

## Eficacia y seguridad del ácido obeticólico, agonista del receptor X farnesoide en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y esteatosis hepática no alcohólica

Eduardo Kattan T.<sup>1</sup>, Roberto Candia B.<sup>2</sup> y Francisco Barrera M.<sup>2</sup>

Efficacy and safety of the farnesoid X receptor agonist obeticholic acid in patients with type 2 diabetes and non-alcoholic fatty liver disease

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

Recibido: 16 de febrero de 2014  
Aceptado: 25 de febrero de 2014

**Pregunta clínica:** ¿En pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y esteatosis hepática no alcohólica, el uso de ácido obeticólico (AOC) *versus* placebo, es eficaz y seguro para mejorar la sensibilidad a la insulina?

Para responder la pregunta clínica se revisará el siguiente artículo: *Mudaliar S, Henry R, Sanyal A, et al. Efficacy and safety of the farnesoid X receptor agonist obeticholic acid in patients with type 2 diabetes and non-alcoholic fatty liver disease. Gastroenterology 2013; 145: 574-82*<sup>1</sup>.

4 estudios randomizados demostró reducir en forma significativa la esteatosis, balonización e inflamación hepática<sup>3</sup>. Actualmente es recomendada para el tratamiento de la esteatohepatitis no alcohólica en las guías clínicas de las Asociaciones Americana y Europea para el estudio del Hígado<sup>4,5</sup>. Sin embargo, las tiazolidinedionas han sido asociadas a diversos efectos adversos, incluyendo el aumento de eventos cardiovasculares, carcinoma urotelial e incremento de peso, limitando su uso crónico<sup>6</sup>. Por otra parte, con respecto a metformina, si bien se ha asociado a una disminución significativa de aminotransferasas, su uso no ha demostrado cambios significativos a nivel histológico como lo señala un meta-análisis reciente por lo que su uso no está recomendado para el tratamiento de EHNA<sup>7</sup>. El uso de otros fármacos modificadores de la resistencia a insulina como los agonistas de *glucagon-like peptide 1* (GLP-1) o *fibroblast growth factor 21* (FGF21) se encuentran en activa fase de investigación a la fecha<sup>8</sup>.

Los ácidos biliares (AB) clásicamente han sido relacionados con el metabolismo del colesterol y la absorción de lípidos en el tubo digestivo. Durante las últimas décadas se ha descrito que los AB adicionalmente poseen una importante función como señales reguladoras, coordinando el metabolismo de energía, lípidos e hidratos de carbono a nivel del hígado, músculo y adipocito en relación a las fases de ayuno e ingesta de alimentos. Uno de los mediadores de estos efectos es el receptor X farnesoide (FXR), un receptor nuclear expresado en el hígado, adipocitos, intestino y riñones que es activado por sales biliares, particularmente el ácido quenodeoxicólico. Estudios en animales sugieren que FXR a nivel hepático inhibiría la síntesis de ácidos grasos, reduciría el ensamble y exportación de *very low density lipoprotein* (VLDL), aumentaría la síntesis de glicógeno, reduciría la neogluco-genesis e inhibiría la inflamación. Adicionalmente, FXR en el hepatocito inhibe la síntesis e importe de AB, y estimula la excreción de AB hacia el canalí-

**Correspondencia a:**  
Dr. Francisco Barrera M.

Departamento de Gastroenterología  
Pontificia Universidad Católica de Chile  
Marcoleta 367, Casilla 114-D, Santiago, Chile.  
Teléfono: (+56 2) 23543830  
Fax: (+56 2) 26397780  
Email: fjbarrer@yahoo.com

### Contexto

La epidemia de obesidad a nivel mundial ha llevado a un aumento progresivo en las tasas de diabetes mellitus 2 (DM2) y de esteatosis hepática no alcohólica (EHNA). Esta última se ha catalogado como la manifestación hepática del síndrome metabólico, e incluye diversos grados de daño hepático como consecuencia de un estado de resistencia a la insulina. La esteatosis hepática simple es la etapa inicial que se caracteriza por la presencia de esteatosis macrovesicular en más de 5% de los hepatocitos en ausencia de inflamación o fibrosis significativa. La esteatohepatitis no alcohólica es la etapa más avanzada de daño, donde la esteatosis se acompaña de balonización de hepatocitos, inflamación y fibrosis hepática. Esta segunda forma de enfermedad es más agresiva y puede evolucionar a cirrosis y carcinoma hepatocelular. Actualmente, la EHNA es la hepatopatía crónica más prevalente en el mundo occidental. Además de ser un pilar fundamental en la génesis de la EHNA, la resistencia a la insulina juega un rol clave en la progresión del daño a esteatohepatitis no alcohólica, desarrollo de cirrosis y carcinoma hepatocelular<sup>2</sup>.

Diversos medicamentos que reducen la resistencia a insulina han sido utilizados para el manejo de la EHNA. Entre éstos, pioglitazona es la que presenta un mayor grado de evidencia. En un meta-análisis de

culo biliar<sup>9</sup>. A nivel del adipocito FXR inhibe la lipasa lipoproteica, reduciendo la lipólisis y exportación de ácidos grasos libres a la circulación, y en estudios *in vitro* induce la expresión de adiponectina<sup>9,10</sup>. A nivel de enterocitos en íleon distal, FXR estimula la producción de factor de crecimiento de fibroblastos-19 (FGF19). En estudios en animales esta enteroquina se ha asociado a disminución de la resistencia a insulina, baja de peso, incremento del gasto energético y reducción de esteatosis hepática<sup>11</sup>. En suma, dadas sus múltiples propiedades, los agonistas de FXR resultan un atractivo blanco terapéutico para el manejo de la EHNA.

El ácido obeticólico (AOC) es un derivado semi-sintético de AB que se caracteriza por una alta afinidad por FXR, que es 100 veces superior al ligando natural ácido quenodeoxicólico. En estudios preclínicos el uso de AOC ha demostrado estar asociado a un aumento en la sensibilidad a la insulina y una reducción de la inflamación y fibrosis hepática, a su vez modulando el metabolismo lipídico<sup>12</sup>.

El presente artículo evalúa el perfil de seguridad y la eficacia del AOC para aumentar la sensibilidad a la insulina en pacientes con DM2 y EHNA.

## Métodos

### Pacientes

Fueron reclutados 64 pacientes con diagnóstico de DM2 y EHNA. El diagnóstico de DM2 se realizó según los criterios de la Asociación Americana de Diabetes (ADA, por sus siglas en inglés)<sup>13</sup>. Tras descartar otras hepatopatías (Hepatitis B, Hepatitis C, cirrosis biliar primaria y colangitis esclerosante primaria), el diagnóstico de EHNA se obtuvo con uno o más de los siguientes criterios: a) ALT  $\geq$  47UI/L en mujeres y  $\geq$  56 UI/L en hombres; b) AST  $\geq$  47UI/L en mujeres y  $\geq$  60 UI/L en hombres; c) hígado aumentado de tamaño en imágenes (ultrasonido u otras); d) hallazgos histológicos en biopsia de los últimos 5 años. Como criterios de exclusión se establecieron: a) valores muy elevados de AST ( $>$  155 UI/L en mujeres y  $>$  200 UI/L en hombres) o de ALT ( $>$  155 UI/L en mujeres y  $>$  185 UI/L en hombres); b) nivel de bilirrubina mayor a 2 veces el límite normal superior; c) uso de hipoglicemiantes orales a excepción de metformina o sulfonilureas; d) antecedente de abuso de alcohol ( $>$  210 mL alcohol por semana) u otras sustancias; y e) enfermedad cardiovascular o renal significativa. Se obtuvo consentimiento informado de todos los pacientes.

### Intervención

Los pacientes fueron randomizados a tres grupos: placebo vía oral; 25 mg/día AOC vía oral; y 50 mg/día AOC vía oral por 6 semanas. Previo al inicio y

término del estudio, se realizó a todos los pacientes laboratorio general y hepático, se realizó un clampeo hiperinsulinémico-euglicémico en 2 pasos<sup>14</sup>, y se midió FGF19, C4 (7alfa-hidroxi-4-colesten-3-ona, un marcador de síntesis de AB), AB en sangre, citokeratina-18 clivada por caspasas (marcador de apoptosis hepatocelular), y el test "enhanced liver fibrosis" (ELF). Este combina la medición de ácido hialurónico, péptido amino terminal de pro colágeno III e inhibidor tisular de metaloproteinasa 1 en sangre, y sus resultados se han correlacionado con presencia de fibrosis y cirrosis hepática.

## Outcomes

### Outcome primario

El *outcome* primario fue la capacidad para aumentar la sensibilidad a la insulina, medida a través de su estándar de oro, el clampeo euglicémico, y la tasa de eventos adversos. El resultado del clampeo euglicémico fue expresado como la tasa de infusión de glucosa (TIG) requerida para mantener la euglicemia, en dos mediciones distintas (infusión de baja y altas dosis de insulina).

### Outcomes secundarios

Los *outcomes* secundarios fueron cambios en pruebas hepáticas, perfil lipídico, FGF19, C4, AB endógenos, peso, citokeratina-18, y marcadores de fibrosis hepática.

### Evaluación de validez interna:

- **Diseño:** Estudio fase 2, doble ciego, randomizado versus placebo.
- **Randomización:** Los pacientes fueron asignados a un número identificador de 3 dígitos previamente aleatorizado. No se describe en detalle el método de randomización. Los tratamientos fueron incluidos en bloques de 6, perteneciendo 2 números de identificación a cada grupo.
- **Ocultamiento de la secuencia de randomización:** Sí.
- **Ciego:** Tanto el farmacéutico que dispensaba los medicamentos, pacientes y tratantes fueron ciegos. En cuanto al adjudicador de eventos, se describe el ciego para el *outcome* principal (clampeo euglicémico), pero no explicitan sobre los otros *outcomes*.
- **Grupos similares en relación a variables conocidas:** Los autores mencionan que las variables demográficas y clínicas iniciales son semejantes, sin embargo, el grupo AOC 25 mg/día, tuvo 70% de pacientes de sexo masculino, mientras que los otros dos grupos presentaron sólo 43%.
- **Pacientes que completaron seguimiento:** El estudio tuvo un seguimiento incompleto, y a pesar de que 88% del total lo completó, sólo 57% del grupo de 50 mg/día AOC logró este objetivo.

## Medicina Basada en Evidencia en Gastroenterología

**Tabla 1. Comparación entre AOC y placebo en cambios de TIG pre y post intervención a baja y alta dosis de insulina**

Grupo	Cambio absoluto	Valor p (comparado con placebo)	Cambio porcentual	Valor p (comparado con placebo)
<b>Baja dosis de insulina</b>				
Placebo	-0,51 ± 1,88	-	-5,5 ± 35,9	-
AOC 25	0,69 ± 1,12	0,04	28,0 ± 40,2	0,019
AOC 50	0,24 ± 1,62	0,278	20,1 ± 30,2	0,06
AOC combinado	0,49 ± 1,36	0,048	24,5 ± 36,6	0,011
<b>Alta dosis de insulina</b>				
Placebo	-0,61 ± 1,88	-	-5,4 ± 24,3	-
AOC 25	0,73 ± 1,53	0,036	18,3 ± 36,3	0,036
AOC 50	0,42 ± 1,42	0,122	10,8 ± 21,8	0,076
AOC combinado	0,59 ± 1,46	0,022	15,0 ± 30,4	0,025

AOC: ácido obeticólico. TIG: tasa de infusión de glucosa.

**Tabla 2. Comparación entre AOC y placebo en efectos adversos**

Parámetro	Placebo (23 pacientes)	AOC (41 pacientes)	RR
Número de pacientes	23	41	-
Cualquier EA	14	25	1,002 [0,67 - 1,51]
EA relacionado a tratamiento	6	9	0,84 [0,34 - 2,07]
EA grave	0	0	-
Muerte	0	0	-
Suspensión dado EA	1	1	0,56 [0,04 - 8,56]

AOC: ácido obeticólico. RR: riesgo relativo. EA: efectos adversos.

- **Tipo de análisis de resultados:** Análisis por protocolo.
- **Interrumpido precozmente por beneficio:** No.
- **Rol de fuente de financiamiento:** La empresa Intercept Pharmaceuticals Inc. entregó de forma gratuita tanto el medicamento como el placebo, y aportó con los fondos para el desarrollo del estudio.

### Resultados

#### Outcomes primarios

Se presentan los principales resultados en las Tablas 1 y 2.

Al comparar el clampeo euglicémico pre y post intervención, a bajas dosis de insulina, los pacientes que recibieron 25 mg AOC presentaron un aumento de 28% de la TIG ( $p = 0,019$ ), mientras que el grupo de 50 mg AOC presentó 20% ( $p = 0,06$ ). En análisis conjunto los sujetos que recibieron AOC presenta-

ron un aumento significativo de la TIG en 24,5% ( $p = 0,011$ ). A dosis altas de insulina el incremento de TIG fue de 18,3% ( $p = 0,036$ ), 10,8% ( $p = 0,076$ ) y 15% ( $p = 0,025$ ) para los sujetos que recibieron AOC 25 mg/día, AOC 50 mg/día y en el análisis combinado de ambos grupos, respectivamente.

En el perfil de seguridad de la droga no se encontraron diferencias significativas entre placebo y AOC. Sólo se registraron 4 EA grave (alza de aminotransferasas) en dos pacientes, uno en grupo placebo y otro en grupo 50 mg AOC, por lo que se suspendió el tratamiento en ambos. Los EA más frecuentes fueron constipación y diarrea.

#### Outcomes secundarios

Los pacientes que recibieron 25 mg/día de AOC presentaron una disminución significativa de ALT y GGT, comparados con placebo, y ambos grupos asignados a AOC, 25 y 50 mg/día, presentaron una disminución significativa de AST, peso y triglicéridos. Los sujetos expuestos a ambas dosis de AOC presentaron un aumento significativo de colesterol LDL, y los sujetos que recibieron AOC 50 mg/día presentaron una reducción significativa de HDL. En ambos grupos de AOC, hubo un aumento dosis dependiente de FGF19, y una disminución significativa de C4 y AB endógenos al compararse con placebo.

### Comentario

#### Riesgo de sesgo

El estudio es de calidad metodológica moderada, ya que la randomización y el ocultamiento de la secuencia fue adecuado, doble ciego y no se interrumpió precozmente. Sin embargo, hay ciertas fuentes de sesgo que cabe destacar: diferencias en las características basales de los grupos, seguimiento incompleto y análisis por protocolo. En primer lugar, las características demográficas de los pacientes difieren en los tres grupos, en especial el grupo de 25 mg/día AOC, que presentó una alta tasa de pacientes de sexo masculino, pudiendo influir en los resultados. Por ejemplo, si por alguna razón que desconocemos, la droga tuviese mayor efecto en hombres, podría obtener mejores resultados en este grupo. Por otra parte, no se obtuvo información de la histología hepática basal en todos los pacientes, por lo que se desconoce si la gravedad de la EHNA era comparable entre los grupos placebo e intervención. En segundo lugar, hubo pérdidas de pacientes durante el seguimiento (en especial en el grupo 50 mg AOC) y se excluyeron pacientes dado un error de cálculo en el método del clampeo euglicémico, lo que induce sesgo, ya que los resultados de este grupo no son interpretables y no se incluyeron en el análisis, alterando el balance creado por la ran-

domización. En tercer lugar, el estudio fue realizado con análisis por protocolo lo que introduce error en el análisis del *outcome* primario, sin embargo, este tipo de análisis suele utilizarse en estudio de fase 2 donde el énfasis está en la identificación y cuantificación de los efectos adversos de la intervención. Por último, este estudio fue financiado por el laboratorio que diseñó el medicamento.

### Resultados

Este estudio muestra que el AOC, comparado con placebo, presentó un aumento en la sensibilidad a la insulina, así como una disminución en marcadores de inflamación y fibrosis hepática y peso, con un perfil de seguridad adecuado. Sin embargo, por ser un estudio fase 2, midió principalmente *outcomes* intermedios. Es importante destacar que la medición de *outcomes* intermedios no siempre asegura la causalidad directa con los *outcomes* clínicamente relevantes.

### Validez externa

El estudio corresponde a un estudio randomizado, doble ciego, con criterios de inclusión y exclusión adecuados. Sin embargo, dado que es un estudio experimental fase 2, y mide principalmente *outcomes* intermedios, las conclusiones de éste aún no son extrapolables a nuestra población. Si bien estudios de EHNA con *outcomes* clínicamente relevantes (desarrollo de cirrosis, mortalidad de causa hepática, sobrevida global, etc.) son deseables, debido a la lenta progresión de esta enfermedad y el bajo porcentaje de sujetos que finalmente desarrolla cirrosis (15-20% de los sujetos con esteohepatitis), estudios con este tipo de *outcomes* resultan imprácticos e improbable de desarrollarse en un futuro cercano. Es por esto que los

estudios fase 3 en EHNA se han basado en demostrar cambios a nivel de la histología hepática. Los cambios histológicos, particularmente el grado de reducción de fibrosis, resultan ser buenos predictores de progresión a cirrosis y mortalidad de causa hepática<sup>15</sup>. De esta forma se deberá esperar al menos los resultados del estudio randomizado fase 2b (FLINT, NCT01265498) que valorará este tipo *outcomes* para establecer de mejor manera su potencial uso clínico.

Uno de los objetivos primordiales de este estudio es evaluar los efectos adversos del AOC. Bajo esta perspectiva resulta particularmente relevante el aumento significativo de LDL en ambos grupos intervención y la reducción significativa de HDL en el grupo de dosis alta de AOC. Dado el perfil elevado de riesgo cardiovascular de los sujetos con EHNA, resultará fundamental evaluar la reproducibilidad y magnitud de estos efectos adversos en futuros ensayos clínicos.

Finalmente, una vez que tengamos esta información será necesario ponderar los costos y disponibilidad del medicamento, y también compararlo con otras terapias similares en relación a *outcomes* clínicos relevantes en este grupo de pacientes. En definitiva, éste corresponde a un estudio exploratorio inicial, y dada la ausencia de evidencia clínica, no recomendamos ofrecer este tipo de terapia en la práctica clínica habitual.

### Conclusiones

En pacientes con DM2 y EHNA, el uso de ácido obeticólico fue bien tolerado, aumentó la sensibilidad a insulina, y redujo el peso, los marcadores de inflamación y de fibrosis hepática, comparado con placebo.

### Referencias

- 1.- Mudaliar S, Henry RR, Sanyal AJ, Morrow L, Marschall HU, Kipnes M, et al. Efficacy and safety of the farnesoid X receptor agonist obeticholic acid in patients with type 2 diabetes and nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2013; 145: 574-82.
- 2.- Barrera F, George J. Non-alcoholic fatty liver disease: more than just ectopic fat accumulation. *Drug Discovery Today: Disease Mechanisms* 2013; 10: e47-e54.
- 3.- Boettcher E, Csako G, Pucino F, Wesley R, Loomba R. Meta-analysis: pioglitazone improves liver histology and fibrosis in patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 35: 66-75.
- 4.- Ratziu V, Bellentani S, Cortez-Pinto H, Day C, Marchesini G. A position statement on NAFLD/NASH based on the EASL 2009 special conference. *J Hepatol* 2010; 53: 372-84.
- 5.- Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Diehl AM, Brunt EM, Cusi K, 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.
- 6.- Nascimbeni F, Pais R, Bellentani S, Day CP, Ratziu V, Loria P, et al. From NAFLD in clinical practice to answers from guidelines. *J Hepatol* 2013; 59: 859-71.
- 7.- Musso G, Cassader M, Rosina F, Gambino R. Impact of current treatments on liver disease, glucose metabolism and cardiovascular risk in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): a systematic review and meta-analysis of randomised trials. *Diabetol* 2012; 55: 885-904.
- 8.- Carulli L, Maurantonio M, Hebbard L, Baldelli E, Loria P, George J. Classical and innovative insulin sensitizing drugs for the prevention and treatment of

## Medicina Basada en Evidencia en Gastroenterología

- NAFLD. *Curr Pharm Des* 2013; 19: 5280-96.
- 9.- Teodoro JS, Rolo AP, Palmeira CM. Hepatic FXR: key regulator of whole-body energy metabolism. *Trends Endocrinol Metab* 2011; 22: 458-66.
- 10.- van der Poorten D, Samer CF, Ramezani-Moghadam M, Coulter S, Kacevska M, Schrijnders D, et al. Hepatic fat loss in advanced nonalcoholic steatohepatitis: are alterations in serum adiponectin the cause? *Hepatology* 2013; 57: 2180-8.
- 11.- Strack AM, Myers RW. Modulation of metabolic syndrome by fibroblast growth factor 19 (FGF19)? *Endocrinology* 2004; 145: 2591-3.
- 12.- Adorini L, Pruzanski M, Shapiro D. Farnesoid X receptor targeting to treat nonalcoholic steatohepatitis. *Drug Discov Today* 2012; 17: 988-97.
- 13.- American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2010; 33 (Suppl 1): S62-S69.
- 14.- DeFronzo RA, Tobin JD, Andres R. Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. *Am J Physiol* 1979; 237: E214-23.
- 15.- Angulo P. Clinical trials: Trial design in NASH-realities and challenges. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2011; 8: 424-5.