

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

Juan Pablo Arab V.<sup>1</sup>, Carolina Ramírez C.<sup>1</sup>, Camila Arriagada E.<sup>2</sup>,  
Matías Callejas C.<sup>2</sup> y Marco Arrese J.<sup>1</sup>

## Pioglitazone, vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis

<sup>1</sup>Departamento de Gastroenterología, Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile.  
<sup>2</sup>Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile.

Recibido: 10 de julio de 2012  
Aceptado: 7 de agosto de 2012

### Correspondencia a:

Dr. Juan Pablo Arab Verdugo  
Departamento de Gastroenterología, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile. Marcoleta 367. Código Postal: 833-0024 Santiago, Chile. Fono/Fax: (56 2) 639 7780. e-mail: jparab@med.puc.cl

### Pregunta

En pacientes con esteatohepatitis no alcohólica (EHNA) no diabéticos, ¿el tratamiento con Pioglitazona o Vitamina E, comparado con placebo, modifica las variables histológicas de actividad de la enfermedad?

Para responder a la pregunta clínica, se analiza el siguiente artículo de investigación:

Sanyal AJ, Chalasani N, Kowdley KV, McCullough A, Diehl AM, Bass, NM, et al. Pioglitazone, vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med* 2010; 362: 1675-85<sup>1</sup>.

### Contexto

El hígado graso no alcohólico (HGNA) es una enfermedad hepática frecuente en Chile y el mundo. Se caracteriza por esteatosis de al menos 5% de los hepatocitos en ausencia de un consumo significativo de alcohol. En Chile, un estudio reportó una prevalencia de HGNA de 22% de la población<sup>2</sup>. El HGNA incluye a un espectro de alteraciones histológicas que definen la esteatosis simple usualmente no progresiva y la esteatohepatitis no alcohólica (EHNA) que involucra riesgo de desarrollar daño hepático crónico y hepatocarcinoma lo que ocurre en hasta el 20% de los pacientes<sup>3-5</sup>. La EHNA se define por la presencia de elementos histológicos de inflamación lobular, balonamiento hepatocelular y fibrosis en la biopsia hepática<sup>6,7</sup>. Datos sobre la prevalencia de la EHNA son menos precisos; sin embargo, una revisión de la literatura sugiere una prevalencia entre 5 y 6% de la población general<sup>2</sup>. Para fines de valoración de cambios histológicos en estudios clínicos se ha diseñado y validado un instrumento específico denominado *NAFLD fibrosis Score* (NAS) que asigna un puntaje a las principales características histológicas de la enfermedad<sup>8</sup>.

Actualmente, no existe ninguna terapia médica demostradamente efectiva para la EHNA. En la patogénesis de la enfermedad se ha identificado que

juegan un rol preponderante la resistencia a la insulina y el estrés oxidativo. Es así como estos dos elementos aparecen como blancos terapéuticos atractivos en el tratamiento de la EHNA. Existen múltiples estudios que sugieren un potencial efecto positivo de los insulino-sensibilizadores del grupo de las tiazolidinedionas y de antioxidantes como la Vitamina E, en parámetros clínicos e histológicos de pacientes con EHNA<sup>9</sup>. Sin embargo, la mayoría de los estudios son de carácter piloto, involucran grupos pequeños de pacientes y sus resultados poseen una relevancia clínica incierta.

El estudio que analizaremos a continuación corresponde a un ensayo fase 3 que busca dilucidar el efecto de la pioglitazona y vitamina E en el tratamiento de pacientes con EHNA confirmada por biopsia y no diabéticos.

### Métodos

#### Características generales

*Pacientes-criterios de inclusión:* 247 pacientes con EHNA y sin diabetes (edad promedio 46 años y 60% mujeres). Todos fueron sometidos a biopsia hepática dentro de los 6 meses previos y se categorizaron como esteatohepatitis ausente, posible o definitiva (confirmada por 2 patólogos). Además, se definió el grado de actividad de la enfermedad evaluado con el uso de un puntaje para HGNA, basado en un sistema de clasificación estandarizado para esteatosis (escala de 0 a 3), inflamación lobular (escala de 0 a 3) y balonamiento hepatocelular (escala de 0 a 2). Los criterios de inclusión fueron los siguientes: EHNA posible con puntaje de actividad de la enfermedad mayor de 5 o EHNA definitiva con puntaje de actividad de la enfermedad mayor de 4. Se exigió un puntaje de al menos 1 punto en balonamiento hepatocelular en todos los pacientes.

*Criterios de exclusión:* se excluyeron del estudio aquellos pacientes que presentaran diabetes *mellitus*, cirrosis hepática, otras enfermedades hepáticas, falla cardíaca, consumo significativo de alcohol o uso de otras drogas que causen esteatohepatitis.

*Grupos analizados similares en cuanto a variables confundentes conocidas:* Sí.

*Intervención:* Según aleatorización en 3 grupos:

- 1) Grupo que recibió 30 mg/día de pioglitazona (80 pacientes) por 96 semanas.
- 2) Grupo que recibió 800 UI/día de vitamina E (84 pacientes) por 96 semanas.
- 3) Grupo de comparación: Placebo (83 pacientes) que se entregó de la misma forma que en los grupos experimentales.

*Resultados (Outcomes) evaluados:* El *outcome* primario consideró una mejoría en las características histológicas de la EHNA, definido como: reducción en 1 o más puntos en el puntaje de balonamiento hepatocelular, ausencia de aumento en el puntaje de fibrosis y, a) un descenso en el puntaje de actividad para EHNA de al menos 3 puntos o; b) un descenso del puntaje de actividad a un total de 2 puntos con al menos 1 punto de disminución en inflamación lobular o esteatosis. Los *outcomes* secundarios incluyeron: cambios en el puntaje total de actividad de enfermedad; en el puntaje de los componentes individuales del *score* (esteatosis, inflamación lobular, balonamiento hepatocelular y fibrosis); en los niveles séricos de aminotransferasas; cambios antropométricos, en resistencia a la insulina y perfil lipídico, además, incluyó cambios en calidad de vida.

### Evaluación de la validez interna

*Diseño:* Ensayo clínico aleatorizado multicéntrico. ClinicalTrials.gov NCT00063622<sup>9</sup>.

*Aleatorización:* Se efectuó una aleatorización estratificada mediante un programa computacional *on-line*.

*Secuencia de aleatorización:* Ocultamiento de secuencia de aleatorización. Mediante aplicación web se asignaron pacientes en bloques permutados de tratamiento, estratificado por centro clínico para minimizar los efectos locales de la diferencia de poblaciones de pacientes y manejo.

*Grupos similares en relación a variables conocidas:* Sí.

*Ciego:* Los pacientes, los evaluadores de resultados y el comité de seguimiento de datos.

*Placebo:* Sí.

*Escenario:* Multicéntrico, 8 centros en Estados Unidos.

*Seguimiento:* 89,87%. Por 120 semanas (96 semanas para el *outcome* primario), 222 pacientes completaron el protocolo. Vitamina E 95,2%, pioglitazona 87,5% y placebo 86,7%.

*Tipo de análisis de resultados:* Por intención de tratar.

*Ausencia de cointervenciones:* Sí.

*Interrumpido precozmente por beneficio:* No.

### Resultados principales

En las Tablas 1 y 2 se resumen los principales resultados.

**Tabla 1. Comparación del efecto de Vitamina E versus placebo**

Outcome	Tasa de eventos en grupo Vitamina E	Tasa de eventos en grupo placebo	IBR (IC 95%)	IBA (IC 95%)	NNT
Primario	43%	19%	1,22 (0,34-2,68)	23,6% (9,6-36,4)	5 (3 - 10)

IBR: incremento del beneficio relativo. IBA: incremento del beneficio absoluto. NNT: número necesario para tratar. IC: intervalo de confianza.

**Tabla 2. Comparación del efecto de Pioglitazona versus placebo**

Outcome	Tasa de eventos en grupo Pioglitazona	Tasa de eventos en grupo placebo	IBR (IC 95%)	IBA (IC 95%)	NNT
Primario	34%	19%	0,75 (0,02 - 1,99)	14,5% (0,9 - 27,4)	NS

IBR: incremento del beneficio relativo. IBA: incremento del beneficio absoluto. NNT: número necesario para tratar. IC: intervalo de confianza. NS: No significativo.

### Comentario

*Riesgo de sesgo:* Estudio con bajo riesgo de sesgo, con una adecuada aleatorización, similitud de los 3 grupos en condiciones basales y análisis por intención de tratar. Respecto del seguimiento, si bien hubo pérdida de seguimiento en aproximadamente 13% de los pacientes, el evento primario considerado en el estudio es frecuente por lo que no afectaría el resultado final. La principal limitante del estudio podría provenir de las diferencias en la interpretación de las biopsias hepáticas, ya que es conocida la diferencia intra e interobservador en la interpretación de la histología hepática, involucrando un riesgo de sesgo. Sobre todo en virtud de que se vieron discrepancias entre los resultados observados en las biopsias hepáticas por parte de los patólogos locales y los que analizaron las muestras a nivel central. De acuerdo a la categorización de estos últimos, un porcentaje que varió entre 17

## Medicina Basada en Evidencia en Gastroenterología

y 28%, dependiendo del grupo en estudio, no cumplía con los criterios de inclusión del estudio<sup>11</sup>.

**Relevancia de los resultados:** Los resultados de este estudio son importantes, ya que hasta la fecha no se disponía de terapias probadamente efectivas para la EHNA y la información existente parecía apuntar a un beneficio asociado sólo a terapias basadas en el cambio de estilos de vida como son la baja de peso, la dieta y la actividad física. En este estudio, se demuestra el beneficio del uso de vitamina E respecto al *outcome* primario, consistente en una disminución del puntaje NAS que estratifica la gravedad de la EHNA. Por otra parte, tanto vitamina E como pioglitazona mostraron beneficio respecto a *outcomes* secundarios como la valoración histológica de balonamiento, esteatosis e inflamación. Cabe notar que no se demostró un efecto sobre la fibrosis hepática, una característica histológica predictora de progresión de la enfermedad. Ambos tratamientos exhibieron un efecto sobre los niveles séricos de aminotransferasas. Si bien la administración de pioglitazona no alcanzó significancia estadística, debe mencionarse que el nivel de significancia aplicado fue más exigente que lo común ( $p < 0,025$ ) dado el diseño del estudio<sup>10</sup>. Finalmente, con respecto a los efectos adversos observados en este ensayo, con la excepción del aumento de peso (sólo observado en el grupo de pioglitazona), la distribución total de efectos adversos no fue diferente significativamente entre los grupos de estudio.

**Aplicabilidad externa:** Se puede considerar razonable la aplicación de estos resultados a la práctica clínica dado que la población estudiada es representativa del espectro de pacientes con EHNA y los resultados consideran *outcomes* relevantes, como mejoría histológica. Aunque serían deseables estudios que evaluaran mortalidad, sobre la base del presente ensayo se puede estimar respaldado el empleo de vitamina E en pacientes no diabéticos con EHNA. En el escenario nacional, la vitamina E está disponible en Chile a un costo abordable para la mayoría de los pacientes. La pioglitazona podría también ser de utilidad en el manejo de pacientes con EHNA, considerando sus efectos sobre *outcomes* secundarios y evidencia previa<sup>12</sup>. Sin embargo, recientemente se ha recomendado cautela en su uso a largo plazo dado que aparentemente ello incrementa el riesgo de cáncer vesical<sup>13</sup>.

### Conclusión

El estudio analizado, de buen diseño metodológico, demuestra que la terapia con vitamina E es más efectiva que placebo en el tratamiento de la EHNA en adultos sin diabetes. No hay beneficios en el uso de pioglitazona por sobre placebo respecto al *outcome* primario. Sin embargo, se observaron beneficios significativos para algunos *outcomes* secundarios con la administración de ambos fármacos.

### Referencias

- 1.- Sanyal AJ, Chalasani N, Kowdley KV, McCullough, Diehl AM, Bass NM, et al. Pioglitazone, vitamin E or placebo for nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med* 2010; 362: 1675-85.
- 2.- Riquelme A, Arrese M, Soza A, Morales A, Baudrand R, Pérez-Ayuso RM, et al. Non-alcoholic fatty liver disease and its association with obesity, insulin resistance and increased serum levels of C-reactive protein in Hispanics. *Liver Int* 2009; 29: 82-8.
- 3.- Adams LA, Angulo P, Lindor KD. Nonalcoholic fatty liver disease. *CMAJ* 2005; 172: 899-905.
- 4.- Ekstedt M, Franzen LE, Mathiesen UL, Thorelius L, Holmqvist M, Bodemar G, et al. Long-term follow-up of patients with NAFLD and elevated liver enzymes. *Hepatology* 2006; 44: 865-73.
- 5.- Contos MJ, Choudhury J, Mills AS, Sanyal AJ. The histologic spectrum of nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Liver Dis* 2004; 8: 481-500.
- 6.- Angulo P. Nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med* 2002; 346: 1221-31.
- 7.- Arab JP, Ramírez C, Gran I, Riquelme A, Arrese M. Tratamiento del hígado graso no alcohólico: ¿Qué sabemos? *Gastroenterol. latinoam* 2010; 21: 344-9.
- 8.- Aly FZ, Kleiner DE. Update on fatty liver disease and steatohepatitis. *Adv Anat Pathol* 2011; 18: 294-300.
- 9.- 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 steatohepatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004; 2: 1107-15.
- 10.- Chalasani NP, Sanyal AJ, Kowdley KV, Robuck PR, Hoofnagle J, Kleiner DE, et al. Pioglitazone *versus* vitamin E versus placebo for the treatment of non-diabetic patients with non-alcoholic steatohepatitis: PIVENS trial design. *Contemp Clin Trials* 2009; 30: 88-96.
- 11.- Younossi ZM, Gramlich T, Liu YC, Matteoni C, Petrelli M, Goldblum J, et al. Nonalcoholic fatty liver disease: assessment of variability in pathologic interpretations. *Mod Pathol* 1998; 11: 560-5.
- 12.- Belfort R, Harrison SA, Brown K, Darland C, Finch J, Hardies J, et al. A placebo-controlled trial of pioglitazone in subjects with nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med* 2006; 355: 2297-307.
- 13.- Kermode-Scott B. Meta-analysis confirms raised risk of bladder cancer from pioglitazone. *BMJ* 2012; 345: e4541.