

Esteatohepatitis asociada con la disfunción no metabólica (MASH)

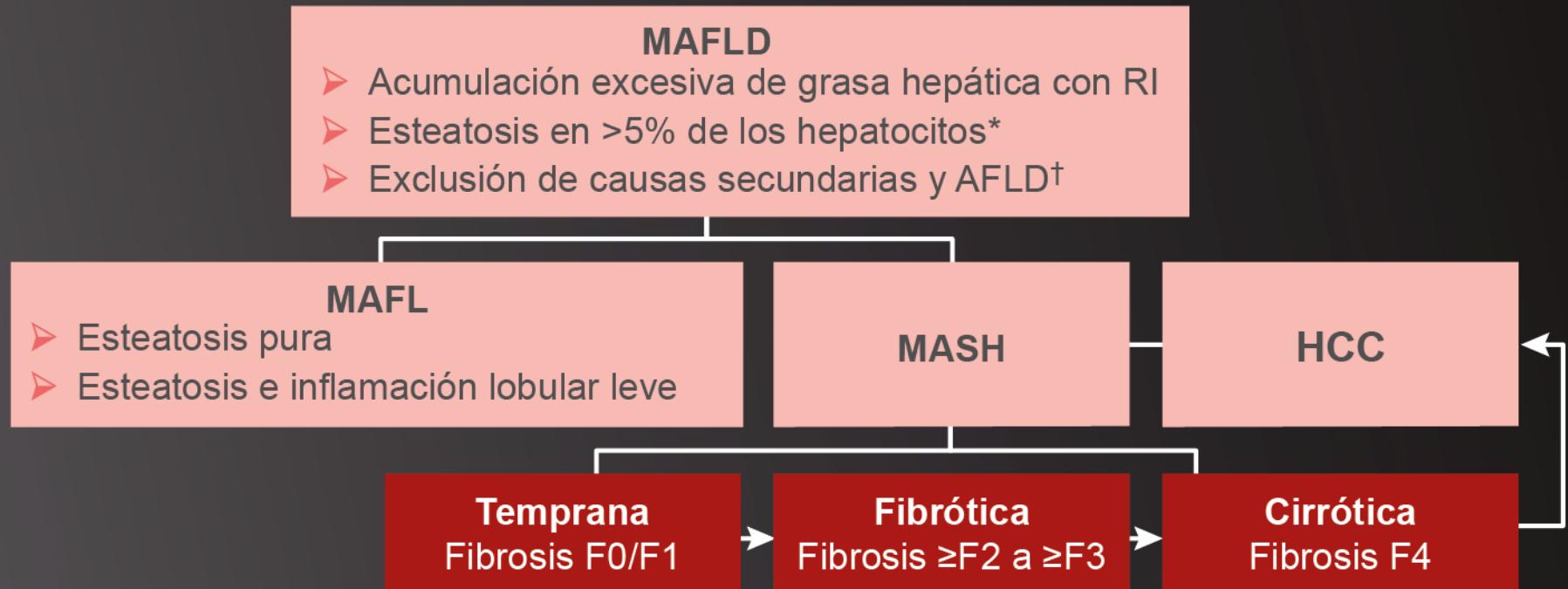
**Prof. Michel P. Hermans, Prof. Jean-Charles Fruchart,
y Dra. Jamila Fruchart-Najib**

Residual Risk Reduction Initiative (R3i) Foundation, Basilea, Suiza

Sección 1

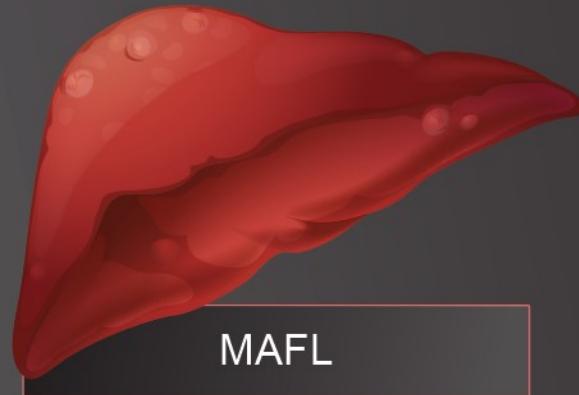
Aspectos generales de la MAFL/MASH

Definiciones: MAFLD, MAFL, MASH



MAFLD: Enfermedad de hígado graso asociada a la disfunción metabólica; MAFL: Hígado graso asociado a la disfunción metabólica; MASH: Esteatohepatitis asociada a la disfunción metabólica; HCC: Carcinoma hepatocelular; IR: Resistencia a la insulina.

Un 20-25 % de las personas con MAFL evolucionan a MASH¹



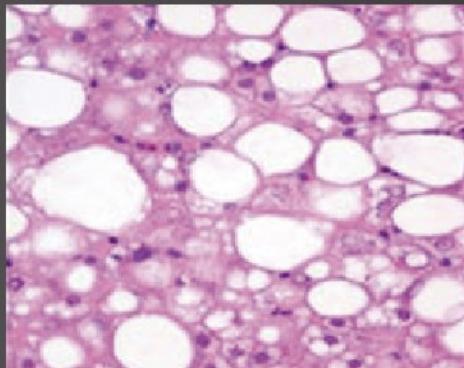
MAFL



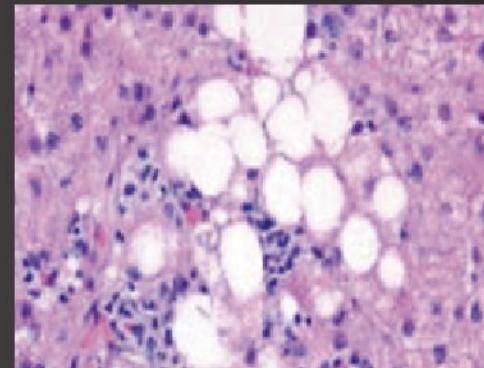
MASH



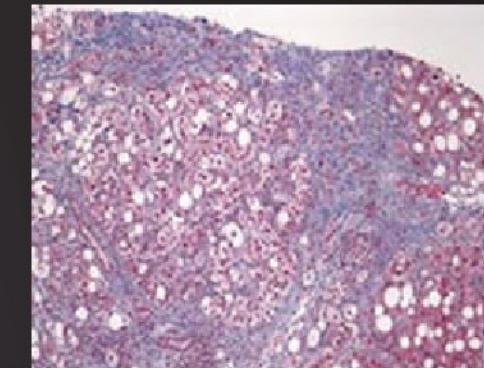
Cirrosis



Se acumula grasa en el hígado



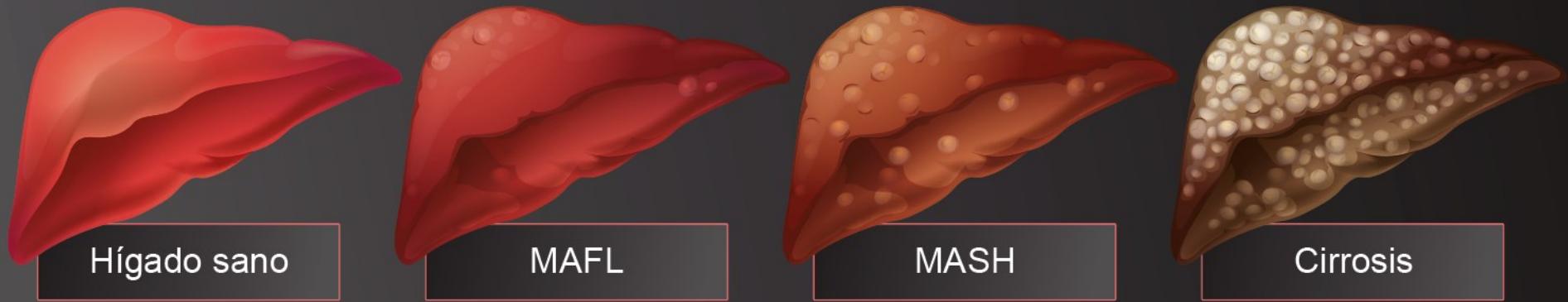
Grasa más inflamación y cicatrización



El tejido fibrótico reemplaza a los hepatocitos

¹ Torres DM. et al. Clin Gastro Hepato/2012;8:837-58..

Factores de riesgo para la evolución a MASH



Factores genéticos

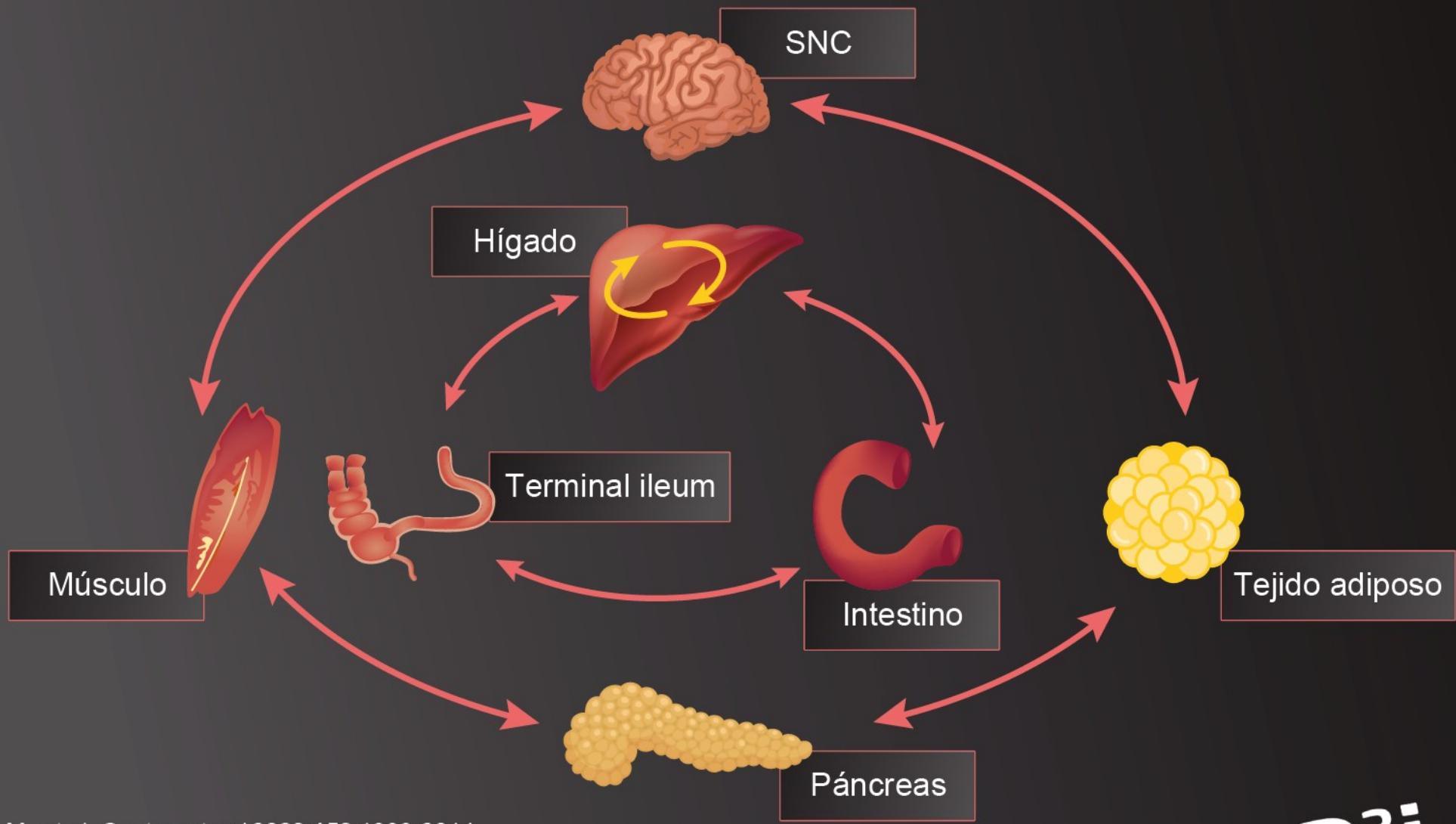
Factores alimenticios
(alimentación alta en grasa,
colesterol y fructosa)

HCC
La disbiosis induce la
disfunción de la barrera intestinal

Factores de riesgo para la evolución a MAFL/MASH

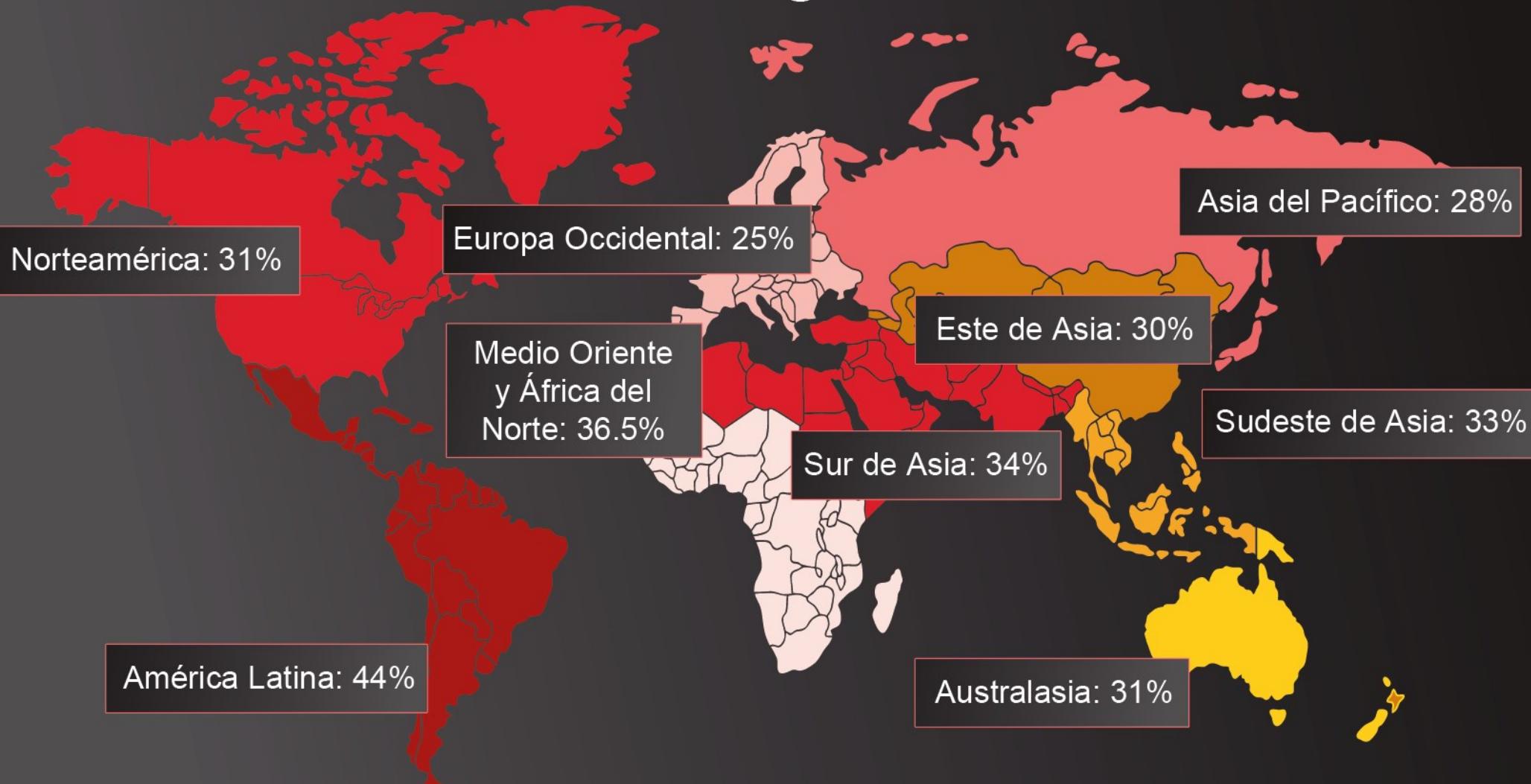
Fuente: Zu B, et al. *Front Cardiovasc Med* 2021; doi: 10.3389/fcvm.2021.742382.

La MAFLD no se limita al hígado



Eslam M, et al. Gastroenterol 2020;158:1999-2014..

La MAFLD afecta a cerca de una de cada tres personas a nivel global



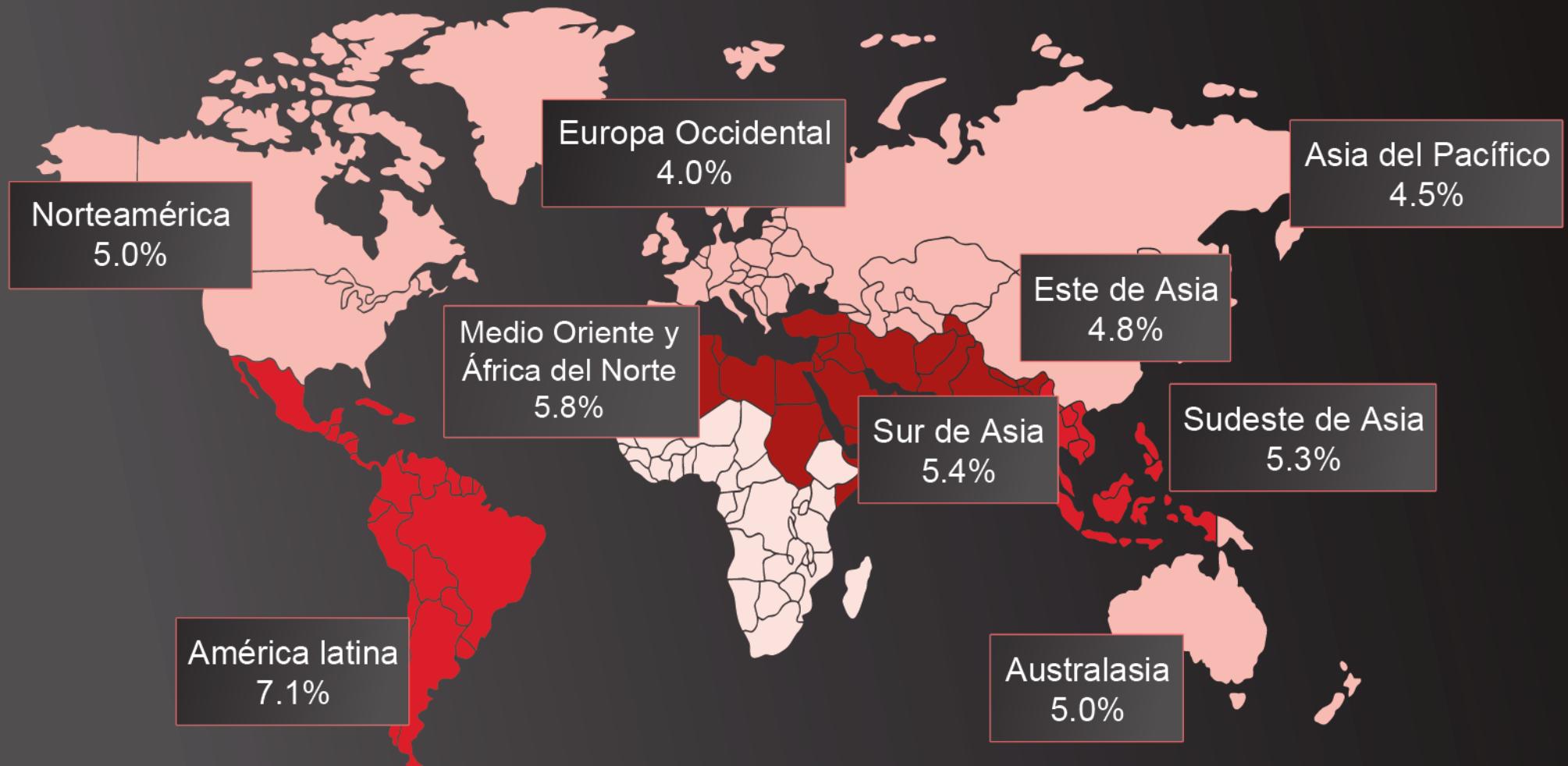
Fuente: Younossi ZM, et al. Hepatol 2023;77:1335-47.

Prevalencia de MASH

Está proyectado que
la prevalencia de MASH
aumente >50% para 2030

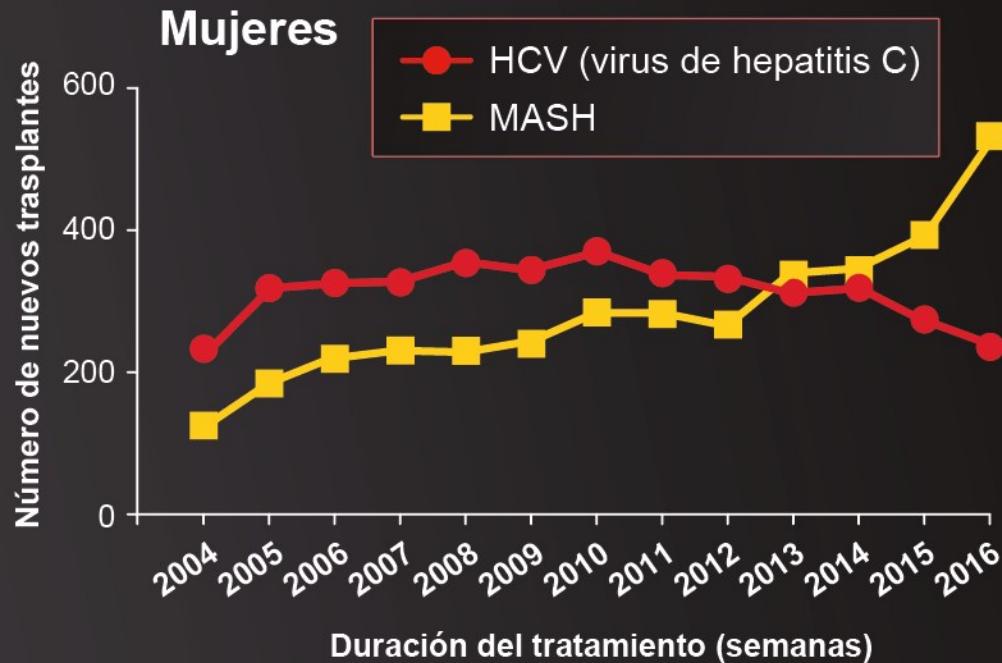
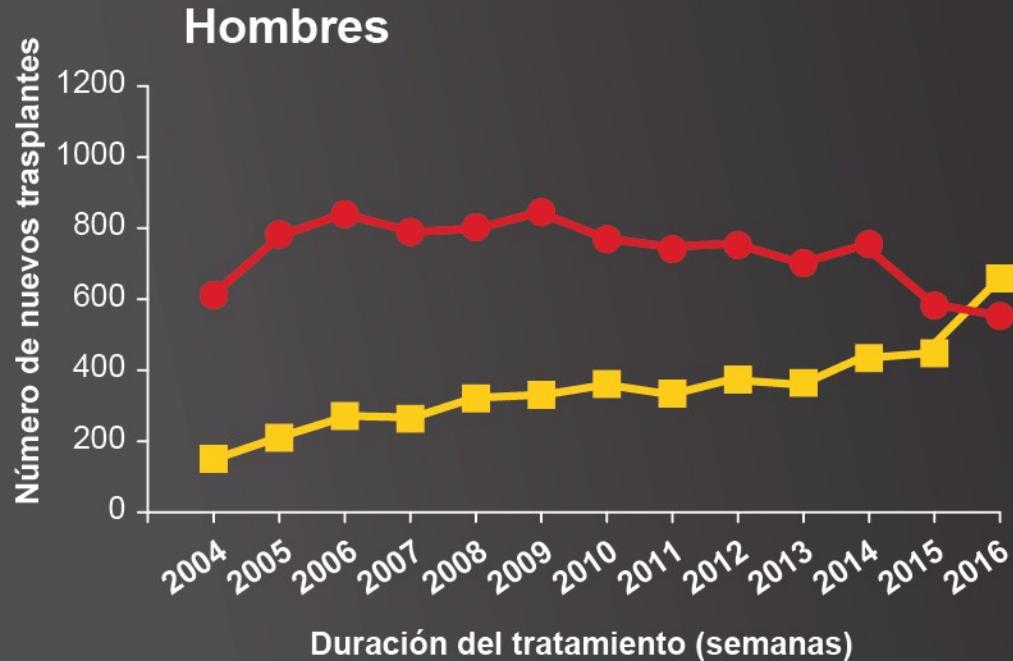
Fuente: Younossi ZM, et al. J Hepatol 2019;71:793-801.

Las regiones económicas emergentes tienen la mayor prevalencia de MASH



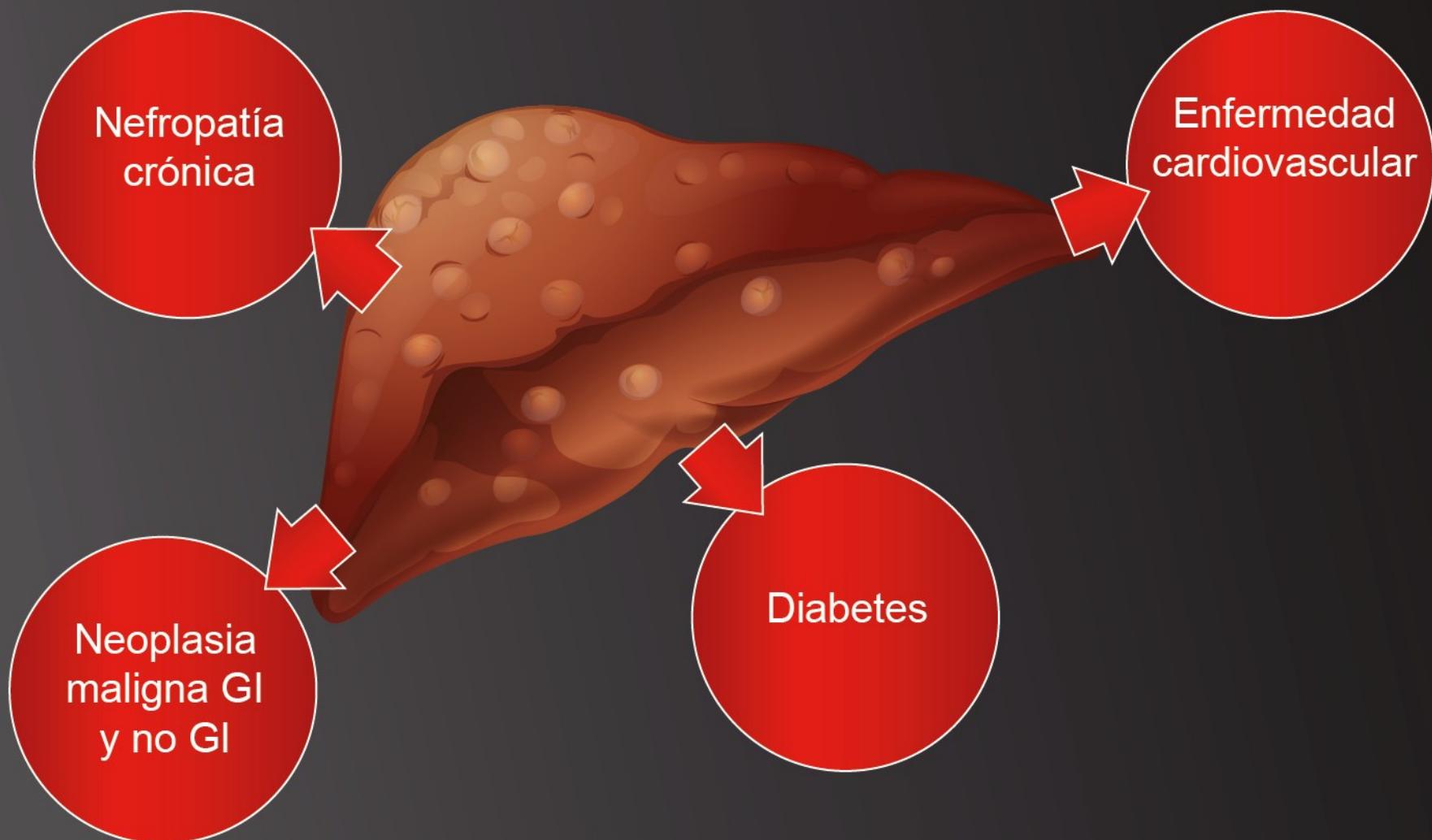
Fuente: Younossi ZM, et al. Hepatol 2023;77:1335-47.

Repercusiones de la MASH: trasplante de hígado

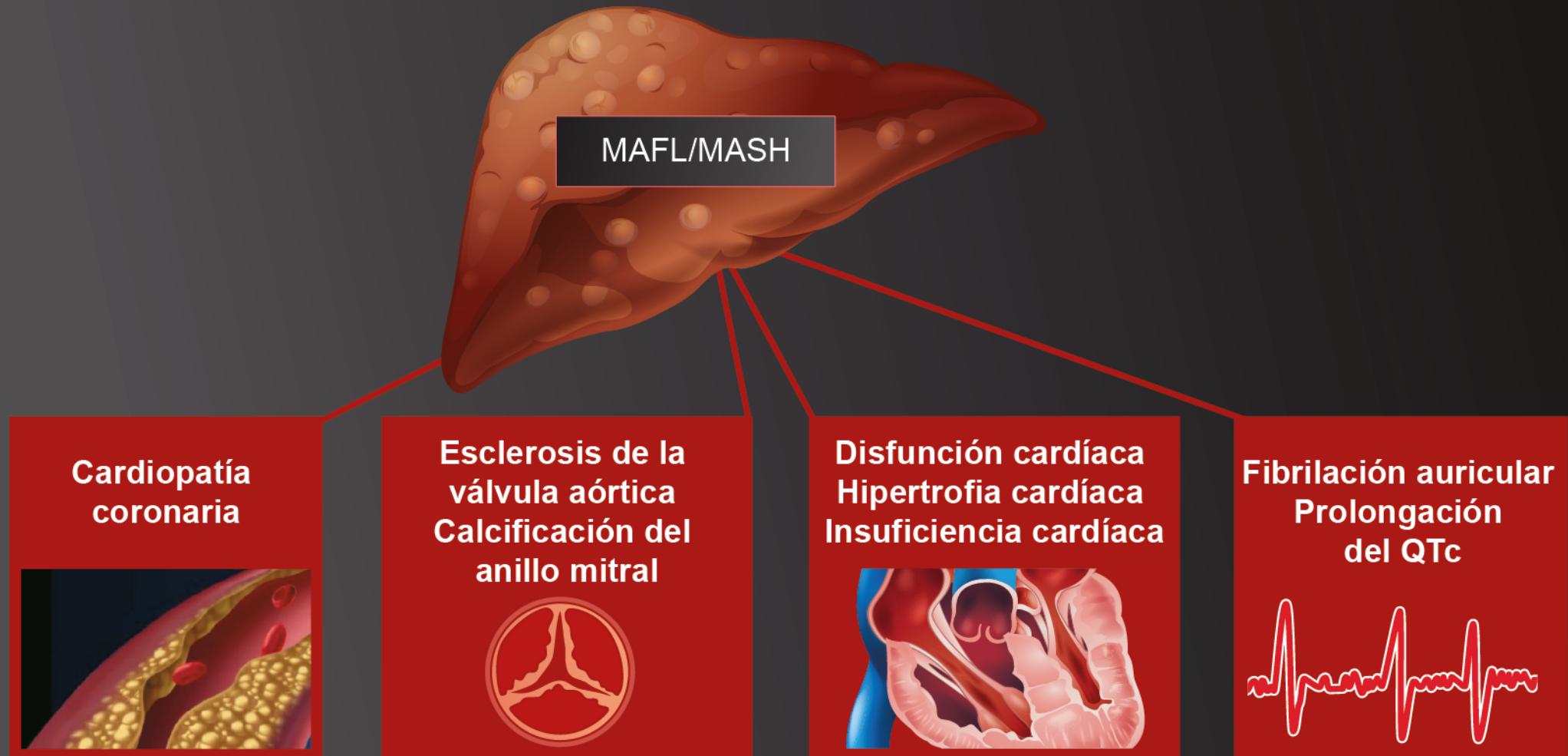


En EE. UU., la MASH es el indicador con más rápido crecimiento del trasplante de hígado en hombres y mujeres

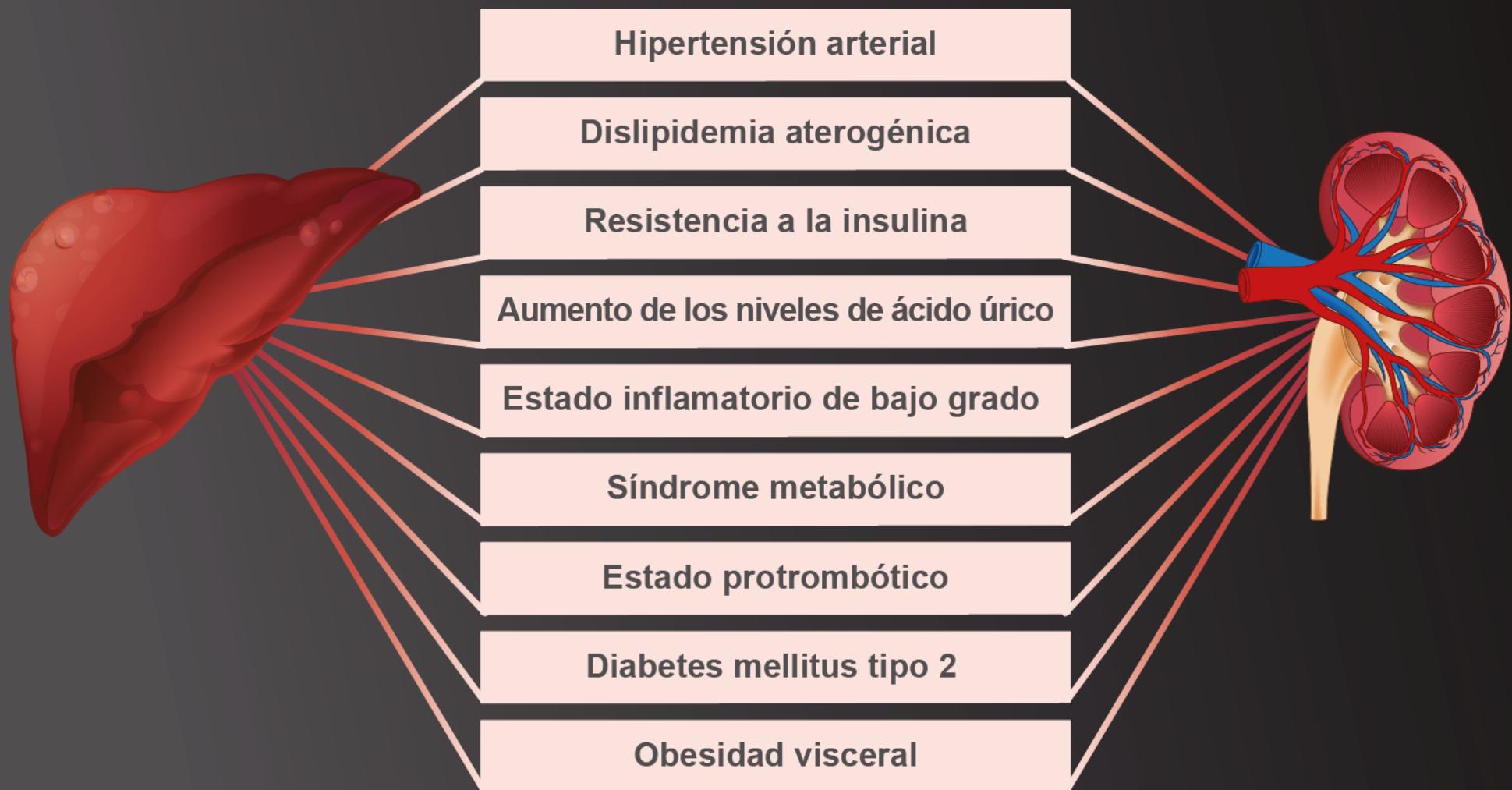
Repercusiones de la MASH: complicaciones extrahepáticas



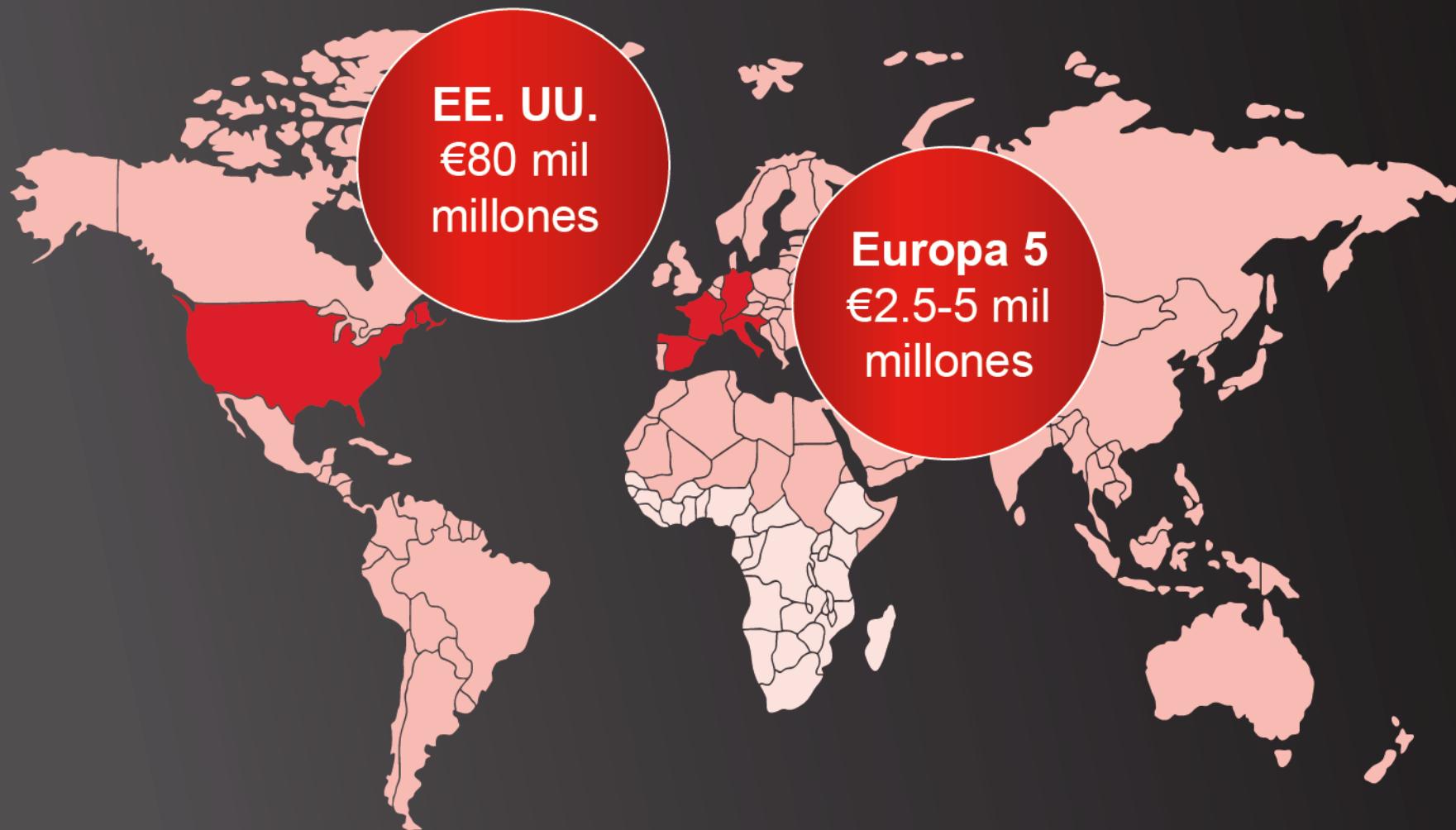
MAFL/MASH y enfermedad cardiovascular



MAFL/MASH es factor causal de nefropatía crónica



Costo anual de MASH: el estudio GAIN¹



¹ 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.

Sección 2

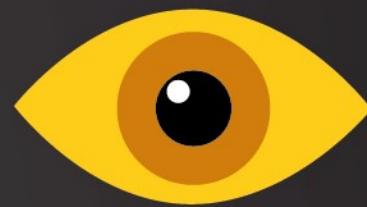
Diagnóstico de la MASH

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.

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

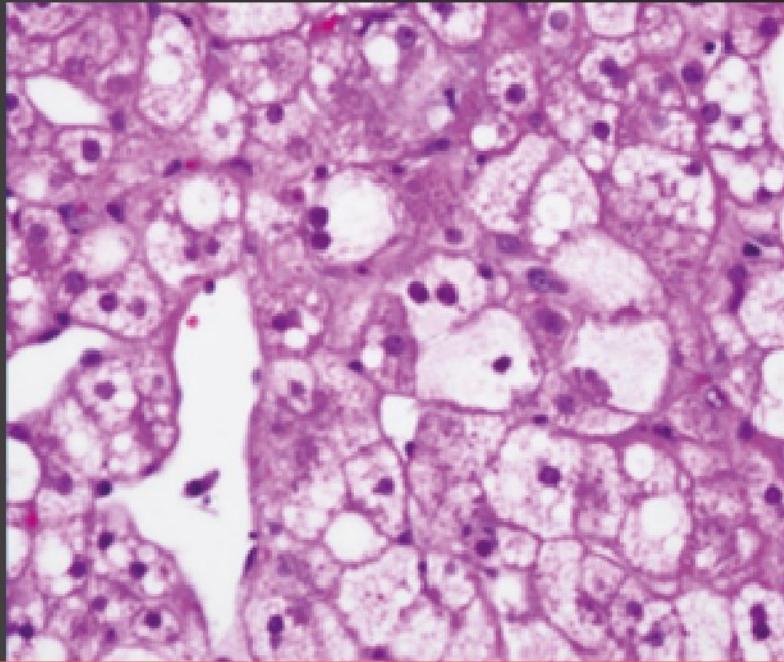
La MASH afecta la calidad de vida



Calidad de vida relacionada con la salud evaluada usando el cuestionario SF-36

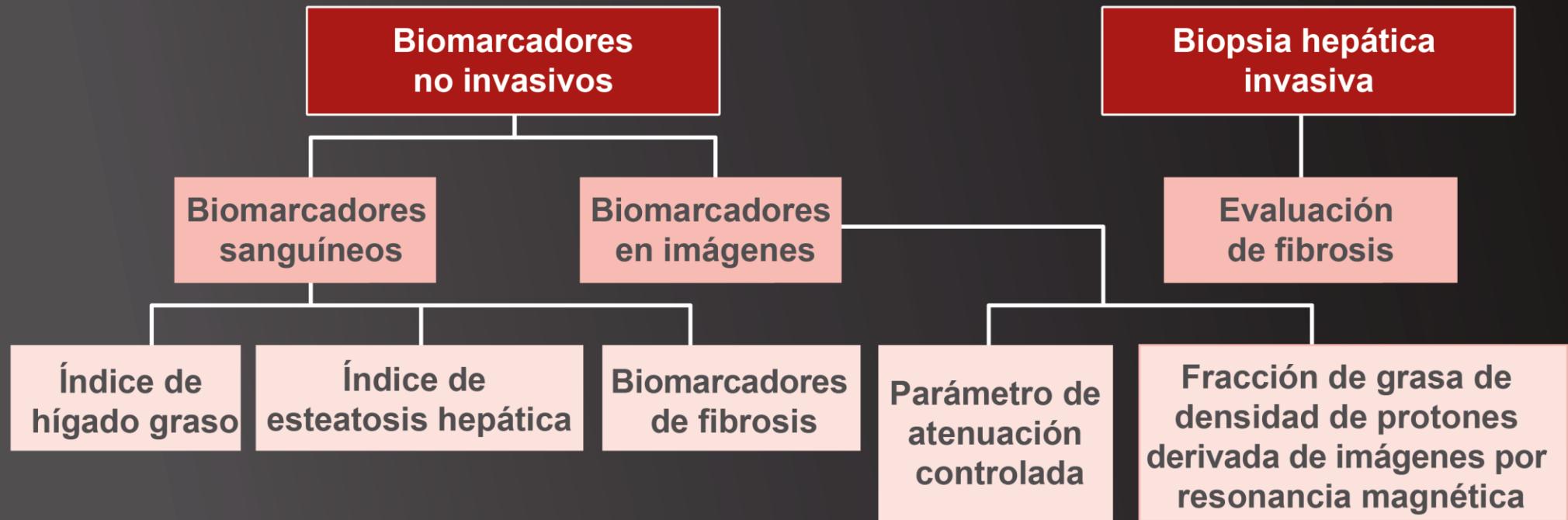
Kennedy-Martin T, et al. J Patient Rep Outcomes 2018;2:28.

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.

Métodos no invasivos



Biomarcadores en diagnóstico por imágenes

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

- Ecografía: menos sensible en pacientes con NASH 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 sanguíneos

AST/ALT



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

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).

Evaluación de los perfiles de biomarcadores

5 biomarcadores sanguíneos:

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

Cumplió los criterios de desempeño* para MASH en riesgo

Cumplió los criterios de desempeño* para la fibrosis clínicamente significativa o avanzada o la cirrosis

Superó a FIB-4 para todos los endpoints de fibrosis

*Criterios preespecificados de desempeño: área debajo de la curva de característica operativa del receptor ≥ 0.7 y superioridad por encima de ALT para la actividad de la enfermedad y la prueba FIB-4 de gravedad de la fibrosis.

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	Sí: Obesidad Síndrome metabólico Enzimas hepáticas anormales	Sí: Obesidad Diabetes tipo 2
Modalidad de detección sistemática	–	Sí: Enzimas hepáticas	No: Enzimas hepáticas Sí: Ecografía

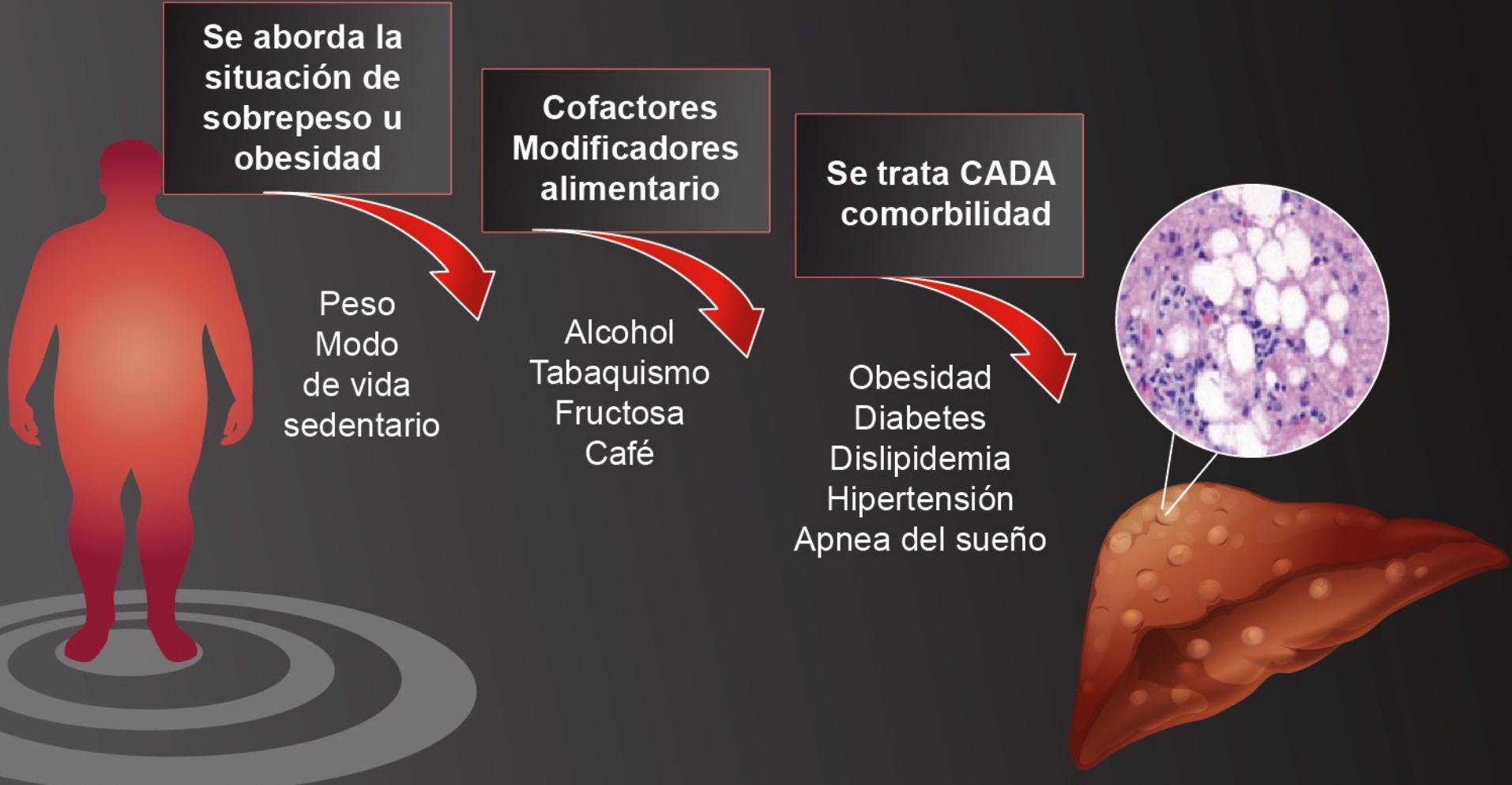
Puntos clave

- 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.

Sección 3

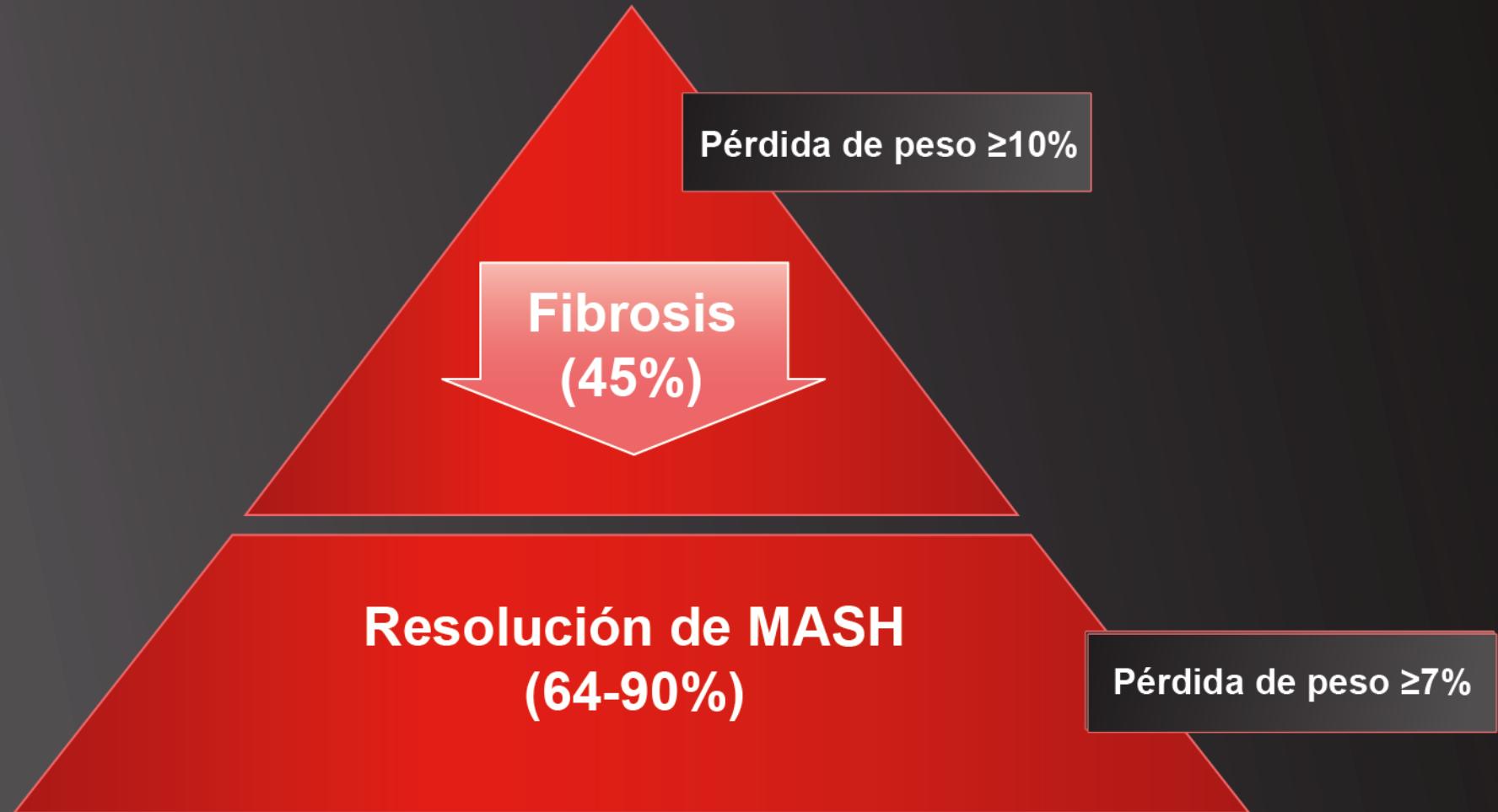
Tratamiento de MASH, opciones actuales

¿Cómo se trata la MASH?

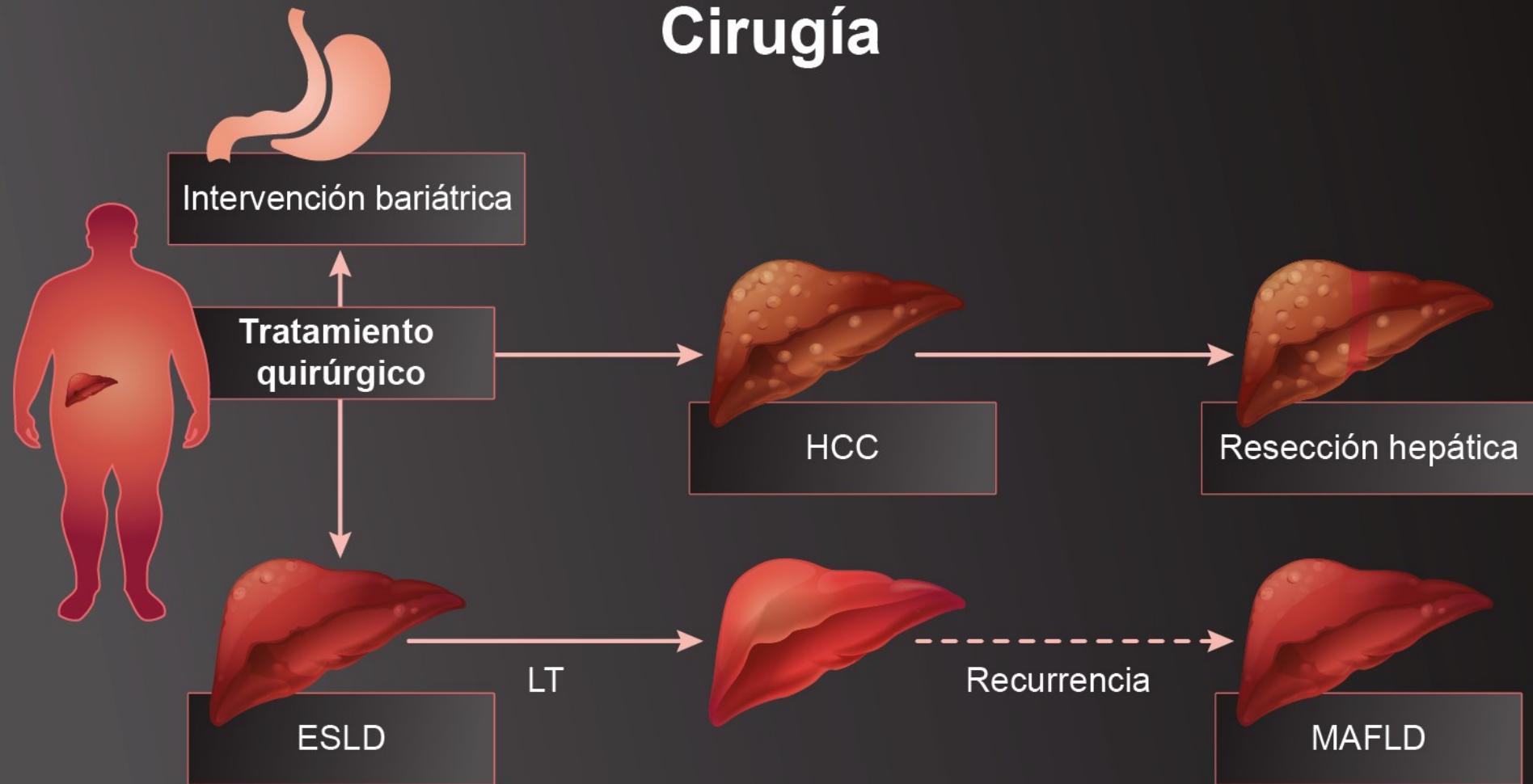


Intervención en el modo de vida

Efectos de 52 semanas de intervención en el modo de vida
en 261 pacientes con MASH



Cirugía

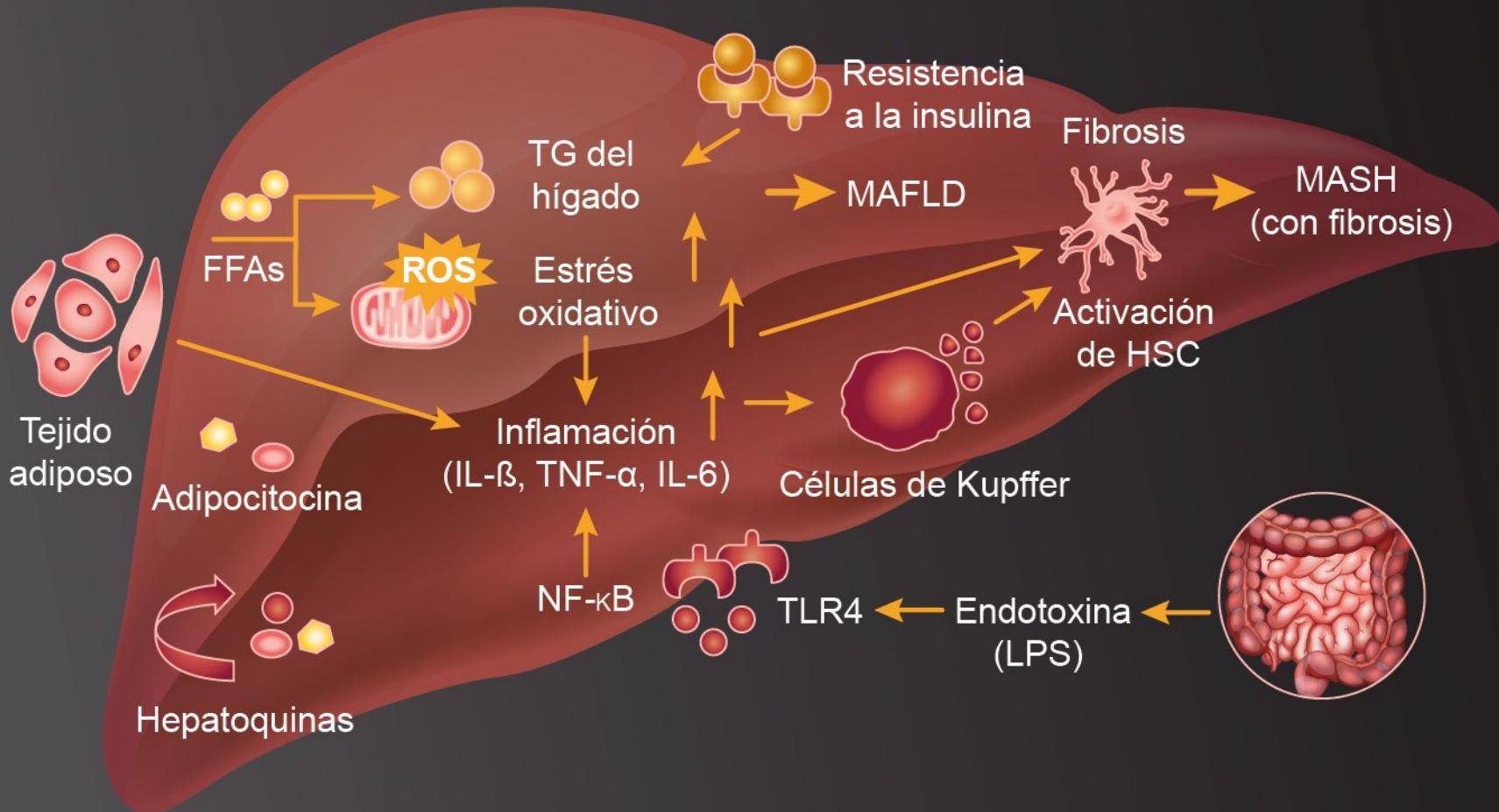


ESLD enfermedad hepática terminal; HCC carcinoma hepatocelular; LT trasplante de hígado.

EASL–EASD–EASO CPG NAFLD *J Hepatol* 2016;64:1388–402.

Farmacoterapia

La fisiopatología de MASH permite detectar dianas nuevas



FFA ácido graso libre; HSC células estrelladas hepáticas; IL interleucina; LPS lipopolisacárido; ROS especies reactivas del oxígeno; TG triglicéridos; TLR4 receptor tipo Toll 4; TNF factor de necrosis tumoral

Fuente: Chen Y, et al. J Transl Med 2022;20:483.

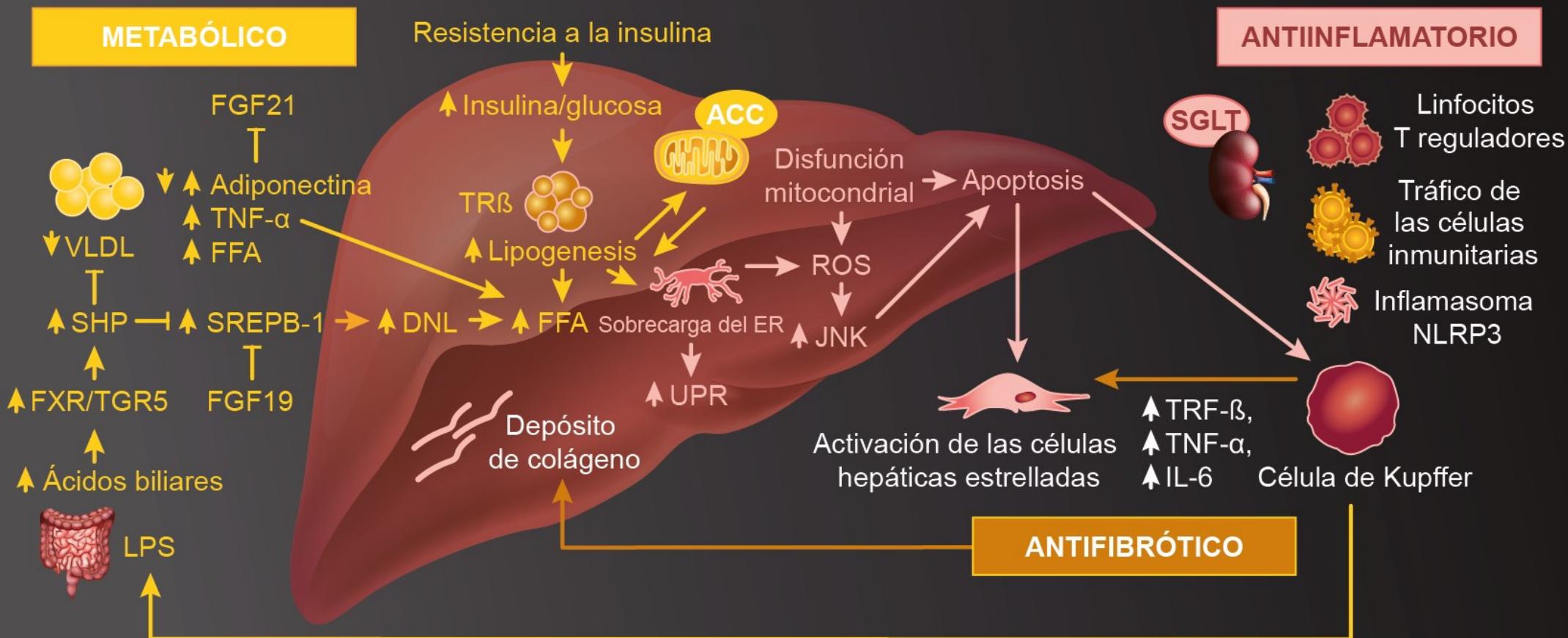
Puntos clave

- 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.

Sección 4

Tratamiento de la MASH, tratamientos novedosos

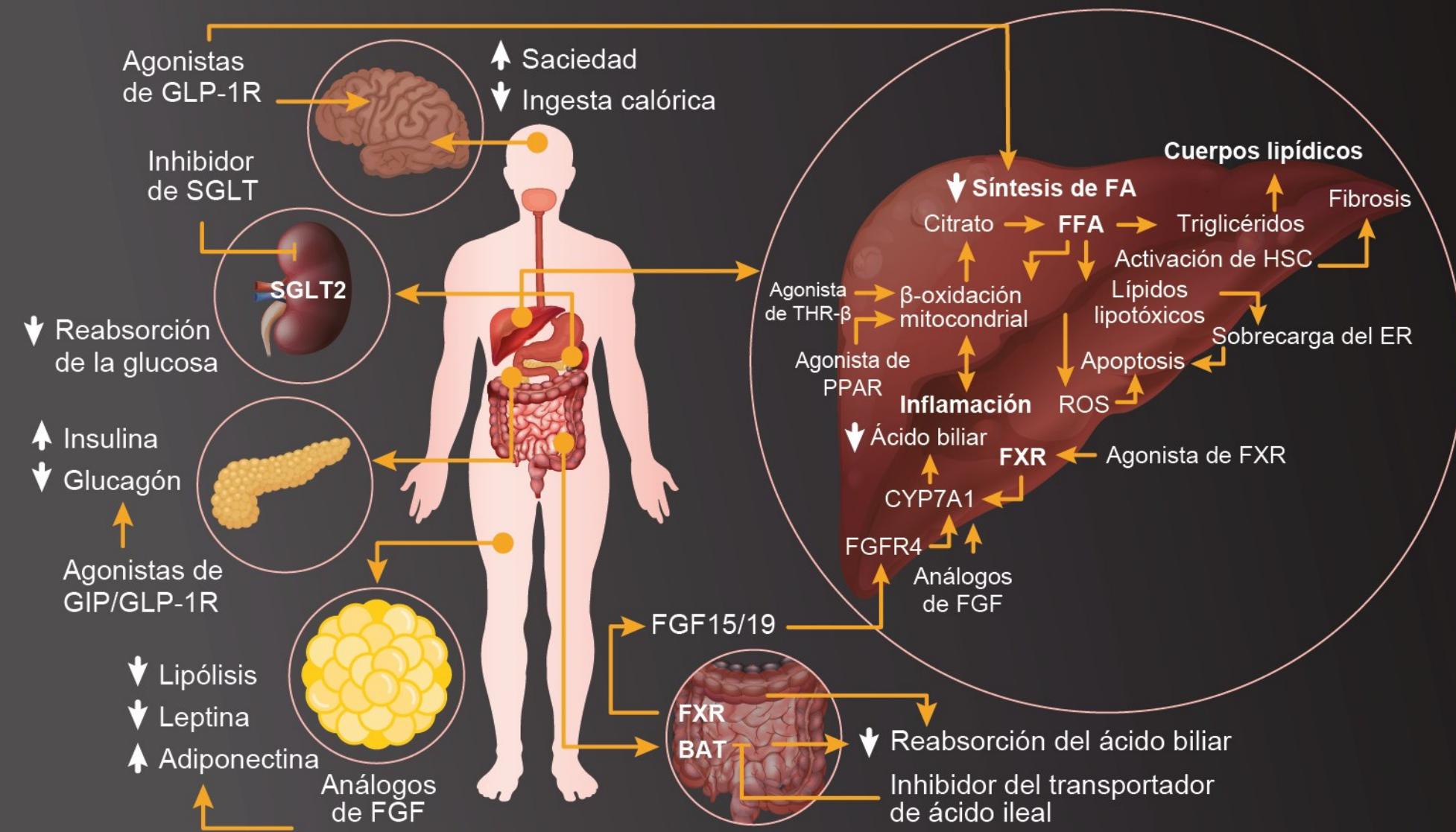
La fisiopatología de MASH sugiere dianas nuevas



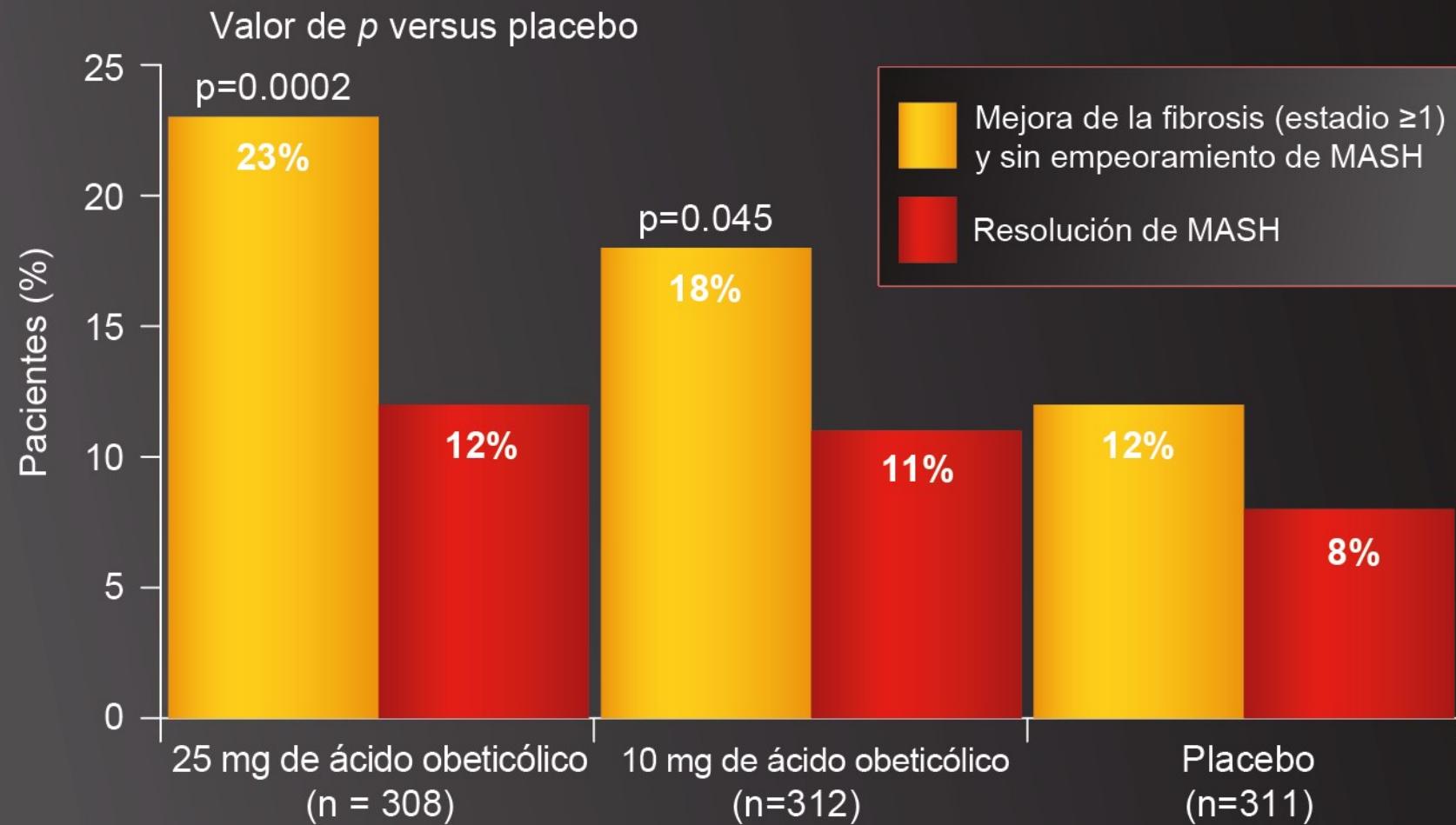
ACC, acetil-CoA carboxilasa; DNL, lipogénesis de novo; ER, retículo endoplasmático; FFA, ácidos grasos libres; FGF, factor de crecimiento de fibroblastos; FXR, receptor de farnesoide X; IL, interleucina; JNK, cinasas Jun N-terminal; LPS, lipopolisacárido; NLRP3, dominio de oligomerización por unión a nucleótidos y dominio de repetición rica en leucina y pirina con proteína 3; ROS, especies reactivas del oxígeno; SGLT, transportador de sodio-glucosa; SHP, proteína heterodimérica pequeña; SREBP, proteínas de unión a los elementos reguladores de esteroles; TGF, factor de crecimiento transformante; TGR5, receptor 1 de ácidos biliares acoplado a la proteína G o receptor 5 acoplado a la proteína G Takeda; TNF, factor de necrosis tumoral; TR, receptor tiroideo; UPR, respuesta a proteínas desplegadas; VLDL, lipoproteínas de muy baja densidad.

Adaptado de Konerman MA ,et al. J Hepatol 2018,68:362-75.

Tratamientos incipientes para MASH



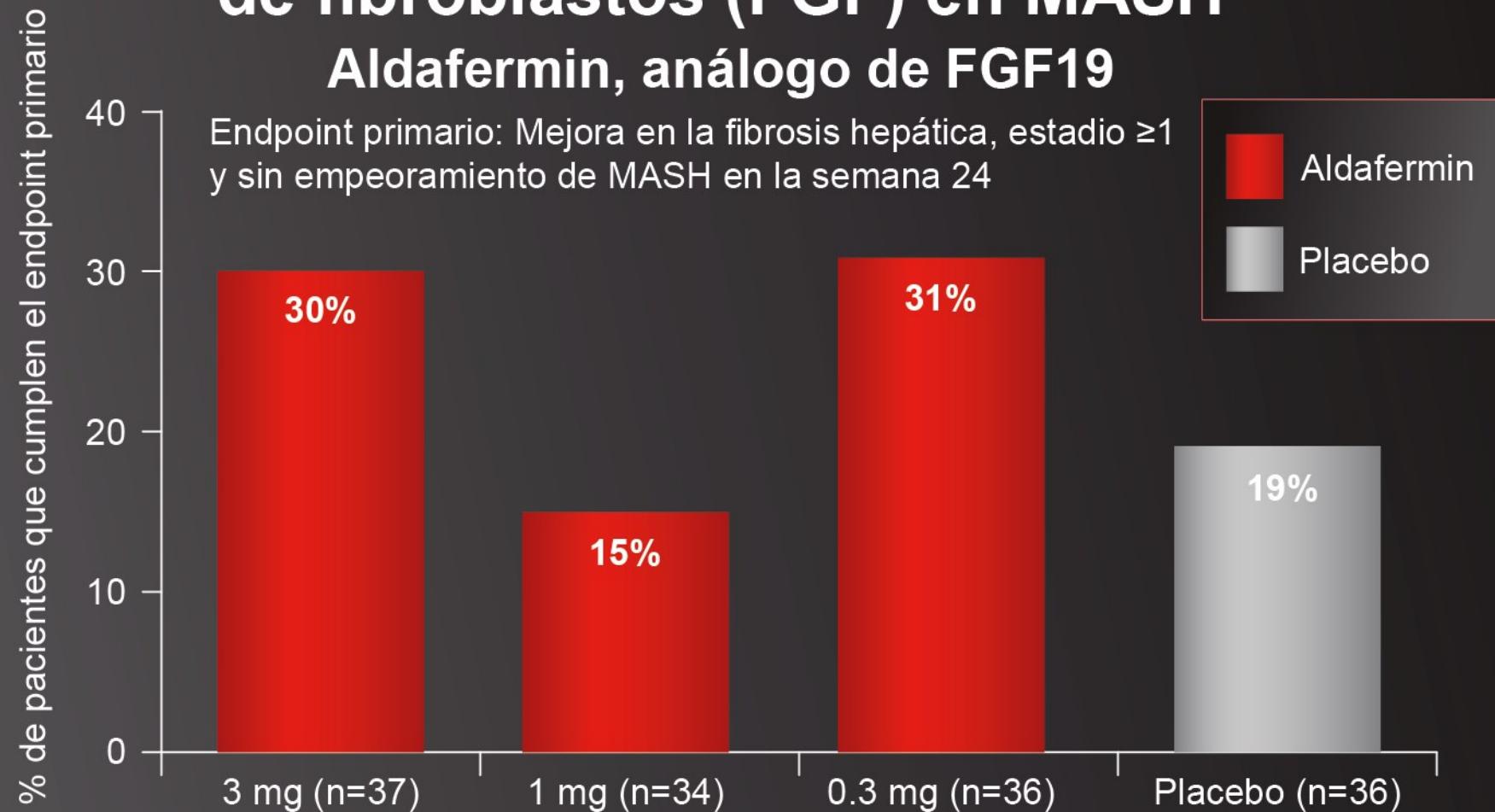
Agonistas del receptor farnesoide X en MASH: ácido obeticólico



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

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

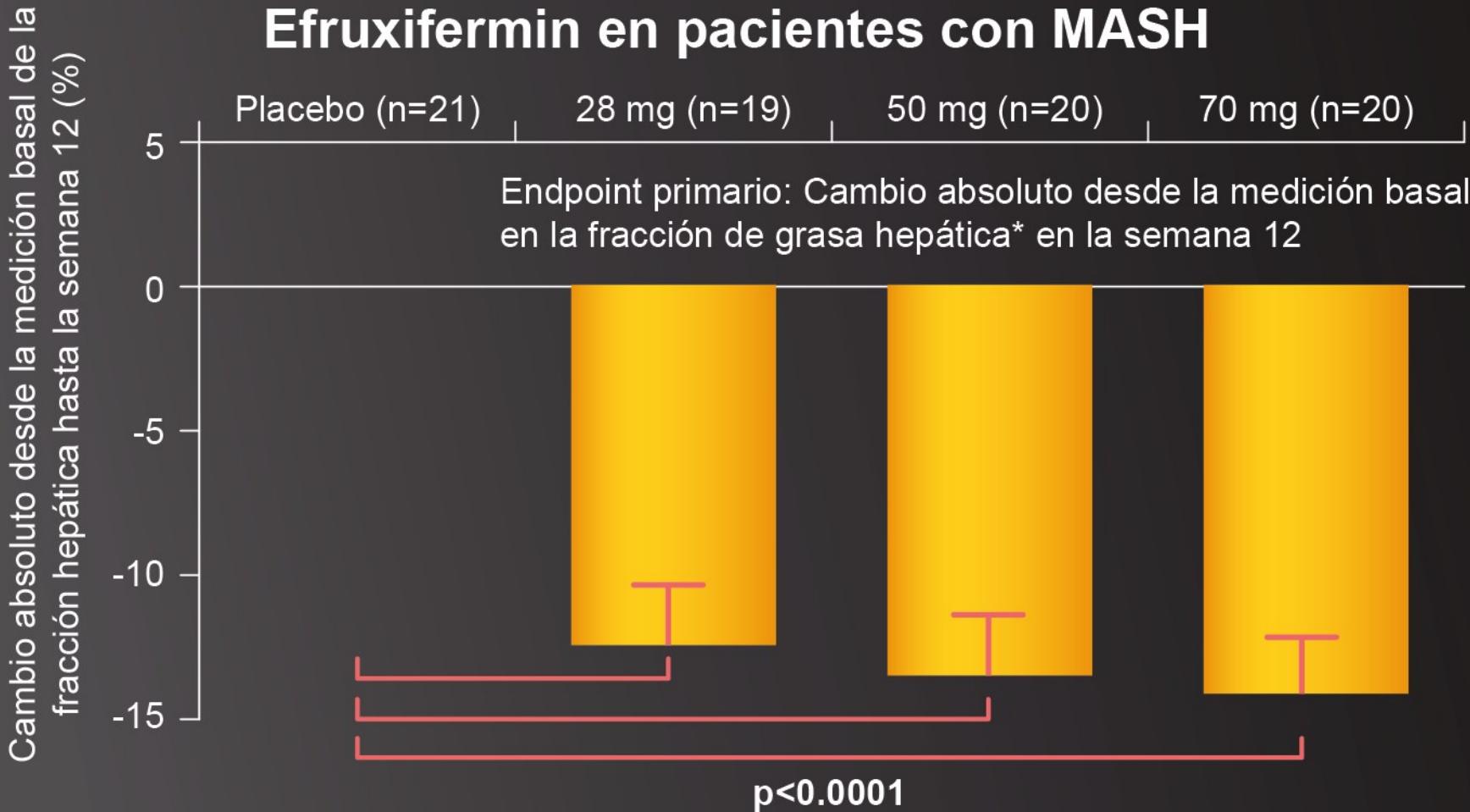
Aldafermin, análogo de FGF19



No se produjo respuesta a la dosis para la mejora significativa de la fibrosis; se dio por terminado el estudio de aldafermin en MASH con F2/F3

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

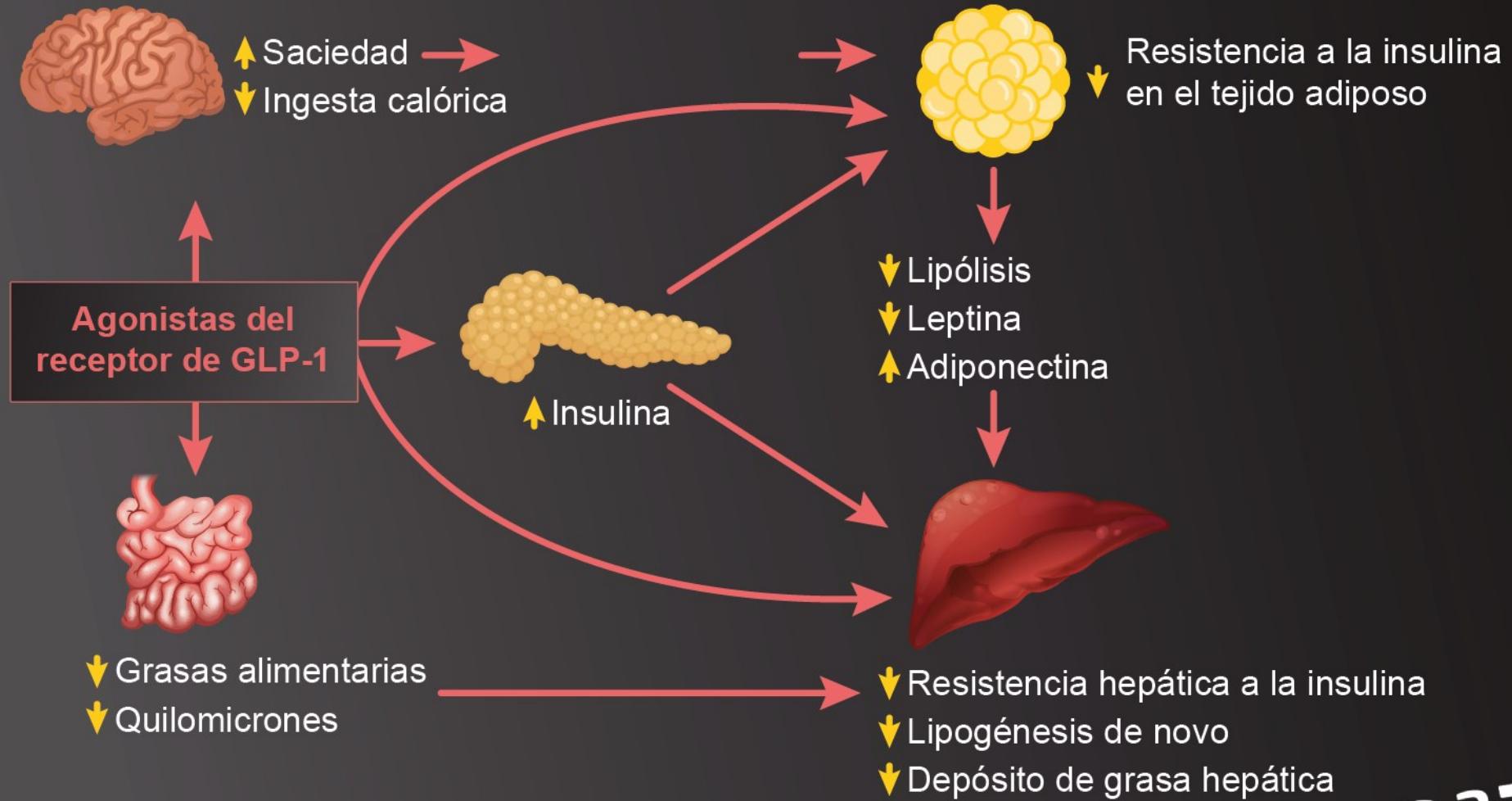
Efruxifermin en pacientes con MASH



* Fracción de grasa hepática medida como fracción de grasa de densidad de protones derivada de imágenes por resonancia magnética

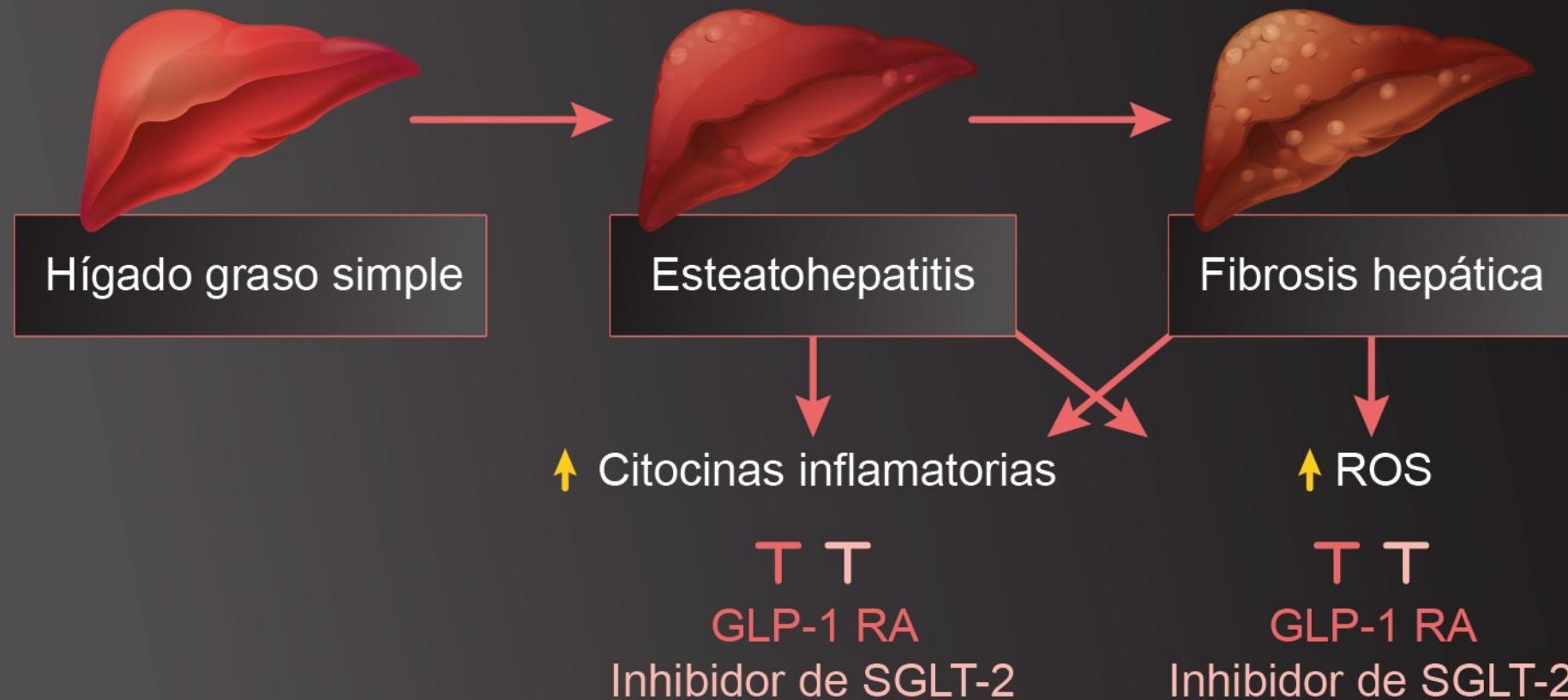
Agonistas del receptor de GLP-1 en MASH

Efectos pleiotrópicos de los agonistas del receptor de GLP-1



Inhibidores de SGLT-2 en MASH

Alteración del metabolismo de la glucosa y diabetes tipo 2  Inhibidor de SGLT-2



Inhibidores duales de SGLT-1/2 en MASH

150 mg de licoglifozina (n=43)

30 mg de licoglifozina (n=43)

Placebo (n=21)

↓ 32% de ALT sérico a las
12 semanas (ajustado
por placebo, p=0.002)

Otros tratamientos específicos en estudio

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 quimiocinas 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;2021:1-11.

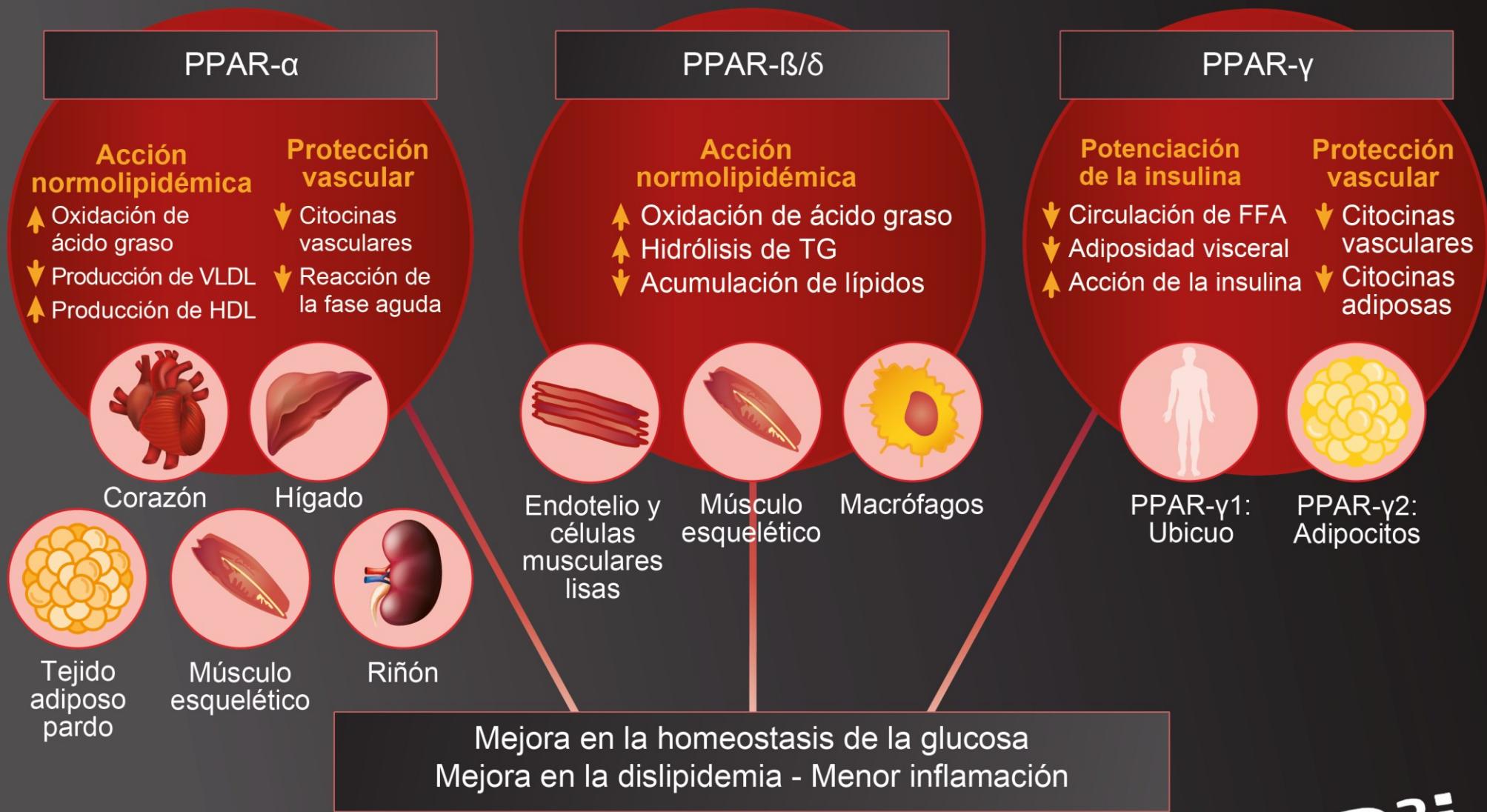
Puntos clave

- 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.

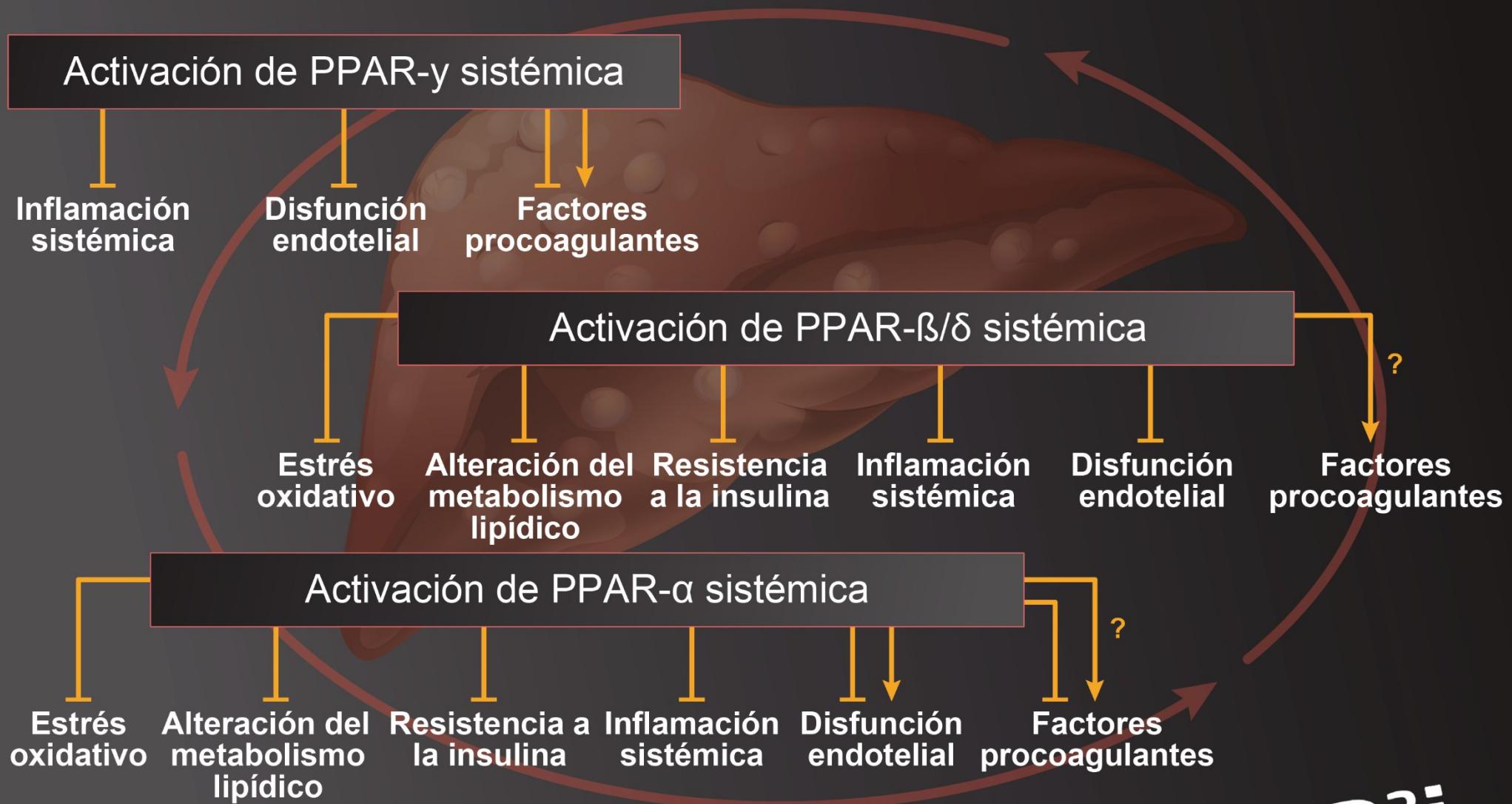
Sección 5

Agonistas de PPAR en la MASH

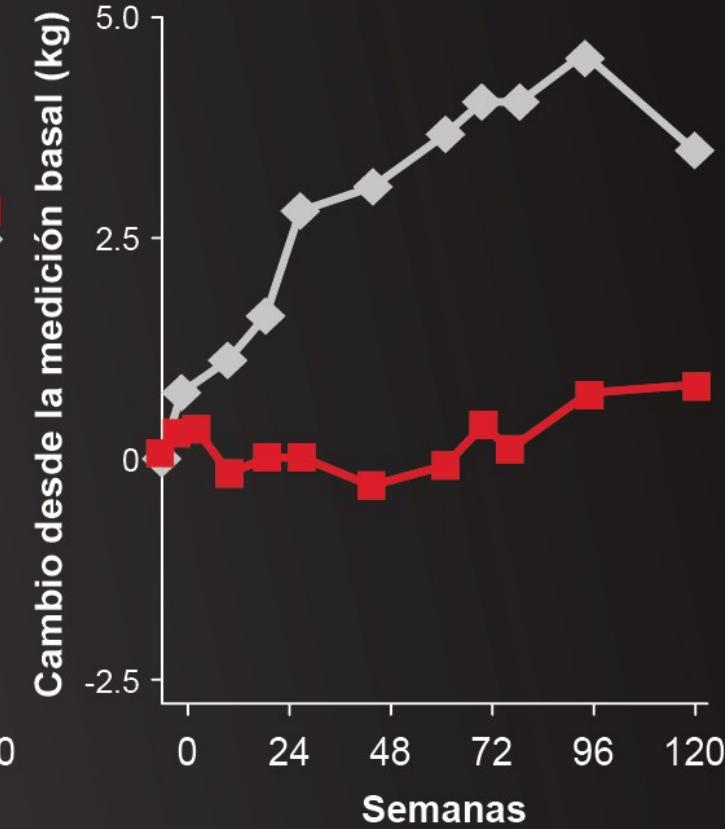
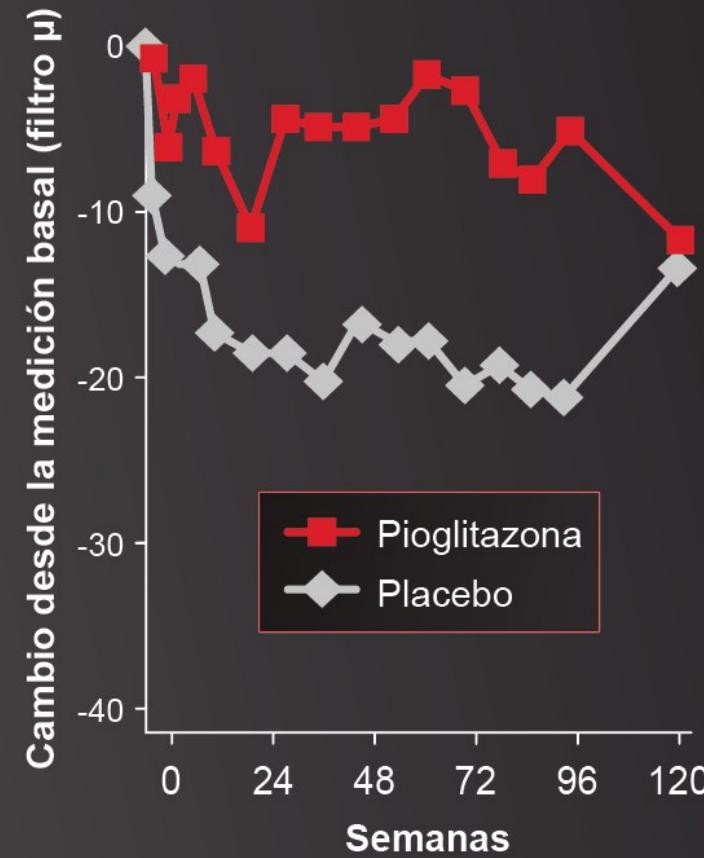
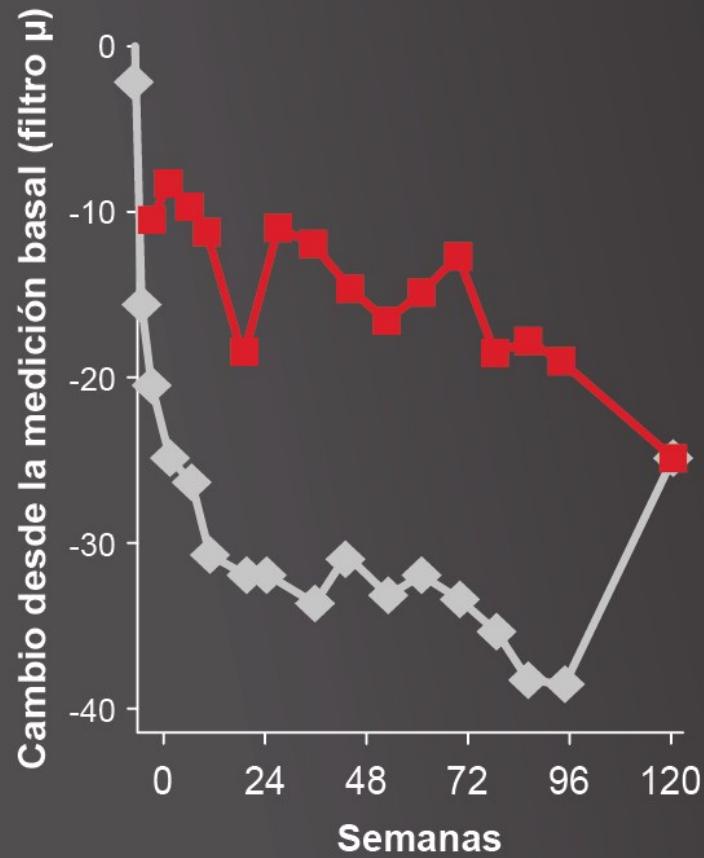
Aspectos generales de las PPAR



Modulación de PPAR como diana terapéutica: panorama general

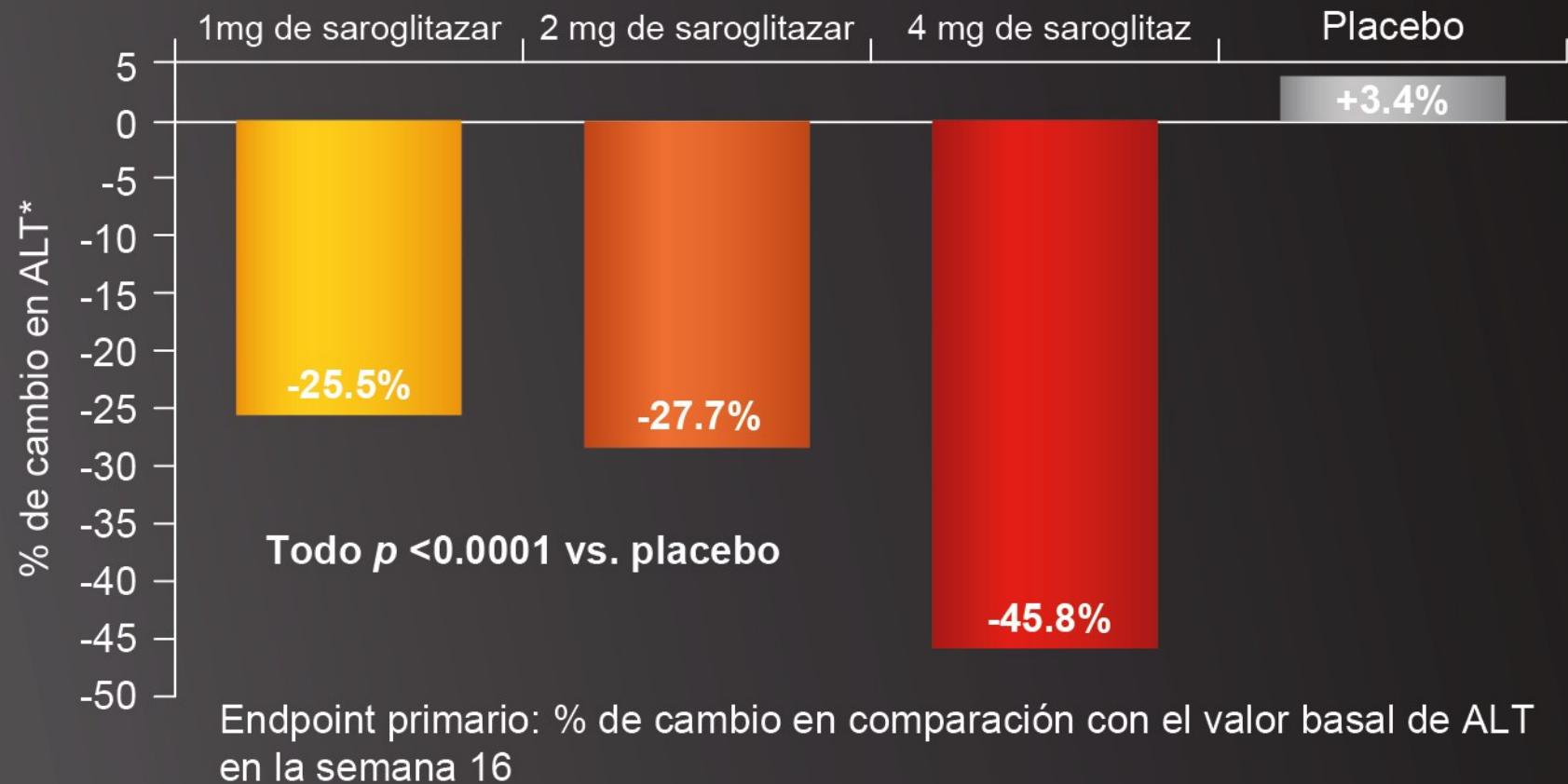


Activación de PPAR γ como diana potencial



La pioglitazona redujo los valores de ALT/AST pero aumentó el peso en MASH

Activación de PPAR α / γ como diana potencial Saroglitzazar para MAFLD/MASH



*Cambio de la media de mínimos cuadrados con respecto al valor basal

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

Activación de PPAR α/δ como diana potencial

Elafibranor: hallazgos claves del ensayo RESOLVE-IT

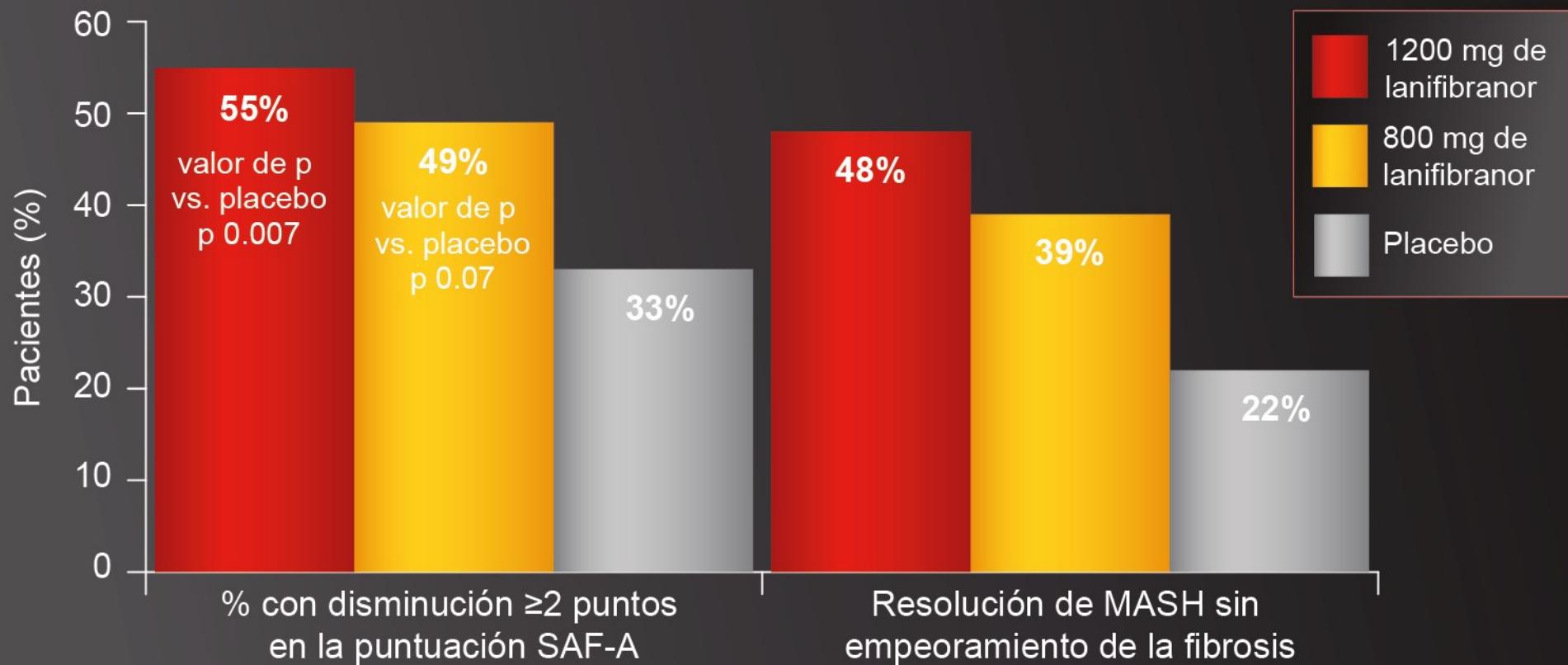
Endpoints históricos		Elafibranor (n=717)		Placebo (n=353)		Valor bruto de <i>p</i>
Endpoint primario	Resolución de MASH sin empeoramiento de la fibrosis	N	%	N	%	
		138	19.2	52	14.7	0.0659
Endpoint secundario clave	Mejora de la fibrosis en al menos un estadio	176	24.5	79	22.4	0.4457

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

Activación de pan-PPAR

Lanifibranor en MASH: ensayo de fase IIb con 247 pacientes

Endpoint primario: disminución de al menos 2 puntos en la puntuación SAF-A*

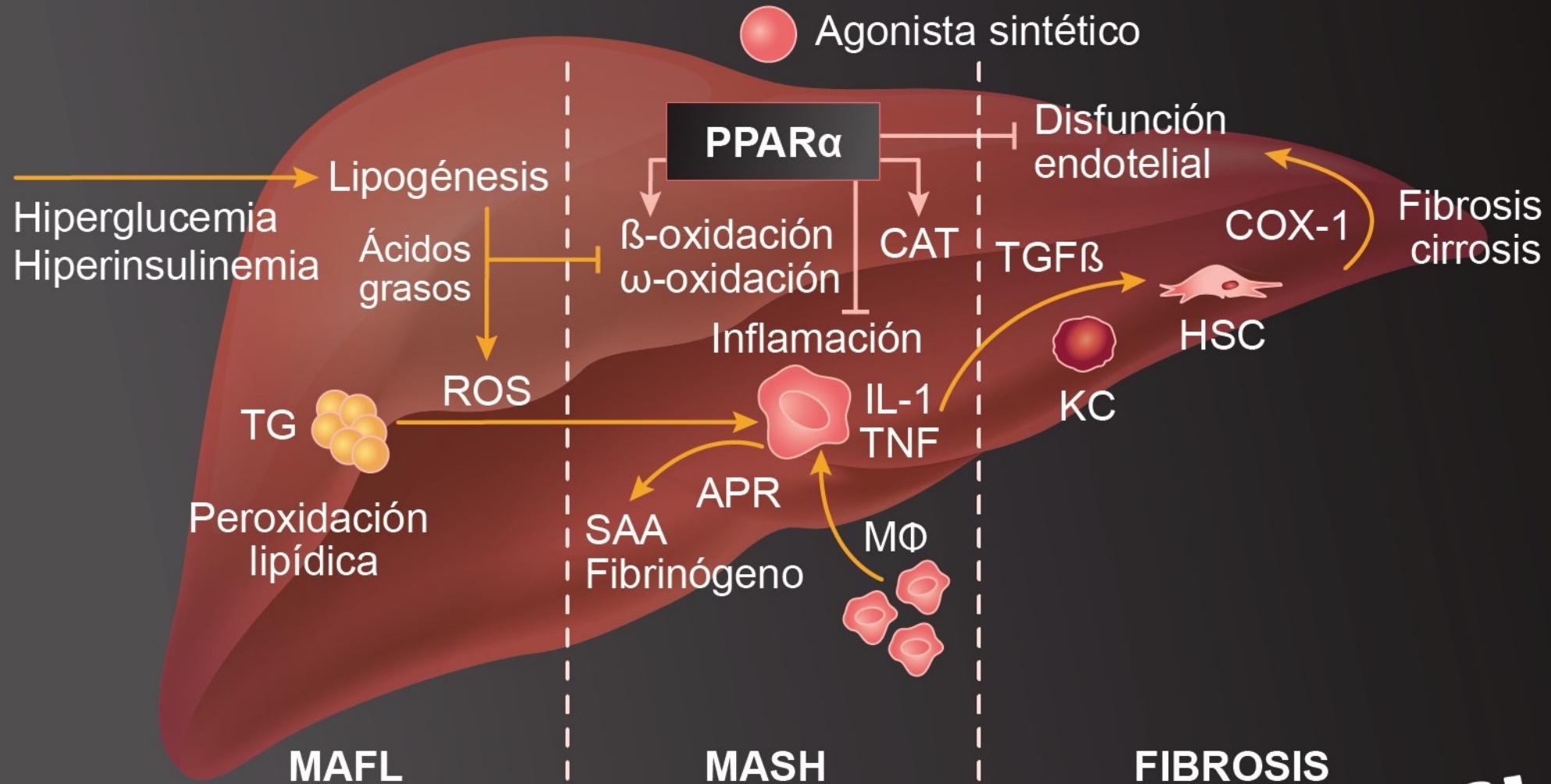


*actividad parte del sistema de puntuación de Esteatosis, Actividad, Fibrosis (Steatosis, Activity, Fibrosis [SAF]) que incorpora puntuaciones para el balonamiento y la inflamación, sin empeoramiento de la fibrosis

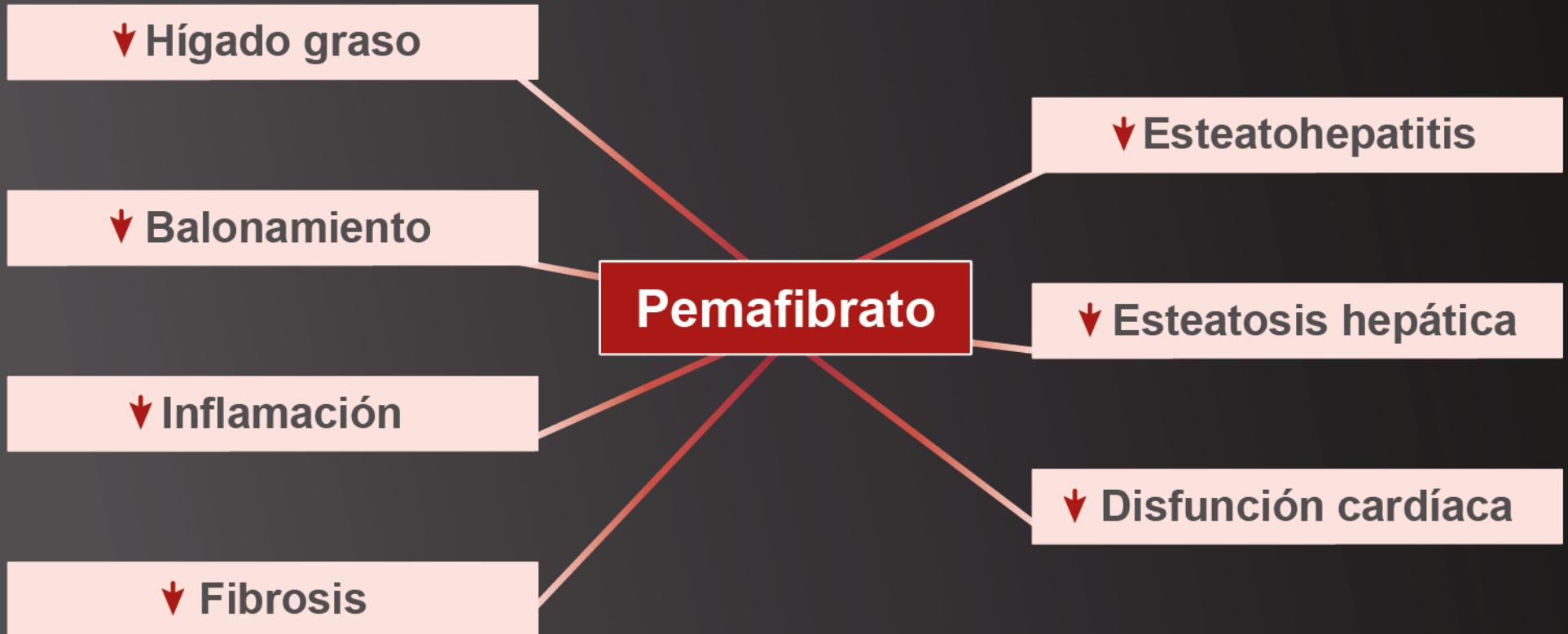
Francque SM, et al. N Engl J Med 2021;385:1547-58.

Activación de PPAR α

Efectos hepatoprotectores de los agonistas de PPAR α

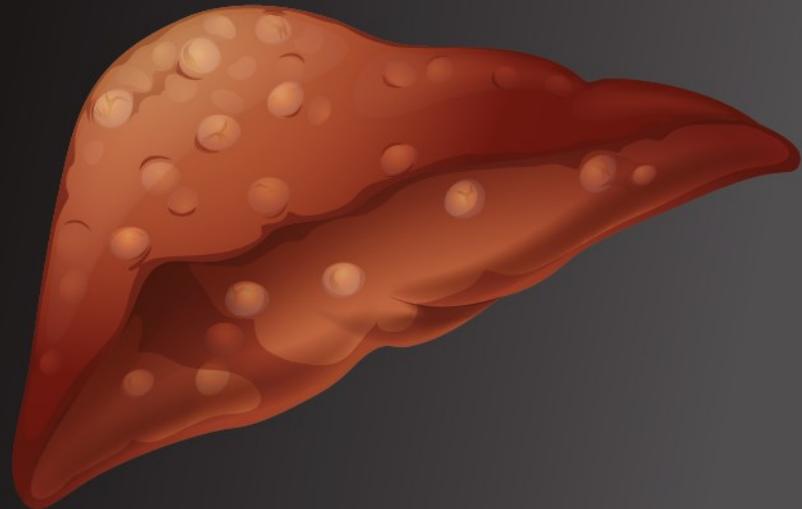


Pemafibrato en modelos animales de MASH



Pemafibrato para MAFLD/MASH: estudios clínicos

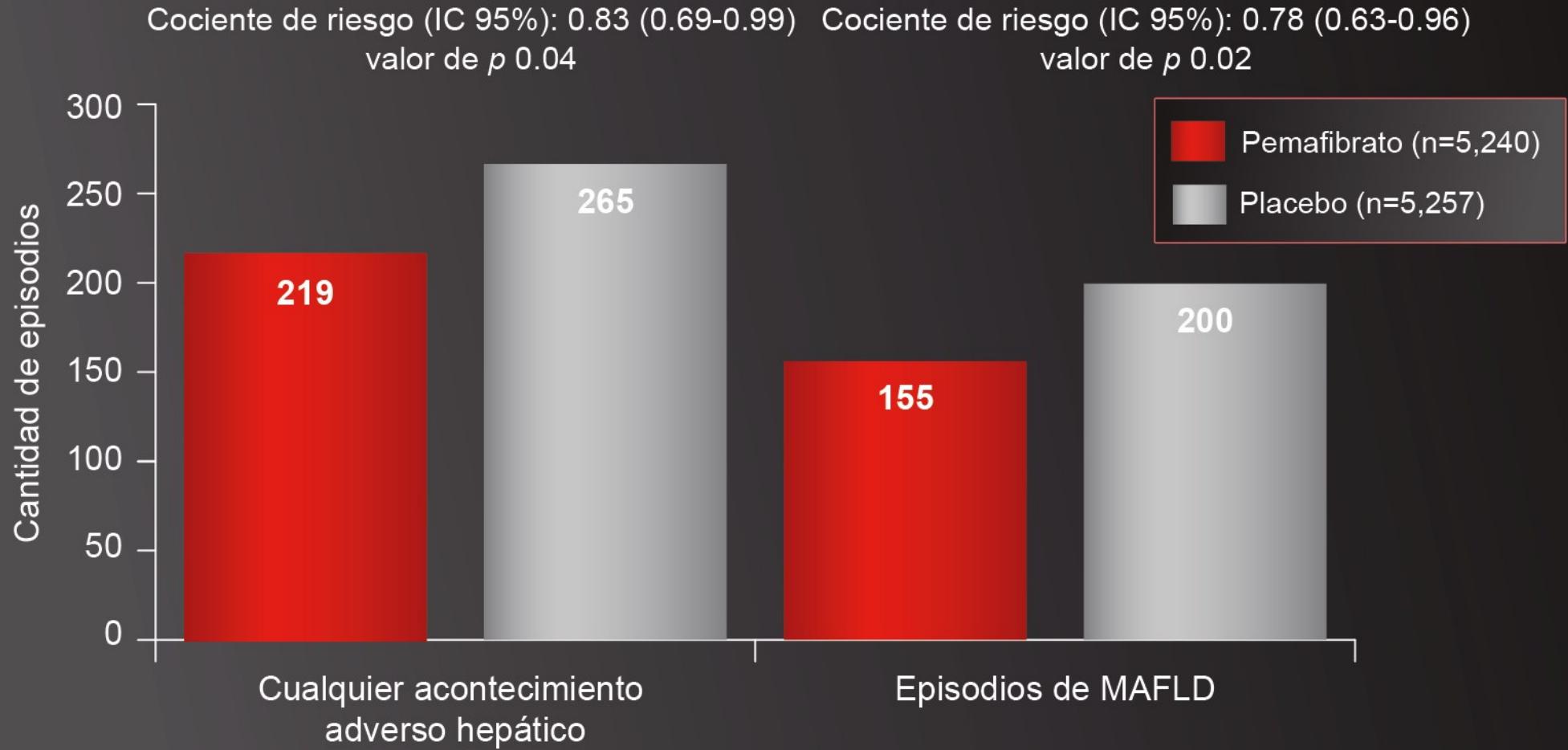
Pemafibrato para pacientes con MAFLD



Mejora en las enzimas hepáticas

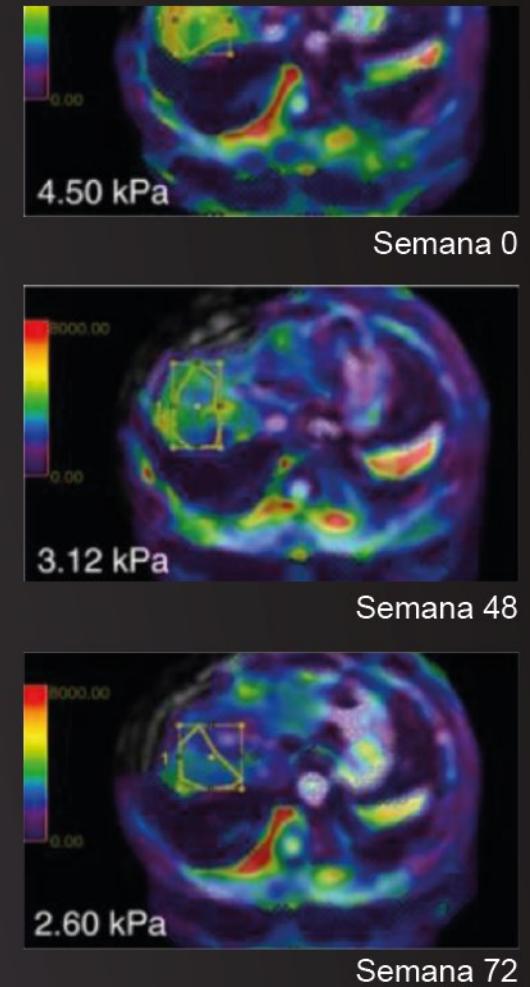
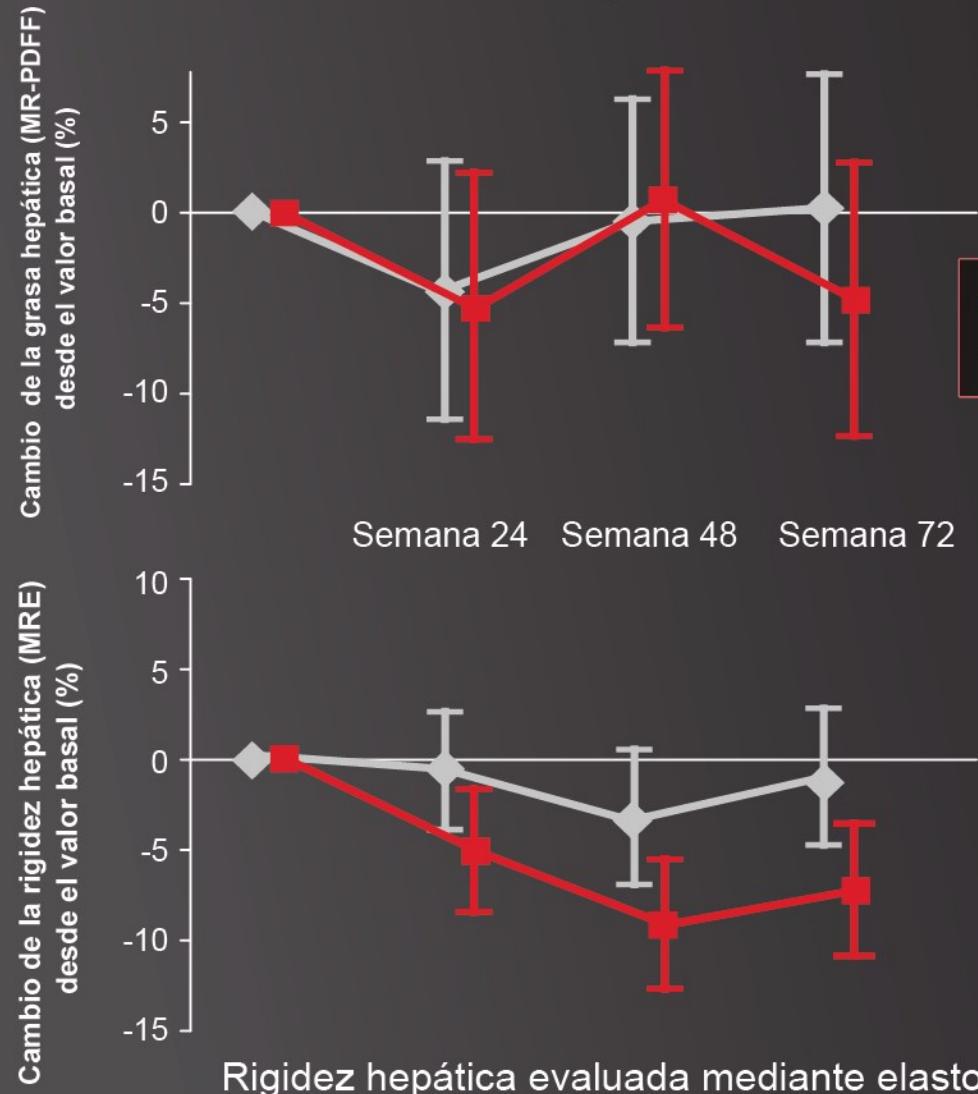
Mejora en los marcadores de fibrosis

PROMINENT: reducción de los episodios adversos de MAFLD



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

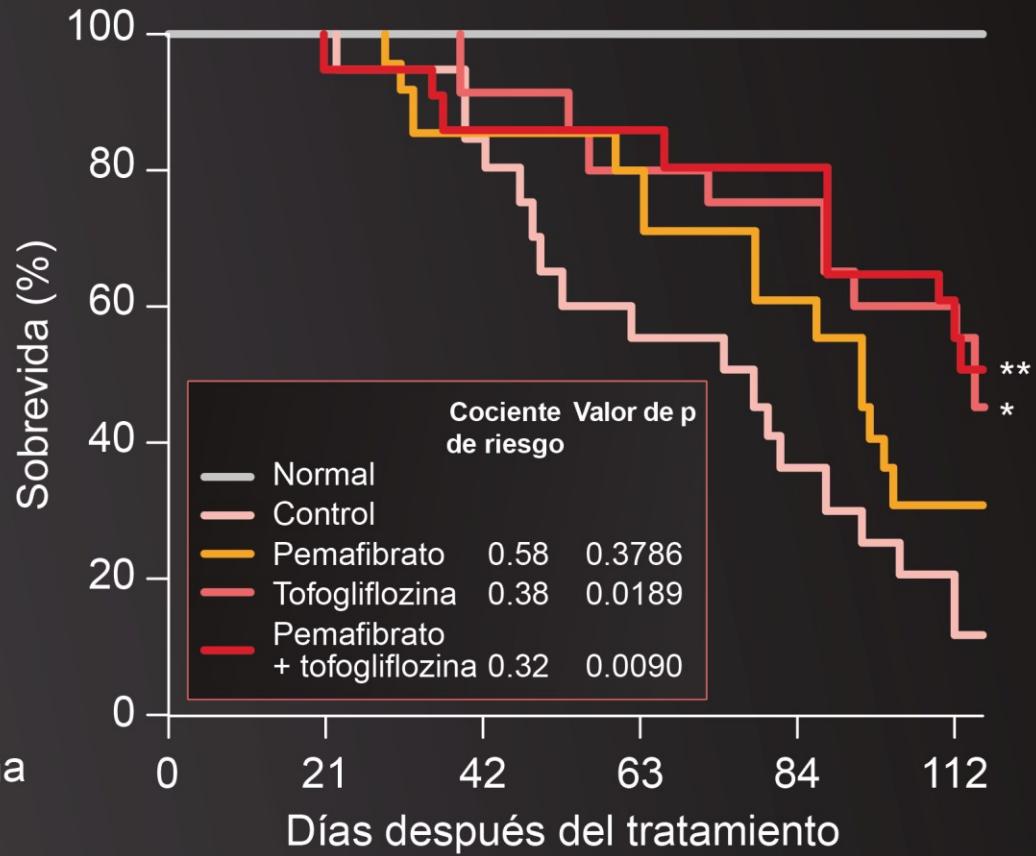
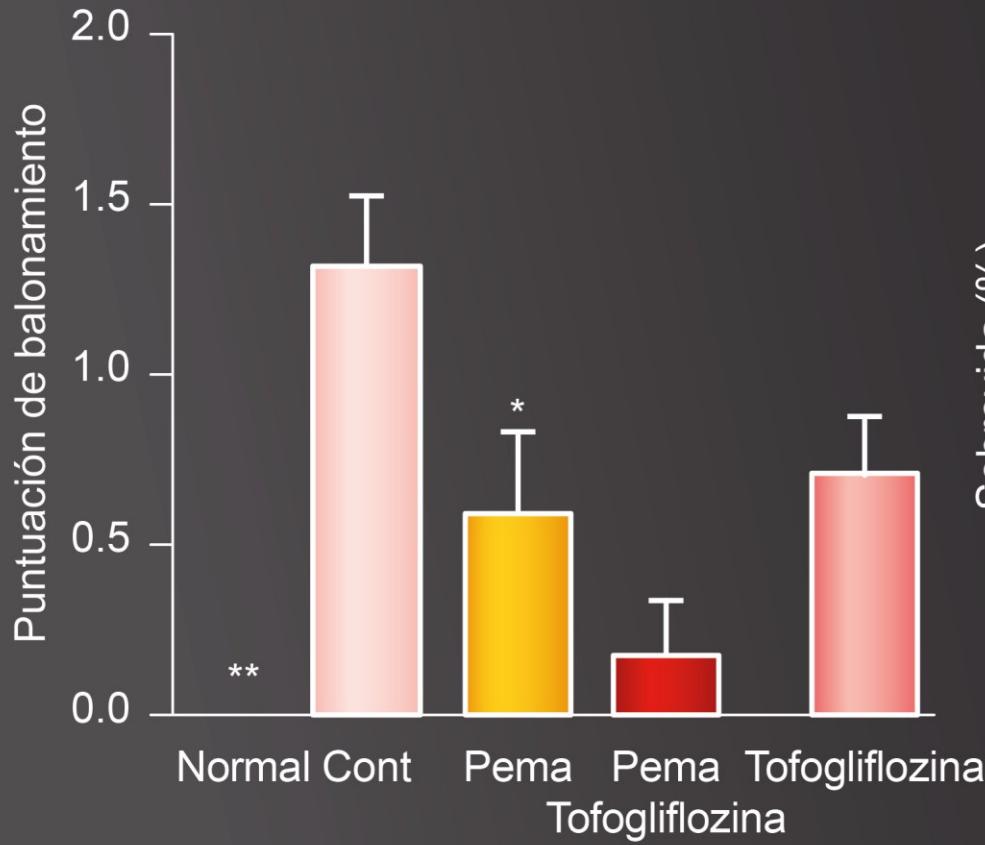
Pemafibrato para MAFLD: ensayo de fase II



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

Tratamiento combinado

Combinación de pemafibrato y tofogliflozina en modelo de ratón STAM



* p<0.05, ** p<0.01 versus modelo de ratón STAM

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 lanifibranor, 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 pemafibrito 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 pemafibrito 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, remetirom y lanafibranor, con pacientes con MASH. El tratamiento combinado con pemafibrato 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.

Sección 6

Agonistas de THR- β en la MASH

Tipos de receptores de la hormona tiroidea (THR)

Isoformas del receptor de la hormona tiroidea (THR)



THR- α

- **Subtipos:** TR α 1, TR α 2, TR α 3, etc.
- **Expresión:** Se encuentra en diferentes tejidos, incluido el cerebro, el corazón, los músculos y los huesos
- **Función:** Participa en la regulación metabólica y la función cardíaca

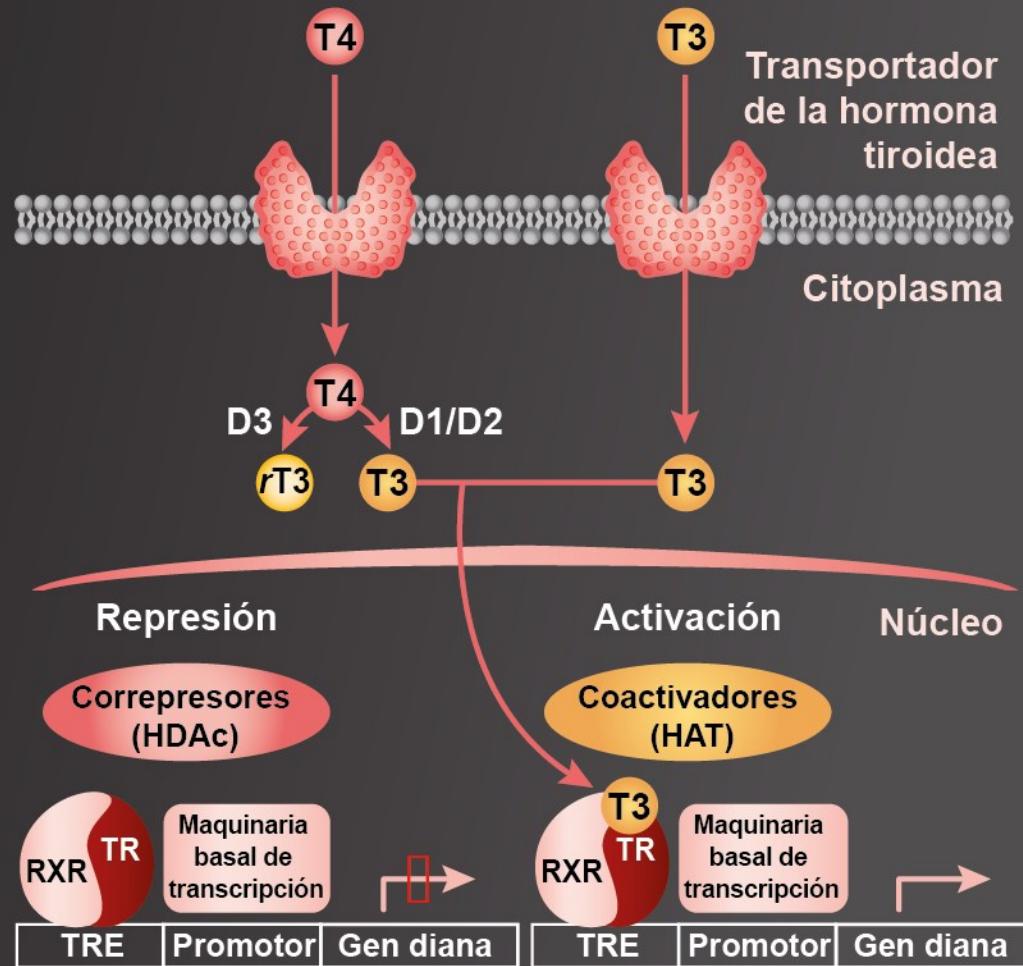
THR- β

- **Subtipos:** TR β 1, TR β 2, TR β 3, etc.
- **Expresión:** Principalmente en el hígado, el riñón, la glándula tiroidea y el cerebro; el TR β 2 es importante para el desarrollo del cerebro
- **Función:** Es esencial para la modulación de la expresión génica y la regulación de retroalimentación de los valores de la hormona tiroidea

Mecanismo de acción de los THR

Los receptores de la hormona tiroidea son cruciales en la regulación de muchos procesos fisiológicos mediante su acción en la expresión génica

- ▶ **Unión del ligando:** Los THR se unen a las hormonas tiroideas (T3/T4) con alta afinidad
- ▶ **Regulación génica:** Después de la unión con la hormona, los THR se dimerizan (con frecuencia con receptores X retinoides, RXR) y se unen a los elementos de respuesta de la hormona tiroidea (TRE) en los promotores de los genes diana, lo que influye en la transcripción
- ▶ **Correguladores:** El reclutamiento de coactivadores y correpresores modula la actividad transcripcional de los genes diana



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

Mecanismos de la acción del THR-β en MASH

Metabolismo lipídico:

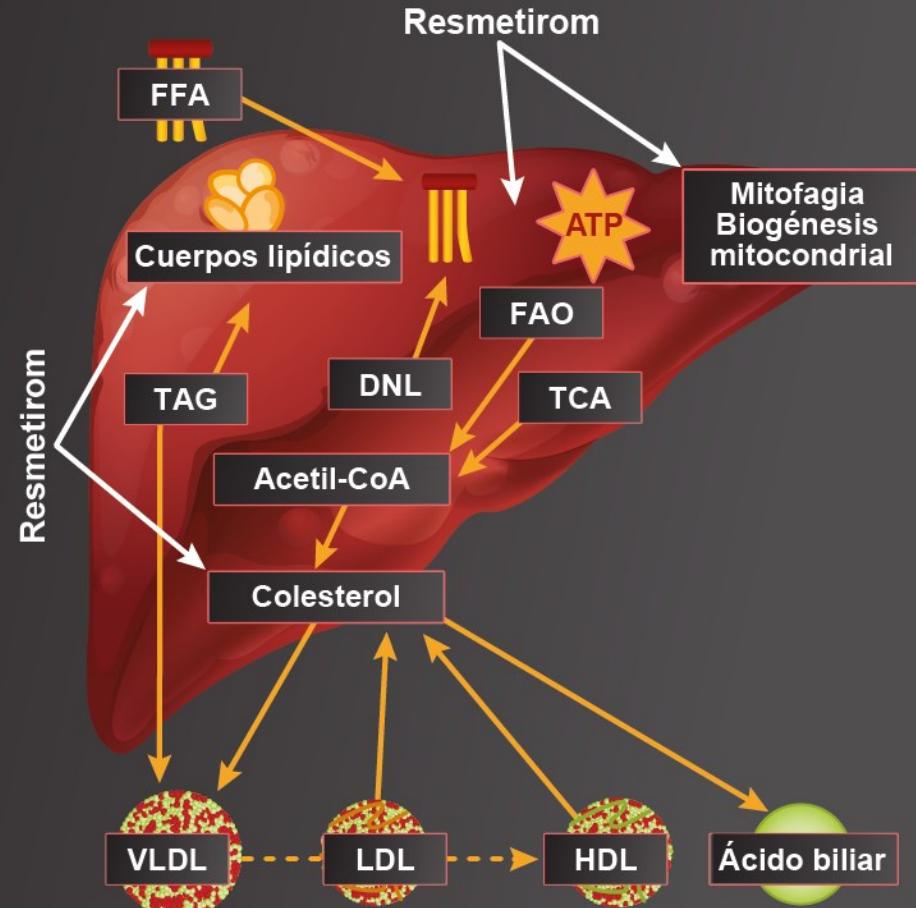
- ▶ La activación del THR-β mejora el catabolismo de los lípidos, por lo que se reduce la acumulación de grasa hepática
- ▶ Modula la expresión de genes, tales como PPARα y CPT1, esencial para la oxidación de ácidos grasos

Homeostasis de glucosa:

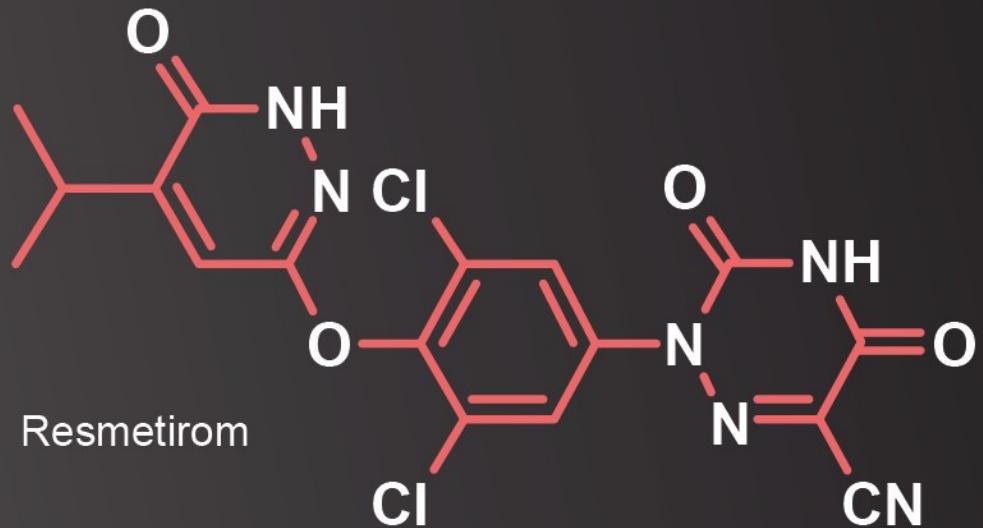
- ▶ Influye en la sensibilidad a la insulina y promueve la regulación de la gluconeogénesis
- ▶ Mejora la señalización de la insulina sistémica, lo que potencialmente conduce a la reducción de los depósitos de grasa hepática

Efectos antiinflamatorios:

- ▶ El THR-β puede ejercer efectos antiinflamatorios mediante la modulación de la expresión de citocina y las respuestas inmunitarias del hígado
- ▶ Puede inhibir la progresión de la inflamación hepática asociada con la MASH



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



- El resmetriom es un agonista selectivo del receptor β de la hormona tiroidea (THR β)
 - Aprobado por la FDA como el primer agonista THR β 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

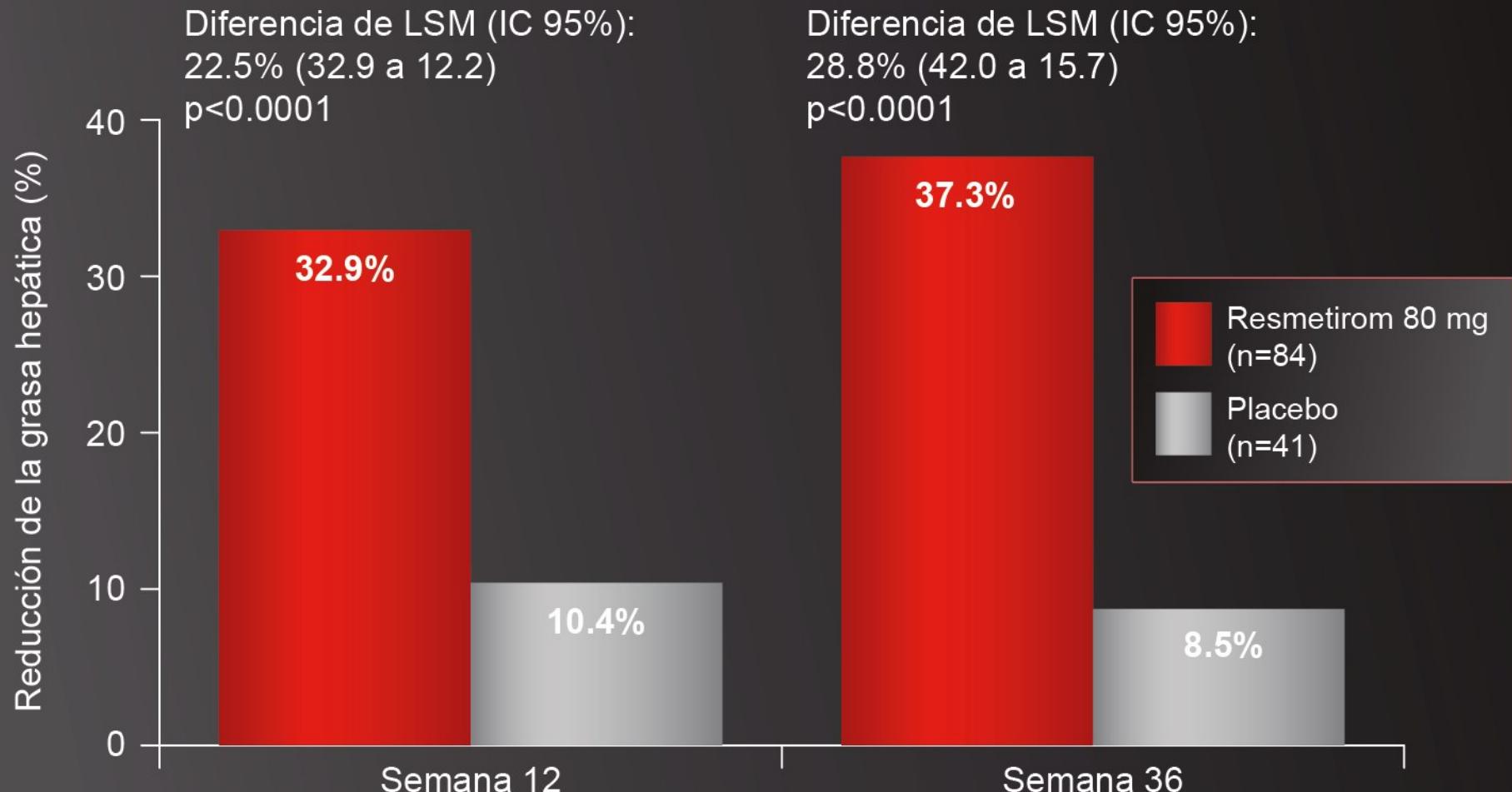
Ensayos de fase II y fase III demostraron mejoras significativas en las características histológicas del hígado, tales como:

- 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

Agonistas del receptor de la hormona tiroidea (THR)β en MASH: Resmetirom



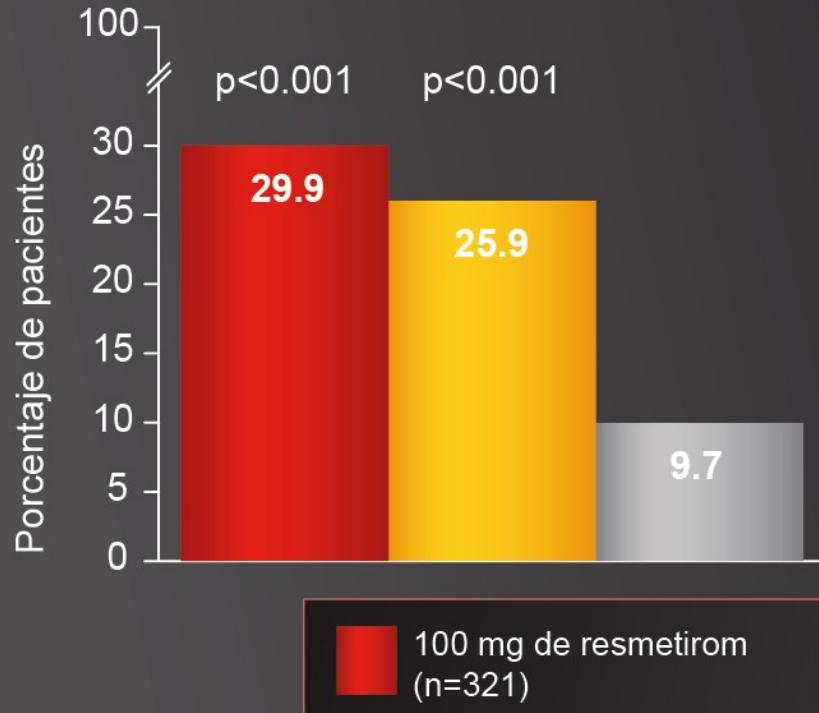
LSM diferencia media de cuadrados mínimos

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

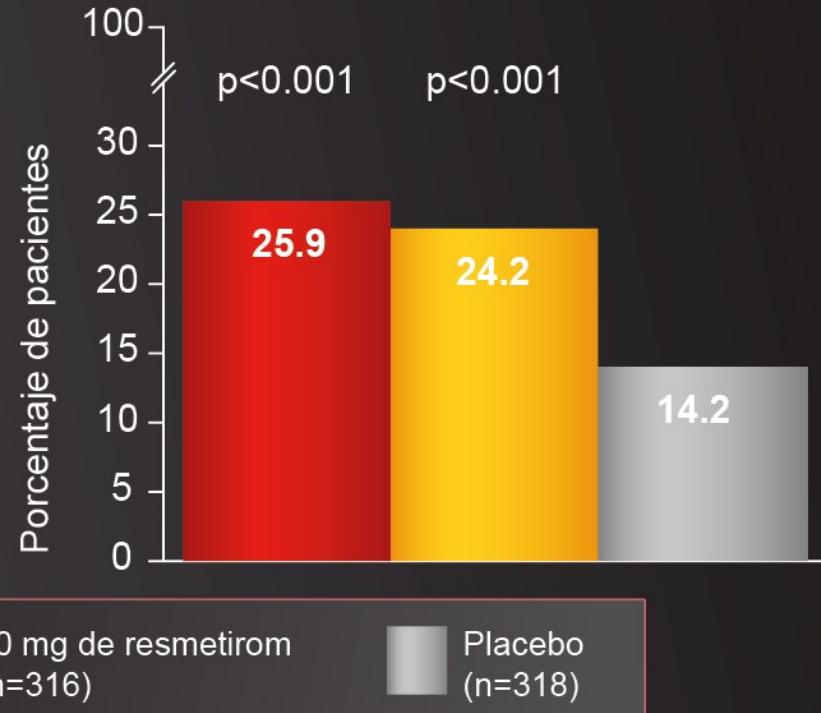
Reducción en la fibrosis en al menos un estadio sin empeoramiento de la MASH

Ensayo controlado aleatorizado en fase III de resmetirom

A Resolución de la MASH sin empeoramiento de la fibrosis



B Mejora de la fibrosis en \geq estadio 1 sin empeoramiento del puntaje de actividad de MAFLD



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

Sección 7

Recomendaciones de los lineamientos para el tratamiento de **MAFLD/MASH**

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

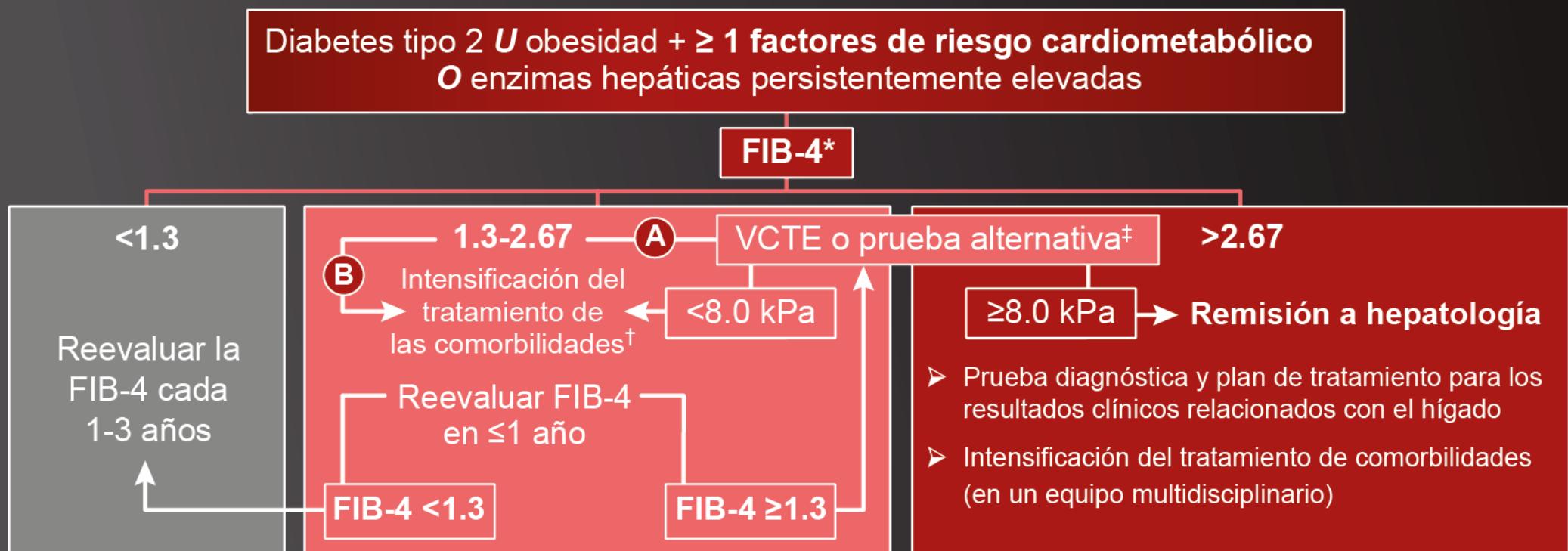
Puntuación	Imágenes	Análisis de sangre
FIB-4	VCTE	ELF™
Algoritmo basado en cuatro parámetros básicos: ➤ Edad ➤ ALT ➤ AST ➤ Recuento de plaquetas	La VCTE mide la rigidez del hígado como marcador indirecto de la fibrosis y la cirrosis 	Medición directa en suero de marcadores de fibrosis hepática 
Económico,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

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.

Nuevos lineamientos de EASD-EASL-EASO publicados en 2024

Diabetes tipo 2 *U* obesidad + ≥ 1 factores de riesgo cardiometaobólico
O enzimas hepáticas persistentemente elevadas



Leyenda: **A and B = opciones, según los antecedentes médicos, contexto clínico y recursos locales;** *FIB-4 = umbrales válidos por la edad ≤ 65 años (para las edades > 65 años: el límite inferior de FIB-4 es 2.0); [†] = por ejemplo, intervención en el modo de vida, tratamiento de comorbilidades (por ejemplo, GLP-1 RA), procedimientos bariátricos; [‡] = por ejemplo, MRE, SWE, ELF, con umbrales adaptados.

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; CKD: nefropatía crónica; ELF: mejora en la fibrosis hepática; FIB-4: índice de fibrosis-4; GLP-1 RA: agonista del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1; LoE: nivel de evidencia; MASH: esteatohepatitis asociada a la disfunción metabólica; MASLD: esteatosis hepática asociada con la disfunción metabólica; MRE: elastografía por resonancia magnética; SGLT2-i: inhibidor del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2; SWE: elastografía por ondas de corte; T2D: diabetes tipo 2; VCTE: elastografía de transición controlada por vibración.

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 cardiom metabólicos

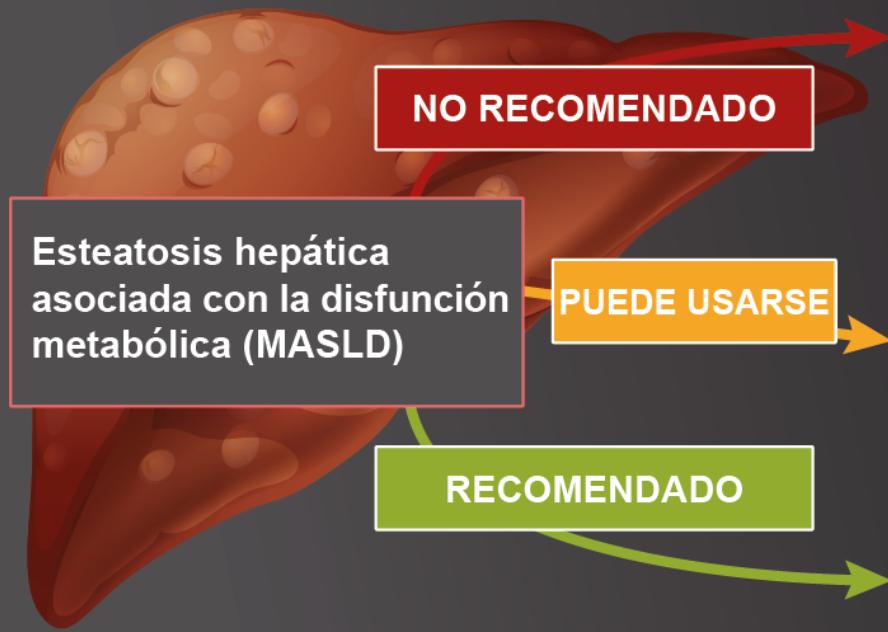
(LoE 2, recomendación sólida, consenso sólido)

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 resmetriom

Selección de pacientes para quienes es adecuado el tratamiento con resmetirom



^a Modificado de los lineamientos de AASLD NILDA ^b No se recomienda habitualmente la biopsia de hígado para determinar los estadios de la MASH.

^c Se prefiere una NILDA basada en imágenes, por ejemplo, elastografía por ondas de corte (aplicando estándares locales para F2-F3) versus la puntuación de fibrosis hepática mejorada (9.2-10.4). El último intervalo se basa en la amplitud intercuartílica de los datos del ensayo MAESTRO; no hay recomendaciones disponibles de los lineamientos AASLD NILDA.

Abreviaturas: F2-F3, fibrosis hepática en el estadio 2 a 3; LSM: medición de rigidez hepática; MASH: esteatohepatitis asociada a la disfunción metabólica; MASLD: esteatosis hepática asociada con la disfunción metabólica; MRE: elastografía por resonancia magnética; NILDA: evaluación no invasiva de la enfermedad hepática; VCTE: elastografía de transición controlada por vibración.

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

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

	Evaluaciones de seguridad/eficacia	Evaluaciones de seguridad		Evaluaciones de eficacia	
Tiempos	Panel de función hepática ^a	Función tiroidea ^b	Lipograma ^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 asoció 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 dio 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.

Evaluación para el resultado clínico del tratamiento en pacientes que reciben resmetirom



^a Evaluar basándose en los mismos marcadores obtenidos por imágenes o análisis de sangre usados para determinar la elegibilidad para el tratamiento ;^b Los umbrales de mejora de la LSM de VCTE $\geq 25\%$ o MRE $\geq 20\%$ se basan en las características del análisis y no están validados específicamente para tomar decisiones clínicas en pacientes con tratamiento con resmetirom. Actualmente, no hay datos comparables para determinar la respuesta en el caso de NILDA en sangre; ^c Se aplica a pacientes con ALT elevada en el momento basal. No hay puntos de corte de respuesta de la ALT disponibles del ensayo MAESTRO; ^d la reducción de la MRI-PDFF $>30\%$ no se correlaciona necesariamente con la respuesta histológica; ^e Las opciones pueden incluir la reoptimización de las intervenciones en el modo de vida y la consideración de otro tratamiento, con o sin suspensión del resmetirom.