

# Nuevas estrategias farmacológicas para el tratamiento del hígado graso no alcohólico

Francisco Barrera M.<sup>1</sup>

## New pharmacological strategies for the treatment of non-alcoholic fatty liver disease

Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) represents an increasing health problem in Chile and worldwide. In some cases NAFLD presents with a progressive form that can lead to liver fibrosis, cirrhosis and hepatocellular carcinoma. Current pharmacological therapies (pioglitazone and vitamin E) show limited response and are associated to significant adverse effects. During recent years several novel and promising pharmacological therapies have been developed to prevent fibrosis, liver cirrhosis and reduce liver related deaths. The present article summarizes some of these promising strategies, including reported efficacy in clinical trials and associated adverse effects. Hopefully in the near future these new therapies will help to improve NAFLD management and reduce liver related complications.

**Key words:** Non-alcoholic fatty liver disease, therapy, obeticholic acid, elafibranor, liraglutide, liver fibrosis.

## Resumen

El hígado graso no alcohólico (HGNA) es un creciente problema de salud pública en Chile y el mundo. En un subgrupo de sujetos, el HGNA puede presentarse con un fenotipo de daño hepático progresivo que puede evolucionar a fibrosis progresiva, cirrosis y carcinoma hepatocelular. Las estrategias farmacológicas actuales (pioglitazona y vitamina E) presentan eficacia limitada y no están exentas de efectos adversos. Durante los últimos años se han desarrollado múltiples estrategias farmacológicas novedosas y promisorias que buscan evitar la progresión hacia cirrosis y reducir la mortalidad de causa hepática. El presente artículo resume los principales nuevos fármacos, los efectos beneficiosos reportados y sus efectos adversos. Es de esperar que en un futuro próximo estas terapias permitan cambiar el pronóstico de nuestros pacientes con HGNA.

**Palabras clave:** Hígado graso no alcohólico, tratamiento, ácido obeticólico, elafibranor, liraglutide, fibrosis hepática.

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

Recibido: 2 de julio de 2016  
Aceptado: 25 de agosto de 2016

**Correspondencia a:**  
Francisco Barrera M.  
Marcoleta #367,  
Santiago, Chile  
Teléfono: [+56 2]  
26397780  
fjbarrer@yahoo.com

## Introducción

Durante las últimas décadas hemos presenciado un aumento sostenido en la prevalencia de la obesidad y sus complicaciones. Consecuentemente hemos observado un aumento en la prevalencia del hígado graso no alcohólico (HGNA). Entre 15-20% de los sujetos con HGNA puede presentar esteatohepatitis no alcohólica, EHNA (*NASH*, por su sigla en inglés para *non-alcoholic steatohepatitis*), una forma de enfermedad que, además de la infiltración grasa, presenta inflamación, balonización de hepatocitos y diversos grados de fibrosis. EHNA presenta un riesgo aumentado de progresión a cirrosis y a mortalidad de causa hepática

estimado en 10,8 y 7,3% en seguimiento a 15 años<sup>1</sup>. Dada la alta prevalencia de EHNA, esta enfermedad representa actualmente la principal causa de trasplante hepático en Chile. El desarrollo de estrategias de prevención, diagnóstico precoz, estratificación de riesgo y tratamiento adecuado resultan fundamentales para disminuir la morbimortalidad y costos asociadas a esta patología.

## Estrategias actuales de tratamiento

Actualmente la estrategia de tratamiento de primera línea la conforman las intervenciones no farmacoló-

## Patología Hepática

gicas, fundamentalmente cambios en estilos de vida con el objetivo de bajar de peso ( $\geq 7\%$  del peso). Este objetivo es difícil de lograr, Vilar-Gómez y cols., reportaron en un estudio prospectivo reciente en que sólo 18,4% de los sujetos sometidos a esta intervención logró esta reducción<sup>2</sup>.

Respecto a las estrategias farmacológicas, las guías de la *American Association for the Study of Liver Diseases* (AASLD) y la *European Association for the Study of the Liver* (EASL) actualmente recomiendan sólo dos intervenciones: Vitamina E y pioglitazona<sup>3,4</sup>. El beneficio de la vitamina E y pioglitazona fue descrito en detalle en el estudio randomizado controlado (ERC) multicéntrico conducido por Sanyal y cols., el estudio PIVENS, que reclutó 247 pacientes que se randomizaron a terapia con Vitamina E 800 UI/d, pioglitazona 30 mg/día y placebo; se evaluó respuesta con biopsia basal y a las 48 semanas<sup>5</sup>. El estudio demostró que vitamina E y pioglitazona se asociaron a una disminución significativa de la esteatosis e inflamación lobulillar comparados con placebo. La tasa

de mejoría histológica de EHNA fue de 43, 34 y 19% para vitamina E, pioglitazona y placebo, respectivamente. Lamentablemente no se observó una reducción de significativa de fibrosis hepática.

Dado que se han descrito diversos efectos adversos tanto en vitamina E (aumento de mortalidad global, hemorragia cerebral y cáncer de próstata en mayores de 50 años) como en pioglitazona (aumento de peso, descompensación de insuficiencia cardíaca, osteoporosis y cáncer de vejiga)<sup>3</sup>, su uso ha sido más restringido, lo que ha impulsado el desarrollo de nuevas estrategias farmacológicas.

### Principales estrategias en desarrollo

Existen diversas vías fisiopatológicas involucradas en la patogenia y progresión del HGNA. En la Tabla 1 se resumen los principales compuestos en desarrollo y vías de acción, y en la Figura 1 se detalla la etapa de desarrollo en que se encuentra cada uno de estos fármacos. A continuación se describirán los resultados de algunos fármacos que se encuentran en las fases más avanzadas.

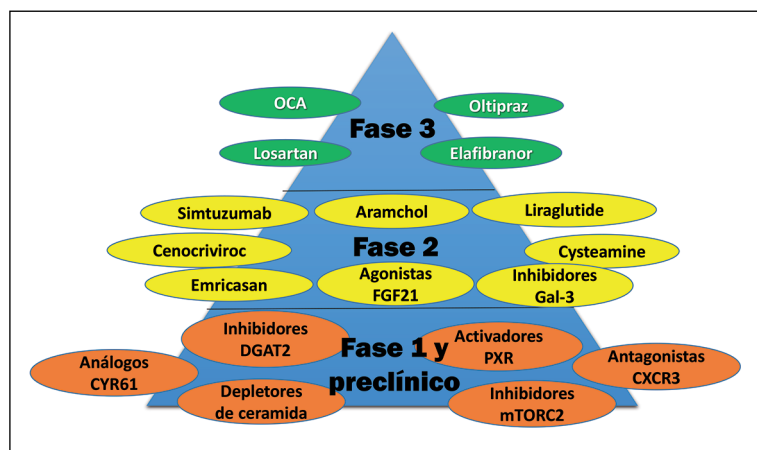
#### Ácido obeticólico (OCA)

El ácido obeticólico (*6-ethylchenodeoxycholic acid*) es un derivado sintético del ácido quenodeoxicolico con una afinidad 100 veces aumentada por el receptor Farnesoid X receptor (FXR). Este receptor es miembro de la familia de receptores nucleares y tiene múltiples efectos sistémicos, incluyendo a nivel hepático una reducción en la síntesis de triglicéridos, ácidos grasos y colesterol, aumento de oxidación de ácidos grasos y aumento de lipólisis. A nivel de íleon distal aumenta la expresión de FGF 19, una enterohormona con múltiples efectos metabólicos y a nivel de tejido adiposo tiene un efecto insulinosensibilizante, aumentando la captación de glucosa y almacenamiento lipídico. Estudios preliminares en humanos diabéticos demostraron un efecto insulinosensibilizante asociado a una disminución de los niveles de aminotransferasas<sup>6</sup>.

Recientemente Neuschwander-Tetri y cols., publicaron el *FLINT trial*, un estudio multicéntrico, randomizado, controlado que comparó el uso de OCA 25 mg/d por 72 semanas con placebo con un número total de 282 pacientes<sup>7</sup>. El estudio fue terminado precozmente por un análisis interino que demostró resultados significativos, por lo que 64 pacientes no fueron biopsiados al final del tratamiento. El grupo que recibió tratamiento demostró una mayor frecuencia de reducción de *NAFLD Activity Score (NAS score)* en 2 puntos (45% vs 21%,  $p = 0,002$ ), y de fibrosis (35% vs 19,  $p = 0,004$ ), y una tendencia a mayor tasa de resolución de EHNA (22% vs 13%,  $p = 0,08$ ). La

**Tabla 1. Principales nuevos tratamientos en desarrollo para HGNA y sus blancos terapéuticos**

Vía de acción	Nuevos fármacos
Disminución de resistencia a insulina	Liraglutide, análogos FGF21
Metabolismo lipídico	Aramchol, Oltipraz
Antiinflamatorios	Cenocriviroc, elafibranor
Anti apoptóticos	Emricasan
Anti oxidantes	Cysteamine
Anti fibróticos	Ácido obeticólico, cenocriviroc, simtuzumab, losartán, inhibidores de galctina-3



**Figura 1.** Fases de desarrollo de fármacos para HGNA.

terapia con *OCA* mejoró el grado de esteatosis, inflamación lobulillar y balonización hepatocelular. Sin embargo, dentro de los efectos adversos más significativos asociados al uso de *OCA* destaca un aumento de LDL ( $p = 0,0001$ ), una reducción del HDL ( $p = 0,01$ ), a diferencia del estudio preliminar un aumento del HOMA-IR (*homeostatic model assessment for insulin resistance*) ( $p = 0,01$ ) y un aumento en la tasa de prurito (23,4% vs 6,3%,  $p < 0,0001$ ). Los efectos negativos en el perfil lipídico y en HOMA-IR producidos por *OCA* encendieron luces de alarma dado el alto riesgo cardiovascular asociado a HGNA. Actualmente se encuentra en desarrollo un estudio Fase 3 de *OCA* en HGNA con fibrosis avanzada (REGENERATE, NCT02548351), el cual nos traerá mayor información respecto a su efecto antifibrótico y perfil de seguridad.

### Elafibranor

Elafibranor es un agonista del receptor nuclear *peroxisome proliferated-activated receptor* alfa y delta (PPAR $\alpha$  y PPAR $\delta$ ). PPAR $\alpha$  inhibe la síntesis de lípidos a nivel hepático y tiene un efecto anti inflamatorio reduciendo la expresión de genes blanco de nuclear factor *kappa* B (NFkB) y de proteínas de fase aguda. PPAR $\delta$  aumenta el transporte y oxidación de ácidos grasos, aumenta los niveles de HDL, reduce la resistencia a la insulina y tiene un efecto antiinflamatorio directo en células de Kupffer<sup>8</sup>. En un ERC reciente (Golden 505) Ratzu y cols., compararon el efecto de elafibranor 80 mg y 120 mg por 52 semanas contra placebo<sup>9</sup>. Se reclutaron un total de 276 sujetos con biopsia con  $NAS \geq 3$  incluyendo diabéticos y excluyendo cirróticos. Los resultados a las 52 semanas para objetivo primario (resolución de EHNA definida como reducción a puntaje 0 en esteatosis, balonización o inflamación lobulillar y ausencia de progresión de fibrosis a F3-4) no fueron significativos (elafibranor 120 mg: 23%, elafibranor 80 mg: 21%, y placebo: 17%,  $p = 0,28$ ).

Un análisis post-hoc con una nueva definición de resolución de EHNA más estricta: desaparición de balonización + inflamación lobulillar  $\leq 1$  + ausencia de progresión de fibrosis a cualquier estadio, demostró resultados significativos para elafibranor 120 mg (elafibranor 120 mg: 19%, elafibranor 80 mg: 13%, y placebo: 12%,  $p = 0,045$ ). Interesantemente en sujetos con  $NAS \geq 4$  se observaron diferencias más significativas para elafibranor 120 mg (elafibranor 120 mg: 19%, elafibranor 80 mg: 13%, y placebo: 9%,  $p = 0,013$ ). Los sujetos respondedores a elafibranor presentaron una reducción significativa de esteatosis, balonización, inflamación y fibrosis. En relación a efectos adversos, en general el fármaco fue bien tolerado, pero destacó un aumento significativo de creatinina en los sujetos randomizados a elafibranor (delta  $0,05 \pm 0,01$  mg/dL), el cual se resolvió luego

de suspensión del tratamiento. Si bien el *outcome* primario no fue significativo, elafibranor representa un tratamiento potencialmente efectivo particularmente en sujetos con  $NAS \geq 4$ .

### Liraglutide

Dado su efecto reductor de peso e insulino sensibilizante, los análogos de *glucagon like peptide 1* (GLP-1) con una herramienta atractiva para el manejo de la obesidad y, eventualmente, el hígado graso, particularmente en sujetos diabéticos. Recientemente Armstrong y cols., publicaron el estudio *LEAN trial*, comparando el efecto de liraglutide (un agonista de GLP-1 inyectable) con placebo<sup>10</sup>. Se randomizaron un total de 52 sujetos a liraglutide 1,8 mg sc/día o placebo por 48 semanas. Los resultados en respecto a resolución de EHNA sin deterioro en grado de fibrosis fueron significativamente superiores para el grupo liraglutide comparado con placebo (39% vs 9%,  $p = 0,019$ ). Adicionalmente, liraglutide disminuyó el porcentaje de sujetos con progresión de fibrosis (8,7% vs 36,4%,  $p = 0,04$ ). Dentro de otros efectos metabólicos significativos en el grupo liraglutide se observó una reducción significativa en el peso ( $-5,5 \pm 4,7$  kg), HbA1c ( $-0,5 \pm 0,64\%$ ), glicemia ( $-18 \pm 27$  mg/dL) y aumento del HDL ( $2,71 \pm 7,35$  mg/dL). Los principales efectos adversos reportados fueron constipación, anorexia y diarrea para liraglutide.

Cui y cols., publicaron en mayo de 2016 un estudio randomizado controlado (ERC) comparando sitagliptina (fármaco que actúa estimulando la vía GLP-1, inhibiendo su principal enzima metabolizadora, la dipeptidil peptidasa 4 o DPPIV) con placebo. En este estudio se compararon 25 randomizados a 100 mg/día de sitagliptina con 25 sujetos sometidos a placebo por 24 semanas. A diferencia del liraglutide, sitagliptina no produjo efectos significativos en el peso, y no se observaron diferencias significativas en el grado de esteatosis medido por resonancia (MRI-PDFF) ni en el grado de fibrosis medido por elastografía por resonancia<sup>11</sup>.

### Otros: ¿tiempo de revertir la fibrosis?

El grado de fibrosis es el principal factor pronóstico en la evolución del HGNA. Se encuentran en desarrollo múltiples estrategias para reducir la fibrogenesis en forma directa o indirecta. Uno de los compuestos que se encuentra en fase avanzada de desarrollo es Cenicriviroc, un inhibidor de los receptores de citocinas CCR2 y CCR5 presentes en macrófagos, monocitos, células NK, linfocitos y células estrelladas, logrando un efecto antiinflamatorio y antifibrótico en modelos animales de HGNA. Actualmente se encuentra en desarrollo un ERC Fase 2 que durará 2 años llamado

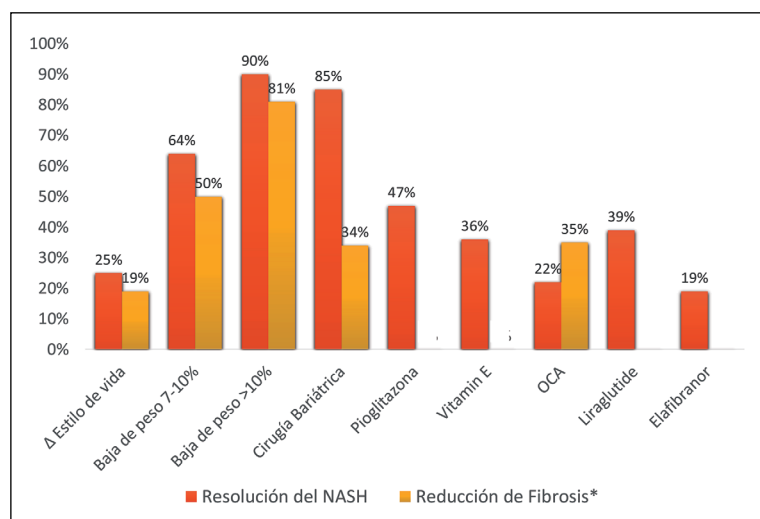
## Patología Hepática

CENTAUR, cuyos resultados preliminares se presentarán en la *Liver Meeting* 2016. Además, se encuentra en estudio Fase 2, simtuzumab, un anticuerpo monoclonal contra *Lysyl oxidasa-like 2* (LOXL2), la enzima que promueve el entrelazamiento de fibras de colágeno en la matriz extracelular. Existe un estudio

en curso en sujetos con HGNA con diversos grados de fibrosis (NCT01672866) y un segundo estudio en curso en sujetos con cirrosis compensada por HGNA (NCT01672879)<sup>12</sup>.

### Perspectiva futura de uso de estos fármacos

Como se ha resumido, múltiples estrategias de tratamiento se encuentran en activo desarrollo. Sin embargo, se debe situar estas estrategias en el eslabón indicado de la terapia contra HGNA. Dado sus múltiples efectos beneficiosos a nivel hepático como extrahepático (prevención de enfermedades cardiovasculares, oncológicas y diabetes), el bajar de peso seguirá siendo el pilar fundamental de la terapia de HGNA. Si bien los estudios son con pacientes y diseños diferentes y esto permite realizar una comparación directa, la magnitud de efectos reportados a la fecha para sujetos que logran bajar > 7% del peso corporal es mayor que cualquier intervención farmacológica (Figura 2). Respecto a las nuevas estrategias farmacológicas, éstas estarán probablemente reservadas a los subgrupos de pacientes sin respuesta a esta intervención con EHNA con fibrosis diagnosticada por biopsia hepática. Dado que serán terapias de uso crónico, el perfil de seguridad debe ser óptimo, particularmente respecto de enfermedades cardiovasculares, diabetes y cáncer. El uso juicioso y la selección adecuada de los pacientes candidatos a estas terapias serán fundamentales para lograr un efecto beneficioso en términos de sobrevida.



**Figura 2.** Comparación de efectividad de diversas intervenciones en HGNA. Se incluyen los resultados de los estudios principales de cada intervención respecto a resolución de EHNA (NASH) y de reducción significativa de fibrosis<sup>2,5,7,9,10,13</sup>. \*En casos de intervención farmacológica, sólo se grafican los datos de estudios que demostraron reducción significativa de fibrosis comparada con placebo.

## Referencias

- Barrera F, George J. Non-alcoholic fatty liver disease: more than just ectopic fat accumulation. *Drug Disc Today Dis Mech* 2013; 10: e47-e54.
- Vilar-Gómez E, Martínez-Pérez Y, Calzadilla-Bertot L, Torres-González A, Gra-Oramas B, González-Fabian L, et al. Weight loss through lifestyle modification significantly reduces features of nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology* 2015; 149: 367-78.
- European Association for the Study of the Liver European Association for the Study of Diabetes European Association for the Study of the liver (EASL); European Association for the Study of Diabetes (EASD); European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2016; 64: 1388-402.
- Chalasanani 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.
- Sanyal AJ, Chalasanani 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.
- 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.
- Neuschwander-Tetri BA, Loomba R, Sanyal AJ, Lavine JE, Van Natta ML, Abdelmalek MF, 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.
- Odegaard JI, González RR, Red Eagle A, Vats D, Morel CR, Goforth MH, et al. Alternative M2 activation of Kupffer cells by PPAR delta ameliorates obesity-induced insulin resistance. *Cell Metab* 2008; 7: 496-507.
- Ratziu V, Harrison SA, Francque S, Bedossa P, Leher P, Serfaty L, 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: 1147-59.
- 10.- Armstrong MJ, Gaunt P, Aithal GP, Barton D, Hull D, Parker R, et al. Liraglutide safety and efficacy in patients with non-alcoholic steatohepatitis (LEAN): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 study. *Lancet* 2016; 387: 679-90.
- 11.- Cui J, Philo L, Nguyen P, Hofflich H, Hernández C, Bettencourt R, et al. Sitagliptin vs placebo for nonalcoholic fatty liver disease: A randomized controlled trial. *J Hepatol* 2016; 65: 369-76.
- 12.- Noureddin M, Anstee QM, Loomba R. Review article: emerging anti-fibrotic therapies in the treatment of non-alcoholic steatohepatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2016; 43: 1109-23.
- 13.- Lassailly G, Caiazzo R, Buob D, Pigeyre M, Verkindt H, Labreuche J, et al. Bariatric surgery reduces features of nonalcoholic steatohepatitis in morbidly obese patients. *Gastroenterology* 2015; 149: 379-88.