos. Sin embargo, se requiere al menos una disminución de 10% del peso corporal para conseguir modificaciones en las variables bioquímicas¹⁹.

Otros tratamientos establecidos para dicha patología como es la metformina la cual ha mostrado mejoría significativa de los niveles de alanino aminotransferasa, mejoría de la respuesta ecográfica del hígado y mejoría de la infiltración grasa del hígado.²⁰

También se encuentra otra opción como son los probióticos debido a su acción moduladora en la flora lo que podría influir en el tracto hepatointestinal mostrando mejoría de las pruebas de función hepática y disminución de los marcadores de peroxidación lipídica²¹. Sin embargo, ambas opciones recomiendan más estudios ya que sus resultados no son totalmente concluyentes^{20,21}. Por lo anterior nos planteamos un problema acerca de las nuevas opciones para el tratamiento de esta patología encontrándonos con una opción terapéutica como es la Pioglitazona lo cual nos motivó a realizar esta investigación.

En el proceso de búsqueda de la información para dar respuesta a nuestra

pregunta inicial nos encontramos con múltiples problemas como son los pocos estudios sobre el tema y su realización no permite responder las preguntas que confirmar un buen diseño metodológico.

Al evaluar el desenlace de control glucémico y tolerancia a la glucosa mostro mejoría con un valor de $p < 0,001$ y aumentó la sensibilidad hepática a la insulina (en un 48% frente al 14%; $p=0,008$)¹⁵ mostrando una diferencia del 34% en el aumento de la sensibilidad entre los dos medicamentos favoreciendo a la Pioglitazona, además se encontró un aumento en la depuración de glucosa y una disminución en la cantidad de ácidos grasos libres y de insulina, prediciendo mejoría histológica de la patología¹⁶.

Otro desenlace fue la normalización de los niveles hepáticos de aminotransferasa ya que disminuyeron los niveles plasmáticos de aspartato-aminotransferasa (en un 40% frente al 21%; $p=0,04$), lo cual nos muestra una diferencia del 19% en dicha disminución acompañado de una $p < 0,05$ indicándonos que dicho valor apoya la efectividad de la Pioglitazona. Redujo los niveles de alanino-aminotransferasa (en un 58% frente al 34%; $p < 0,001$)¹⁵ con una diferencia en la disminución de los niveles del 24%

Además se evaluó la mejoría histológica mostrando disminución en el contenido hepático de grasa (en un 54% frente al 0%; $p < 0,001$)¹⁵. Con una diferencia del 54% del grupo de la Pioglitazona respecto a la comparación y con una $p < 0,05$. También se asoció con una mejoría de la esteatosis ($p=0,003$), a la balonización con necrosis ($p=0,02$) y a la inflamación

($p=0,008$). En los participantes del grupo tratado con Pioglitazona se constató una mayor reducción de la necroinflamación (el 85% frente al 38%; $p=0,001$), pero la disminución de la fibrosis no difirió significativamente de la del grupo que recibió el placebo ($p=0,08$)¹⁵.

En la búsqueda de estudios registrados en ejecución se identificaron, en *www.clinicaltrials.gov*, tres estudios. Un estudio que actualmente está en curso (NCT00063622), y dos adiciones que están en consecución de los pacientes. (NCT00227110) y (NCT00062764) Tienen como objetivo aclarar el efecto de la Pioglitazona en dicha patología por lo que se espera estén terminados para poder realizar una revisión sistemática de la literatura.

Ambos estudios muestran que la intervención comparada con vitamina E o placebo produce una mejoría notable en los niveles glicémicos, aminotrasferasas y mejoría histológica de dicha patología. No obstante hace falta más evidencia clínica de los efectos de la Pioglitazona. Por tanto consideramos que aún no es una recomendación para aplicar en la práctica clínica. Sería de mucha importancia realizar nuevos estudios con adecuada metodología y múltiples pacientes para así tener una opción realmente clara para el tratamiento de la esteatohepatopatía no alcohólica y así poder brindarle a nuestros pacientes el mejor cuidado y atención. ■

REFERENCIAS

1. Nahum Méndez Sánchez, Norberto C. Chávez-Tapia Misael Uribe Hígado graso no alcohólico. Nuevos conceptos. *Rev Invest Clín* 2004; Vol. 56:72-82
2. Daniel K. Podolsky. Enfermedades infiltrativas, genéticas y metabólicas que afectan el hígado. In: Kasper DL, Fauci AS, Longo DL, Braunwald E, Hauser SL, Jameson JL, editors. *Principios de medicina interna de HARRISON*. 16 ed. McGraw-Hill; 2005. p. 2058-60
3. Laurence L. Brunton. Insulin, Oral Hypoglycemic Agents, and the Pharmacology of the Endocrine Pancreas; Keith L. Parker, Iain L. O. Buxton, and Donald K. Blumenthal; Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics Mc Graw Hill 2006. Pag: 1613-34
4. Ruhl CE, Everhart JE. Determinants of the association of overweight with elevated serum alanine aminotransferase activity in the United States. *Gastroenterology* 2003; 124: 71-9.
5. Falck-Ytter Y, Younossi ZM, Marchesini G, McCullough AJ. Clinical features and natural history of nonalcoholic steatosis syndromes. *Semin Liver Dis* 2001; 21: 17-26
6. Clark JM, Brancati FL, Diehl AM. Nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2002; 122: 1649-57
7. Bellentani S, Saccoccio G, Masutti Flora, Crocè LS, Brandi G, Sasso F, Cristanini G, Tiribelli C. Prevalence of and risk factors for hepatic steatosis in northern Italy. *Ann Intern Med* 2000; 132: 112-17
8. Dickersin K, Scherer R, Lefebvre C. Identifying relevant studies for systematic reviews. *BMJ* 1994;309:1286-91.
9. McGowan J, Sampson M. Systematic reviews need systematic searchers. *J Med Libr Assoc* 2005;93:74-8
10. DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials* 1986 Sep;7:177-88
11. MANTEL N, HAENSZEL W. Statistical aspects of the analysis of data from retrospective studies of disease. *J Natl Cancer Inst* 1959 Apr;22:719-48
12. Hatala R, Keitz S, Wyer P, Guyatt GH. Assessing heterogeneity of primary studies in systematic reviews and whether to combine their results. *CMAJ* 2005;172:661-5
13. Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327:557-60
14. Moher D, Cook DJ, Eastwood S, Olkin I, Rennie D, Stroup DF. Improving the quality of reports of meta-analyses of randomised controlled trials: the QUOROM statement. *Lancet* 1999;354:869-900.
15. Renata Belfort, M.D., Stephen A. Harrison, M.D., Kenneth Brown, M.D., Celia Darland, R.D., Joan Finch, R.N., Jean Hardies, Ph.D., et al. A Placebo-Controlled Trial of Pioglitazone in Subjects with Nonalcoholic Steatohepatitis, *New England Journal of medicine* 2006;355: 97
16. Sanyal AJ, Mofrad PS, Contos MJ, Sargeant C, Luketic VA, Sterling RK., et al. A pilot study of vitamin E versus vitamin E and pioglitazone for the treatment of nonalcoholic, *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2004 Dec;2:1107-15
17. Rozental P, Biava C, Spencer H, Zimmerman HJ. Liver morphology and function tests in obesity and during total starvation. *Am J Dig Dis* 1967; 12: 198-208.
18. Eriksson S, Eriksson K-F, Bondesson L. Nonalcoholic steatohepatitis in obesity: a reversible condition. *Acta Med Scand* 1986; 220: 83-8
19. Palmer M, Schaffner F. Effect of weight reduction on hepatic abnormalities in overweight patients. *Gastroenterology* 1990; 99: 1408-13.

20. Angelico F, Burattin M, Alessandri C, Del Ben M, Lirussi F. Drugs improving insulin resistance for non-alcoholic fatty liver disease and/or non-alcoholic steatohepatitis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 1. Art. No.: CD005166. DOI: 10.1002/14651858.CD005166.pub2.
21. Lirussi F, Mastropasqua E, Orando S, Orlando R. Probiotics for non-alcoholic fatty liver disease and/or steatohepatitis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 1. Art. No.: CD005165. DOI: 10.1002/14651858.CD005165.pub2.