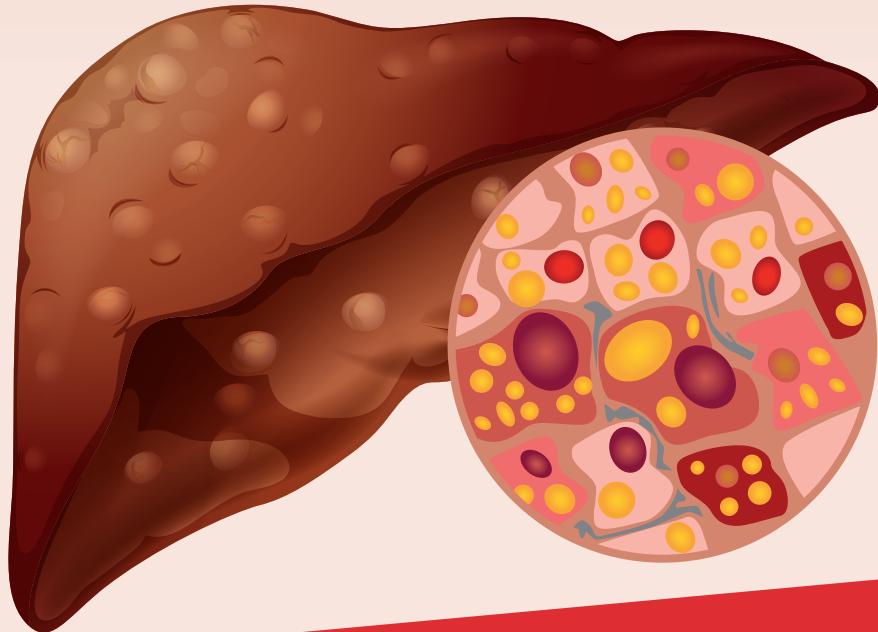


Esteatohepatitis asociada con la disfunción metabólica (MASH)

Prof. Michel P. Hermans,
Prof. Jean-Charles Fruchart,
y Dra. Jamila Fruchart-Najib

Residual Risk Reduction Initiative (R3i) Foundation
Basilea, Suiza



Este libro es un conmovedor homenaje al
Profesor Jean-Charles Fruchart,
quien fue coautor de esta obra antes de su fallecimiento
en septiembre de 2024.

Publicado póstumamente, es un homenaje
a su legado perdurable y sus contribuciones
a la comunidad científica.

Prefacio

La enfermedad de hígado graso asociada a la disfunción metabólica (MAFLD)¹, antes conocida como enfermedad de hígado graso no alcohólico (NAFLD), es un término genérico que cubre el espectro de las enfermedades por hígado graso, que va desde la esteatosis aislada hasta la forma más grave, la esteatohepatitis asociada a la disfunción metabólica (MASH)¹, antes conocida como esteatohepatitis no alcohólica (NASH).

Durante las últimas tres décadas, la prevalencia de MAFLD ha aumentado en más del 50%, en paralelo con el aumento de las pandemias de obesidad, prediabetes y diabetes tipo 2, lo que afecta a más del 30% de la población general global². El aumento de la prevalencia de MASH ha ocasionado que se convierta en la causa principal de trasplante de hígado en Estados Unidos y Europa³.

El diagnóstico y el tratamiento de la MASH presentan múltiples dificultades. Con frecuencia, los síntomas son silenciosos e inespecíficos, lo que conlleva un retraso en el diagnóstico. Por lo tanto, existe una necesidad urgente de biomarcadores aprobados y clínicamente aplicables que permitan la detección temprana de la MASH. Otra falencia importante es la falta de tratamientos específicos para la MAFLD y la MASH, a pesar de su alta incidencia y el aumento de sus consecuencias en la salud global.

En este contexto, la aparición de posibilidades terapéuticas nuevas es particularmente prometedora. La incorporación de agonistas β del receptor de la hormona tiroidea, como el resmetirom, marca un avance destacable en el tratamiento de la MASH. El resmetirom se convirtió recientemente en el primer fármaco de su clase en obtener la aprobación de la FDA⁴, lo que representa un paso trascendente en el abordaje de la disfunción metabólica subyacente asociada con la MASH. Al actuar sobre las vías de señalización de la hormona tiroidea, el resmetirom ha demostrado potencial en la reducción de la grasa hepática y la fibrosis, y ha mejorado los parámetros metabólicos relacionados⁵.

Junto con los agonistas β del receptor de la hormona tiroidea, los PPAR (receptores activados por proliferadores peroxisomales) están en investigación como una vía terapéutica potencial para tratar la MAFLD y la MASH. Se está analizando en particular la función de los agonistas PPAR α y PPAR γ en la modulación del metabolismo lipídico y en la sensibilidad a la insulina, que son factores claves en el tratamiento de las enfermedades hepáticas.

Este nuevo folleto y conjunto de diapositivas de la Iniciativa de Reducción de Riesgo Residual proporciona un recurso accesible relacionado con los datos epidemiológicos, el diagnóstico y el tratamiento de la MASH.

Referencias:

1. Younossi ZM, et al. Hepatol 2023;**77**:1335-47.
2. Shirazi F, et al. J Clin Exp Hepatol 2020;**10**:30-6.
1. Rinella ME, et al. J Clin Gastroenterol 2022;**56**:685-96.
2. Younossi ZM, et al. Hepatology 2023;**77**:1335-47.
3. Shirazi F, et al. J Clin Exp Hepatol 2020;10:30-6.
4. Guirguis E, et al. Ann Pharmacother 2025;59:162-73.
5. Stephen A. Harrison et al. N Engl J Med 2024;**390**:497-509.

Contenidos

SECCIÓN 1:

Aspectos generales de la MAFLD/MASH	9
Puntos clave.	22

SECCIÓN 2:

Diagnóstico de la MASH	23
Puntos clave.	34

SECCIÓN 3:

Tratamiento de la MASH, opciones actuales	35
Puntos clave.	41

SECCIÓN 4:

Tratamiento de la MASH, tratamientos novedosos	43
Puntos clave.	53

SECCIÓN 5:

Agonistas de PPAR en la MASH	55
Conclusiones	69
Puntos clave.	68

SECCIÓN 6:

Agonistas de THR-β en la MASH	71
Conclusiones	82

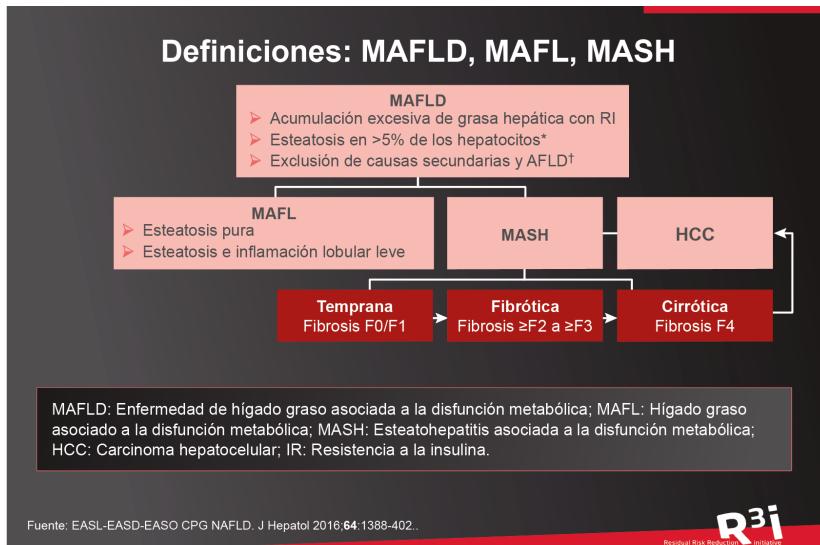
SECCIÓN 7:

Recomendaciones de los lineamientos para el tratamiento de MAFLD/MASH	83
Abreviaciones	93

Aspectos generales de la MAFLD/MASH

SECCIÓN

1



Definiciones: MAFLD, MAFL, MASH

La enfermedad de hígado graso asociada a la disfunción metabólica (MAFLD) está compuesta por un espectro de trastornos hepáticos relacionados, que van del hígado graso asociado a la disfunción metabólica (MAFL; esteatosis simple) hasta la esteatohepatitis asociada a la disfunción metabólica (MASH). La MASH, la forma más grave de la MAFLD, se define por la presencia de daño hepático en la forma de esteatosis, balonamiento de los hepatocitos e inflamación lobular, con o sin fibrosis. La MASH es una enfermedad hepática grave que produce cicatrización en el hígado (cirrosis), carcinoma hepatocelular (HCC), trasplante de hígado y muerte temprana.

Referencia:

EASL-EASD-EASO CPG MAFLD. *J Hepatol* 2016; **64**:1388-402.



Evolución de MAFLD

La evolución de la MAFLD sigue cuatro estadios:

- Acumulación de grasa hepática (MAFL)
- MASH temprana (sin fibrosis o insignificante), con infiltración grasa e inflamación hepática
- Fibrosis avanzada o en puentes, con acumulación excesiva de proteínas de matriz extracelular, como colágeno, en el hígado
- Cirrosis hepática

Referencia:

EASL-EASD-EASO CPG MAFLD. *J Hepatol* 2016; **64**:1388-402.

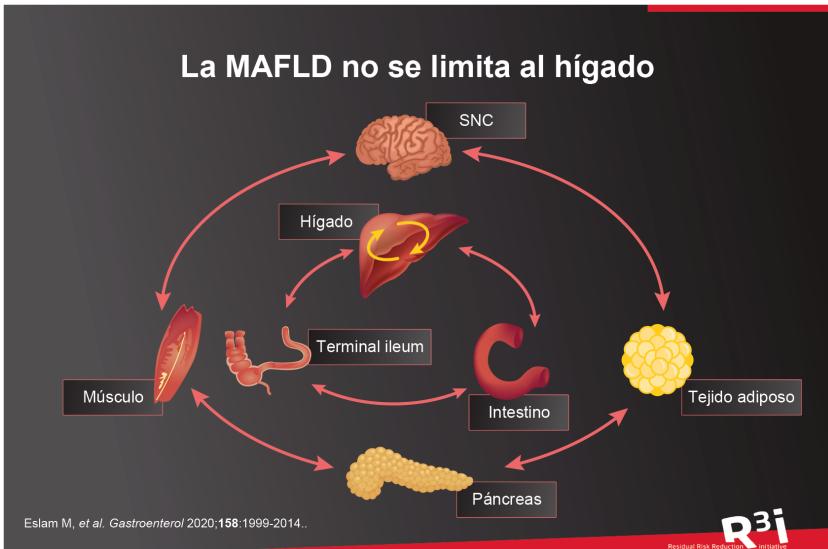


Factores de riesgo para la evolución a la MASH

Hay factores hereditarios y ambientales que contribuyen a la evolución a la MASH. Los factores alimentarios son uno de los factores ambientales más importantes que llevan a la MASH.

Referencia:

Zu B, et al. *Front Cardiovasc Med* 2021; doi: 10.3389/fcvm.2021.742382

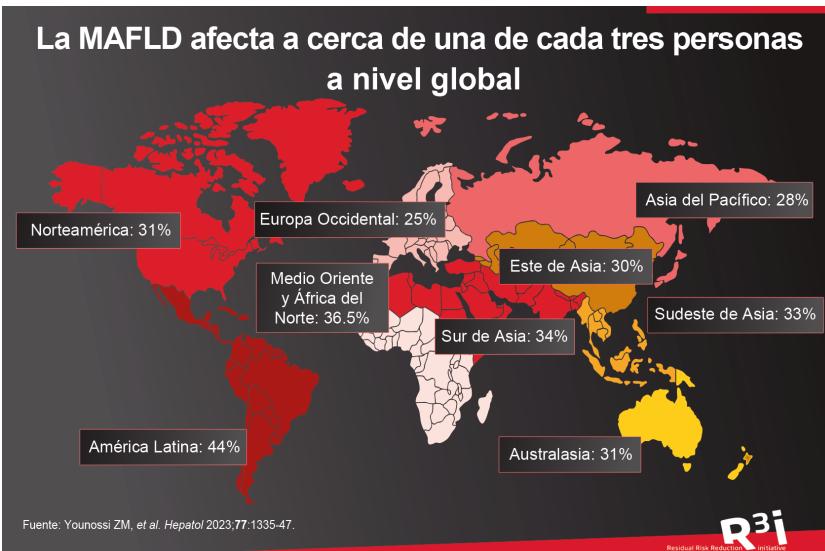


La MAFLD no se limita al hígado

Estudios recientes sugieren que la MAFLD debe definirse como una enfermedad con disfunción metabólica global, dado que así se refleja con mayor precisión la interacción entre los órganos implicada en la patogenia heterogénea de la enfermedad. Basándose en esto, se recomendó que NAFLD reciba el nuevo nombre de “enfermedad de hígado graso asociada a disfunción metabólica” o MAFLD.²

Referencias:

1. Fouad Y, et al. *Liver Int* 2020;40:1254-61.
2. Eslam M, et al. *Gastroenterol* 2020;158:1999-2014.



Prevalencia de MAFLD

En un metanálisis que incluyó a 9 361 716 personas de 92 estudios, se estimó que la MAFLD afecta a aproximadamente el 30% de la población global (prevalencia combinada de 30.05%, intervalo de confianza [IC] del 95%, 27.88% a 32.22%).¹

Referencia:

1. Younossi ZM, et al. *Hepatol* 2023;77:1335-47.



Prevalencia de la MASH

La prevalencia informada de la MASH varía sustancialmente, en gran medida debido a la falta de una prueba diagnóstica mínimamente invasiva, económica y disponible ampliamente y la ausencia de síntomas específicos antes de los estadios finales de la enfermedad. En el metanálisis previo de Younossi *et al* (2023), la prevalencia global informada de la MASH fue del 5.27%, más elevada en las personas con diabetes mellitus tipo 2 (T2DM).¹ En otro metanálisis de ocho estudios se informó que la frecuencia de la MASH confirmada por biopsia entre los pacientes con la MAFLD iba del 15.9% al 68.3%.²

Referencias:

1. Younossi ZM, et al. *Hepatol* 2023;77:1335-47.
2. Dufour J-F, et al. *Endocrine & Metab Sci* 2021;3: doi.org/10.1016/j.endmts.2021.100089

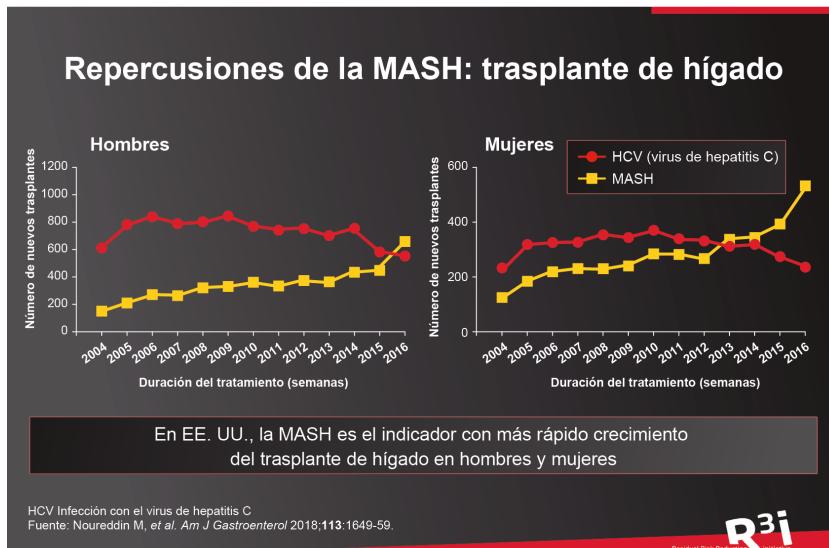


Las regiones económicas emergentes tienen la mayor prevalencia de la MASH

En general, las regiones económicas emergentes, en particular el Medio Oriente y África del Norte (MENA), Latinoamérica y el sur y sudeste de Asia, tienen la mayor prevalencia de la MASH.

Referencia:

Younossi ZM, et al. *Hepatol* 2023;77:1335-47.



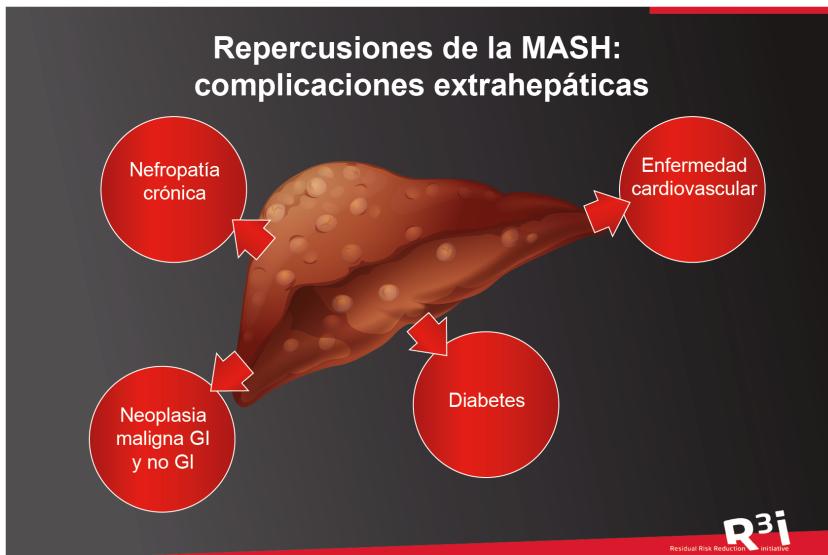
Residual Risk Reduction Initiative

Repercusiones de la MASH: trasplante de hígado

La MASH está asociada con un aumento del riesgo de carcinoma hepatocelular (HCC), necesidad de trasplante de hígado (LT) y mortalidad relacionada con el hígado. Los datos de Europa y EE. UU. muestran que la MASH es el indicador con mayor crecimiento de LT en los últimos 20 años.^{1,2} En EE. UU., entre las mujeres sin HCC, la MASH ya es el motivo principal de LT³, y se prevé que sea la causa principal de LT tanto en hombres como en mujeres para 2025.¹

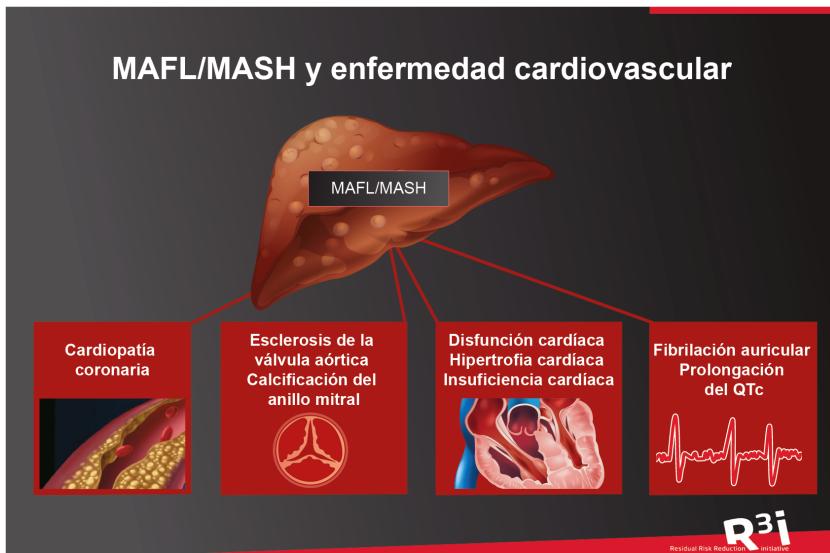
Referencias:

1. Adam R, et al. *Transpl Int* 2018;31:1293-317.
2. Younossi ZM, et al. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2021;19:580-9.
3. Noureddin M, et al. *Am J Gastroenterol* 2018;113:1649-59.



Repercusiones de la MASH: complicaciones extrahepáticas

Aparte de afectar el hígado, la MAFL/MASH está asociada con un aumento del riesgo de complicaciones extrahepáticas, como nefropatía crónica (CKD), neoplasia maligna y enfermedad cardiovascular (CVD).

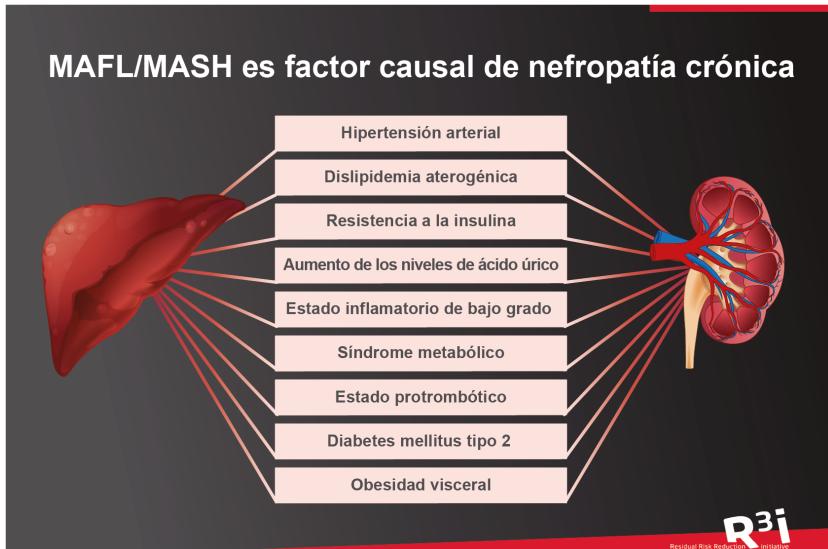


MAFL/MASH y enfermedad cardiovascular

La MAFLD aumenta el riesgo ateroesclerótico, lo que se suma a los factores de riesgo cardiovascular como la dislipidemia, la obesidad, la hipertensión arterial y la T2DM. En un metanálisis de 16 estudios que incluyeron a 34 043 pacientes (mediana de seguimiento de 7 años), los pacientes con MAFLD tenían un riesgo 64% mayor de sufrir episodios cardiovasculares mortales o no mortales en comparación con quienes no tenían MAFLD, y la incidencia de CVD era proporcional a la gravedad de la MAFL/MASH.¹ Un metanálisis actualizado de más de 5 millones de pacientes informó que la MAFLD estaba asociada con un aumento del riesgo de largo plazo (en un 45%) de los episodios de CVD mortales y no mortales.² La fisiopatología subyacente detrás de esta asociación aún no se comprende completamente.

Referencias:

1. Targher G, et al. *Hepatol* 2016;65:589–600.
2. Mantovani A, et al. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2021;6:903-913.

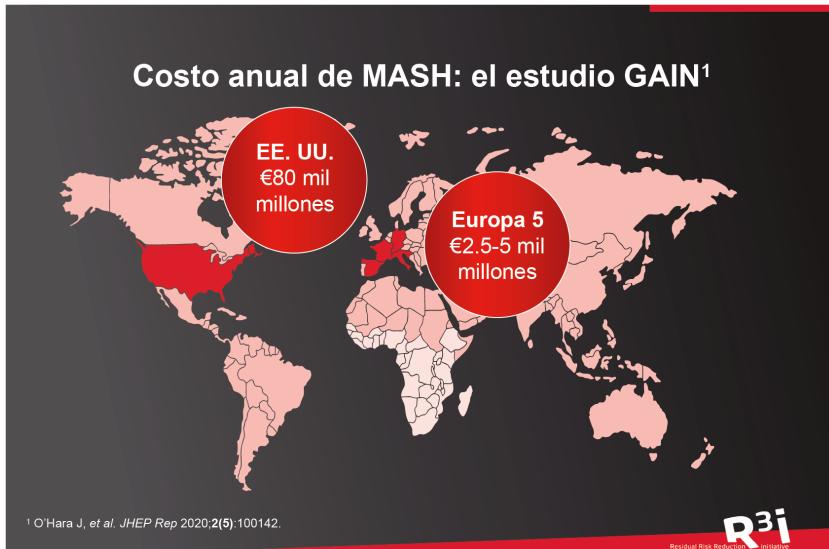


MAFL/MASH y nefropatía crónica

La MAFL y la CKD comparten características comunes. Ambas están asociadas con la obesidad, la T2DM, el síndrome metabólico y la resistencia a la insulina. Los estudios muestran que la CKD puede coexistir con la MAFL/MASH y que estas afecciones pueden exacerbarse entre sí. En un metanálisis que incluyó 13 estudios con 1 222 032 personas (28.1% con MAFLD), se asoció la MAFLD con un aumento en ~ 1.45 veces del riesgo de largo plazo de desarrollar CKD \geq estadio 3. Este aumento del riesgo era independiente de la edad, el sexo, la obesidad, la hipertensión, la diabetes y otros factores de riesgo convencionales de CKD.

Referencia:

Mantovani A, et al. Gut 2022;71:156-62.



Carga económica de la MAFLD/MASH

A nivel global, la MAFLD/MASH representan una dificultad económica importante. Los costos y el uso de la atención sanitaria son particularmente altos en pacientes con MASH más grave, o aquellos que tienen otras enfermedades o complicación además de la MASH.¹

El estudio Evaluación Global de las Repercusiones de la MASH (GAIN) proporcionó apreciaciones sobre el panorama de los costos para la población del mundo real con MASH en cinco países europeos (Francia, Alemania, Italia, España y el Reino Unido) y EE. UU.² Los costos anuales relacionados con MASH fueron de €2763, €4917 y €5509 por paciente para las categorías de costos médicos directos, no médicos directos e indirectos, respectivamente. Los costos médicos directos de los episodios que no estaban relacionados con MASH fueron casi tan altos como los costos médicos de los episodios relacionados con MASH.

Referencias:

1. Witkowski M, et al. *PharmacoEconomics* 2022;40:751-76.
2. O'Hara J, et al. *JHEP Rep* 2020;2(5):100142.

Puntos clave

- La MASH es una enfermedad hepática grave que produce cirrosis, trasplante de hígado (LT) y muerte temprana.
- Está proyectado que la prevalencia aumente >50% para 2030.
- Para 2025, la MASH será la primera causa de LT en hombres y mujeres en EE. UU.
- La MASH aumenta el riesgo de enfermedad cardiovascular, nefropatía crónica y neoplasia maligna.
- El tratamiento de la MASH es un desafío mundial importante.

Diagnóstico de la MASH

SECCIÓN

2

Signos y síntomas de MASH



Aunque no hay síntomas específicos de MASH, los pacientes suelen quejarse de malestar en el cuadrante superior derecho del abdomen.

R³I
Residual Risk Reduction Institute

Signos y síntomas de la MASH

Los pacientes con MASH no tienen síntomas específicos antes de la etapa de cirrosis descompensada. Algunos pacientes experimentan síntomas inespecíficos como cansancio, dolor corporal general o molestias en el cuadrante superior derecho del abdomen.

Normalmente, la MASH se descubre accidentalmente mediante diagnósticos por imágenes, intervenciones quirúrgicas o pruebas de enzimas hepáticas realizadas por motivos no relacionados.

Signos y síntomas típicos de MASH con cirrosis descompensada



Acumulación de fluidos en el abdomen (ascitis) Várices esofágicas Decoloración amarilla en la piel y en los ojos (ictericia) Aumento del cansancio, náuseas

<https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/liver-problems/symptoms-causes/syc-20374502>

R3i
Residual Risk Reduction Initiative

Signos y síntomas de la MASH

Cuando el hígado ya no puede regenerarse, los pacientes con MASH y cirrosis descompensada pueden presentar una gama de signos y síntomas, como malestar abdominal, ritmo irregular del sueño, dolor gastrointestinal, encefalopatía hepática y color amarillento en la piel y los ojos. Los signos de hipertensión portal incluyen ascitis, várices esofágicas, agrandamiento del bazo, aumento del tamaño de los vasos sanguíneos debajo de la superficie de la piel y prurito.

Referencia:

<https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/liver-problems/symptoms-causes/syc-20374502>



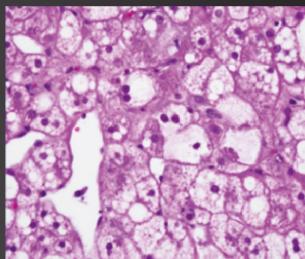
La MASH afecta la calidad de vida

La MASH tiene un efecto negativo en la calidad de vida de los pacientes. En una revisión sistemática de estudios que evaluaban la calidad de vida relacionada con la salud en pacientes con MASH, había un efecto negativo sustancial en comparación con la población general o con los pacientes con MAFLD.

Referencia:

Kennedy-Martin T, et al. *J Patient Rep Outcomes* 2018;2:28.

Biopsia hepática: método de referencia



La biopsia hepática es el método de referencia para el diagnóstico de MASH, pero es dolorosa, costosa y poco práctica en la atención habitual.



Biopsia hepática: método de referencia

La biopsia hepática se considera el método de referencia para diagnosticar la MASH y cuantificar la actividad patológica y el estadio de la fibrosis. Para el diagnóstico de la MASH, es necesario contar con la presencia de esteatosis, inflamación lobular o portal y balonamiento.¹ La biopsia hepática también está recomendada por las autoridades regulatorias farmacéuticas como criterio de inclusión y *endpoint* terapéutico primario en los ensayos clínicos sobre MASH.² No obstante, este procedimiento invasivo es costoso y doloroso para los pacientes. También hay dificultades en el uso de la biopsia hepática en los ensayos clínicos, como la confiabilidad de la evaluación y error de muestreo.²

Referencias:

1. EASL–EASD–EASO CPG MAFLD *J Hepatol* 2016;64:1388-402.
2. Harrison XR, *et al. Acta Pharmacologica Sinica* 2022;43:1200-9.



Métodos no invasivos

Los biomarcadores no invasivos se centran principalmente en la detección de esteatosis hepática. Tienen funciones potenciales en la identificación de pacientes con el peor pronóstico cuando reciben atención de parte de médicos especializados y en centros de alta complejidad, para el control de la progresión de la enfermedad y para predecir la respuesta a intervenciones terapéuticas; de este modo se reduce la necesidad de la biopsia hepática.¹

Los lineamientos clínicos recomiendan el uso de técnicas no invasivas, como el diagnóstico por imágenes y los biomarcadores sanguíneos, para detectar la presencia de MASH y fibrosis avanzada en los pacientes con MAFLD.²

Referencias:

1. Zhu B, et al. *Front Cardiovasc Med*;2021;8:742382.
2. EASL–EASD–EASO CPG MAFLD *J Hepatol* 2016;64:1388–402.

Biomarcadores en diagnóstico por imágenes

Los biomarcadores en el diagnóstico por imágenes para detectar esteatosis hepática incluyen:

- Ecografía: menos sensible en pacientes con MASH con fibrosis avanzada
- Tomografía computada
- Parámetro de atenuación controlada y fracción de grasa de densidad de protones derivada de imágenes por resonancia magnética
- Imágenes por resonancia magnética: método de preferencia debido a la alta sensibilidad



Biomarcadores en diagnóstico por imágenes

Los biomarcadores de imágenes para la evaluación de la MASH incluyen la ecografía, la tomografía computada y la resonancia magnética (RM). De estos, la RM es el método de preferencia para la detección precisa y eficaz de la esteatosis hepática debido a su alta sensibilidad (próxima al 100% incluso con niveles bajos de esteatosis).^{1,2}

Referencias:

1. Zhu B, *et al.* *Front Cardiovasc Med*;2021;**8**:742382.
2. Bannas P, *et al.* *Hepatol* 2015;**62**:1444-55.

AST/ALT +

Biomarcadores sanguíneos

Factores de riesgo establecidos:

- Origen étnico
- Variación genética relacionada con PNPLA3
- Obesidad
- Diabetes tipo 2
- Dislipidemia
- Hipertensión
- Resistencia a la insulina

Puede ayudar a identificar a las personas con riesgo de MASH

R³i
Residual Risk Reduction initiative

Biomarcadores sanguíneos

Los análisis de la función hepática, junto con otros factores de riesgo como la diabetes tipo 2, la hipertensión y la obesidad abdominal, pueden ayudar en la identificación de pacientes en riesgo de padecer MASH, pero no son suficientes para el diagnóstico. Esto se debe a que las enzimas hepáticas, tales como la alanina aminotransferasa (ALT) y el aspartato aminotransferasa (AST) pueden tener valores normales en una proporción de pacientes con MASH o fibrosis avanzada.

Referencia:

Zhu B, et al. *Front Cardiovasc Med*;2021;8:742382.

Evaluación de los perfiles de biomarcadores

5 biomarcadores sanguíneos:

- ▶ NIS4
- ▶ OWLiver
- ▶ PROC3
- ▶ Fibrosis Hepática Mejorada [ELF]
- ▶ FibroMeter VCTE

Objetivos:

- ▶ Diagnóstico de MASH en riesgo (NIS4)
- ▶ Identificación de MASH (OWLiver)
- ▶ Identificación de los estadios de la fibrosis >2, >3 o 4 (prueba ELF, PROC3 y FibroMeter VCTE).

Sanyal AJ, et al. *Nat Med* 2023;29:2656-64.



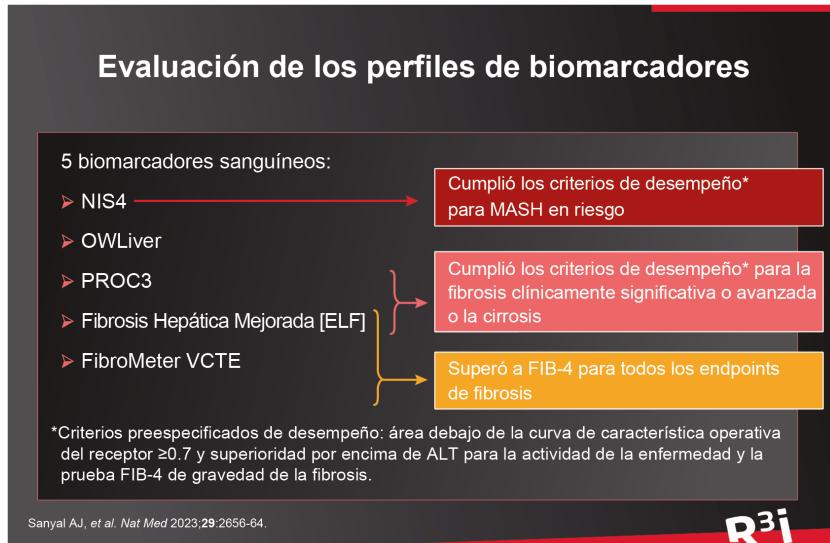
Evaluación de los paneles de biomarcadores

Las pruebas no invasivas para el diagnóstico de MASH y fibrosis, en particular los análisis sanguíneos, son un área de investigación intensiva, con una potencial aplicación en los ensayos clínicos y el uso clínico más amplio, reduciendo por tanto la necesidad de la biopsia hepática.

El proyecto Biomarcadores no Invasivos para la Enfermedad Hepática Metabólica (NIMBLE) tiene el objetivo de abordar este problema mediante la calificación de las pruebas no invasivas para la detección de MAFLD y la evaluación de biomarcadores para el enriquecimiento diagnóstico de "en riesgo" de MASH y sus subcomponentes. Un estudio reciente evaluó el desempeño diagnóstico de 5 perfiles sanguíneos en una cohorte observacional de más de 1000 pacientes con MAFLD. Los paneles estaban destinados a diagnosticar el riesgo de padecer MASH (NIS4), presencia de MASH (OWLiver) o estadios de fibrosis >2, >3 o 4 (prueba de fibrosis hepática mejorada [ELF], PROC3 y FibroMeter VCTE). El desempeño se evaluó por el área debajo de la curva de característica operativa del receptor (AUROC ≥ 0.7) y superioridad por encima de ALT para la actividad de la enfermedad y la prueba FIB-4 de gravedad de la fibrosis.

Referencia:

Sanyal AJ, et al. *Nat Med* 2023;29:2656-64.



Evaluación de los paneles de biomarcadores

En este estudio, múltiples biomarcadores cumplieron los criterios pree especificados para el diagnóstico de MASH, en riesgo de MASH y diferentes niveles de gravedad de la fibrosis en las personas con MAFLD. Estos resultados son esenciales para el desarrollo de pruebas idóneas no invasivas que puedan usarse para detectar a las personas con riesgo de MASH y sus subcomponentes, tanto para la práctica habitual como para la aplicación en ensayos clínicos.

Referencia:

Sanyal AJ, et al. *Nat Med* 2023;29:2656-64.

Recomendaciones de detección sistemática para MAFLD

	AASLD (Asociación Estadounidense para el Estudio de Enfermedades Hepáticas)	EASL (Asociación Europea para el Estudio del Hígado)	NICE (Instituto Nacional para la Salud y la Excelencia en la Atención)
Región	Estados Unidos	Europa	Reino Unido
Detección sistemática	No	No	No
Detección en grupos de alto riesgo	No: Se recomienda la <i>vigilancia activa</i> para los pacientes con diabetes tipo 2, pero no la detección sistemática	Si: Obesidad Síndrome metabólico Enzimas hepáticas anormales	Si: Obesidad Diabetes tipo 2
Modalidad de detección sistemática	–	Si: Enzimas hepáticas	No: Enzimas hepáticas Sí: Ecografía

Leoni, S et al. *World J Gastroenterol* 2018;24:3361-73.



Recomendaciones de detección sistemática para la MAFLD

Los lineamientos europeos recomiendan que se preste atención a la aparición de MAFLD en el caso de pacientes con obesidad (asociada con un aumento en 10 veces del riesgo de MAFLD¹), T2DM o síndrome metabólico², aunque otros lineamientos son más cautelosos al abogar por la necesidad de datos sobre la relación costo-eficacia de dichos programas de detección e identificación de casos.³ No obstante, los lineamientos clínicos recomiendan el uso de pruebas no invasivas, tales como las pruebas con imágenes y los análisis sanguíneos, para evaluar la presencia de MASH en los pacientes con MAFLD.^{2,4}

Referencias:

1. Younossi ZM, et al. *Gut* 2020;69(3):564-8.
2. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines *J Hepatol* 2016;64:1388-402.
3. Newsome PN, et al. *Gut* 2018;67:6-19.
4. Leoni, S et al. *World J Gastroenterol* 2018;24:3361-73.

Puntos clave

- ▶ La biopsia hepática es el método de referencia para el diagnóstico de MASH; no obstante, el procedimiento es doloroso y costoso.
- ▶ Las pruebas no invasivas para el diagnóstico de MASH y fibrosis, en particular los análisis sanguíneos, son un área de investigación intensiva.
- ▶ Los lineamientos recomiendan el uso de pruebas no invasivas, como el diagnóstico por imágenes y los análisis de sangre, para evaluar la presencia de MASH en los pacientes con MAFLD.



Tratamiento de MASH, opciones actuales

SECCIÓN

3

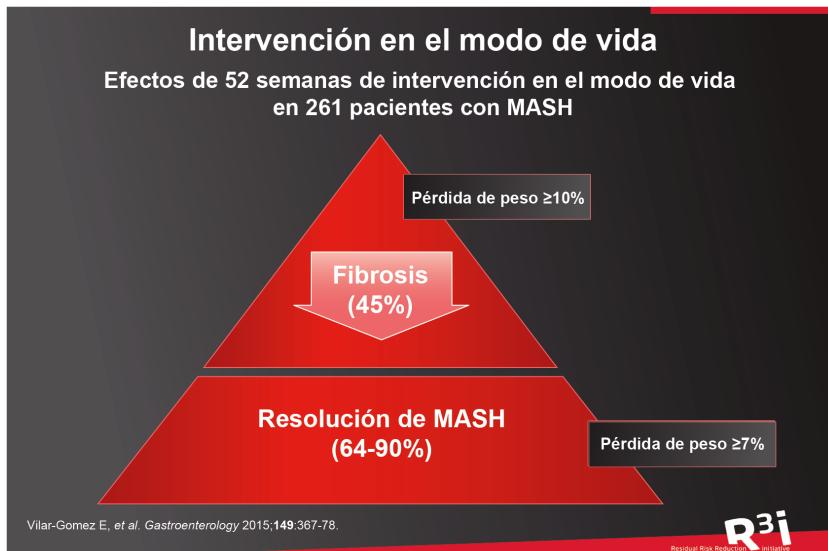


¿Cómo se trata la MASH?

El objetivo del tratamiento de la MASH es retrasar, detener o revertir el avance de la enfermedad hepática. A pesar del aumento global de la prevalencia de MAFLD, no hay actualmente medicamentos aprobados específicamente para MASH. Como la mayoría de los pacientes con MASH son obesos, el tratamiento se centra en la alimentación, la modificación del modo de vida y el ejercicio.

Referencia:

Zhu B, et al. *Front Cardiovasc Med*;2021;8:742382.

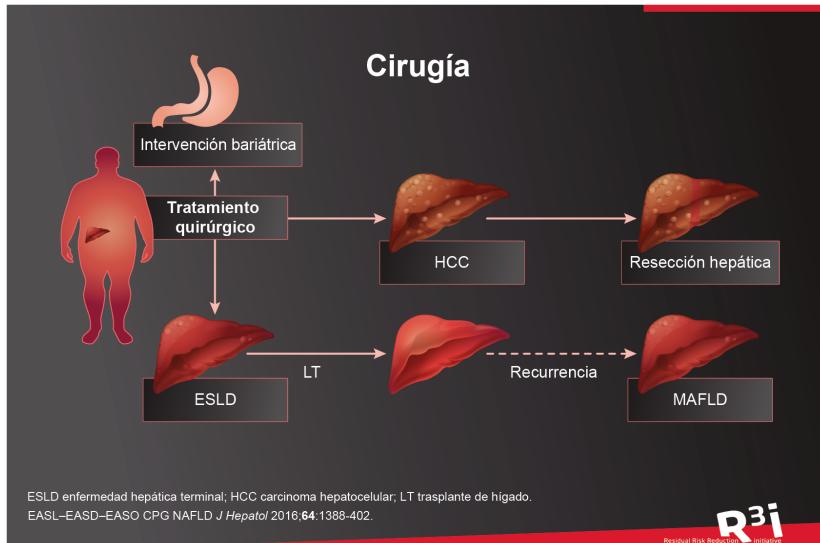


Intervención en el modo de vida

Es necesario un abordaje pragmático y adaptado a cada persona, con restricción alimentaria y un aumento progresivo del ejercicio y el entrenamiento de resistencia.¹ La meta última es lograr y mantener la pérdida de peso de hasta el 10%, dado que se ha demostrado que esto mejora la mayoría de las manifestaciones histopatológicas de MASH.² Sin embargo, la mayoría de los pacientes tiene dificultades para cumplir esta meta y es posible que necesiten apoyo adicional.³

Referencias:

1. EASL–EASD–EASO CPG MAFLD *J Hepatol* 2016;64:1388-402.
2. Vilar-Gomez E, et al. *Gastroenterology* 2015;149:367-78.
3. Mazzotti A, et al. *J Hepatol* 2018;69:1155-63.



Cirugía

La intervención bariátrica es una opción en los pacientes que no responden a los cambios en el modo de vida y la farmacoterapia. Los datos prospectivos han mostrado una mejora en todas las lesiones histológicas de MASH, incluida la fibrosis.

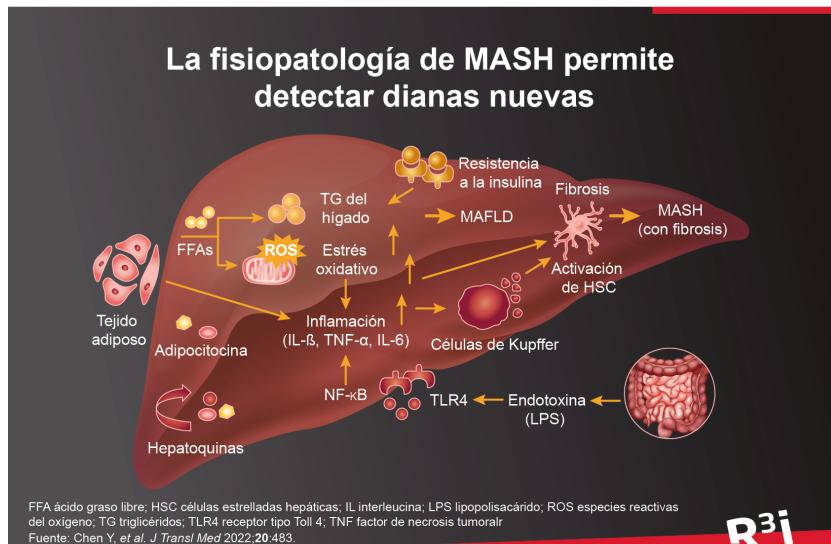
El trasplante de hígado es un procedimiento aceptado en pacientes con MASH y enfermedad hepática terminal.

Referencia:

EASL-EASD-EASO CPG MAFLD *J Hepatol* 2016;64:1388-402.

Farmacoterapia





Comprender la fisiopatología de la MASH permite detectar dianas nuevas

Aunque la patogenia de la MASH no se comprende completamente, la hipótesis actual de la existencia de múltiples causas implica influencias patogénicas paralelas que actúan sinérgicamente para impulsar la aparición de MASH. Los principales causales de la lesión de los hepatocitos son la lipotoxicidad ocasionada por los ácidos grasos libres (FFA) y sus derivados, combinada con la disfunción mitocondrial. El estrés oxidativo y del retículo endoplasmático elevado puede ser causante clave de la inflamación y la fibrosis hepática. A pesar del avance constante en la comprensión de la fisiopatología de la MAFL/MASH y de la identificación de dianas novedosas, la traducción de esto a tratamientos nuevos para MASH ha sido difícil.

Referencia:

Noureddin M, et al. *Curr Hepatol Rep* 2018;17: 350-60.

Puntos clave

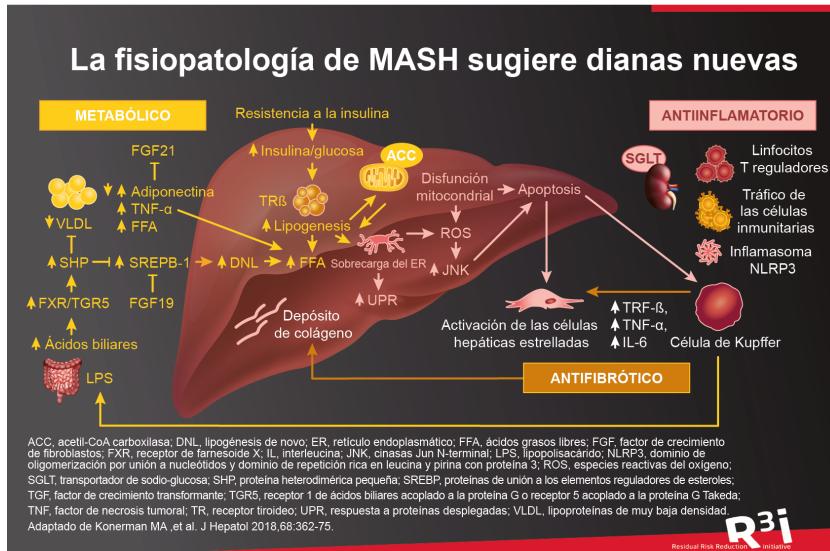
- El objetivo del tratamiento de la MASH es retrasar, detener o revertir el avance de la enfermedad hepática.
- El tratamiento actual se centra en la alimentación, la modificación del modo de vida, el ejercicio y la atención de las comorbilidades.
- Actualmente no hay farmacoterapias aprobadas para el tratamiento de MASH.



Tratamiento de la MASH, tratamientos novedosos

SECCIÓN

4

R³i
Residual Risk Reduction Initiative

La fisiopatología de MASH sugiere dianas nuevas

Muchos factores están implicados en la aparición de MASH. La acumulación de colesterol libre hepático y FFA origina lesiones hepatocelulares caracterizadas por el estrés oxidativo, el estrés del retículo endoplasmático (ER), la disfunción mitocondrial, la apoptosis y la subsiguiente expresión de las citocinas proinflamatorias y los factores inflamatorios. La lesión hepatocelular conduce además a la activación de las vías de muerte celular inmunitaria y apoptótica. La activación de células de Kupffer proinflamatorias (M1) es el paso crítico que contribuye a la patogenia de la fibrogénesis durante la evolución de la MASH.

Comprender la patogenia de la MASH sugiere nuevas dianas. Como los trastornos metabólicos están involucrados en el desarrollo y la evolución de la MAFLD, mantener y mejorar la homeostasis metabólica es un eje central de las estrategias terapéuticas para tratar la MASH.

Referencia:

Zhu B, et al *Front Cardiovasc Med* 2021;8:742382.



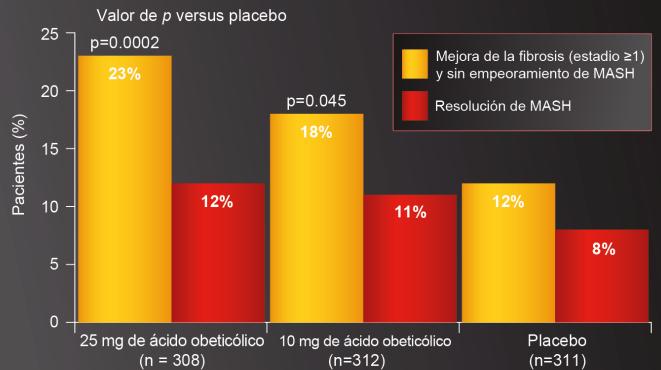
Tratamientos incipientes para la MASH

El resto de esta sección se centra en algunos de los tratamientos que abordan el factor metabólico, como los agonistas del receptor farnesóide X (FXR), los agonistas del receptor de la hormona tiroidea (THR) β , los análogos del factor de crecimiento de fibroblastos (FGF), los agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1) y los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (SGLT-2). Los agonistas del receptor activado por el proliferador de peroxisomas (PPAR) serán el eje de la Sección 5.

Referencia:

Negi CK, et al. *Metabolism Clinical & Experimental* 2022;126:154925.

Agonistas del receptor farnesoide X en MASH: ácido obeticólico



Younossi ZM, et al. Lancet 2019;394:2184-96.



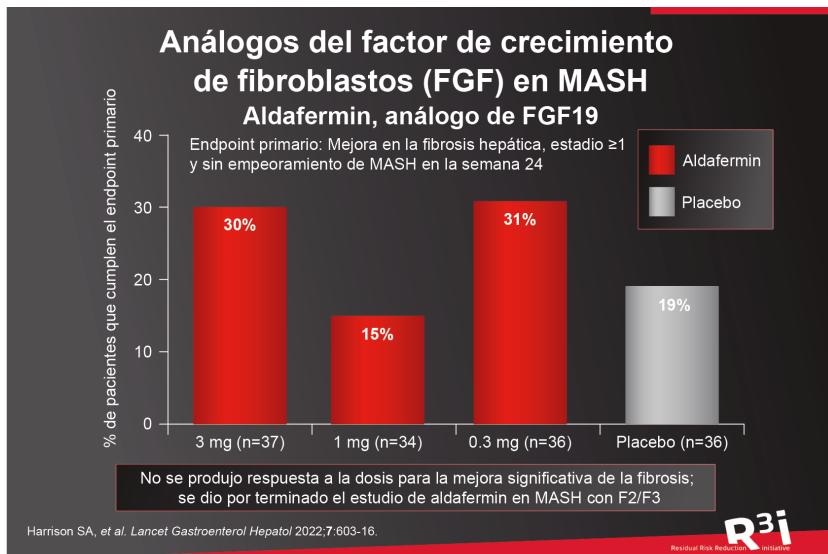
Residual Risk Reduction Initiative

Agonistas del receptor farnesoide X en MASH: ácido obeticólico

El FXR es un regulador clave de la síntesis del ácido biliar, de los triglicéridos hepáticos y de la homeostasis de glucosa. La activación de FXR mejora la esteatosis hepática y la inflamación. El ácido obeticólico agonista de FXR ya está aprobado para la colangitis biliar primaria en EE. UU. En los ensayos clínicos iniciales, el ácido obeticólico mejoró las puntuaciones histológicas y de fibrosis en los pacientes con MAFLD.¹ En el ensayo de fase III REGENERATE, el tratamiento con 25 mg de ácido obeticólico demostró una mejora significativa en la fibrosis sin empeoramiento de la MASH en pacientes con fibrosis en los estadios F2/F3 en un análisis interino preespecificado a los 18 meses, aunque el *endpoint* de resolución de MASH no se logró.² No obstante, el ácido obeticólico no ha obtenido aprobación porque los efectos adversos (como prurito, colesterol de lipoproteína de baja densidad [C-LDL] elevado e insuficiencia hepática) superan el beneficio potencial.³ Se han investigado otros varios agonistas de FXR, en algunos de ellos se informó prurito y C-LDL elevado.^{4,5}

Referencias:

1. Rinella M, et al. *J Hepatol* 2022;76:536-48.
2. Younossi ZM, et al. *Lancet* 2019;394:2184-96.
3. Mullard A, *Nat Rev Drug Discov* 2020;19: 501.
4. Harrison SA, et al. *J Hepatol* 2021;75:25-33.
5. Ratziu V, et al. *J Hepatol* 2022;76:506-17.



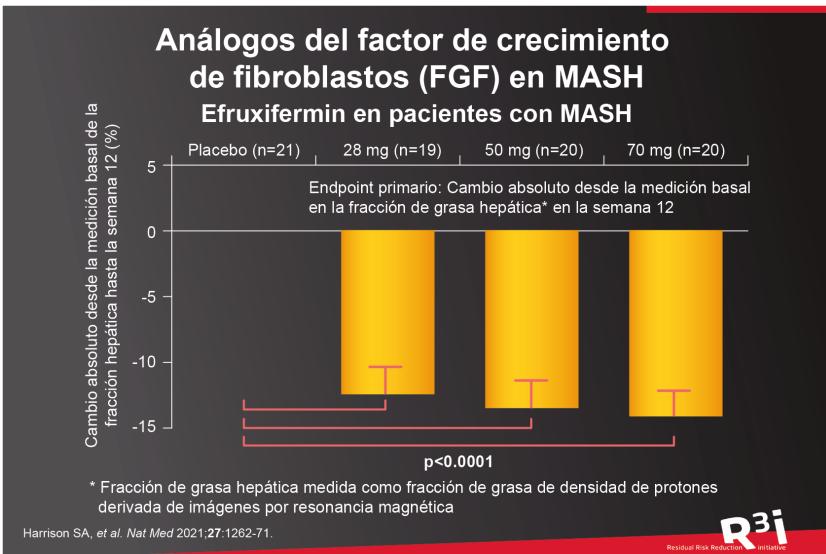
Análogos de FGF en MASH

La familia de péptidos FGF incluye a 22 miembros que se unen a cinco receptores (FGFR1-4 y FGFR1L). Entre estos, FGF19 (un péptido que actúa directamente en el hígado) y FGF21 (un péptido secretado mayormente por el hígado) tienen efectos inmunorreguladores, hepatoprotectores y reguladores del metabolismo, lo que sugiere un potencial terapéutico en MAFLD.¹

En un ensayo de fase II, el aldafermin (NGM282), un análogo de FGF19 que se une a FGFR4/KLB, disminuyó el contenido de grasa hepática y los niveles de transaminasas séricas (ALT y AST) en pacientes con MASH.² En el ensayo ALPINE 2/3 con pacientes con MASH con fibrosis en el estadio 2/3 (F2/F3), el tratamiento con aldafermin no cumplió el *endpoint* primario (mejora de la fibrosis en > 1 estadio sin empeoramiento de la MASH), pero alivió la fibrosis hepática sin empeoramiento de la MASH.³ El desarrollo clínico en fase III de aldafermin en MASH con F2/F3 se dio por terminado.

Referencias:

1. Ocker M. *World J Gastroenterol* 2020;26:279-90.
2. Harrison SA, et al. *Gastroenterol* 2021;160:219-231.e1
3. Harrison SA, et al. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2022;7:603-16.



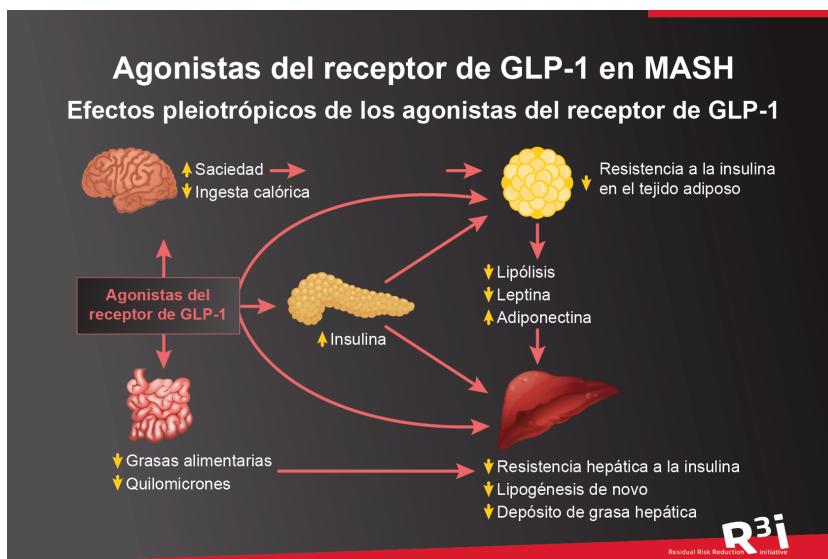
Análogos del factor de crecimiento de fibroblastos (FGF) en MASH

Se demostró que otra familia de péptidos FGF, FGF21, reducía la esteatosis hepática y el daño por peroxidación en MASH mediante la regulación de la activación y oxidación de ácidos grasos en el hígado.¹

Dos análogos de FGF21, pegbelfermin (BMS-986036) y efruxifermin (AKR001), demostraron potencial terapéutico en pacientes con MASH.^{2,3} En el ensayo BALANCED, un estudio aleatorizado y controlado por placebo, el tratamiento con efruxifermin redujo significativamente la fracción de grasa hepática en pacientes con MASH (estadios de fibrosis 1-3), con un perfil de seguridad aceptable.³ Pegbelfermin está en ensayos de fase II en pacientes con MASH y fibrosis hepática en el estadio 3 (NCT03486899) o cirrosis compensada (NCT03486912).

Referencias:

1. Fisher FM, et al. *Gastroenterol* 2014;147:1073-83.e6
2. Sanyal AJ, et al. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2019;16:377-86.
3. Harrison SA, et al. *Nat Med* 2021;27:1262-71.



Agonistas del receptor de GLP-1 en MASH

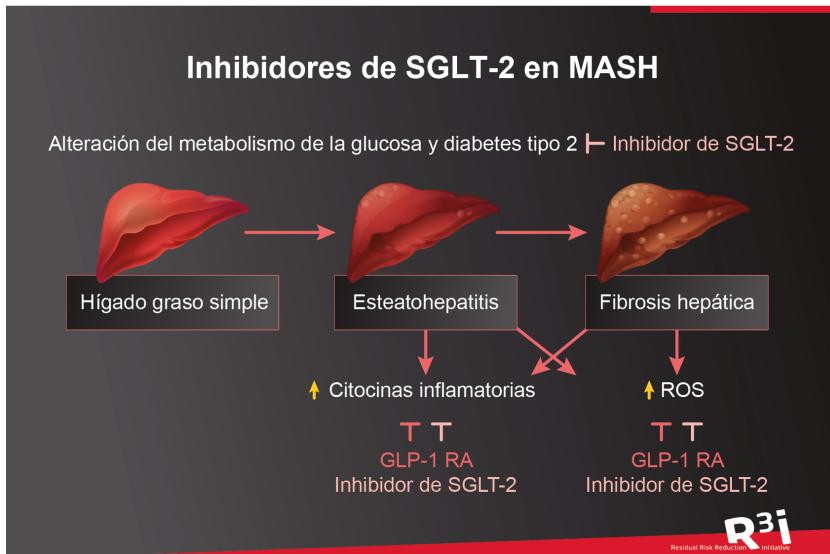
Los agonistas del receptor de GLP-1 son fármacos antidiabéticos que demostraron mejorar la histología hepática en modelos animales de MASH. Varios se han investigado en pacientes con MASH.

La semaglutida demostró un porcentaje significativamente superior de pacientes con resolución de MASH sin empeoramiento de la fibrosis, en comparación con el placebo (59% *versus* 17%). No obstante, no se cumplió el *endpoint* secundario de mejora de la fibrosis sin empeoramiento de la MASH.¹ El tratamiento con liraglutida también se asoció con una reducción del contenido de grasa hepática y de las enzimas hepáticas en pacientes con MASH.² Dados los efectos beneficiosos de los agonistas del receptor de GLP-1 en el mantenimiento del control glucémico y la pérdida de peso, representan una atractiva opción terapéutica potencial para la MASH.

En un análisis *a posteriori*, el agonista del receptor del polipéptido insulíntrópico dependiente de la glucosa (GIP) tirzepatide mejoró significativamente la función hepática y los biomarcadores relacionados con MASH, incluso la reducción de ALT y AST en pacientes con T2DM.³ El ensayo SYNERGY-MASH (NCT04166773) está evaluando la tirzepatide en MASH. El *endpoint* primario es el porcentaje de pacientes con ausencia de MASH sin empeoramiento de la fibrosis en la histología hepática.

Referencias:

1. Newsome PN, *et al. N Engl J Med* 2021;384:1113-24.
2. Armstrong MJ, *et al. Lancet* 2016;387:679-90.
3. Hartman ML, *et al. Diabetes Care* 2020;43:1352-5.



Inhibidores de SGLT-2 en MASH

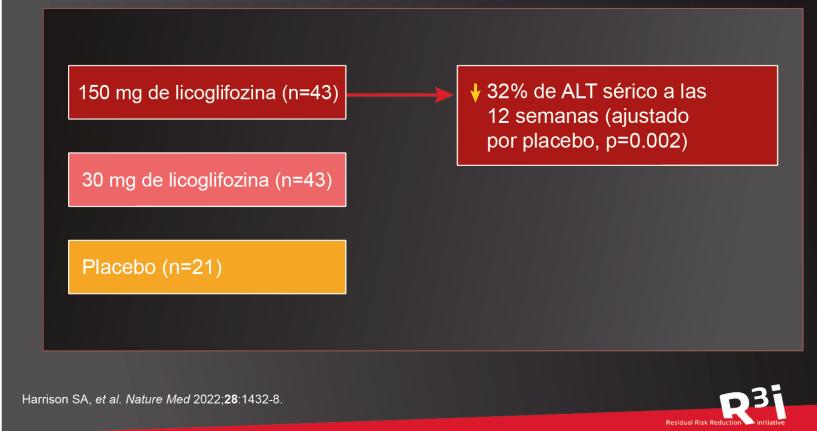
Los inhibidores de SGLT-2 pueden tener un potencial terapéutico en MAFLD/MASH mediante la reducción de la resistencia a la insulina y la mejora en el control de glucosa, dado que de ese modo se reduce la acumulación de grasa hepática y la inflamación. No obstante, su mecanismo exacto en este contexto no está esclarecido completamente. El tratamiento con dapagliflozina mejoró la esteatosis hepática en pacientes con T2DM y MAFLD,¹ y redujo la fracción de grasa hepática y el volumen de tejido adiposo visceral en pacientes obesos con T2DM.² Un ensayo de fase III está evaluando la eficacia y la seguridad en MASH (NCT03723252).

La empagliflozina mejoró la esteatosis hepática y la fibrosis en pacientes con MAFLD y T2DM y redujo el peso corporal y la grasa abdominal.³ El tratamiento también mejoró la esteatosis y la fibrosis y redujo los niveles de enzimas hepáticas en los pacientes con MAFLD sin T2DM.⁴ Otro inhibidor de SGLT-2, la canagliflozina, redujo el contenido de grasa hepática y mejoró las enzimas hepáticas y el control glucémico en los pacientes con T2DM con MAFLD.⁵

Referencias:

1. Shimizu M, et al. *Diabetes Obes Metab* 2019;21:285-92.
2. Latva-Rasku A, et al. *Diabetes Care* 2019;42:931-7.
3. Chehrehgosha H, et al. *Diabetes Ther* 2021;123:843-61.
4. Taheri H, et al. *Adv Ther* 2020;37:4697-708.
5. Inoue M, et al. *J Diabetes Invest* 2019;10:1004-11.

Inhibidores duales de SGLT-1/2 en MASH



Inhibidores duales de SGLT-1/2 en MASH

Se han investigado los inhibidores duales de SGLT-1/2 para determinar su eficacia en MASH. En un ensayo de fase IIa, el tratamiento con 150 mg del inhibidor de SGLT-1/2 licogliozina llevó a una reducción significativa de los valores de ALT sérico después de 12 semanas (en un 32%, ajustado por placebo, $p = 0.002$), que era el *endpoint* primario del estudio. La dosis más baja (30 mg) no cumplió con este *endpoint*. Se necesitan estudios adicionales con mayor duración.

Referencia:

Harrison SA, et al. *Nature Med* 2022;28:1432-8.

Otros tratamientos específicos en estudio		
Tratamientos metabólicos específicos		
Clase	Nombre	Hallazgos clave en estudios tempranos
Tratamientos metabólicos específicos		
Inhibidor de ketohexoquinasa	PF-06835919	▼ Toda la grasa hepática Mejora en los marcadores inflamatorios en los pacientes con MAFLD ¹
Inhibidor de estearoil-CoA desaturasa (SCD-1)	Aramchol	Resolución de MASH sin empeoramiento de la fibrosis y mejora de la fibrosis en ≥ 1 estadio sin empeoramiento de MASH No redujo la grasa hepática (endpoint primario) ² Desarrollo en fase III en curso
Tratamientos que actúan sobre el estrés oxidativo	Idebenona (análogo de la coenzima Q10)	Ensayo en fase I/IIa con pacientes con MASH y fibrosis en los estadios 1-3 (NCT04669158)
Tratamientos específicos para la inflamación		
Antagonista de TLR4	JKB-122	Ensayo en fase II con pacientes con MASH y fibrosis (NCT04255069)
Inhibidor de JNK	CC-90001	Ensayo en fase II con pacientes con MASH y fibrosis en los estadios 3 o 4 (NCT04048876)
Tratamientos específicos para la fibrosis		
Antagonista de quimicinas CCR2/CCR5	Leronlimab	Ensayo en fase II con pacientes con MASH (NCT04521114)
Inhibidor de galectina-3	GB1211	Ensayo en fase I/IIa con pacientes con MASH y fibrosis hepática (NCT03809052)

1. Kazierad DJ, *et al.* *Med* 2021;2:800-13.e3.
2. Ratziu V, *et al.* *Nat Med* 2021;20:1:11.



Otros tratamientos específicos en estudio

La mayor parte de la atención de los tratamientos nuevos se relaciona con mejorar la desregulación metabólica asociada con la MASH. También hay interés en los tratamientos potenciales que actúan sobre la inflamación y la fibrosis, además de los abordajes de la medicina de precisión, tales como los medicamentos antisentido diseñados para inhibir la producción de la proteína 3 que contiene el dominio de la fosfolipasa similar a patatina (PNPLA3), encontrada en la superficie de cuerpos lipídicos intracelulares.¹

La siguiente sección se centra en la modulación de PPAR como abordaje terapéutico potencial para MASH.

Referencia:

1. Lindén D, *et al.* *Mol Metab* 2019;22:49-61.

Puntos clave

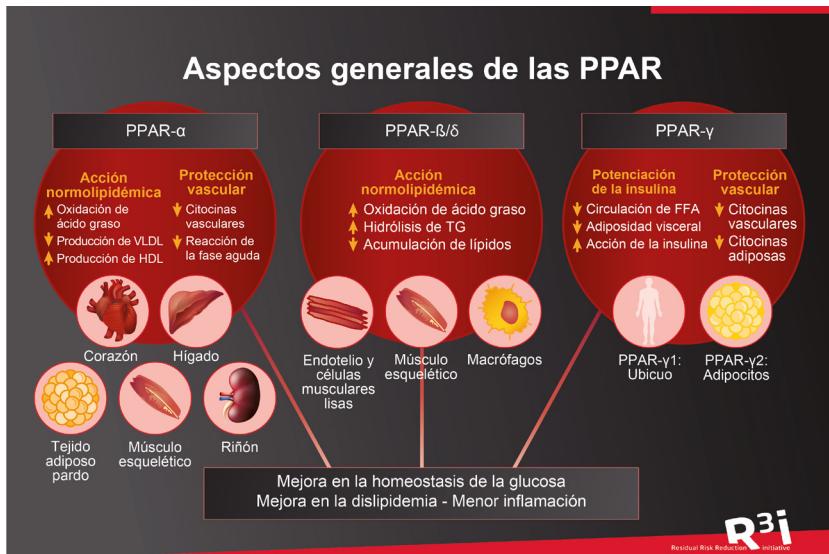
- Como los trastornos metabólicos están involucrados en el desarrollo y la evolución de la MASH, mantener y mejorar la homeostasis metabólica es un eje central de las estrategias terapéuticas para tratar la MASH.
- Los fármacos antidiabéticos nuevos – agonistas del receptor de GLP-1 e inhibidores de SGLT-2 – representan opciones atractivas para la MASH, en parte debido a sus efectos en la mejora del control glucémico y en la reducción de la resistencia a la insulina.



Agonistas de PPAR en MASH

SECCIÓN

5



Aspectos generales de las PPAR

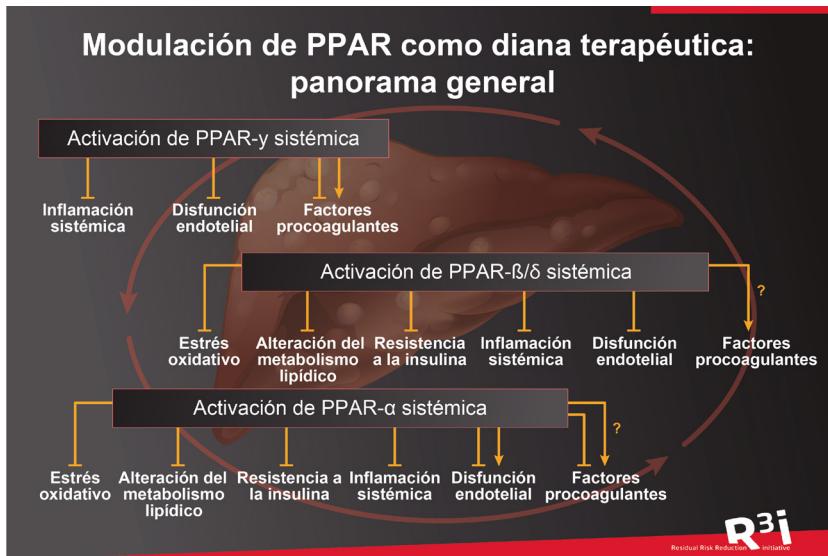
Las PPAR son proteínas receptoras nucleares activadas por ligandos que funcionan como factores de transcripción que regulan varios procesos involucrados en el metabolismo lipídico, la homeostasis de glucosa y la señalización de insulina, y por tanto representan dianas potenciales atractivas en la MAFLD/MASH.

Hay tres isótipos de PPAR (PPAR α , PPAR β/δ y PPAR γ), cada uno codificado por genes diferentes y expresado en diferentes tipos de células y tejidos. Estos isótipos tienen funciones diferentes.^{1,2}

Para obtener más información, puede consultar <https://www.r3i.org/slideskits-7> SSPARM α en la encrucijada de la obesidad, la diabetes y las enfermedades cardiovasculares - SEGUNDA EDICIÓN

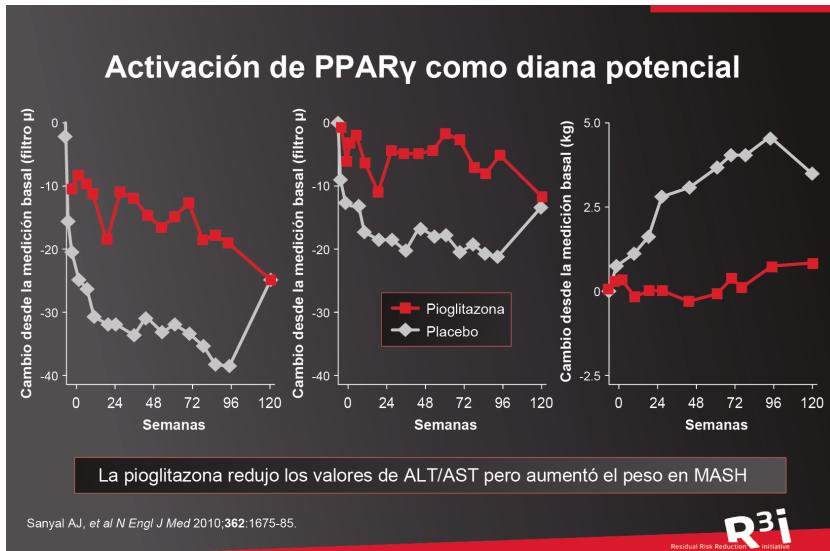
Referencia:

1. Fruchart JC. *Cardiovasc Diabetol* 2013;12:82.
2. Braissant O, et al. *Endocrinol* 1996;137:354-66.



Modulación de PPAR como diana terapéutica: Panorama general

Hay cada vez más datos que sustentan que la modulación de PPAR es una diana terapéutica potencial para la MAFLD/MASH. Hasta la fecha, los agonistas de PPAR representan una de las clases más avanzadas de moléculas anti-MASH actualmente en fase de desarrollo farmacológico.



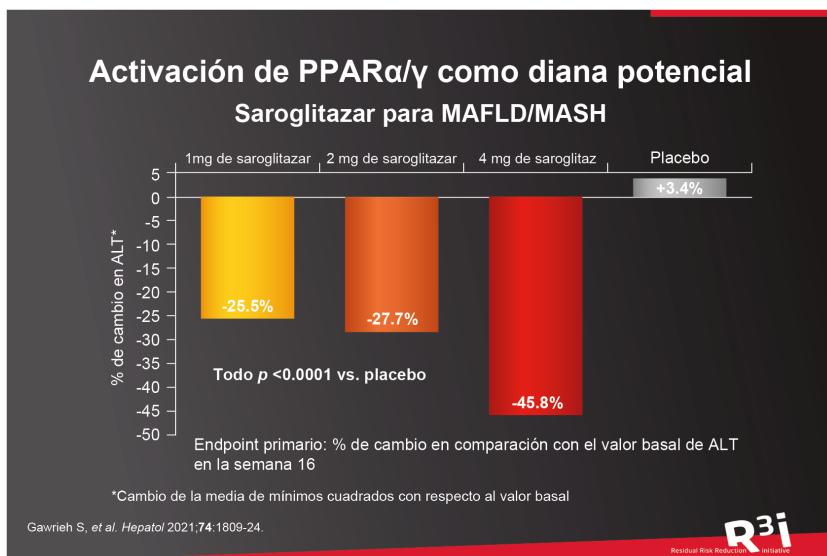
Activación de PPAR γ como diana potencial

Los agonistas de PPAR γ , incluso las tiazolidinedionas, como pioglitazona (un ligando sintético de PPAR γ), se usan clínicamente para tratar la T2DM. La pioglitazona se ha investigado en pacientes no diabéticos con MASH. El ensayo PIVENS demostró que el tratamiento con pioglitazona redujo la esteatosis hepática, la inflamación lobular y el balonamiento hepatocelular, además de los niveles de las enzimas hepáticas en los pacientes con MASH. Sin embargo, la pioglitazona no cumplió los criterios pree especificados del resultado principal (mejora en las manifestaciones histológicas de MASH) y produjo aumento del peso.¹ El tratamiento de largo plazo fue bien tolerado y eficaz en la mejora de los parámetros metabólicos e histológicos de MASH.² La pioglitazona está contraindicada en pacientes con insuficiencia cardíaca establecida o con mayor riesgo de insuficiencia cardíaca.

Otro agonista de PPAR γ , la rosiglitazona, no mejoró la MASH, pero sí demostró mejoras en la esteatosis hepática y los valores de transaminasa.³

Referencias:

1. Sanyal AJ, et al. *N Engl J Med* 2010;362:1675-85.
2. Cusi K, et al. *Ann Intern Med* 2016;165:305-15.
3. Ratziu V, et al. *Hepatol* 2010;51:445-53.



Saroglitazar para MAFLD/MASH

El saroglitazar, un agonista dual de PPAR α / γ , redujo los valores de ALT séricos y el contenido de grasa hepática, marcadores de lesión hepatocelular y resistencia a la insulina, y la dislipidemia aterogénica en pacientes con MAFLD/MASH en un ensayo de fase II. Se produjo un aumento de peso medio de 1.5 kg con la dosis más alta (4 mg de saroglitazar) en comparación con 0.3 kg con el placebo.¹ Hay un ensayo en curso con pacientes con MASH y pacientes con fibrosis (dosis de 2 y 4 mg), con un *endpoint* primario de resolución de MASH sin empeoramiento de la fibrosis (NCT05011305).

Referencia:

Gawrieh S, et al. *Hepatol* 2021;74:1809-24.

Activación de PPAR α/δ como diana potencial Elafibranor: hallazgos claves del ensayo RESOLVE-IT

Endpoints históricos		Elafibranor (n=717)		Placebo (n=353)		Valor bruto de <i>p</i>
		N	%	N	%	
Endpoint primario	Resolución de MASH sin empeoramiento de la fibrosis	138	19.2	52	14.7	0.0659
Endpoint secundario clave	Mejora de la fibrosis en al menos un estadio	176	24.5	79	22.4	0.4457

De: https://www.natap.org/2020/AASLD/AASLD_162.htm

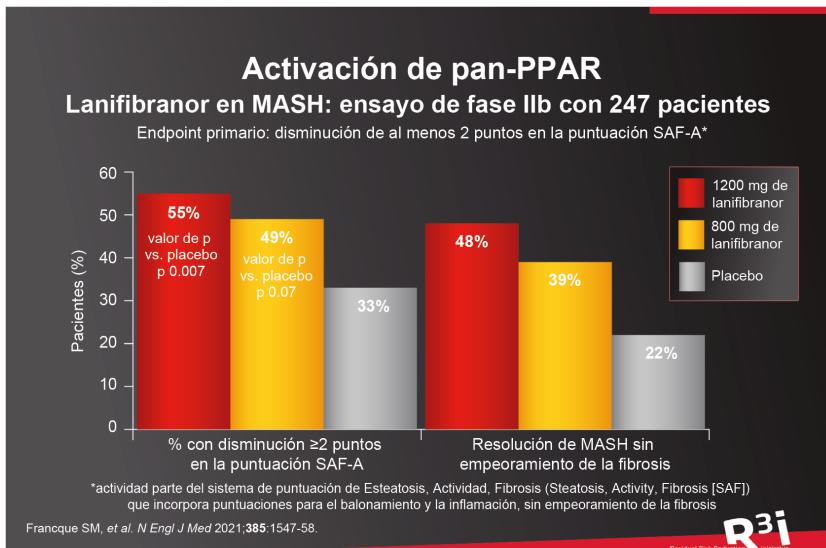


Activación de PPAR α/δ como diana potencial

Los agonistas duales de PPAR α/δ han sido un eje de interés en la MAFLD/MASH. Se dio por terminado el estudio del primero de estos agonistas, el elafibranor, después de que no se pudiera lograr el *endpoint* histológico primario de resolución de MASH sin empeoramiento de la fibrosis en el ensayo de fase III RESOLVE-IT.¹

Referencia

1. <https://inthought.com/analysis/genfit-terminates-resolve-it-trial-elafibranor-mash/>

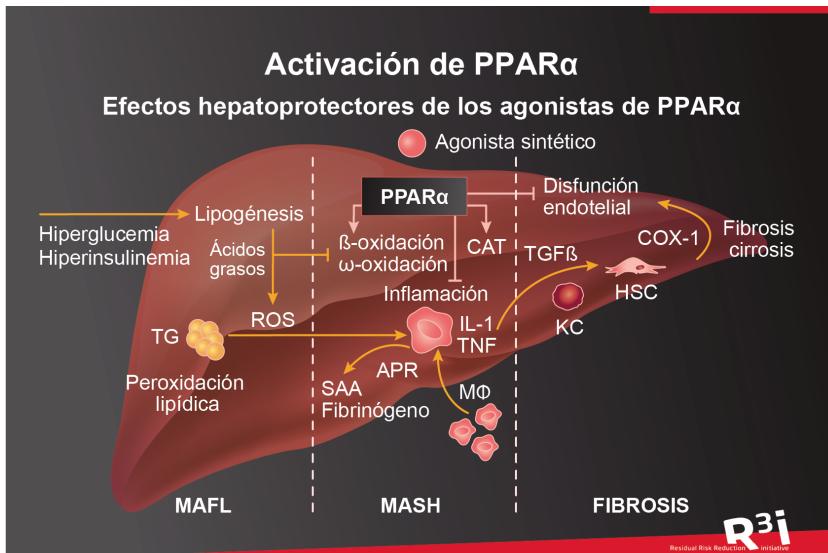


Activación de pan-PPAR

El lanifibranor (IVA337), un agonista de pan-PPAR para los tres isotipos de PPAR, cumplió los *endpoints* de eficacia primaria y secundaria clave, mostrando efectos significativos en la resolución de MASH sin empeoramiento de la fibrosis y mejora de la fibrosis sin empeoramiento de MASH, en pacientes con MASH no cirrótica. Las concentraciones de enzimas hepáticas disminuyeron y los niveles de la mayoría de los biomarcadores lipídicos, inflamatorios y fibróticos mejoraron en los grupos que recibieron lanifibranor.¹ Hay un ensayo de fase III en curso (NCT04849728).

Referencia:

Francque SM, et al. *N Engl J Med* 2021;385:1547-58.



Activación de PPAR α

El interés en PPAR α como diana terapéutica potencial se remonta a hace más de 20 años, cuando se probó por primera vez gemfibrozilo en pacientes con MASH y se demostró una reducción de los valores de ALT/AST.¹

El desarrollo de pemasírbato, un modulador selectivo del receptor alfa activado por proliferadores peroxisomales (SPPARM α) con mayor potencia y selectividad para el subtipo PPAR α ,² proporcionó la oportunidad de probar el potencial terapéutico de la modulación de PPAR α en MAFLD/MASH.

Referencias:

1. Basaranoglu M, et al. *J. Hepatol* 1999;31:384.
2. Fruchart JC, et al. *Cardiovasc Diabetol* 2019;18:71.



Pemafibrato en modelos animales de MASH

El pemafibrato ha demostrado efectos favorables en estudios preclínicos usando diferentes modelos animales de MAFLD/MASH.¹ En un modelo de roedores de MASH, el pemafibrato redujo los valores de prueba de función hepática y mejoró el hígado graso, el balonamiento, la inflamación y la fibrosis.^{2,3} Además, en un modelo nuevo de ratón con cardiomiopatía relacionada con la esteatohepatitis e inducida por la alimentación, el pemafibrato atenuó la esteatosis hepática, la esteatohepatitis y la disfunción cardíaca.⁴

Referencias:

1. Yamashita S, *et al. Metabolites* 2023;13: 626.
2. Honda Y, *et al. Sci Rep* 2017;7:42477.
3. Sasaki Y, *et al. Sci Rep* 2020;10:7818.
4. Kanno K, *et al. Sci Rep* 2022;12:2996.

Pemafibrato para MAFLD/MASH: estudios clínicos



Pemafibrato para pacientes con MAFLD

Mejora en las enzimas hepáticas

Mejora en los marcadores de fibrosis

Yamashita S, et al. *Metabolites* 2023;13:626.

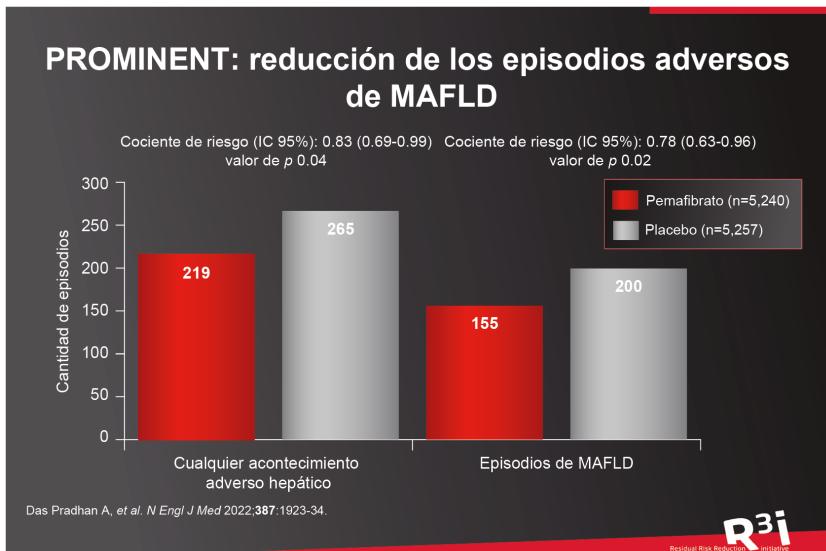
R³I
Residual Risk Reduction Institute

Pemafibrato para MAFLD/MASH: Estudios clínicos

Varios estudios retrospectivos en Japón demostraron de manera constante que el pemafibrato mejoró la MAFLD, con reducción de los niveles séricos de las enzimas hepáticas (ALT, fosfatasa alcalina y γ -glutamil transferasa), además de una mejora en los marcadores de fibrosis como el índice del cociente entre AST y plaquetas y el índice FIB-4.¹⁻³ El pemafibrato (0.1 mg dos veces por día) durante 12 semanas también llevó a una reducción significativa de los niveles séricos de ALT en los pacientes con MAFLD y dislipidemia.⁴

Referencias:

1. Hatanaka T, et al. *Intern Med* 2021;60:2167-74.
2. Shinozaki S, et al. *Clin Exp Hepatol* 2020;6:270-4.
3. Shinozaki S, et al. *Clin Exp Hepatol* 2021;7:172-7.
4. Seko Y, et al. *Hepatol Res* 2020;50:1328-36.

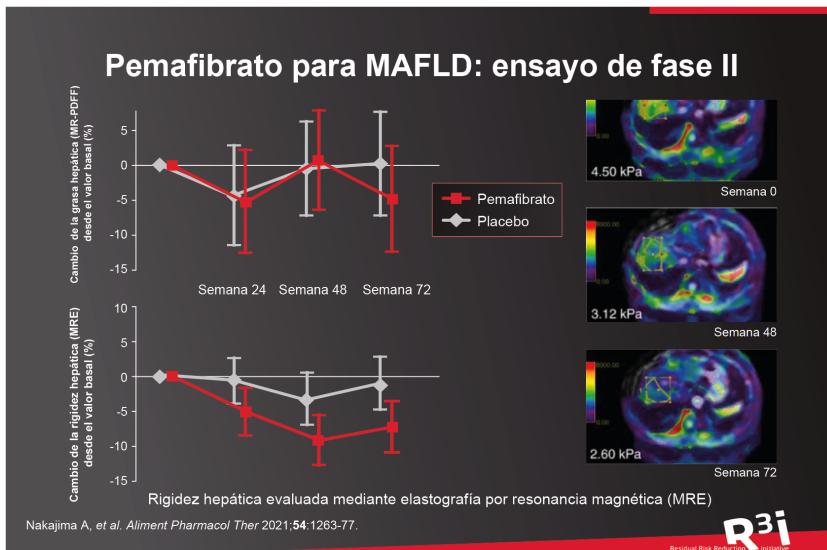


PROMINENT: Reducción de los episodios de MAFLD

También hay datos del ensayo Pemafibrato para Reducir los Desenlaces Cardiovasculares mediante la Reducción de los Triglicéridos en Pacientes con Diabetes (PROMINENT) que indican que el tratamiento con pemafibrato estuvo asociado con una reducción significativa de los acontecimientos adversos de MAFLD informados por el investigador y de cualquier acontecimiento adverso hepático.

Referencia:

Das Pradhan A, et al. *N Engl J Med* 2022;387:1923-34.

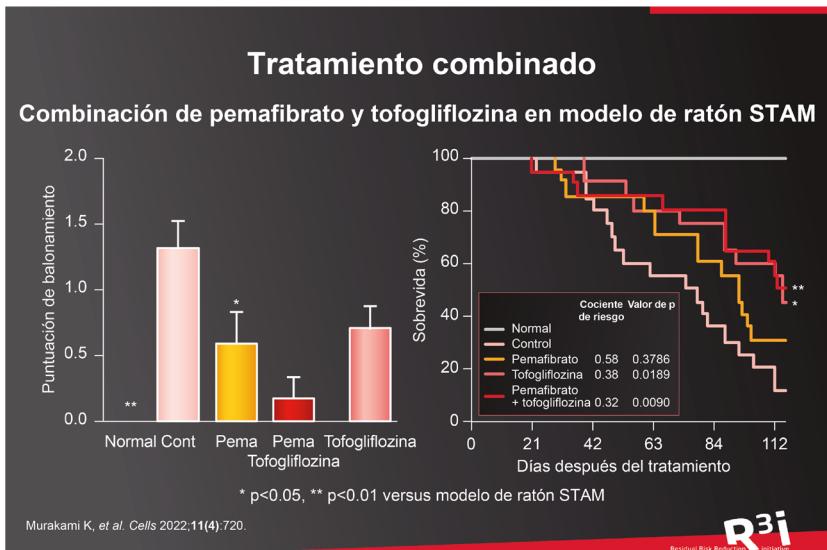


Pemafibrato para MAFLD: Ensayo de fase II

En el ensayo de fase II con 118 pacientes con MAFLD, 0.2 mg de pemafibrato dos veces por día durante 72 semanas redujo la rigidez hepática (a partir de la semana 48) y también los valores de las enzimas hepáticas (ALT) y el C-LDL. No obstante, no hubo un cambio significativo en el contenido de grasa hepática, que era el *endpoint* primario. Estos resultados sugieren un posible papel del pemafibrato en combinación con un fármaco que permita reducir el contenido de grasa hepática.

Referencia:

Nakajima A, et al. *Aliment Pharmacol Ther* 2021;54:1263-77.



Tratamiento combinado

El tratamiento combinado racional representa un abordaje futuro para el manejo eficaz de la MAFLD/MASH. Un abordaje que se está evaluando es la combinación de pemasfibrato de absorción prolongada y el inhibidor de SGLT-2 tofogliflozina, en pacientes con MASH y fibrosis hepática (NCT05327127). Esta estrategia está sustentada por los resultados preclínicos con el uso de un modelo de ratón que demostraron que la combinación de pemasfibrato y tofogliflozina previene la degeneración en balonamiento de los hepatocitos y la evolución del HCC.¹

Referencia:

1. Murakami K, et al. *Cells* 2022;11(4):720.

Puntos clave

- Dada la función de los subtipos de PPAR en el metabolismo lipídico, el metabolismo de la glucosa y la inflamación, la modulación de PPAR es un eje de interés para los tratamientos novedosos de MAFLD/MASH.
- El lanifibránor, un agonista de pan-PPAR, es el primer fármaco candidato que ha demostrado efectos significativos en la resolución de MASH sin empeoramiento de la fibrosis y mejora de la fibrosis sin empeoramiento de MASH. El desarrollo de la fase III está en curso.
- Los datos de estudios clínicos experimentales y preliminares sugieren una función terapéutica potencial para el pemafibroato SSPARMa en MAFLD/MASH.
- El tratamiento combinado racional representa un abordaje futuro para el manejo eficaz de MAFLD/MASH. Una estrategia combinada que se está probando es el pemafibroato con el inhibidor de SGLT-2, tofoglifozina.
- Por último, el fracaso de varios tratamientos novedosos a pesar de los datos preclínicos adecuados sugiere la necesidad de mayor consideración de los datos preclínicos y clínicos en la investigación de MAFLD.



Conclusión

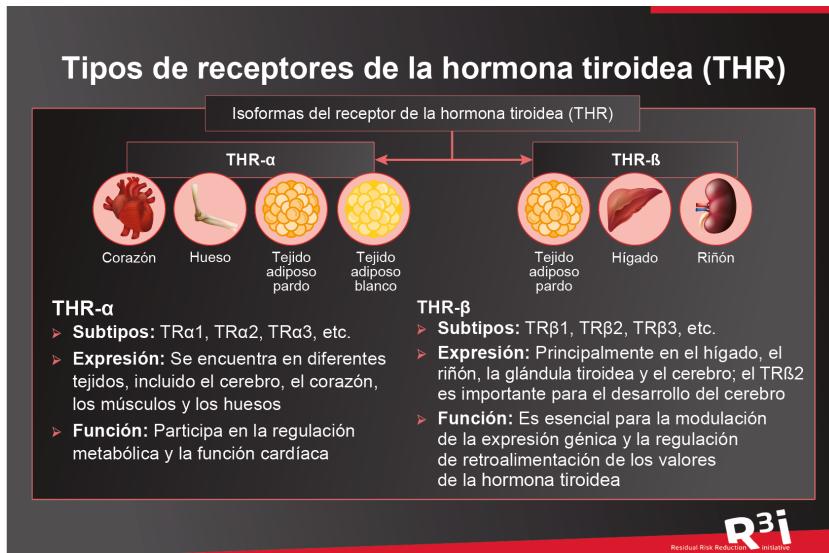
- La MAFLD es un desafío mundial importante. A pesar del progreso en la comprensión de la patogenia de la MAFLD, hasta ahora no hay tratamientos aprobados específicamente para MAFLD/MASH.
- Hay estudios en fase III en desarrollo con agonistas del receptor de GLP-1 como semaglutida, además de inhibidores de SGLT-2 como dapagliflozina, remetimetrom y lanafibratranor, con pacientes con MASH. El tratamiento combinado con pemafibroato y el inhibidor de SGLT-2 se está probando como un tratamiento combinado racional para MASH.
- Por último, el fracaso de varios tratamientos novedosos a pesar de los datos preclínicos adecuados sugiere la necesidad de mayor consideración de los datos preclínicos y clínicos en la investigación de MAFLD.



Agonistas de THR- β en la MASH

SECCIÓN

6



Los tipos de receptores de la hormona tiroidea (THR) están divididos en dos isoformas principales: THR- α y THR- β

THR- α :

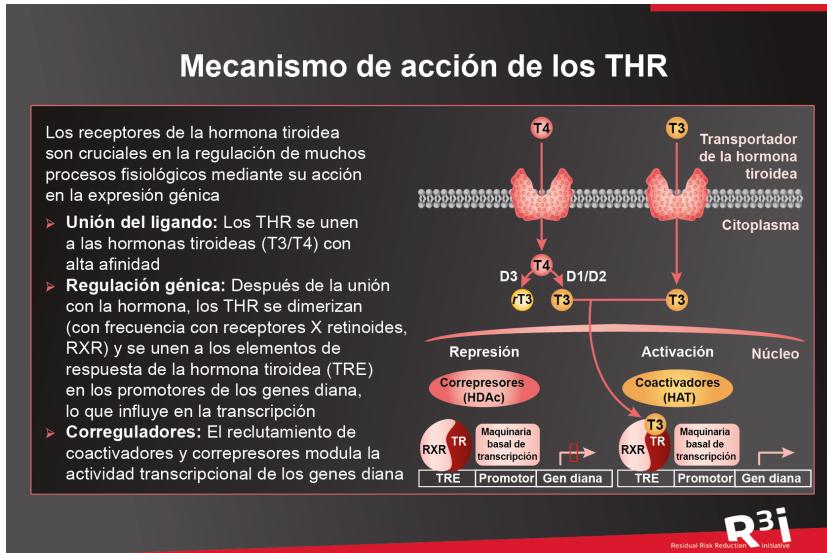
Hay subtipos: TR α 1, TR α 2, TR α 3, etc., que se expresan en diferentes tejidos, incluido el cerebro, el corazón, los músculos y los huesos, y ocupan una función en la regulación metabólica y cardíaca.

THR- β :

Hay subtipos: TR β 1, TR β 2, TR β 3, etc., que se encuentran principalmente en el hígado, el riñón, la glándula tiroidea y el cerebro; el TR β 2 es importante para el desarrollo del cerebro.

Son esenciales para modular la expresión génica y retroalimentar la regulación de los valores de la hormona tiroidea.

Cada isoforma tiene tejidos diferentes en los que se expresa predominantemente, lo que subraya sus funciones específicas en los mecanismos reguladores del organismo.



Mecanismo de acción de los receptores de la hormona tiroidea (THR) y su función en la expresión génica

T4 y T3 entran a la célula a través de los transportadores de la hormona tiroidea. T4 se convierte en T3 o rT3 a través de las enzimas D1/D2 o D3.

Los THR presentan elevada afinidad con las hormonas tiroideas T3 y T4. Cuando se unen con las hormonas, los THR con frecuencia se dimerizan con los receptores X retinoides (RXR) y luego se fijan a los elementos de respuesta de la hormona tiroidea (TRE) en los promotores de los genes diana. Este enlace influye en gran medida en los procesos de transcripción.

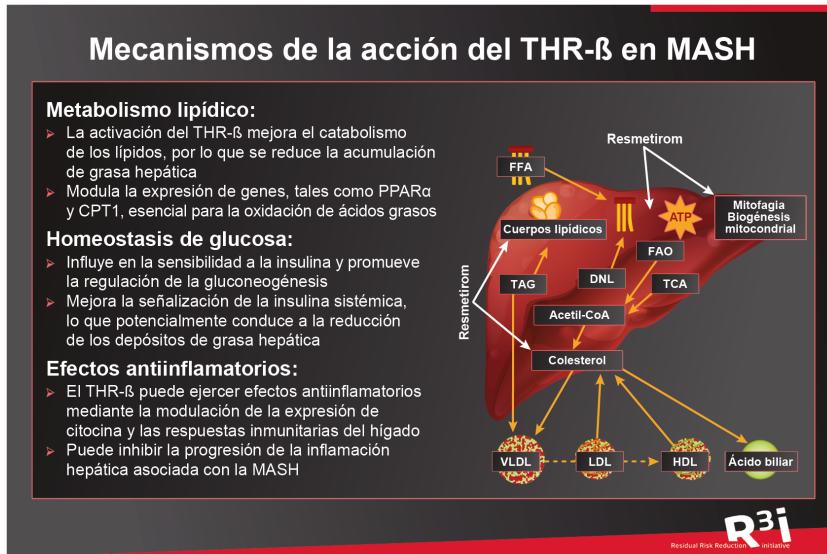
Los correguladores ocupan una función crucial en la modulación de la transcripción génica:

- **Represión:** Involucra el reclutamiento de correpresores como las HDAC, lo que reduce la transcripción génica.
- **Activación:** Involucra a los coactivadores como HAT, lo que mejora la transcripción.

Receptor β de la hormona tiroidea (THR- β) en la esteatohepatitis asociada con la disfunción metabólica (MASH)



Residual Risk Reduction initiative



Función integral del THR β en el manejo del metabolismo lipídico, la homeostasis de glucosa y la inflamación en el contexto de las enfermedades hepáticas como MASH.

Metabolismo lipídico:

- La activación del THR β mejora el catabolismo lipídico, por lo que se reduce la acumulación de grasas en el hígado mediante la modulación de la expresión de los genes como PPAR α y CPT1, esencial para la oxidación de ácidos grasos.

Homeostasis de glucosa:

- La activación de THR β influye en la sensibilidad a la insulina y regula la gluconeogénesis.
- Mejora la señalización de la insulina sistémica, lo que potencialmente conduce a la reducción de los depósitos de grasa hepática.

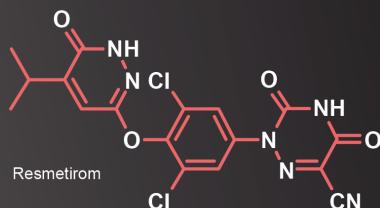
Efectos antiinflamatorios:

- El THR β puede reducir la inflamación al afectar la expresión de citocinas.
- Puede inhibir el avance de la inflamación hepática vista en la MASH.

El resmetirom afecta varias vías metabólicas:

- Participa en la lipogénesis (TAG, FFA), la oxidación (FAO) y la producción de energía (ATP).
- Tiene efectos en el colesterol VLDL, LDL, HDL y en la producción de ácido biliar.

Resmetirom: El primer agonista del receptor β de la hormona tiroidea aprobado por la FDA para el tratamiento de la MASH



- ▶ El resmetirom es un agonista selectivo del receptor β de la hormona tiroidea ($\text{THR-}\beta$)
- ▶ Aprobado por la FDA como el primer agonista $\text{THR-}\beta$ para el tratamiento de la esteatohepatitis asociada con la disfunción metabólica (MASH)

Mecanismo de acción del resmetirom

Activación del THR β :

- El resmetirom actúa selectivamente sobre el THR β , lo que impulsa la expresión génica que promueve:
- Oxidación de ácidos grasos: Aumenta el catabolismo de lípidos, lo que reduce la esteatosis hepática
- Mejora en la sensibilidad a la insulina: Mejora el metabolismo de la glucosa y las vías de señalización de la insulina
- Respuesta antiinflamatoria: Modula las respuestas inmunitarias dentro del hígado, lo que ayuda a disminuir la inflamación



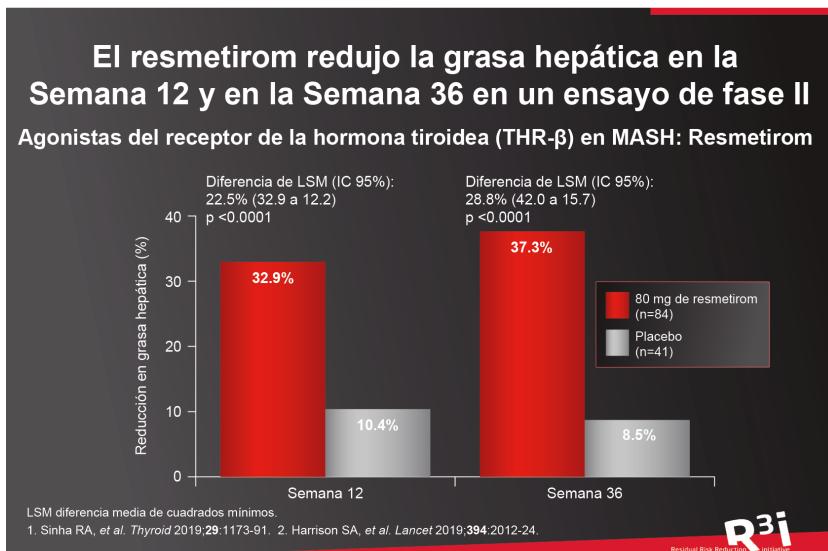
Eficacia clínica del resmetirom

Ensayos de fase II y fase III demostraron mejoras significativas en las características histológicas del hígado, tales como:

- Reducción en el contenido de grasa en el hígado
- Disminución de la inflamación y la fibrosis
- Mejora de los parámetros metabólicos en los pacientes con MASH

Endpoints logrados:

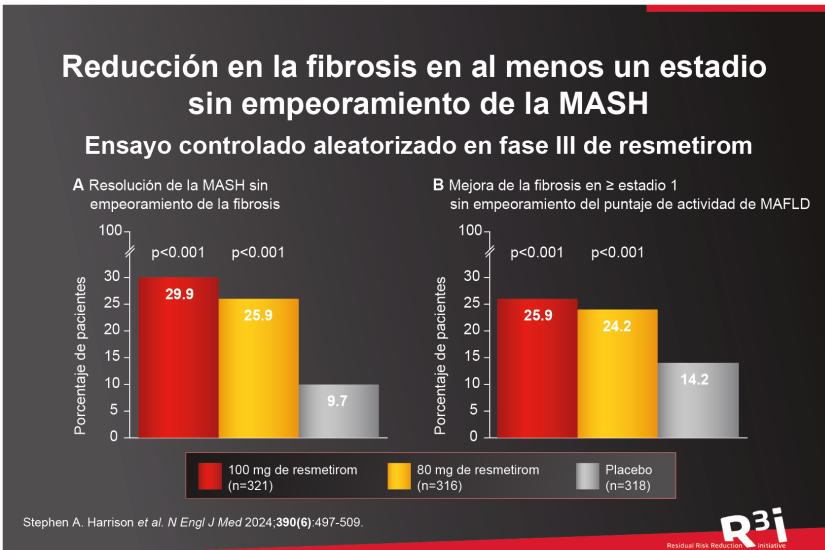
- Mejora significativa en la MAS (puntuación de actividad de MAFLD) conforme lo medido mediante biopsia hepática
- Mejora en los marcadores metabólicos, incluidas las enzimas hepáticas y los lipidogramas



Un ensayo de fase II evaluó el resmetirom (MGL-3136), un agonista selectivo de THR β dirigido al hígado, en 84 pacientes con MASH confirmada por biopsia (estadios de fibrosis 1-3) y fracción de la grasa hepática de al menos el 10% en el momento basal. El resmetirom redujo la grasa hepática (conforme lo medido mediante fracción de grasa de densidad de protones derivada de RM [MRI-PDFF]) en la semana 12 y en la semana 36 ($p < 0.0001$ para ambos endpoints) y mejoró la inflamación hepática. Se informaron con mayor frecuencia diarrea transitoria y náuseas.

References:

1. Sinha RA, et al. *Thyroid* 2019;29:1173-91.
2. Harrison SA, et al. *Lancet* 2019;394:2012-24.



En un ensayo en fase 3 con 966 pacientes con esteatohepatitis asociada con la disfunción metabólica (MASH) confirmada mediante biopsia y los estadios de fibrosis F1B, F2 o F3 (que va de F0 [sin fibrosis] a F4 [cirrosis]), en la semana 52, se observó un 24.2% de mejora en la fibrosis en al menos un estadio sin empeoramiento de la puntuación de actividad de la enfermedad de hígado graso asociada a la disfunción metabólica (MAFLD) en el grupo con 80 mg de resmetirom y un 25.9% de mejora en el grupo con 100 mg de resmetirom. Esto se compara con una mejora del 14.2% en el grupo que recibió placebo. Estas diferencias fueron estadísticamente significativas con $p < 0.001$ en ambas comparaciones con el grupo que recibió placebo.

Referencia:

Stephen A. Harrison et al. *N Engl J Med* 2024;390(6):497-509.

Seguridad y efectos secundarios

- Por lo general, es bien tolerado con efectos secundarios razonables.
- Los efectos secundarios que más se informaron fueron dolor de cabeza, náuseas y trastornos gastrointestinales menores.



Conclusión

- ▶ El resmetirom representa un avance importante en el tratamiento de MASH, en particular porque actúa sobre el THR β para mejorar la salud hepática y la función metabólica
- ▶ La investigación en curso y los datos posteriores a la comercialización esclarecerán adicionalmente su eficacia de largo plazo y el perfil de seguridad en poblaciones diversas

Recomendaciones de los lineamientos para el tratamiento de MAFLD/MASH

SECCIÓN

7

Lineamientos nuevos de EASD-EASL-EASO para el tratamiento de MAFLD/MASH

EASD: Asociación Europea para el Estudio de la Diabetes
EASL: Asociación Europea para el Estudio del Hígado
EASO: Asociación Europea para el Estudio de la Obesidad



Las pruebas no invasivas tienen el propósito de ayudar a estratificar a las personas por riesgo en diferentes centros

Atención primaria¹

A quiénes evaluar:
Personas con aumento de los factores de riesgo cardiometabólicos

Objetivo: Excluir a las personas que no están en riesgo de MASLD

Atención especializada/de alta complejidad¹

A quiénes evaluar:
Personas con MASLD confirmada

Objetivo: Identificar a las personas en riesgo o con un peor pronóstico y controlar la progresión de la enfermedad

Las pruebas no invasivas están pensadas para ayudar a estratificar a las personas según el riesgo de fibrosis hepática en diferentes centros, incluida la atención primaria, las clínicas de diabetes y centros de alta complejidad²

Puntuación	Imágenes	Análisis de sangre
FIB-4	VCTE Algoritmo basado en cuatro parámetros básicos: ► Edad ► ALT ► AST ► Recuento de plaquetas	ELF™ La VCTE mide la rigidez del hígado como marcador indirecto de la fibrosis y la cirrosis
	Económico, fácil y ampliamente disponible en la mayoría de los centros	Medición directa en suero de marcadores de fibrosis hepática  

Leyenda: ALT: alanina aminotransferasa; AST: aspartato aminotransferasa; ELF™: mejora en la fibrosis hepática; FIB-4: fibrosis-4; MASLD: esteatosis hepática asociada con la disfunción metabólica; VCTE: elastografía de transición controlada por vibración

1. Marchesini G *et al.* *J Hepatol* 2016;64:1388-1402. 2. Anstee QM *et al.* *J Hepatol* 2022;76:1362-78.



Información sobre las pruebas no invasivas usadas para la estratificación por riesgo de la fibrosis hepática en diferentes centros de atención sanitaria, tales como atención primaria, clínicas para la diabetes y atención de alta complejidad. Enfatiza la importancia de estratificar a los pacientes según los factores de riesgo.

En la atención primaria, el énfasis está en las personas con mayores factores de riesgo cardiometabólico, con el objetivo de excluir a quienes no están en riesgo de sufrir esteatosis hepática asociada con la función metabólica (MASLD).

En la atención especializada o de alta complejidad, el énfasis pasa a las personas con MASLD confirmada, con el objeto de identificar a quienes están en riesgo de tener un peor pronóstico y para controlar la progresión de la enfermedad.

Las pruebas mencionadas incluyen:

- **FIB-4:** Un método de puntuación calculado a partir de las siguientes variables: edad, ALT, AST y recuento de plaquetas. Es económico, fácil de calcular y ampliamente disponible.
- **VCTE** (elastografía de transición controlada por vibración): mide la rigidez del hígado como marcador indirecto de la fibrosis y la cirrosis. Es una prueba que se realiza en el lugar de atención, no es invasiva y tiene una disponibilidad cada vez mayor.
- **ELF™** (mejora en la fibrosis hepática): un análisis de sangre no invasivo para la medición directa en el suero de los marcadores de fibrosis hepática.

Referencias:

1. Marchesini G *et al.* *J Hepatol* 2016;64:1388-402.
2. Anstee QM *et al.* *J Hepatol* 2022;76:1362-78.

Nuevos lineamientos de EASD-EASL-EASO publicados en 2024

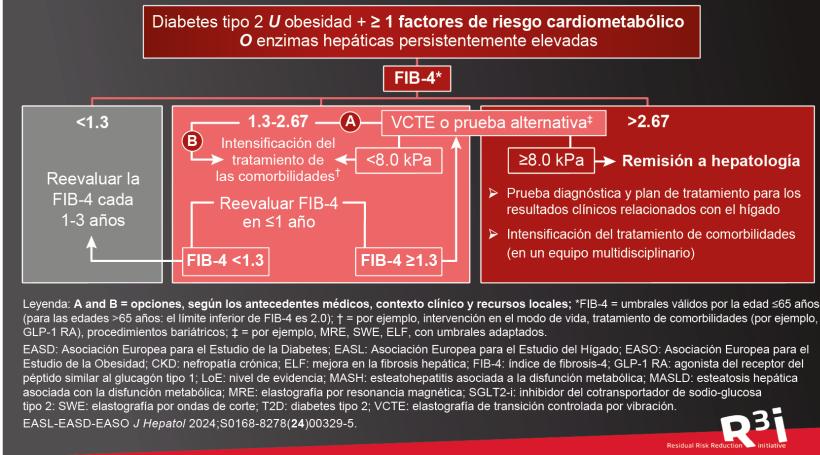


Ilustración de los nuevos lineamientos de EASD-EASL-EASO (2024) para pacientes con diabetes tipo 2, obesidad y al menos un factor de riesgo cardiometaobólico, o enzimas hepáticas elevadas. Resume un proceso para evaluar el riesgo de fibrosis hepática usando la prueba FIB-4, con resultados que guían mayores acciones:

- Puntuación de FIB-4 < 1.3: reevaluar FIB-4 cada 1-3 años.
- Puntuación de FIB-4 de entre 1.3 y 2.67: elegir entre las dos opciones:
 - Opción A: Usar VCTE (elastografía de transición controlada por vibración) o una prueba alternativa.
 - Si VCTE es <8.0 kPa, reevaluar FIB-4 en un lapso de 1 año.
 - Si VCTE es ≥8.0 kPa, consultar un hepatólogo
 - Opción B: Intensificar el tratamiento de comorbilidad y reevaluar FIB-4 en un lapso de 1 año.
 - Si FIB-4 <1.3, continuar el control
 - Si FIB-4 ≥1.3, seguir con una evaluación adicional.
- Puntuación FIB-4 ≥ 2.67: remisión a un hepatólogo para una prueba diagnóstica y un plan de tratamiento, centrándose en los resultados clínicos relacionados con el hígado y la intensificación del tratamiento de comorbilidades con un equipo multidisciplinario.

Referencia:

EASL-EASD-EASO *J Hepatol* 2024;S0168-8278(24)00329-5.

Nuevos lineamientos de EASD-EASL-EASO publicados en 2024

Los GLP-1 RA son seguros para su uso en la MASH (incluida la cirrosis compensada) y deberían usarse para sus indicaciones respectivas, en concreto T2D y obesidad, dado que su uso mejora los resultados cardiometabólicos

(LoE 2, recomendación sólida, consenso sólido)

Los inhibidores de SGLT2 son seguros para usarlos para MASLD y deben usarse para sus indicaciones respectivas, concretamente T2D, insuficiencia cardíaca y CKD

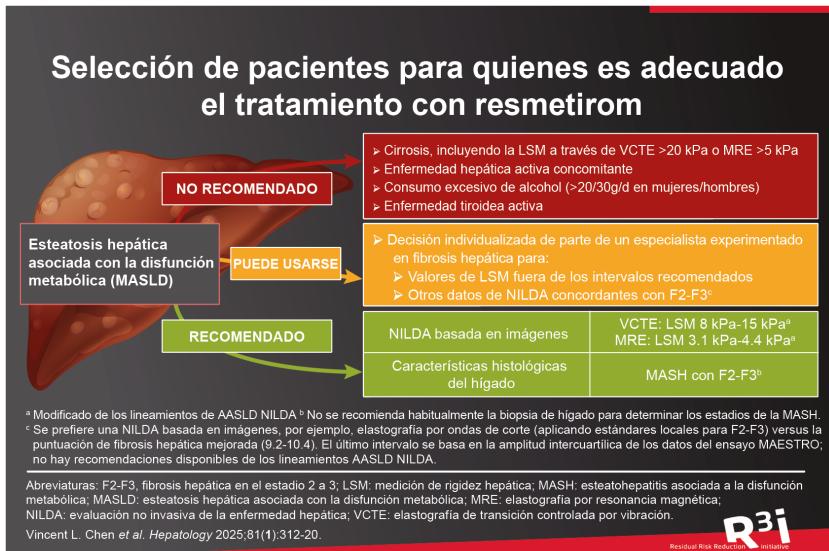
(LoE 3, recomendación sólida, consenso sólido)



Recomendaciones de AASLD para la seguridad y eficacia en el control de los pacientes que reciben resmetirom

AASLD: American Association for the Study of Liver Diseases





Los criterios para seleccionar pacientes elegibles para recibir resmetirom tenían el objetivo de tratar la esteatosis hepática asociada con la disfunción metabólica (MASLD):

1. No recomendado: Para los pacientes con cirrosis, enfermedad de hígado con compromiso activo, alto consumo de alcohol o enfermedad tiroidea activa.
2. Recomendado: Para los pacientes con MASLD, se recomienda la evaluación de la enfermedad hepática no invasiva (NILDA) con imágenes o la determinación de las características histológicas del hígado cuando la medición de la rigidez hepática (LSM) se ubica dentro de los límites específicos, entre 8 kPa y 15 kPa, conforme lo determinado con la elastografía de transición controlada por vibración (VCTE) y entre 3.1 kPa y 4.4 kPa con la elastografía por resonancia magnética (MRE) y en los pacientes en los estadios 2 y 3 de la fibrosis hepática (F2-F3) mediante un examen de las características histológicas del hígado.
3. Puede usarse: Un especialista debe tomar decisiones individualizadas para casos en los que los valores de la LSM se ubican fuera de los límites recomendados, considerando otros datos concordantes de NILDA.

Referencia:

Vincent L. Chen *et al.* *Hepatology* 2025;81(1):312-20.

Evaluaciones de seguridad y eficacia durante 12 meses de tratamiento con resmetirom

Tiempos	Evaluaciones de seguridad/eficacia		Evaluaciones de seguridad		Evaluaciones de eficacia	
	Panel de función hepática ^a	Función tiroidea ^b	Lipodograma ^c	Medición no invasiva de la rigidez hepática ^d	MRI-PDFF ^e	
Antes del inicio del tratamiento	✓	✓	✓	✓		Considerar
3 meses	✓	✓				
6 meses	✓	✓	✓			
12 meses	✓	✓	✓			Repetir si la imagen de NILDA se utilizó en momento basal. Considerar repetir si los datos de inicio están disponibles.

Leyenda: Recomendado para todos los pacientes tratados. Recomendado para un subgrupo de pacientes para quienes es adecuada la prueba. Evaluaciones opcionales según disponibilidad

^a Por cuestiones de seguridad, debe controlarse el hepatograma (proteínas totales, albúmina, fosfatasa alcalina, bilirrubina [total y directa], ALT y AST);

^b El resmetirom se asocia con reducciones leves de la TSH y la T4 libre, en particular en personas que reciben tratamiento de reemplazo con levotiroxina. Se recomienda el control de la función tiroidea con pruebas para la determinación de la TSH y la T4 libre en el caso de pacientes que reciben tratamiento de reemplazo de la hormona tiroidea. ^c El tratamiento con resmetirom da como resultado valores más bajos de C-LDL que el placebo. Puede ser necesaria la regulación de la dosis de las estatinas, con o sin tratamientos adicionales de reducción de lípidos, según el riesgo cardiovascular individual y los objetivos de C-LDL. ^d Si está disponible, es preferible la medición con imágenes de la rigidez hepática en el momento basal. Repetir la misma modalidad a los 12 meses. ^e Una mejora (es decir, reducción) del 30% en la MRI-PDFF desde el valor basal a los 12 meses estuvo muy relacionada con la falta de respuesta histológica en el ensayo MAESTRONASH. Los cambios en el parámetro de atenuación controlada, conforme lo medido mediante VCTE, no están asociados con una respuesta histológica al tratamiento y no deben usarse para evaluar la irrelevancia del tratamiento con resmetirom.

Vincent L. Chen *et al. Hepatology* 2025;81(1):312-20.



Evaluaciones de seguridad y eficacia llevadas a cabo a los 12 meses de tratamiento con resmetirom

Se llevan a cabo evaluaciones en el momento basal, a los 3 meses, a los 6 meses y a los 12 meses.

• Evaluaciones de seguridad:

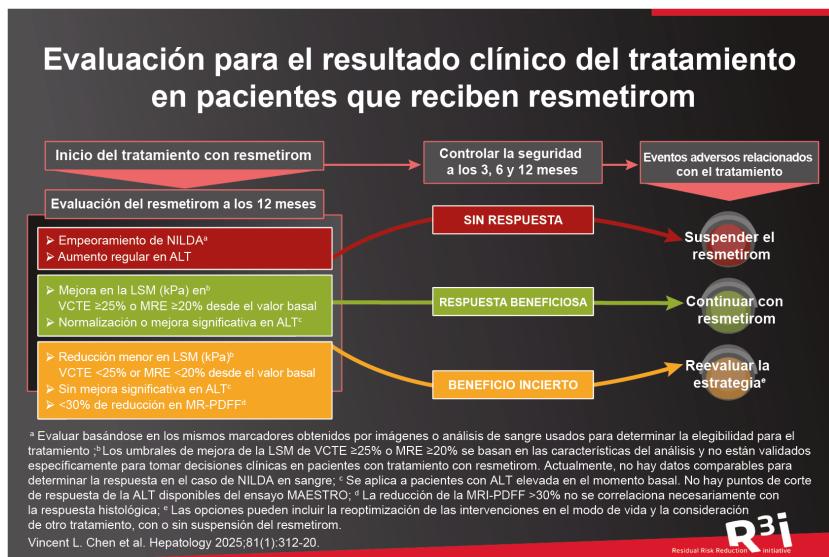
- Hepatograma: Recomendado en todos los momentos especificados para todos los pacientes. Esto incluye el control de proteínas totales, albúmina, fosfatasa alcalina, bilirrubina, ALT y AST.
- Función tiroidea: Se observaron reducciones en la TSH y la T4 libre; por lo tanto, se sugiere el control de la función tiroidea, en particular en los pacientes que están en tratamiento de reemplazo con levotiroxina.
- Lipodograma: Recomendado para todos los momentos especificados, con potenciales ajustes en el tratamiento con estatinas.

• Evaluaciones de eficacia:

- Medición no invasiva de la rigidez hepática: Se lleva a cabo antes del tratamiento y a los 12 meses, está recomendada si se usa el valor basal o la tecnología con imágenes (por ej., NILDA).
- MRI-PDFF: Opcional en el momento basal y a los 12 meses para evaluar la reducción de grasa del hígado, considerada significativa si es superior al 30%.

Referencia:

Vincent L. Chen *et al. Hepatology* 2025;81(1):312-20.



Una estrategia de evaluación para los pacientes que reciben tratamiento con resmetirom

El proceso evalúa las respuestas de los pacientes' después de 12 meses para determinar los pasos a seguir:

1. Sin respuesta (zona roja):

- Indicadores: Empeoramiento de la evaluación no invasiva de la enfermedad hepática (NILDA) o aumento regular en los valores de ALT.
- Acción: Suspender el resmetirom.

2. Respuesta beneficiosa (zona verde):

- Indicadores: Mejora significativa en la medición de la rigidez hepática (LSM) o normalización/mejora significativa en ALT.
- Acción: Continuar con resmetirom.

3. Beneficio incierto (zona amarilla):

- Indicadores: Reducción menor en la LSM, mejora mínima en ALT, o <30% de reducción en la fracción de grasa de densidad de protones derivada de resonancia magnética (MRI-PDFF)
- Acción: Reevaluar la estrategia de tratamiento, considerando cambios en el modo de vida o tratamientos alternativos.

Referencia:

Vincent L. Chen et al. *Hepatology* 2025;81(1):312-20.

Abreviaturas

ALT	Alanina aminotransferasa
AST	Aspartato aminotransferasa
CKD	Nefropatía crónica
C-LDL	Colesterol de lipoproteína de baja densidad
CVD	Enfermedad cardiovascular
ER	Retículo endoplasmático
FFA	Ácido graso libre
FGF	Factor de crecimiento de fibroblastos
FXR	Receptor farnesoide X
GI	Gastrointestinal
GIP	Polipéptido insulíntrópico dependiente de la glucosa
GLP-1	Péptido similar al glucagón tipo 1
HCC	Cáncer hepatocelular
IC	Intervalo de confianza
LT	Trasplante de hígado
MAFL	Hígado graso asociado a la disfunción metabólica
MAFLD	Enfermedad de hígado graso asociada a la disfunción metabólica
MASH	Esteatohepatitis asociada a la disfunción metabólica

MENA	Medio Oriente y África del Norte
MRI-PDFF	Fracción de grasa de densidad de protones derivada de resonancia magnética
MAFL	Hígado graso no alcohólico
MRI	Imágenes por resonancia magnética
PNPLA3	Proteína 3 que contiene el dominio de la fosfolipasa similar a patatina
PPARα	Receptor α activado por proliferadores peroxisomales
Prueba de ELF	Prueba de fibrosis hepática mejorada
SGLT-2	Cotransportador de sodio-glucosa tipo 2
SPPARMα	Modulador selectivo del receptor alfa activado por proliferadores peroxisomales
T2DM	Diabetes mellitus tipo 2
THR	Receptor de la hormona tiroidea



R³i
Residual Risk Reduction initiative