

# Esteatosis Hepática metabólica: Modificando Factores de Riesgo y Nuevos tratamientos

Dr Julio Cesar Ramon Montoya  
Medicina Interna

**Objetivo central: Aumentar el conocimiento y el diagnóstico de las personas con MASLD que están en riesgo de padecer una enfermedad progresiva , estratificando y modificando los factores de riesgo**

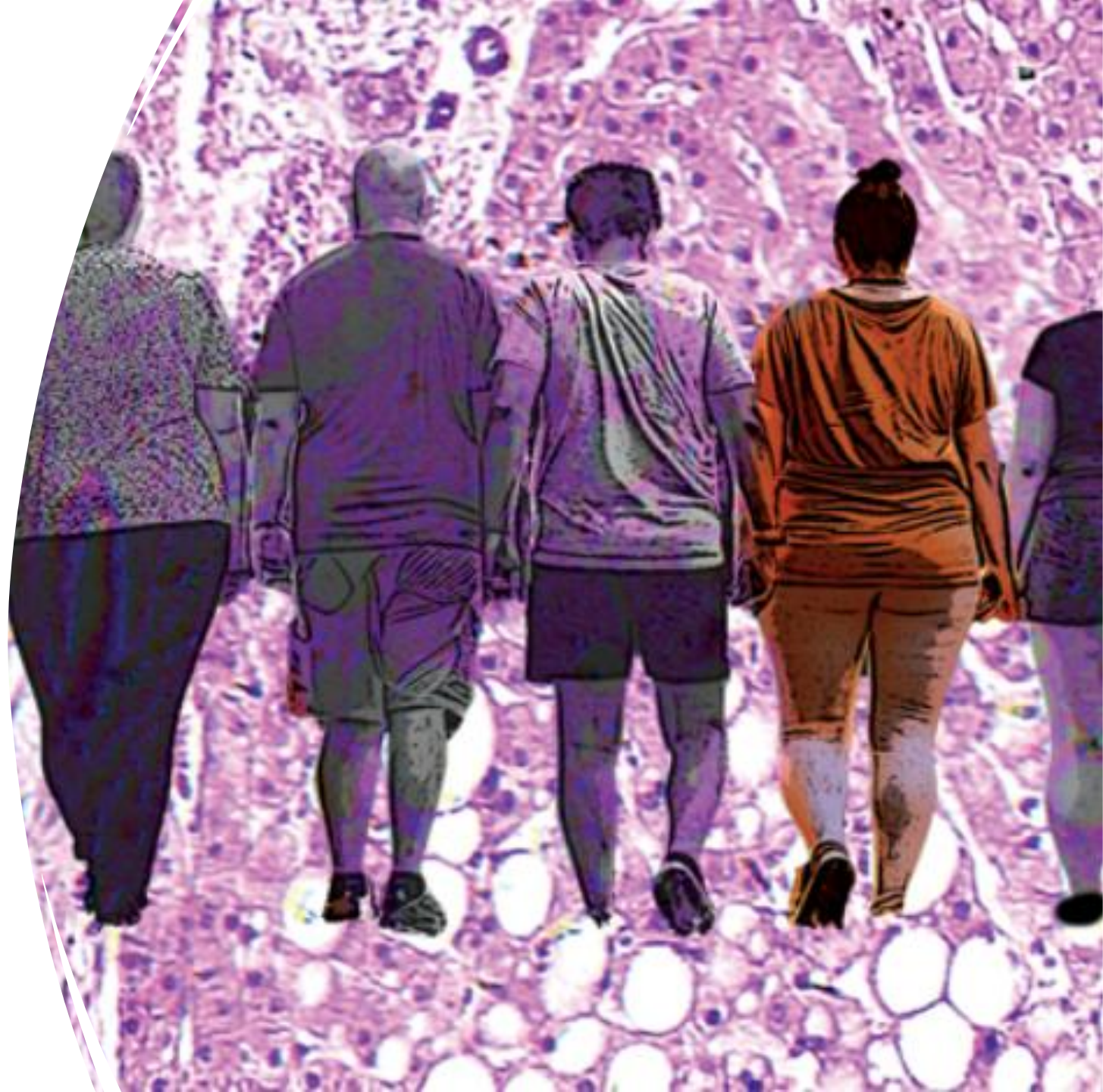
## **Agenda**

- **Definición de Enfermedad: Esteatosis hepática asociada por disfunción metabólica (MASLD) y su espectro**
- **Fibrosis hepática: Fuerte predictor de Mortalidad**
- **Evaluación clínica , manejo de Factores de riesgo y comorbilidades**
- **Estratificación del riesgo**
- **Tratamiento actual**

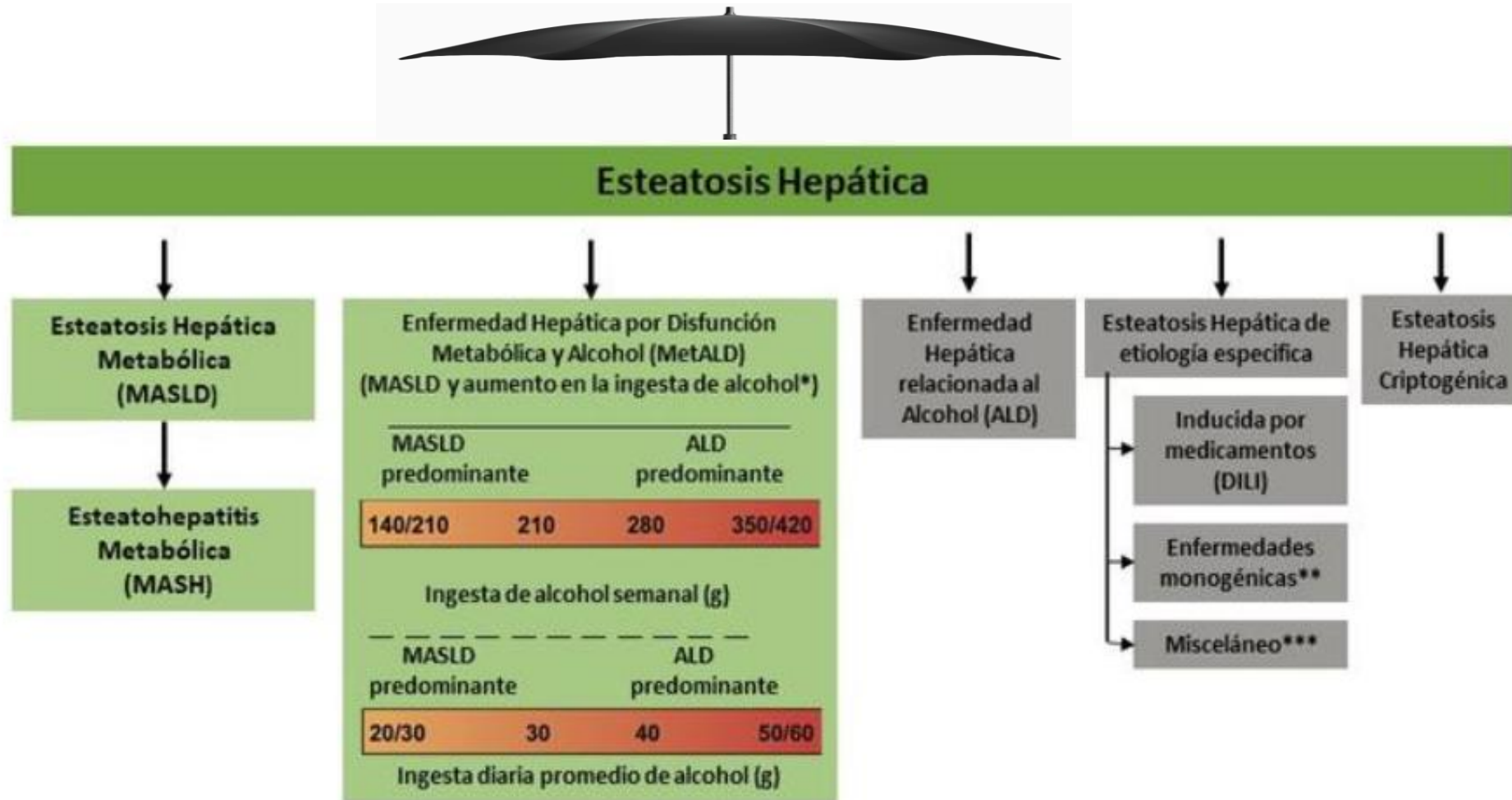
# Porque es importante estudiar MASLD?

---

- **Enfermedad con fisiopatología compleja y multisistémica**
- **Gran variabilidad geográfica**
- **Asociada estrechamente a la Obesidad y Diabetes Mellitus tipo 2**
- **Hasta el momento solo se ha aprobado una droga en el mundo para su tratamiento**
- **Cambiar el Estilo de vida y Nutricional es obligatorio pero a veces es difícil ejecutarlo**



# Esteatosis Hepática Metabólica : Clasificación actual



\*Ingesta semanal 140-350g mujeres, 210-420 hombres (promedio diario 20.50g mujer, 30-60g hombre)

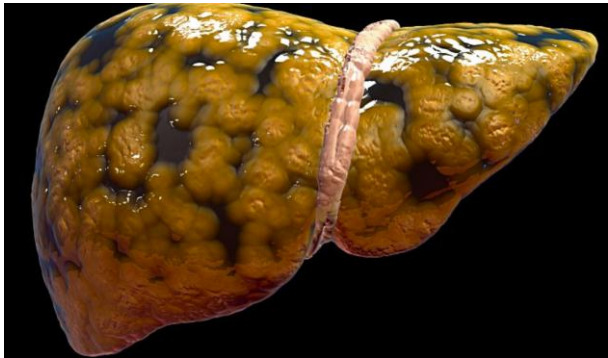
\*\*ej. Deficiencia de lipasa ácida lisosomal (DLAL), enfermedad de Wilson, hipobetalipoproteinemia, errores innatos del metabolismo

\*\*\* ej. Virus de Hepatitis C, malnutrición, enfermedad celiaca

**MASLD Esteatosis Hepática asociado a una disfunción metabólica**

Rinella, Lazarus, Ratziu...Newsome on behalf of the NAFLD Nomenclature consensus group. A multi-society Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature *Hepatology* 2023; Rinella et al. *Journal of Hepatology* 2023; Rinella et al. *Annals of Hepatology* 2023

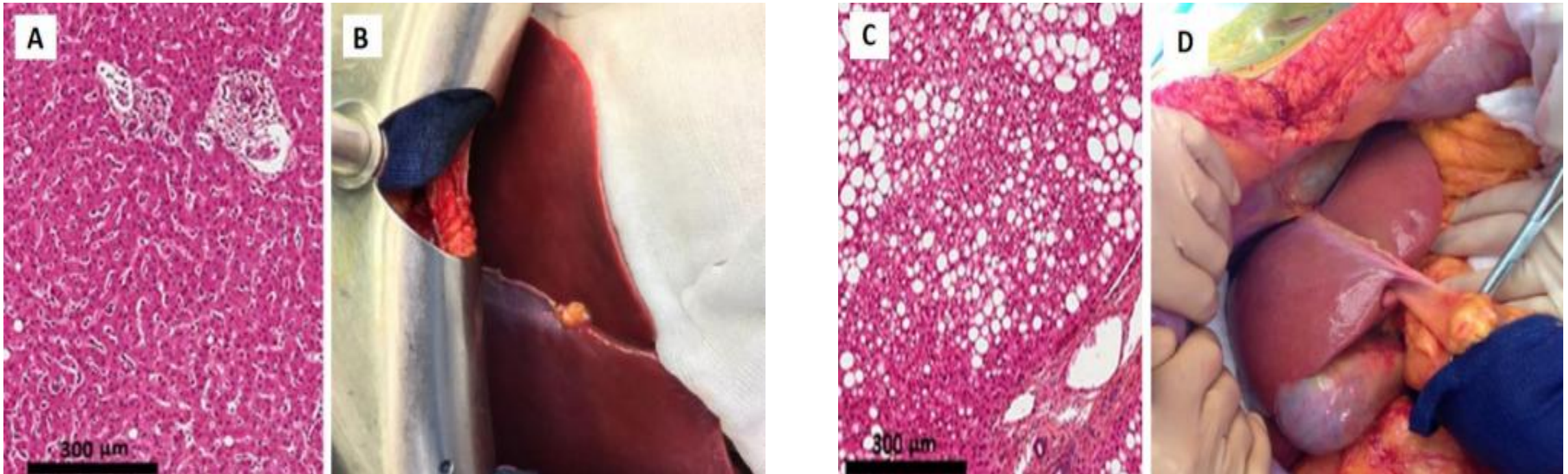
# MASLD/ Esteatosis Hepática Metabólica : Criterios diagnósticos



+



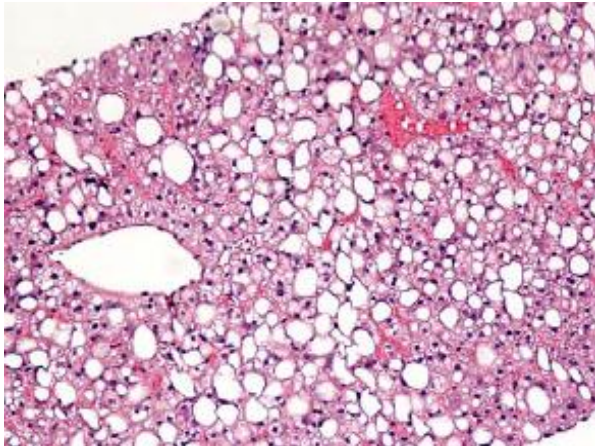
# Hígado normal e Hígado esteatósico



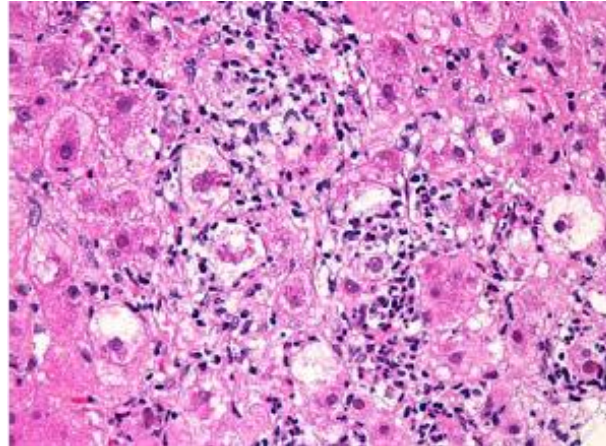
**Esteatosis hepática no alcohólica (NAFLD):  $\geq 5\%$  de esteatosis hepática sin evidencia de injuria hepatocelular (balonamiento hepatocito) ó fibrosis**

# Esteatohepatitis metabólica (MASH)

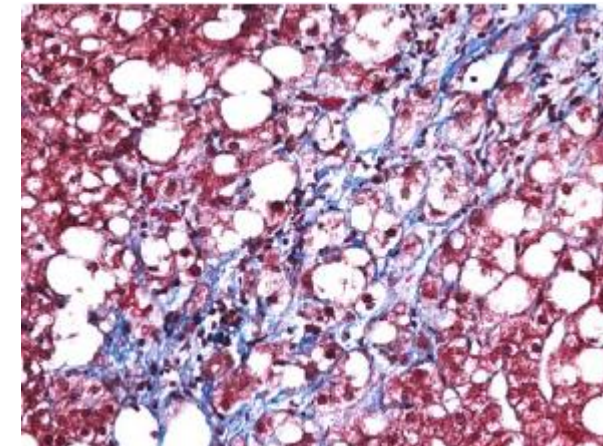
Presencia de grasa en los hepatocitos acompañado de actividad inflamatoria, balonización de los hepatocitos, inflamación lobulillar y, a mayor daño, presencia de depósitos de colágeno (fibrosis)



Esteatosis



Infiltrado inflamatorio a predominio linfocitarios y algunos neutrófilos

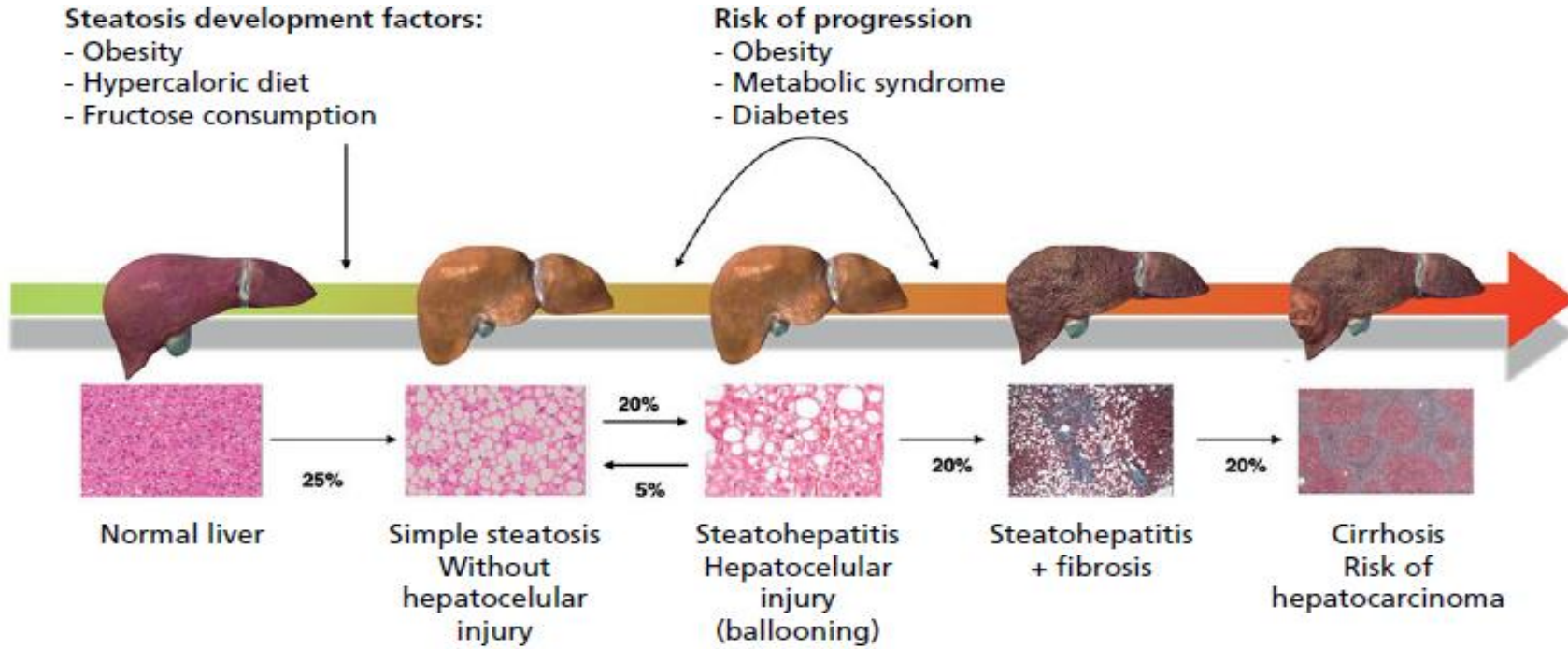


Presencia de infiltrado y depósito colágeno perivenular, balonamiento celular, inflamación lobulillar con mayor número de neutrófilos y cuerpos de Mallory (coloración Tricrómica)

FIBROSIS F0 a F4

F0, ausencia de fibrosis; F1, fibrosis portal sin septos; F2, fibrosis significativa, portal con algunos septos; F3, fibrosis severa con numerosos septos; F4, cirrosis

# Esteatosis Hepática Metabólica: Historia Natural



**Tasa de progresión de fibrosis:**

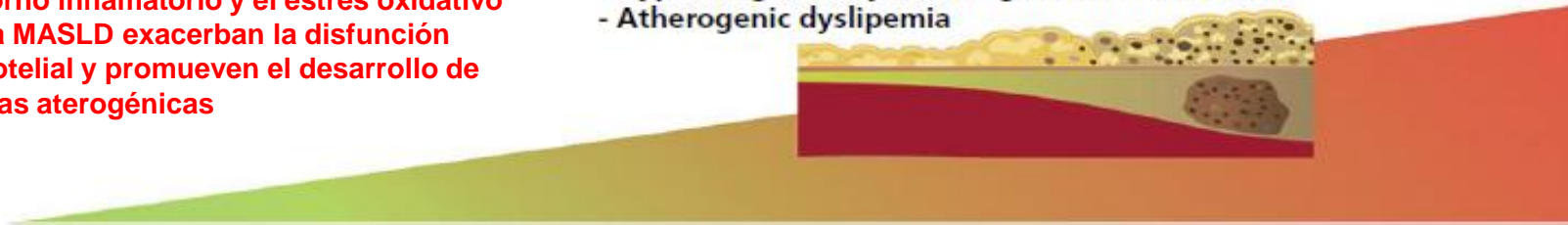
- Fibrosantes rápidos
- Fibrosantes lentos

**Esteatosis simple a Cirrosis : 1%**  
**Esteatosis simple a MASH con F3 : 20%**  
**fibrosantes rápidos en 6 años**  
**MASH sin severa fibrosis F1-F2: 18%**  
**fibrosantes rápidos**  
**MASH con severa fibrosis F3: 38%**  
**van a Cirrosis**  
**7% de MASH progresan a Hepatocarcinoma en 6.5 años**

**Cardiovascular risk 25%**

**Entorno inflamatorio y el estrés oxidativo en la MASLD exacerbaban la disfunción endotelial y promueven el desarrollo de placas aterogénicas**

- Inflammation (C-reactive protein, IL-6, TNF- $\alpha$ )
- Hypercoagulability (fibrinogen, PAI-1, factor VII)
- Atherogenic dyslipemia

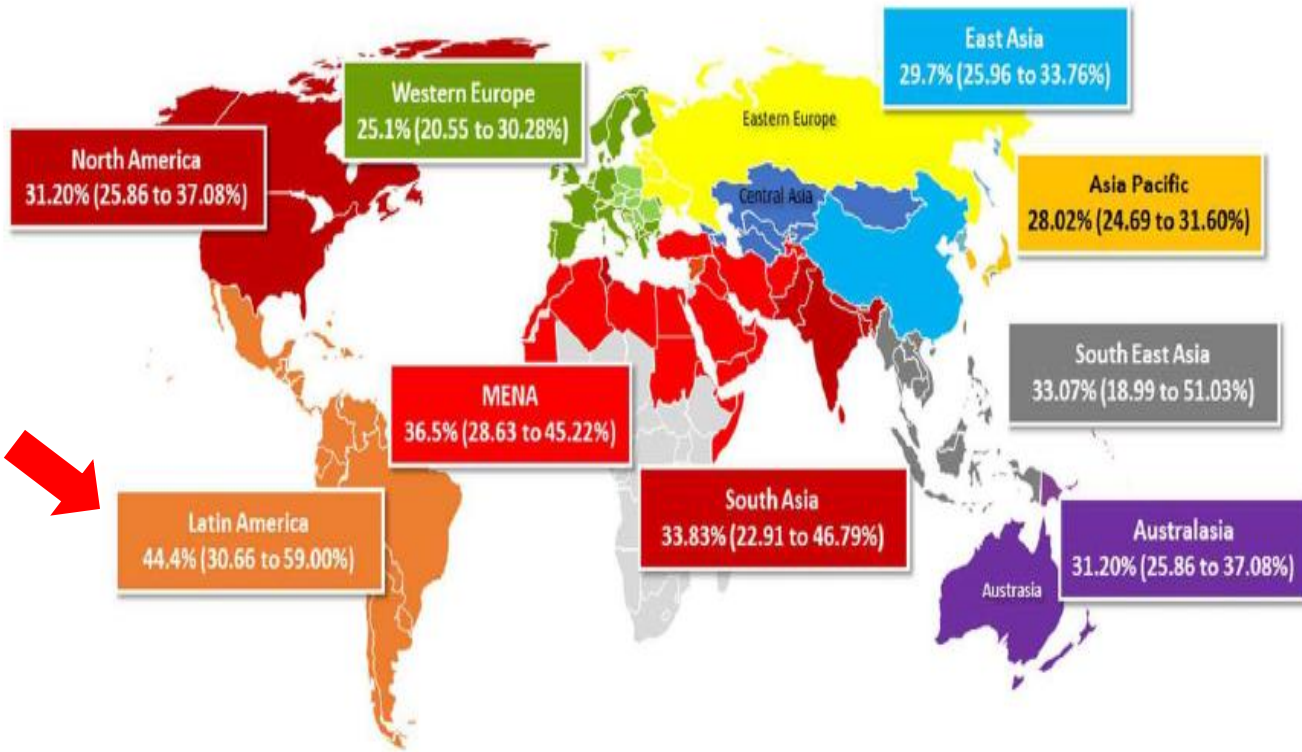


**Población Perú: 34,000,000 hab.**  
**MASLD: 10,200,000**  
**Estatohepatitis (NASH): 2,040,000**  
**Cirrosis: 408,000**



# Prevalencia de la MASLD: 30% de la población mundial

Pooled Prevalence of NAFLD: 30.05% (95% confidence interval: 27.88 to 32.32%)



Geographical regions are based on epidemiological similarities and geographical proximity from the GBD study

## Razones porque mas frecuente en Latinoamerica?

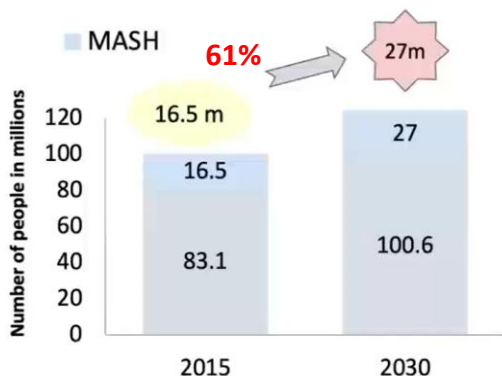
- Alta prevalencia de un alelo del gen PNPLA3 (rs738409)
- Composicion de la dieta
- Ausencia de ejercicio diario

- Es la enfermedad hepática crónica más frecuente en el mundo y, una de la causa más común de Cirrosis y Cáncer hepático
- Prevalencia: 01 de cada 03 aprox. tendría MASLD, un 10% desarrollan Esteatohepatitis (MASH) y un 2% Cirrosis. En Obesos grado III el 90% tiene MASLD, 30% esteatohepatitis y 5-10% Cirrosis.
- Mayor incidencia de enfermedad cardiovascular: cardiopatía isquémica, arritmias, valvulopatías, disfunción diastólica
- También está asociada a neoplasias extrahepáticas: a nivel GI (colon rectal, páncreas), Ginecológico (mama, útero, ovario).

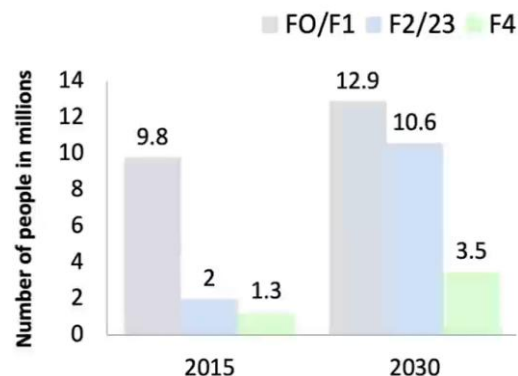
# Prevalencia MASH en la Población general y Trasplante Hepático ESSALUD

Prevalencia mundial y regional de NASH en la población general (+20 años)

	Prevalencia de NASH % (EE)
Global	5.27 (2.63)
América del Norte y Australasia	5.00 (2.50)
Asia Pacífico	4.49 (2.24)
Europa occidental	4.02 (2.01)
Sudeste asiático	5.30 (2.65)
Asia oriental	4.76 (2.38)
Asia del Sur	5.42 (2.71)
<b>América Latina</b>	<b>7.11 (3.55)</b>
África del Norte y Oriente Medio	5.85 (2.93)



By 2030, 27% of all persons with MASLD are expected to have MASH = 27 millions Americans



By 2030, 50% with MASH are expected to have advanced fibrosis or cirrhosis

<b>EHGNA</b>	<b>53</b>	<b>23.5%</b>
Hepatitis autoinmune	49	21.7%
Enfermedad hepática por alcohol	28	12.4%
Cirrosis biliar primaria	26	11.5%
Hepatitis C crónica	18	8.0%
Criptogénica	13	5.8%
Hepatitis B Crónica	7	3.1%
Atresia vías biliares	6	2.7%
Poliquistosis hepato renal	3	1.3%
Fibrosis hepática congénita	3	1.3%
Otros	20	8.85

# Epidemiologia de MASLD en Diabetes: Alta Prevalencia

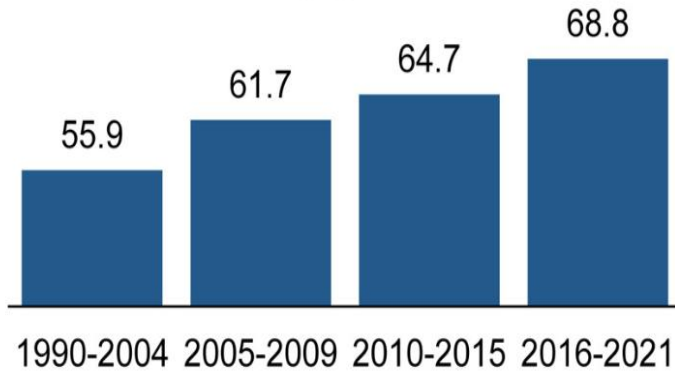
THE GLOBAL EPIDEMIOLOGY OF NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE AND NON-ALCOHOLIC STEATOHEPATITIS AMONG PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES

## Globally

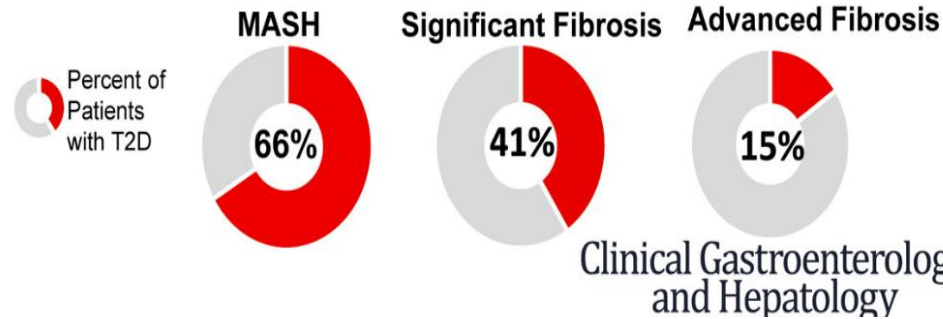
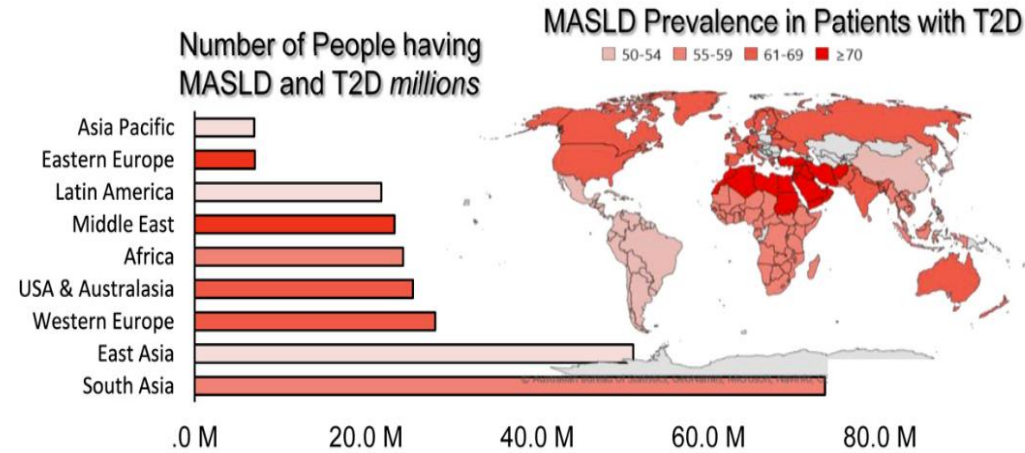
**436 Million** Adults with T2D

**65%** of T2D with MASLD

MASLD in T2D (%) IS ON THE RISE

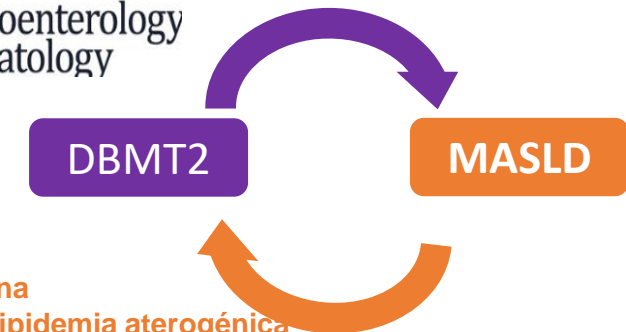


**Buscar FIBROSIS**  
**Significativa , no esteatosis**



**Diabetes promueve:**

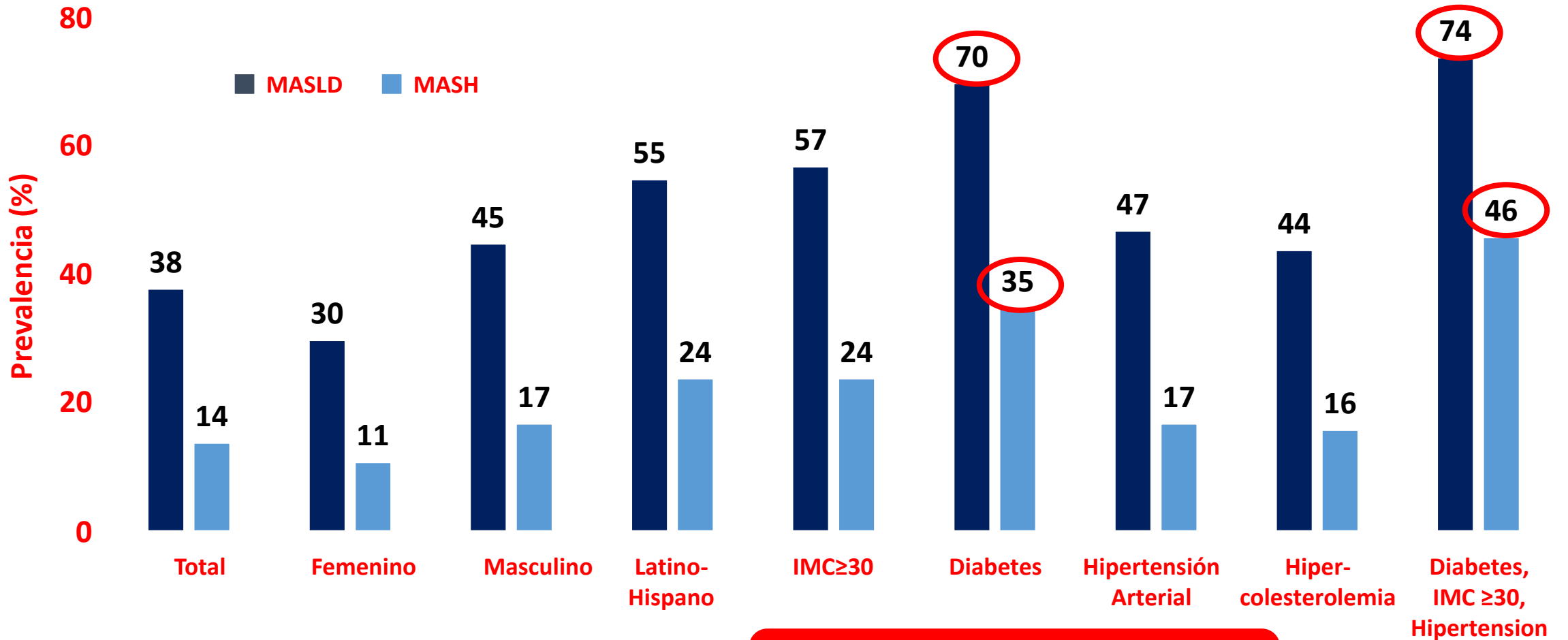
- Aumento riesgo esteatohepatitis
- Aumento riesgo de Cirrosis
- Aumento riesgo Hepatocarcinoma



**MASLD promueve:**

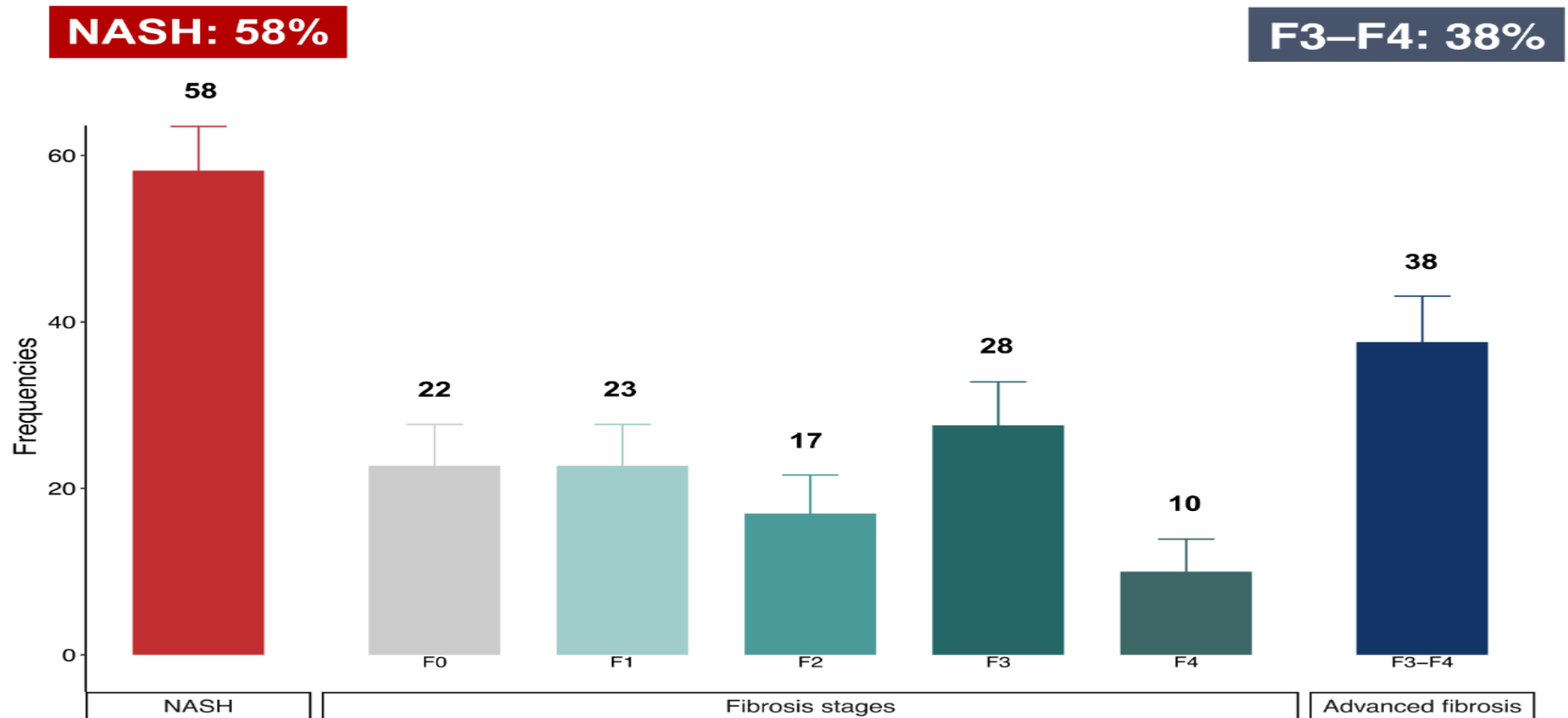
- Mayor resistencia insulina
- Aumento riesgo de Dislipidemia aterogénica
- Aumenta riesgo de Diabetes y su manejo
- Aumenta riesgo de enfermedad CVascular

# Evaluación prospectiva de prevalencia de MASLD y MASH en población cohorte de mediana edad USA (criterios imágenes + Biopsia)

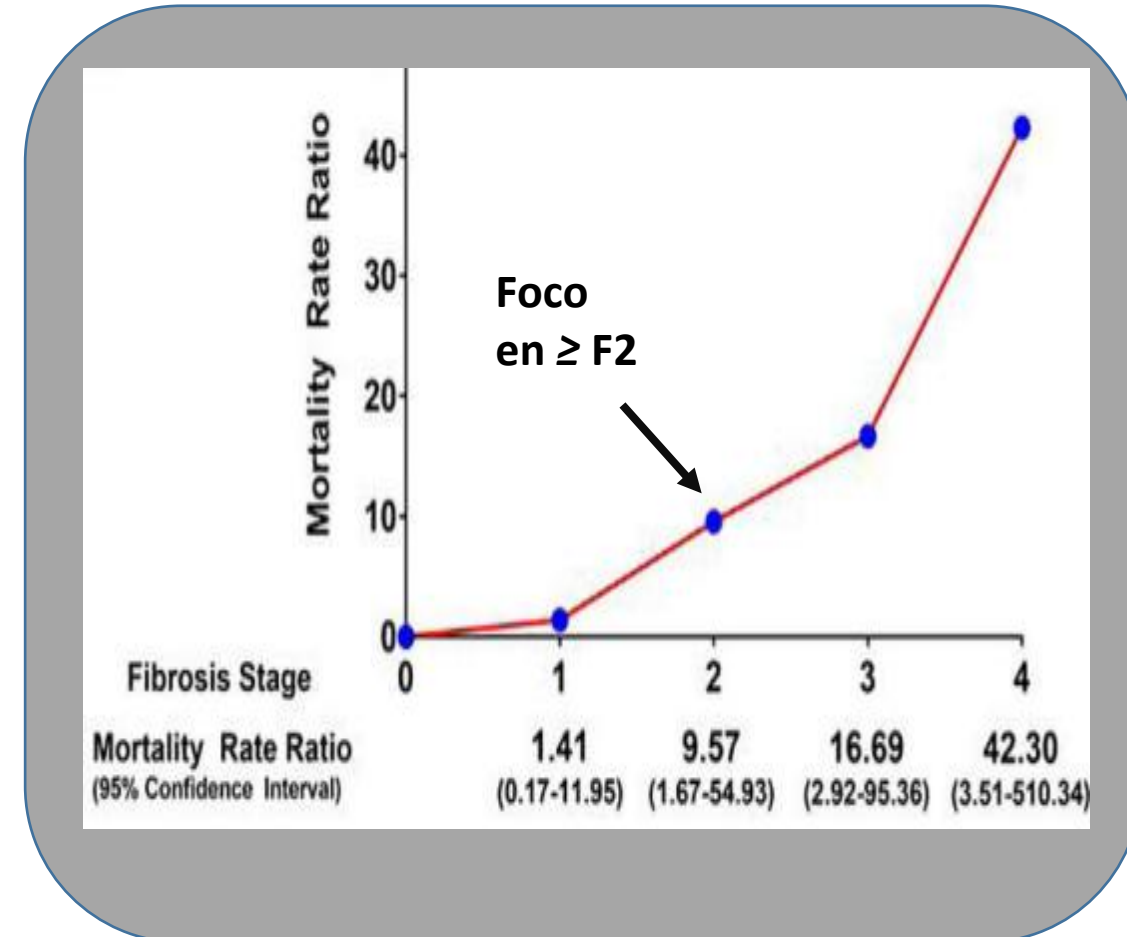
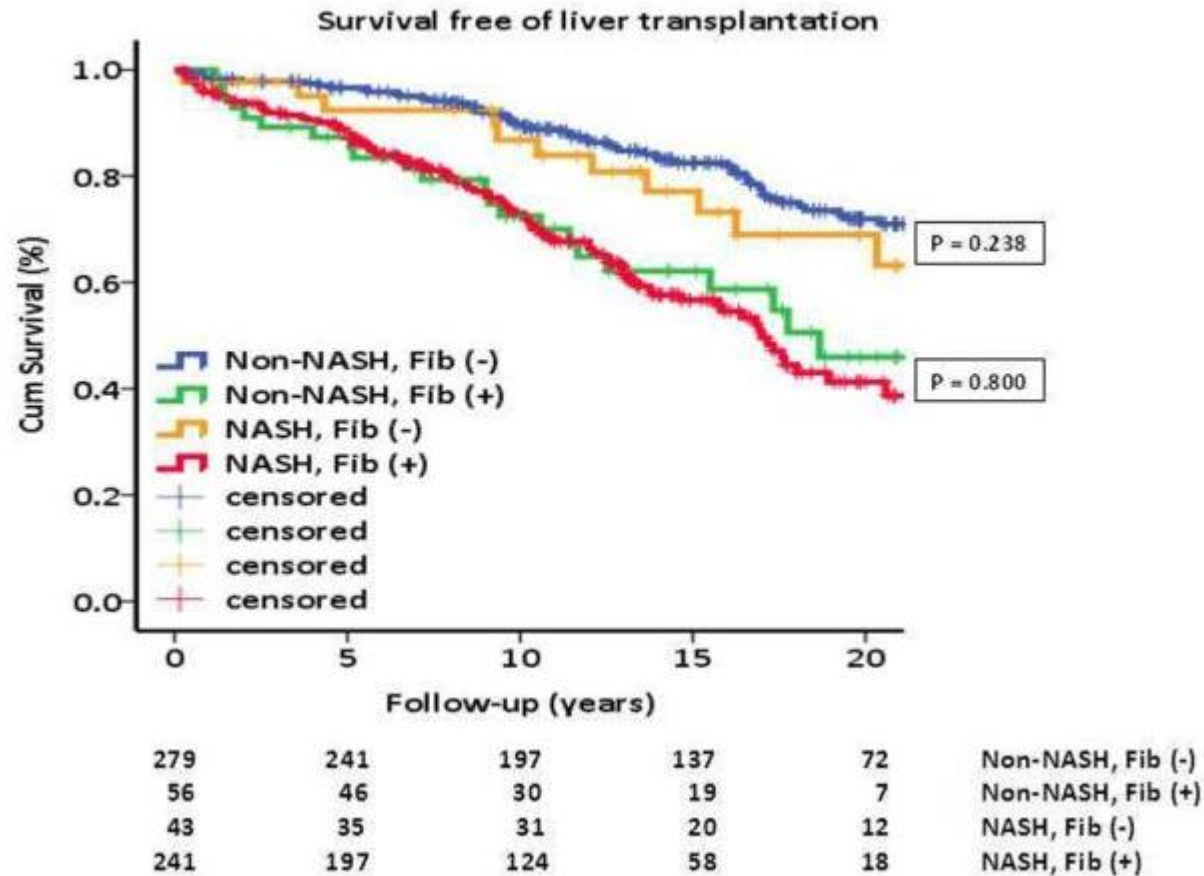


**Gran evidencia metabólica**

# Alta prevalencia de MASH y fibrosis avanzada en la diabetes tipo 2: un estudio prospectivo de 330 pacientes ambulatorios sometidos a biopsias hepáticas por ALT elevada



# MASLD y estadio de Fibrosis: Fuerte y principal Predictor de Mortalidad total

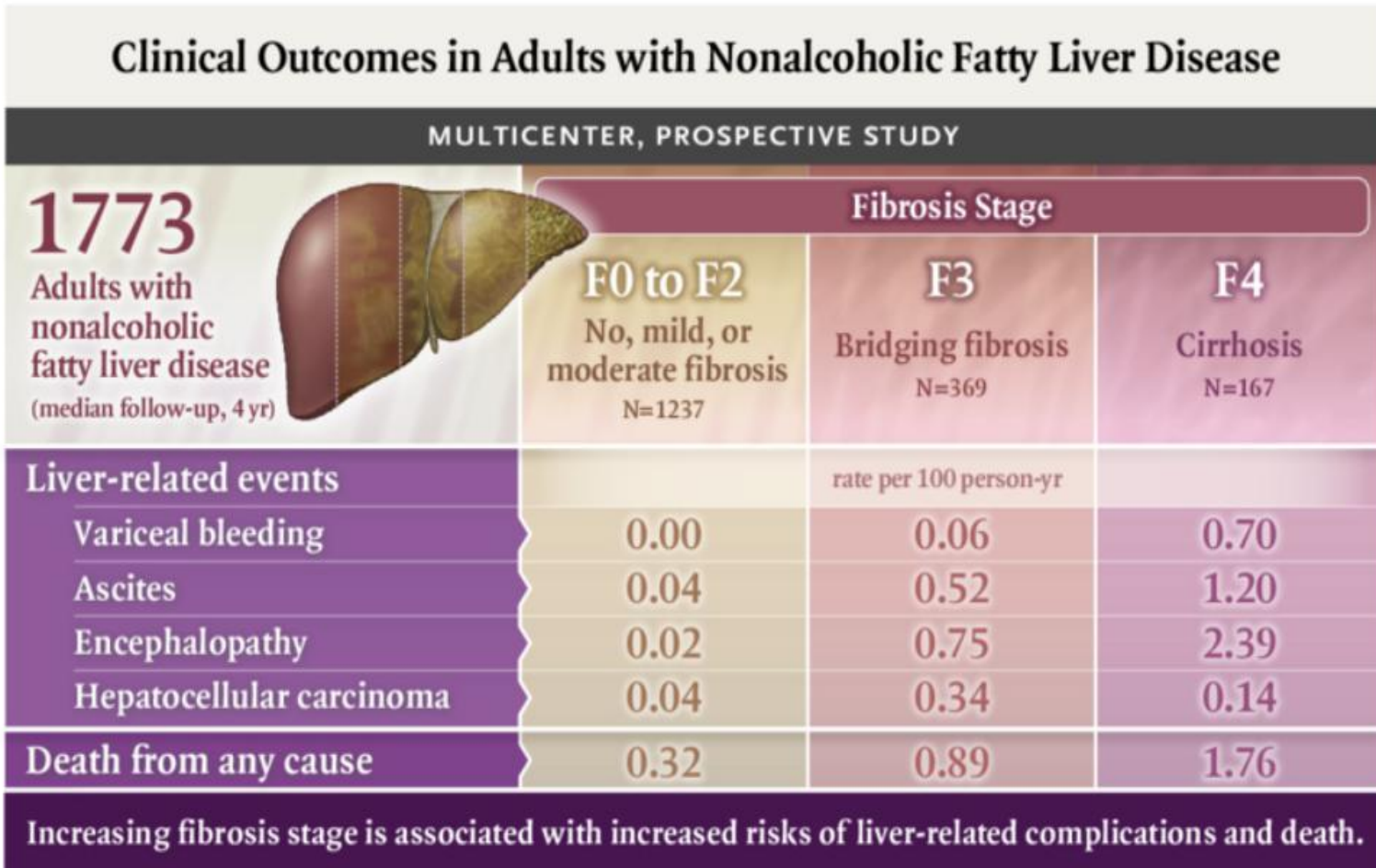


Angulo, Gastroenterology 2015: Estudio retrospectivo, 619 pacientes con Bx. hepática  
 Causa muerte: 1) CV 38%, 2)Cáncer 19%, 3)cirrosis 8%, 4) HCC 1%

Dulai et al Hepatology May 2017: Estudio retrospectivo y metánlisis de 1495 pac. con EHGNA, 17,452 pac/año evaluó mortalidad por todas las causas y relacionadas con el hígado

# En estadios de fibrosis F3 y F4 se asociaron con un mayor riesgo de complicaciones hepáticas y muerte.

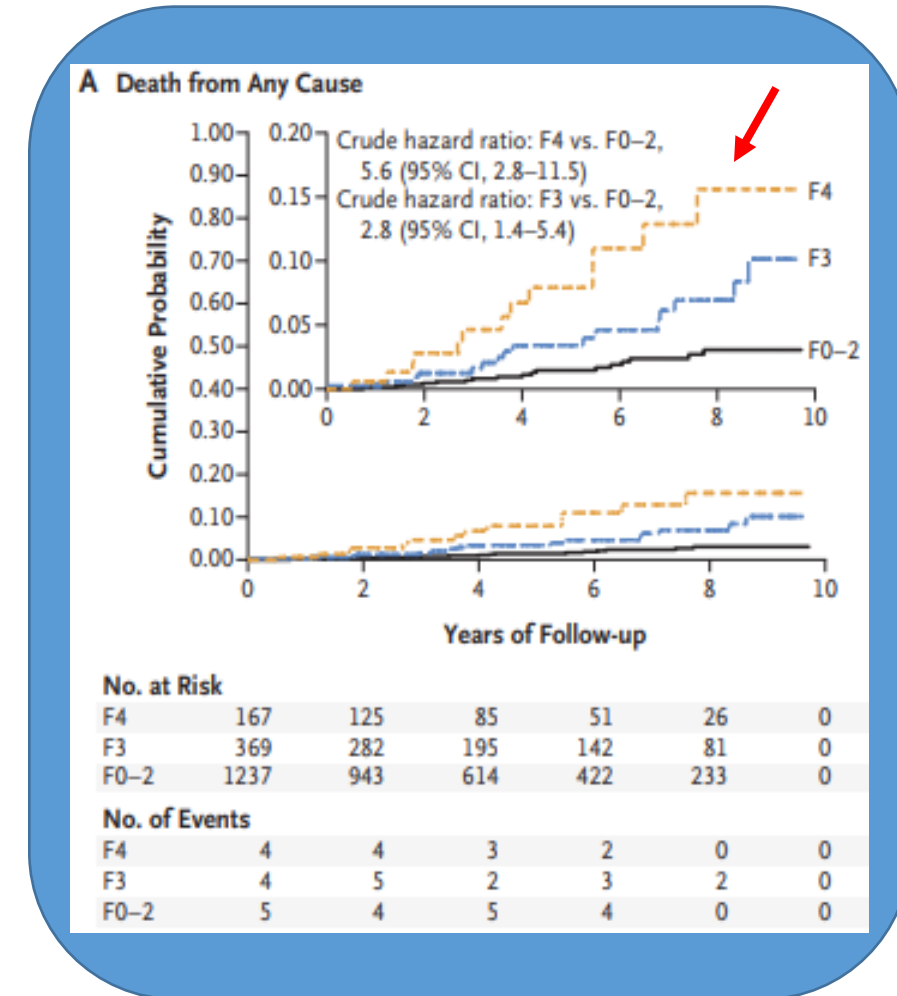
The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE



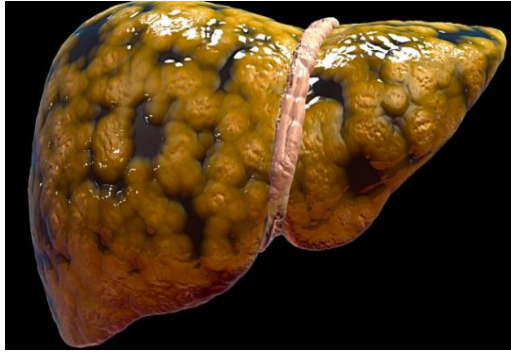
A.J. Sanyal et al. 10.1056/NEJMoa2029349

Copyright © 2021 Massachusetts Medical Society

Sanyal et al for the NASH Clinical Research Network (CRN)  
17 nejm.org October 21, 2021



Por lo tanto, la determinación del estadio de fibrosis es clave



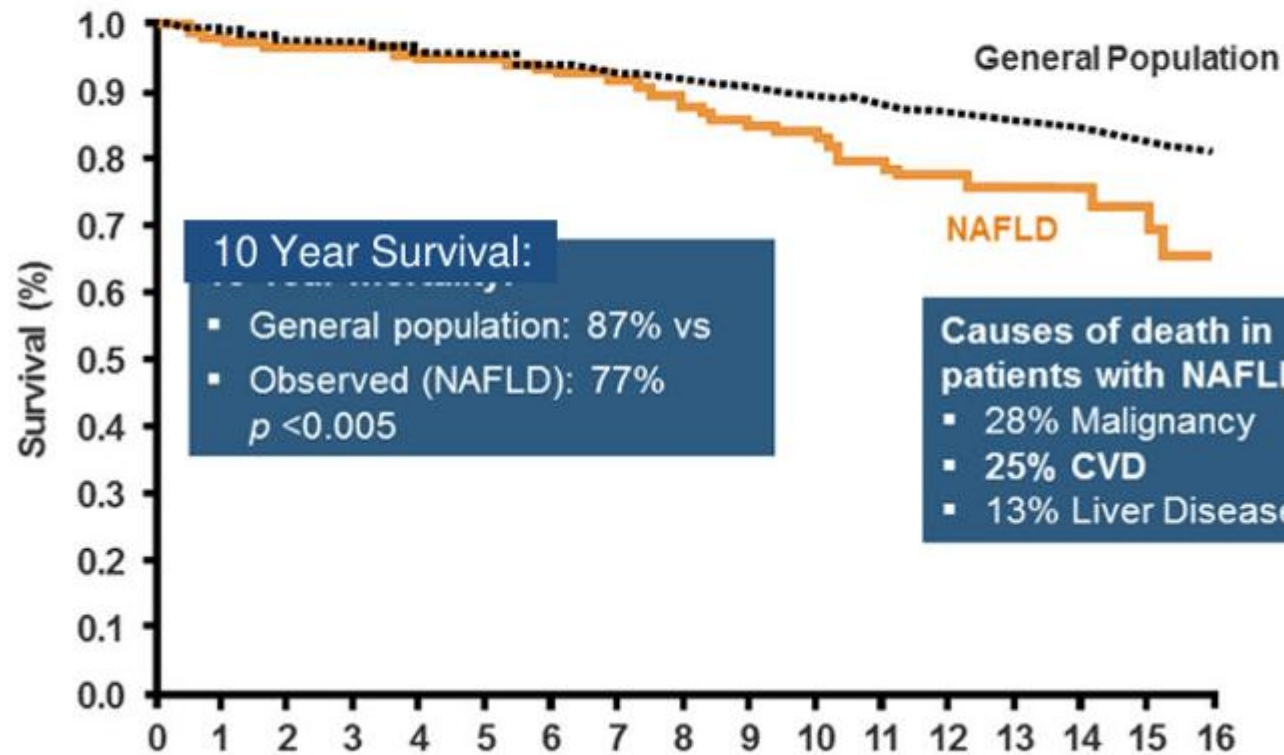
**Es MASLD un factor de riesgo independiente para la enfermedad CV o es la enfermedad metabólica concurrente que lleva a la enfermedad CV??**





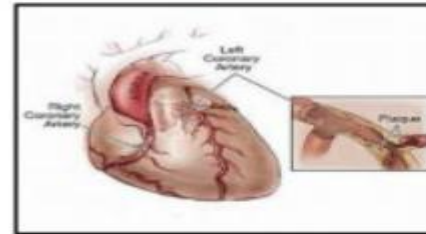
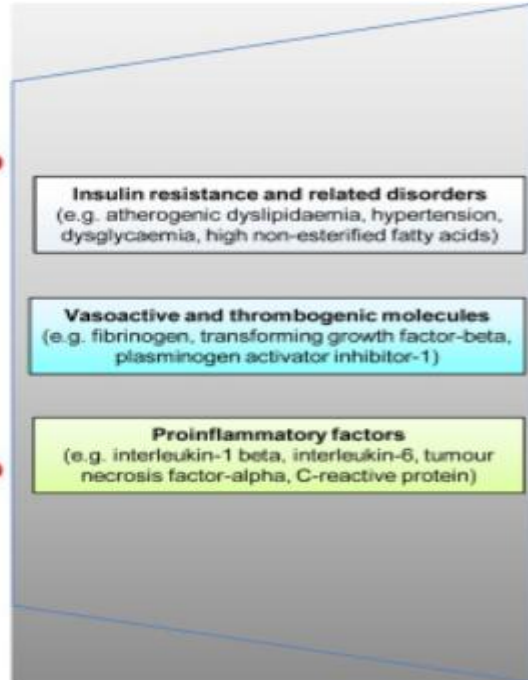
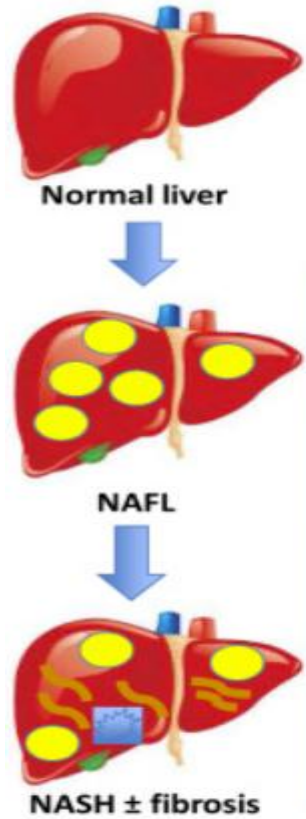
# MASLD y Enfermedad Cardiovascular

- Patients with NAFLD have decreased 10 year survival compared to the general population
- CVD-related mortality accounts for 25% of deaths in individuals with NAFLD



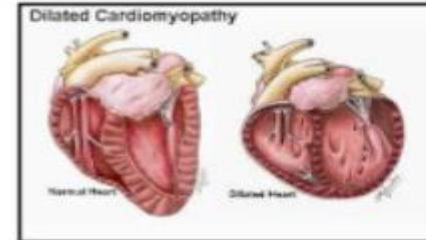
Chalasani et al

# MASLD se asocia con un mayor riesgo de eventos de ECV y otras complicaciones cardíacas (hipertrofia ventricular izquierda, calcificación valvular, ciertas arritmias) independientemente de los factores de riesgo tradicionales de ECV



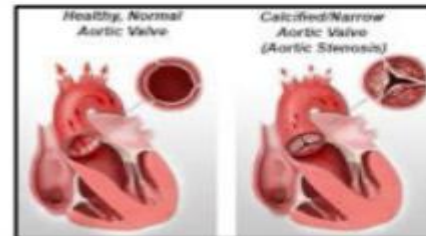
## Coronary arteries

- Coronary atherosclerosis
- Ischaemic heart disease



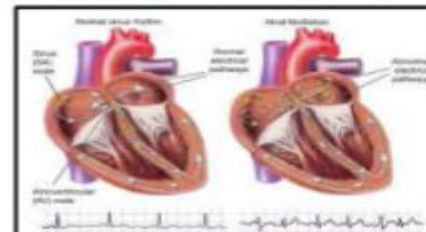
## Myocardium

- Left ventricular diastolic dysfunction
- Left ventricular hypertrophy
- Left atrial enlargement
- Heart failure



## Heart valves

- Aortic valve sclerosis/stenosis
- Mitral annular calcification



## Conduction system

- Atrial fibrillation
- QTc interval prolongation
- Other tachyarrhythmias
- Certain cardiac conduction defects

La evaluación cuidadosa del riesgo de ECV es obligatoria en pacientes con MASLD para la prevención primaria de ECV, junto con el tratamiento farmacológico para los factores de riesgo de ECV coexistentes

# **Cómo realizamos la evaluación clínica de la Esteatosis Hepática metabólica?**

- **Mayoría de pacientes son asintomáticos ( a veces fatiga, sensación de dolor en el hipocondrio derecho, prurito)**
- **Hallazgo incidental de esteatosis hepática en una Ecografía abdominal y/o aumento de transaminasas sin una causa explicable**
- **En todo paciente con Obesidad, Diabetes, Hiperlipidemia, Síndrome metabólico, Historia familiar de enfermedad hepática metabólica, se debe descartar la Enfermedad por esteatosis hepática metabólica debido al alto riesgo cardiovascular y aparición de neoplasia hepática y extrahepáticas**

# Cómo realizamos la evaluación clínica de la Esteatosis hepática metabólica?

## Marcadores serológicos (Biomarcadores)

- Score FIB-4
- Score NAFLD

## Imágenes

- Ecografía abdominal
- Elastografía hepática (Técnica ARFI o Fibroscan)
- Resonancia con Elastografía

# Biomarcadores sanguíneos/Scores: Identificando Fibrosis avanzada

## Score FIB-4 Riesgo fibrosis avanzada (F3-F4)

Score	Efecto	VPN o VPP %
< 1.30	D/C Fibrosis	VPN= 95
≥2.67	Predice Fibrosis	VPP= 75

### Riesgo Bajo:

- FIB4 <1.3
- NFS <1.455

## Parámetros

Edad

TGO

TGP

Plaquetas

IMC

Albúmina

Glicemia

### Riesgo indeterminado

FIB-4: >1.3 - 2.67

NFS: >1.45 - 0.676

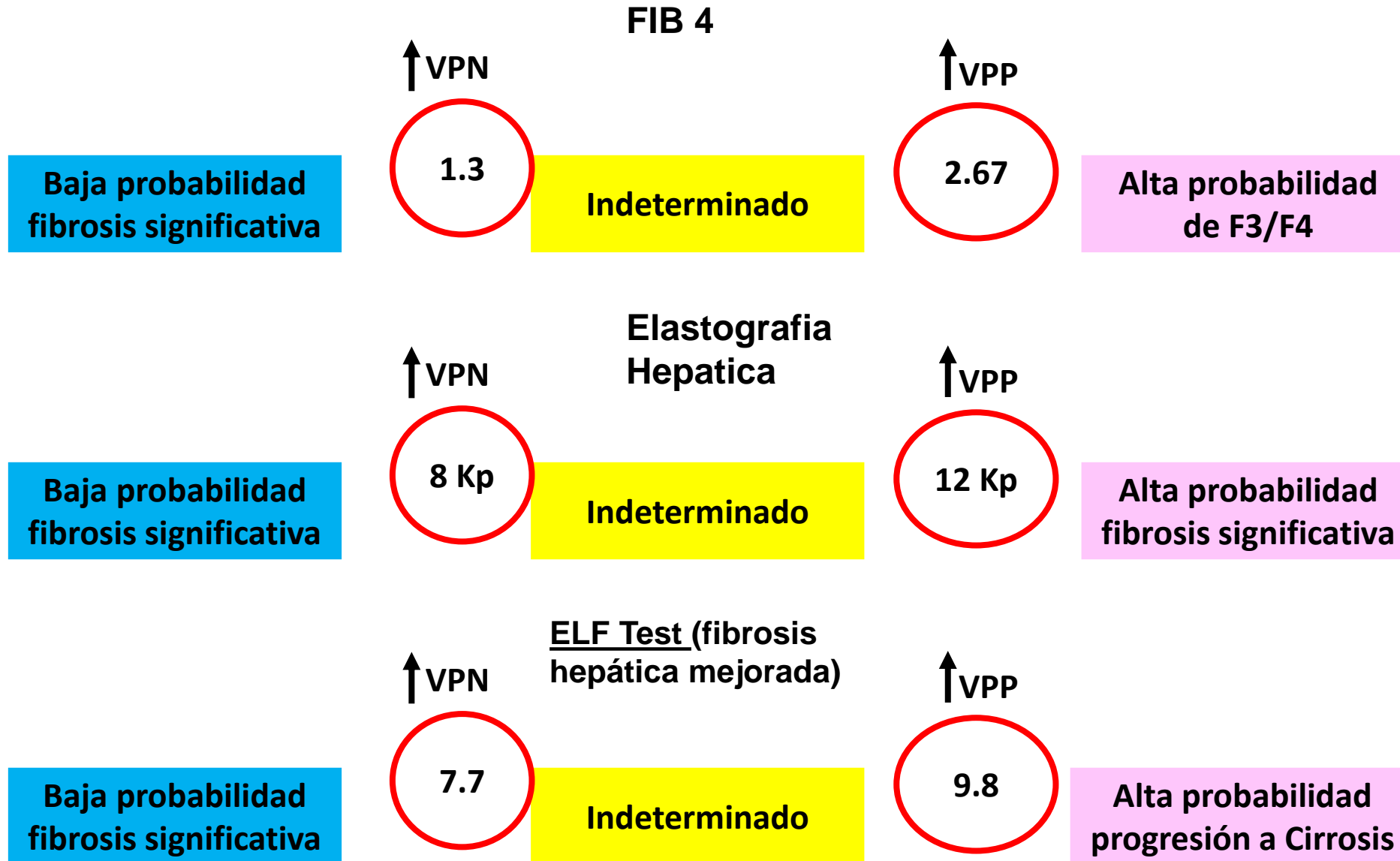
## Score Fibrosis NAFLD (NFS) Riesgo fibrosis avanzada (F3-F4)

Score	Efecto	VPN o VPP %
< 1.455	D/C Fibrosis	VPN= 88-93
≥ 0.676	Predice Fibrosis	VPP= 82-90

### Riesgo Alto:

- FIB4 ≥2.67
- NFS ≥ 0.676

# NITs para estratificación de riesgo



- Peptido procollageno tipo III (PIIINP)
- Acido Hialuronico (HA)
- Inhibidor tisular de la metaloproteinasa 1 (TIMPI)

# Estrategias no invasivas para manejo de MASLD/MASH

## EASL-EASD-EASO MASLD Guideline 2024

T2DM, obesity plus  $\geq 1$  metabolic risk factors, or persistently elevated aminotransferases

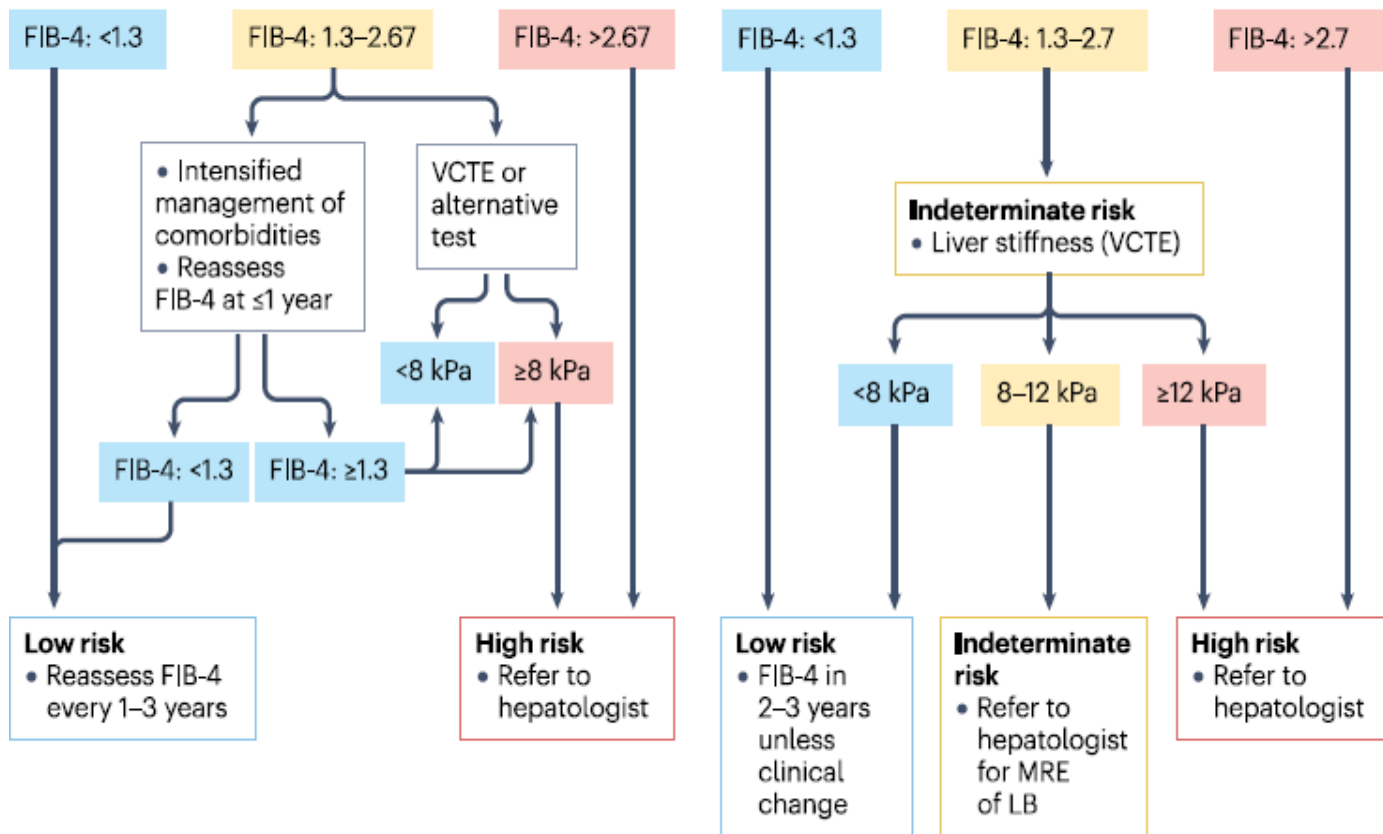
## AGA MASLD Guideline 2021

T2DM,  $\geq 2$  metabolic risk factors, steatosis on imaging or elevated aminotransferases

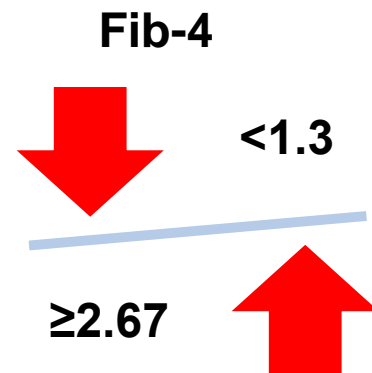
## AASLD MASLD Guideline 2023

T2DM, obesity with metabolic complications, family history of cirrhosis

### Primary risk assessment

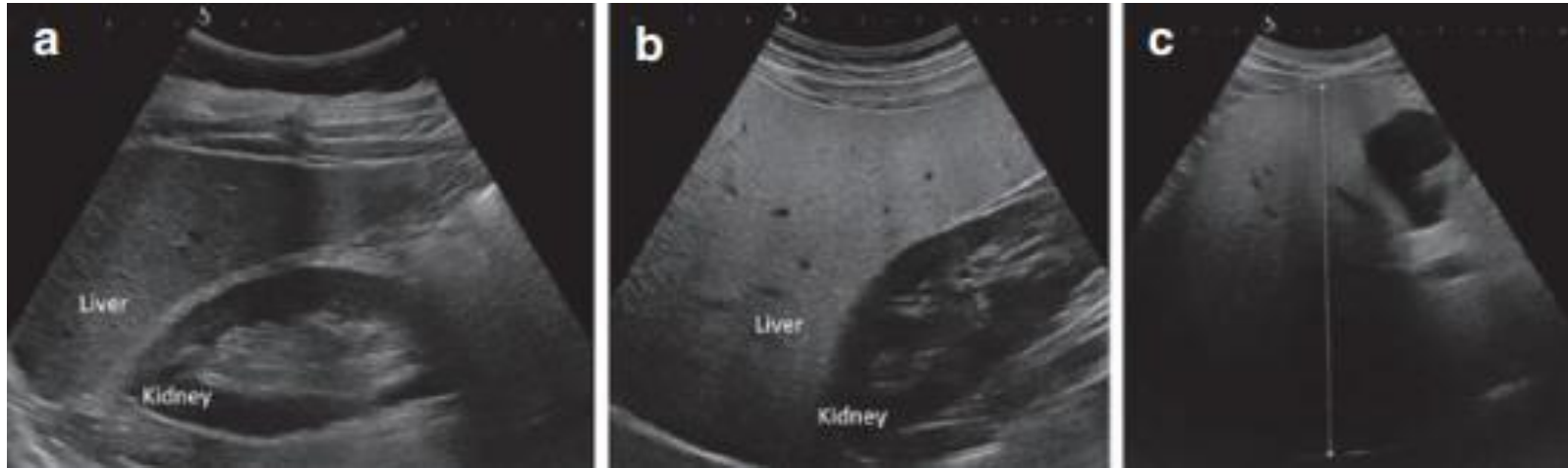


Low risk Indeterminate risk High risk



Pac > 65 a. Fib 4 > 2.0  
Pac < 35 a. Fib 4 > 1.0

# Ecografía Abdominal



- Es la técnica más antigua, herramienta de primera línea para detectar esteatosis
- Sólo detecta a partir de  $\geq 12.5 - 20\%$  de esteatosis
- Tiene variabilidad inter-observador
- Se dificulta con la obesidad y gas intestinal



# Elastografía Hepática (Fibroscan/ARFI): Evalúa Fibrosis y Esteatosis



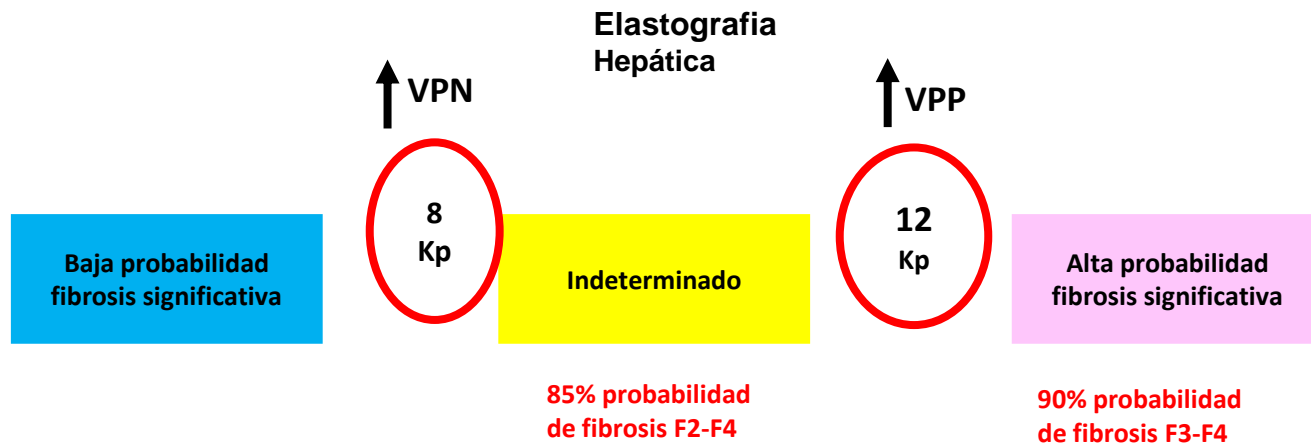
Grado de Fibrosis	Valor del Fibroscan
F0 – F1	< 7.6 Kpa
F2	7.7 – 9.4 Kpa
F3	9.5 -14 Kpa
F4	> 14 Kpa

Punto de corte para descartar fibrosis avanzada es 8 Kpa (VPN >90%)

Grado de Esteatosis	Valor del CAP
S0	< 248 dB/m
S1	249-268 dB/m
S2	269 – 280 dB/m
S3	> 280 dB/m

Punto de corte asociado con esteatosis significativa (>33%) fue casi siempre > 250 dB/m

Evaluación de la fibrosis en el hígado según técnicas de elastografía y biopsia hepática (escala Metavir): F0, ausencia de fibrosis; F1, fibrosis portal sin septos; F2, fibrosis significativa, portal con algunos septos; F3, fibrosis severa con numerosos septos; F4, cirrosis.



# Esteatosis hepática metabólica (MASLD): Estratificación del riesgo y manejo

## Paso 1: Identificación del paciente en riesgo con avanzada fibrosis

- Diabético tipo 2 c/s SM
- Paciente con factores de riesgo metabólico (obesidad, HTA, Dislipidemia)
- Esteatosis (ECO) y/o confirmación de elevación Transaminasas
- Familiares de Primer grado con antec. Cirrosis o HCC

## Paso 2: Test no invasivos para fibrosis

- Score FIB-4
- Score NFS

## Paso 3: Elastografía Transitoria (Fibroscan)

### Riesgo Bajo:

- FIB4 <1.3
- NFS <1.455
- ET: < 8 Kpa

Reevaluación  
periódica cada 2-  
3 años

### Riesgo Alto:

- FIB4  $\geq 2.67$
- NFS  $\geq 0.676$
- ET: >12 Kpa

### Riesgo Intermedio:

- FIB4 >1.3 – 2.67
- NFS >1.455 – 0.676
- ET: 8 – 12 Kpa

Esteatohepatitis  
(Fibrosis avanzada)

(+)

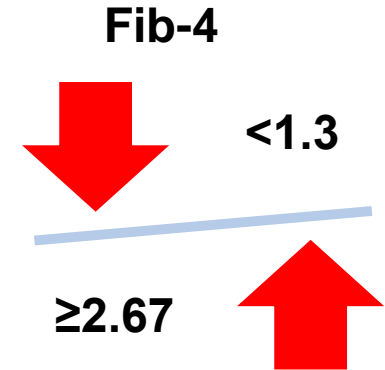
Paso 4: Referencia a  
Gastro / hepatólogo

(-)

No  
esteatohepatitis

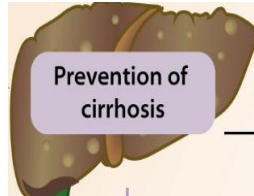
Biopsia hepática

Reevaluación  
cada 2-3 años

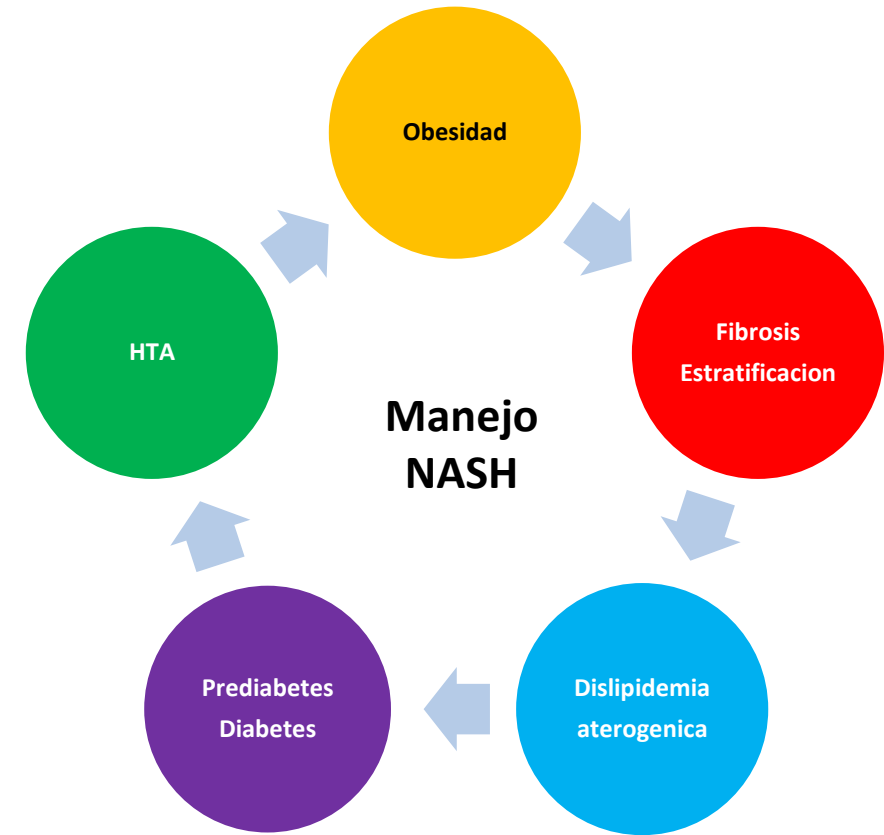
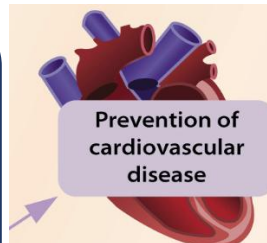


# Manejo MAFLD/NASH(esteatohepatitis)

Prevencion de Cirrosis y principales resultados hepaticos adversos importantes (MALOs)



Prevencion de Enfermedad Cardiovascular y principales eventos adversos cardiovasculares (MACEs)

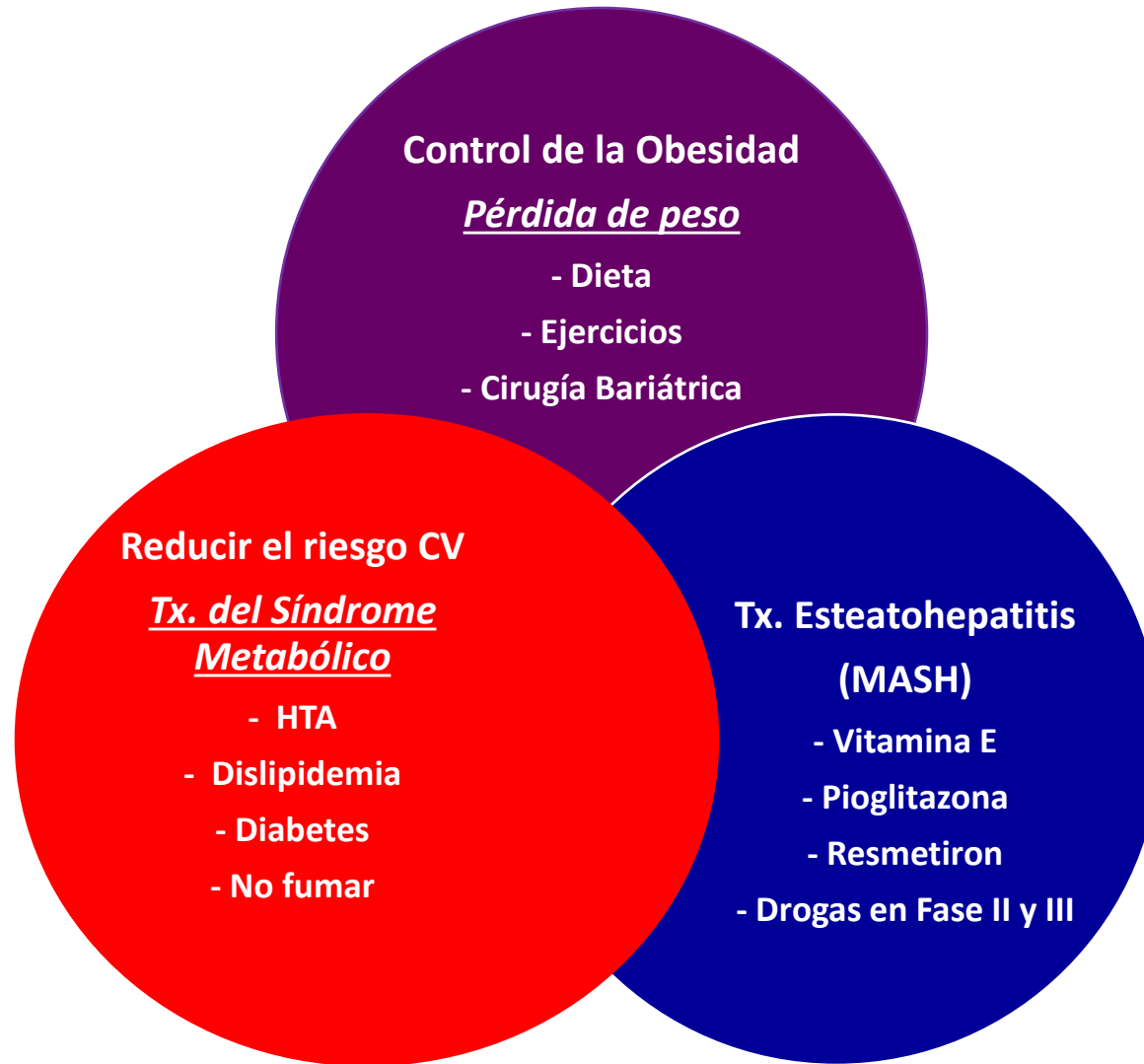


**MALOs:** Ascitis manifiesta, encefalopatía hepática, sangrado por varices, trasplante de hígado, Muerte relacionada con el hígado  
**MACEs:** Combinación de mortalidad total, Infarto de miocardio, revascularización miocárdica, ACV y hospitalización por IC

Noureddin M, Journal of Hepatology, January 2023. vol. 78 j 5–7

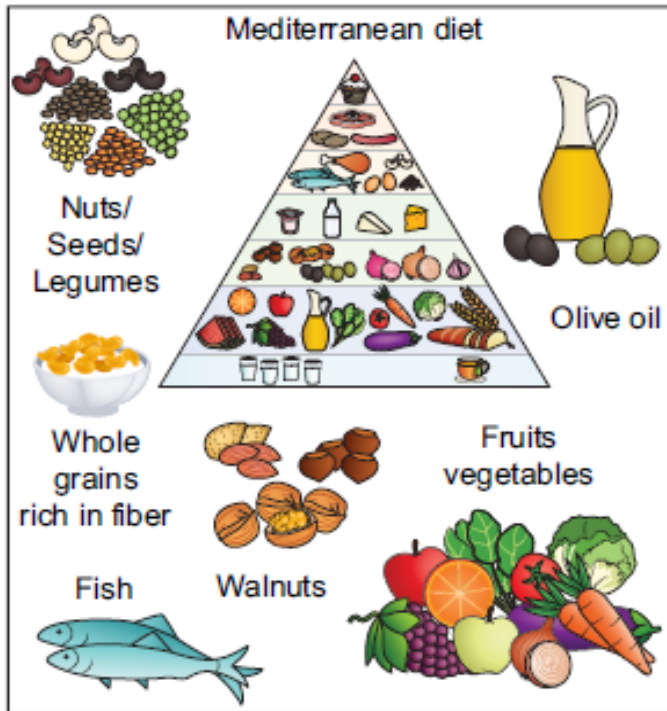
Rinella et al, Hepatology 2023 Mar 17;77(5) 1797-1835

# Tratamiento del MASLD : Enfoques actuales



# MASLD: Modificaciones del estilo de vida (Alimentación, Evitar el sedentarismo, Ejercicios, Reducción de peso)

## Alimentos recomendados

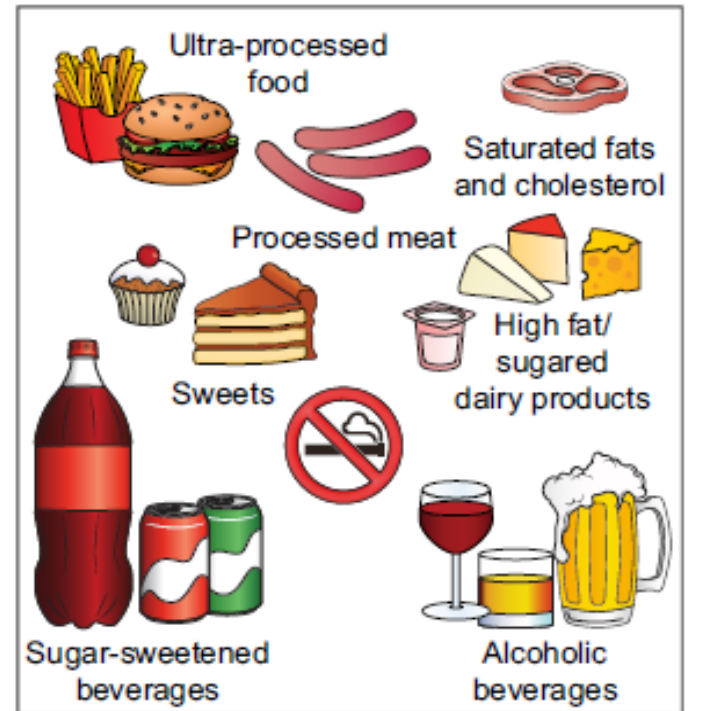


## Actividades recomendadas



- Mental well being management
- Aerobic exercise  $\geq 3$  days/week ( $\geq 150$  min/week moderate intensity)
- Resistance exercise  $\geq 2$  days/week
- Reduce sedentary behaviour

## Alimentos no recomendados/consumo mínimo



> 10,000 pasos día/baja peso

**Dieta hipocalórica en Obesos y en Delgados baja en grasas: Mejora resistencia insulínica y esteatosis hepática**

**Dieta escasa en acidos grasos polinsaturados (dieta mediterránea). Evitar frituras a altas temperaturas**

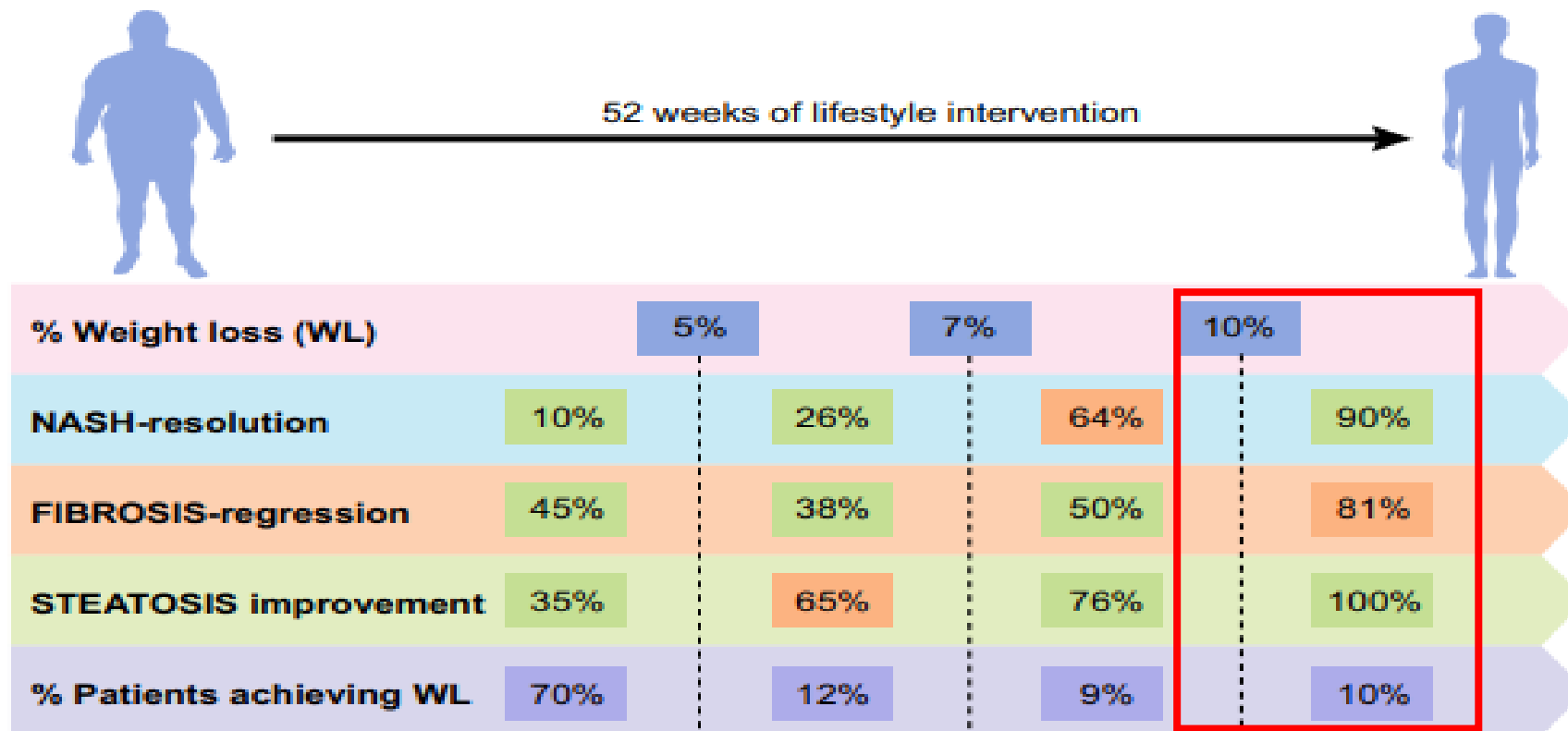
**Tomar  $\geq 2$  tazas de café : mejora esteatosis**

**Dormir 6-8 horas**

**Manejo de stress**



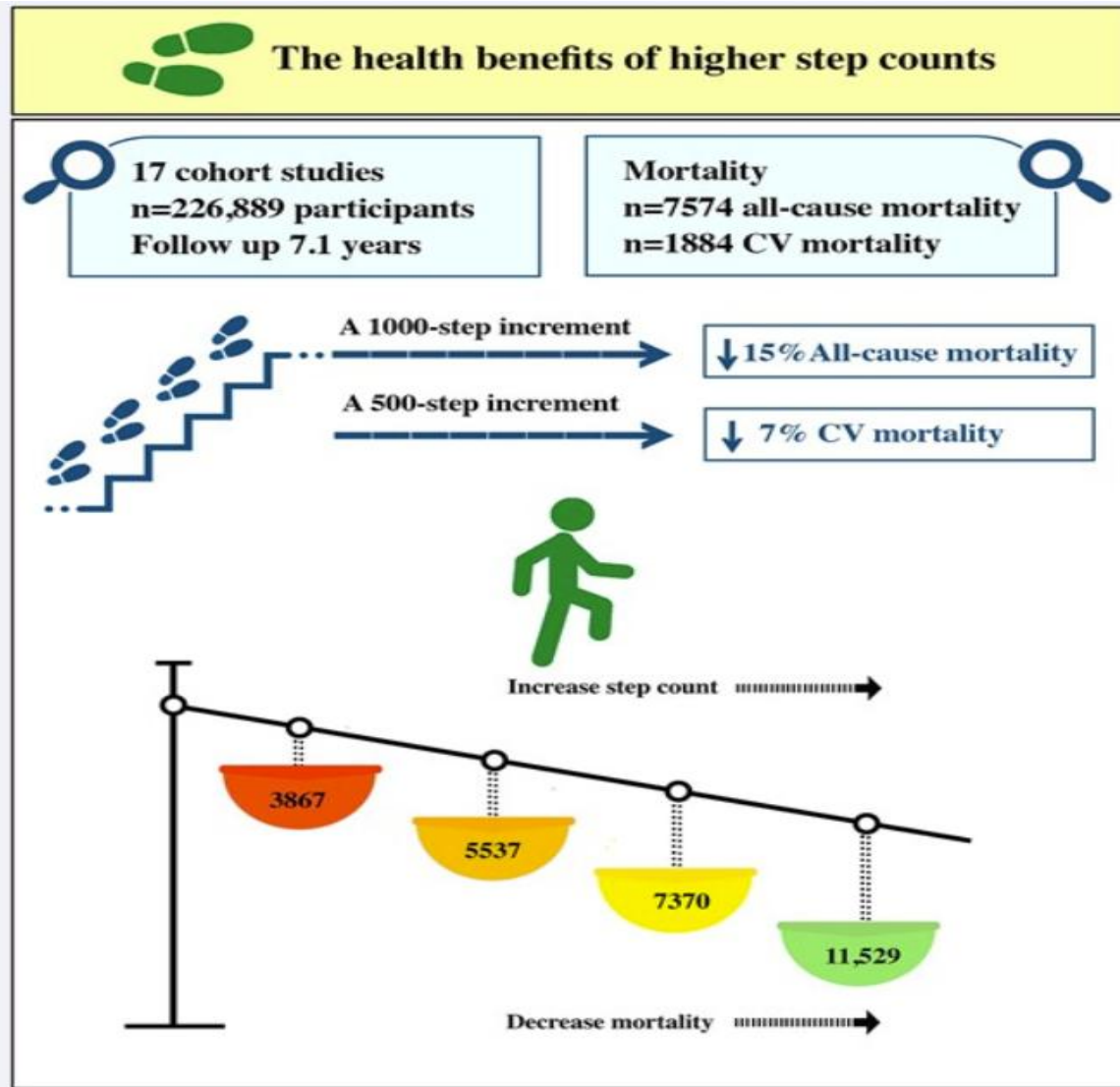
# Pérdida de peso mejora la esteatohepatitis no alcohólica (MASH)



Vilar-Gomez et al : estudio prospectivo con N:293 pacientes con Bx. de ingreso y al final en 52 semanas de un programa de reducción de peso: dieta hipocalórica más ejercicios

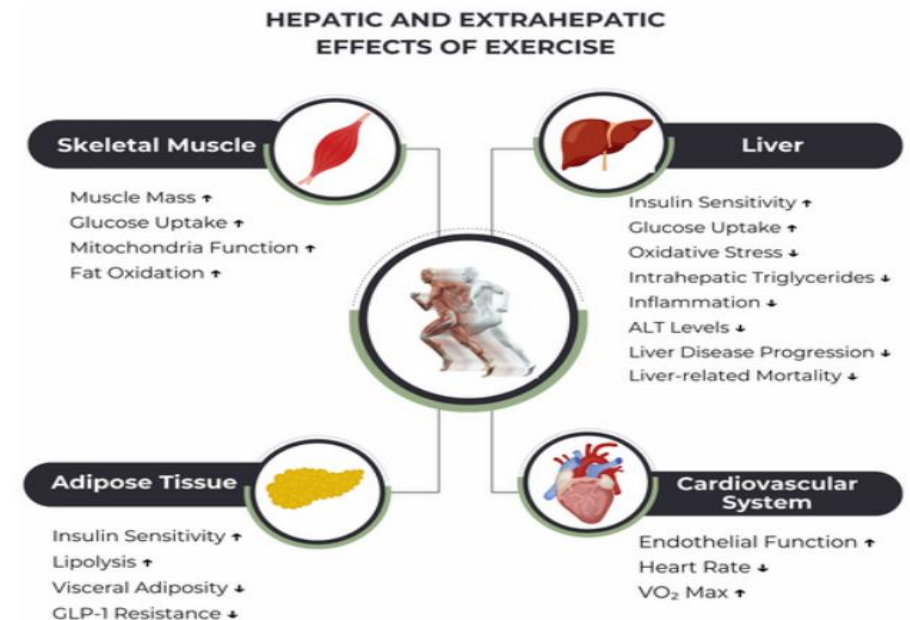
# La asociación entre el recuento diario de pasos y la mortalidad por todas las causas y cardiovascular: un metanálisis

Banach M et al European Journal of Preventive Cardiology, Volume 30, Issue 18, December 2023, Pages 1975–1985

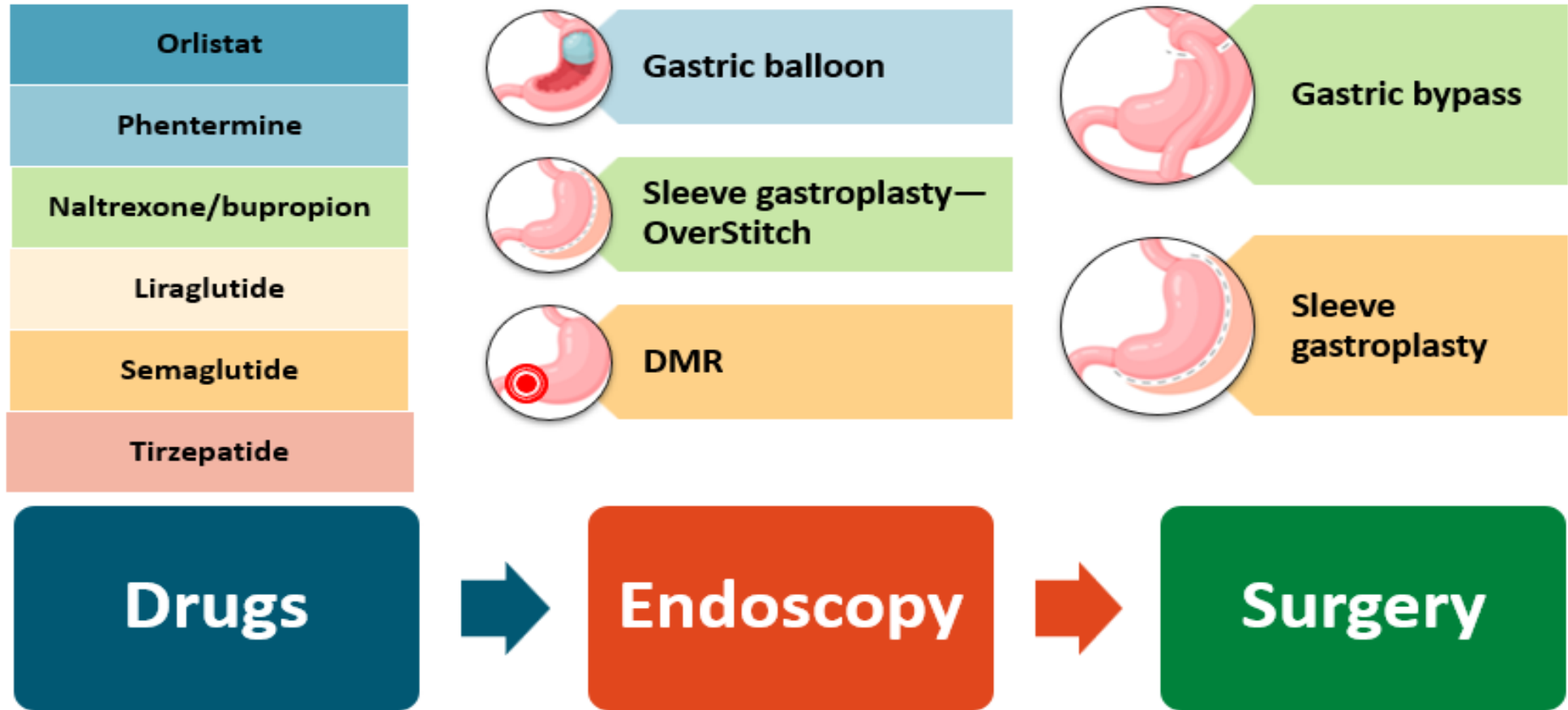


Este metanálisis demuestra una asociación inversa significativa entre el recuento diario de pasos y la mortalidad por todas las causas y la mortalidad CV: cuanto más, mejor por encima del punto de corte de 3867 pasos/día para la mortalidad por todas las causas y solo 2337 pasos para la mortalidad CV.

**Mas es mejor...**



# MASLD: Opciones terapeuticas para disminucion de peso





# Perdida de Peso: Diferentes opciones en la actualidad



**Lifestyle  
intervention**

**Lifestyle  
changes +  
anti-obesity  
medications  
(Liraglutide)**

**Semaglutide**

**Endo-  
bariatric**

**Tirzepatide**

**Bariatric  
surgery**

**2-5%**

**5-10%**

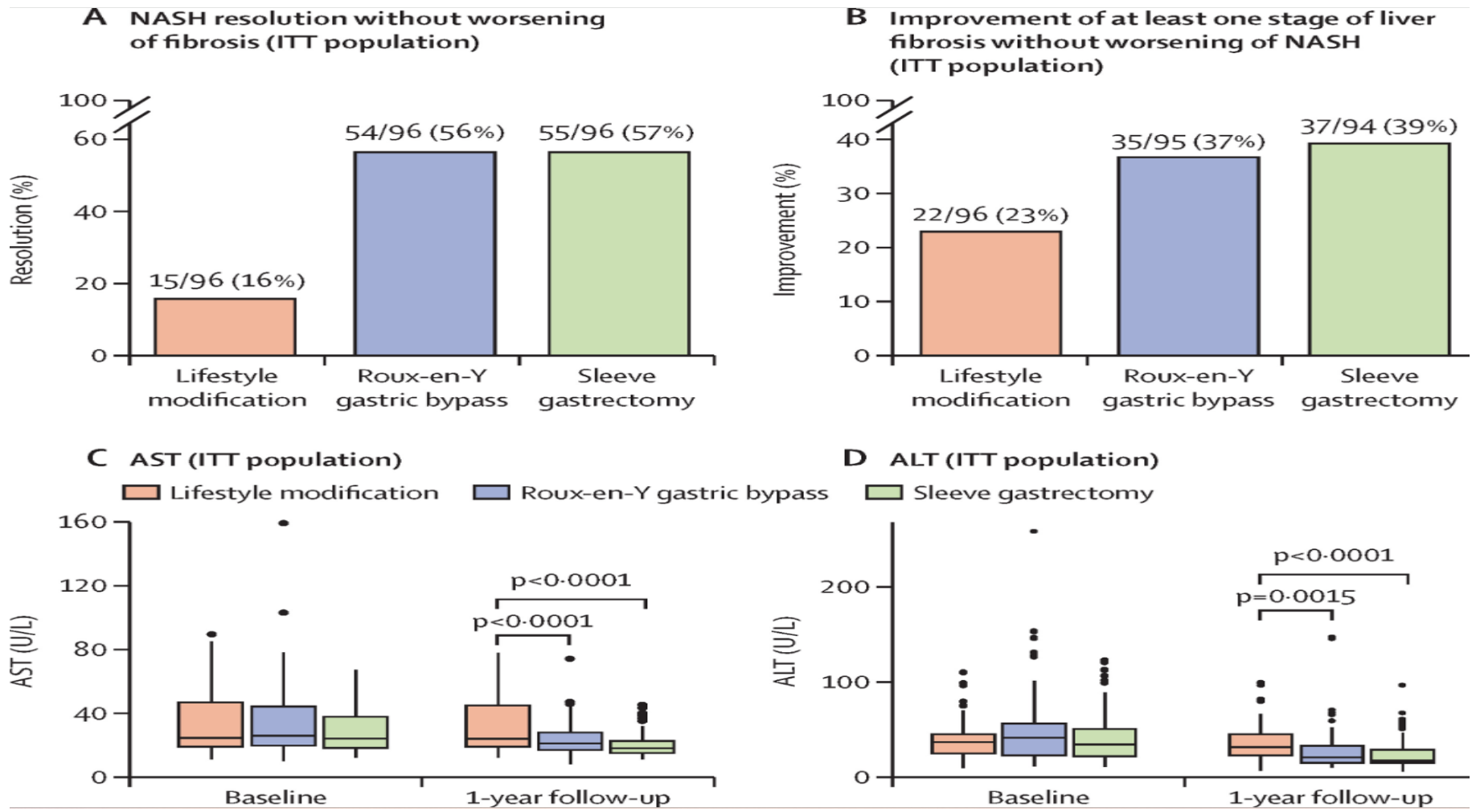
**15%**

**15-20%**

**20%**

**20-30%**

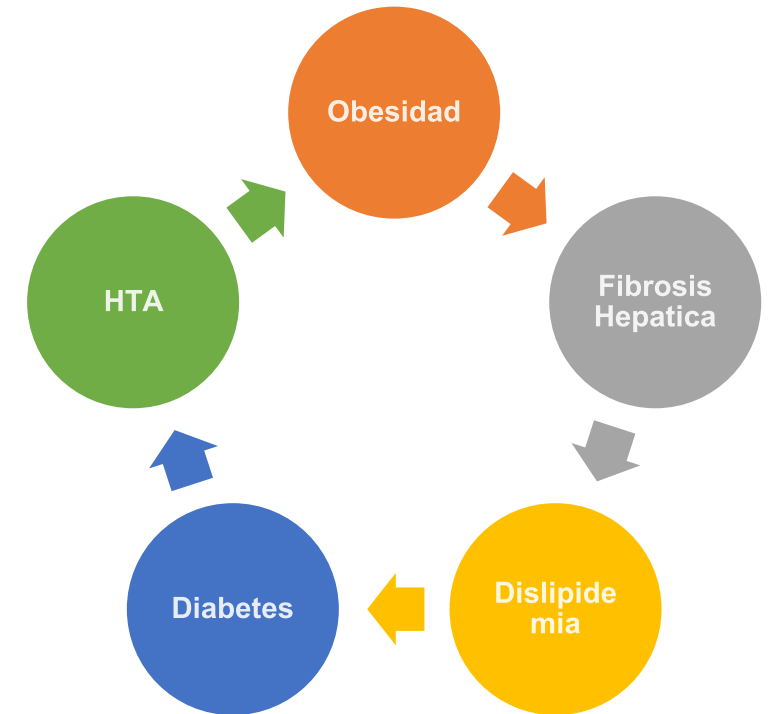
# Cirugía bariátrica-metabólica versus intervención en el estilo de vida más la mejor atención médica en la esteatohepatitis no alcohólica (BRAVES): un ensayo multicéntrico, abierto y aleatorizado ( 03 Hospitales Roma)



Participantes de 25 a 70 años con obesidad (IMC 30-55 kg/m<sup>2</sup>), con o sin diabetes tipo 2, con MASLD confirmada histológicamente, mejora la esteatosis y la fibrosis y enzimas hepáticas

## Reducir el Riesgo Cardiovascular: Tratamiento del Síndrome Metabólico

- **Manejo de la Dislipidemia:** Estatinas han mostrado seguridad en pacientes con esteatohepatitis y fibrosis hepática. Debe ser evitado su uso en cirrosis descompensada. Estudios demuestran que mejora la hipertensión portal
- **Control de la Hipertensión:** IECA/BRA monoterapia o combinada
- **Control estricto de la Diabetes tipo 2:** Preferir medicamentos con eficacia en Esteatohepatitis como la Pioglitazona, Agonistas del receptor de GLP-1 y/o Inhibidores de la SGLT2 . Estos dos últimos con buena evidencia MACE
- **Manejo de la Insulinorresistencia:** Metformina, Pioglitazona
- **Evitar Fumar**



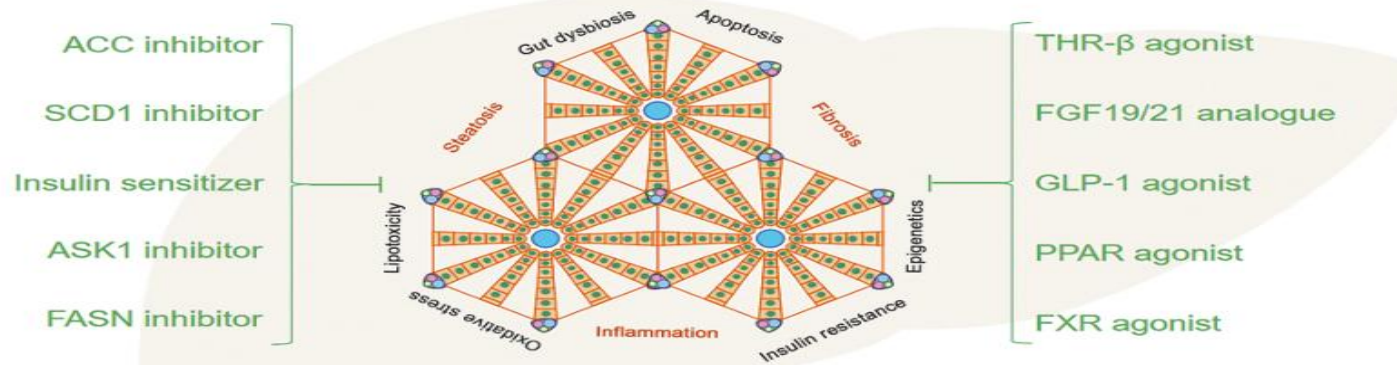
# Tratamiento Farmacológico en MASLD y Esteatohepatitis (MASH)

En la actualidad, la FDA solo ha aprobado el Resmetiron

No FDA aprobación , pero  
AASLD si

- Pioglitazona
- Vitamina E

## Lobulillo hepatico



Mejoría de la fibrosis sin  
empeoramiento de la  
esteatohepatitis (NASH)

Resolucion de la esteatohepatitis  
(NASH) sin empeoramiento de la  
fibrosis

No evidencia actual

- Ac. ursodeoxicólico
- Betaína
- Lecitina
- N acetilcisteina
- Silimarina
- Ac. Omega 3
- Pentoxifilina
- Metformina
- Probioticos
- Estatinas/IECA/BRAs

# Pioglitazona y Vitamina E en NASH

Medicamento	Mecanismo de acción	Estudio Clinico	Objetivo primario	Recomndaciones AASLD
Pioglitazona	PPAR gamma Resistencia insulina	Varios PIVENS	Mejoria de la esteatosis sin empeoramiento fibrosis	Puede en NASH probada con biopsia
Vitamina E	Antioxidante	PIVENS TONIC	Mejoria de la esteatosis sin empeoramiento fibrosis	En pacientes diabético tipo 2 puede en NASH probada con biopsia

	AASLD 2018 <sup>1</sup>	EASL-EASD-EASO 2016 <sup>2</sup>	APASL 2020 <sup>3</sup>
<b>Vitamina E</b>	<b>Recomendada</b> en no diabeticos con Biopsia positiva para NASH (800 IU/day)	<b>Recomendada</b> (800 IU/day)	<b>Insuficiente evidencia, no lo recomiendan</b>
<b>Pioglitazona</b>	<b>Recomendada</b> en pacientes con Biopsia positiva para NASH	<b>Recomendada</b> en pacientes con DBMT2 y Biopsia positiva para NASH	

## Seguridad y Tolerabilidad:

**Pioglitazona:** incrementa riesgo de edema y de peso (4.7K). Incremento riesgo Ca. Vejiga??

**Vitamina E:** Incrementa mortalidad riesgo mortalidad y stroke hemorrágico a dosis > 400 UI/dia, incremento Ca. Prostata ??

**Uso debe ser personalizado y evaluar riesgo/beneficio**

# Medicación antidiabética y MASH

PIOGLITAZONE	LIRAGLUTIDE	SEMAGLUTIDE	TIRZEPATIDE
Thiazolidinedione	GLP-1 RA	GLP-1 RA	GLP-1/GIP RA
Type 2 DM, prediabetes MASLD	Type 2 DM Weight management	Type 2 DM Weight management	Type 2 DM Weight management
Improvement in steatosis Weight gain	Phase 2 (MASH) Resolution of MASH	Phase 2 (MASH F2/F3) Resolution of MASH without worsening of fibrosis	Phase 2 (MASH F2/F3) Resolution of MASH without worsening of fibrosis
Sanyal AJ N Engl J Med. 2010 May 6;362(18):1675-85.	Armstrong MJ et al. Lancet. 2016 Feb 13;387(10019):679-690.	Newsome PN et al N Engl J Med. 2021 Mar 25;384(12):1113-1124.	Loomba R et al. N Engl J Med. 2024 Jun 8

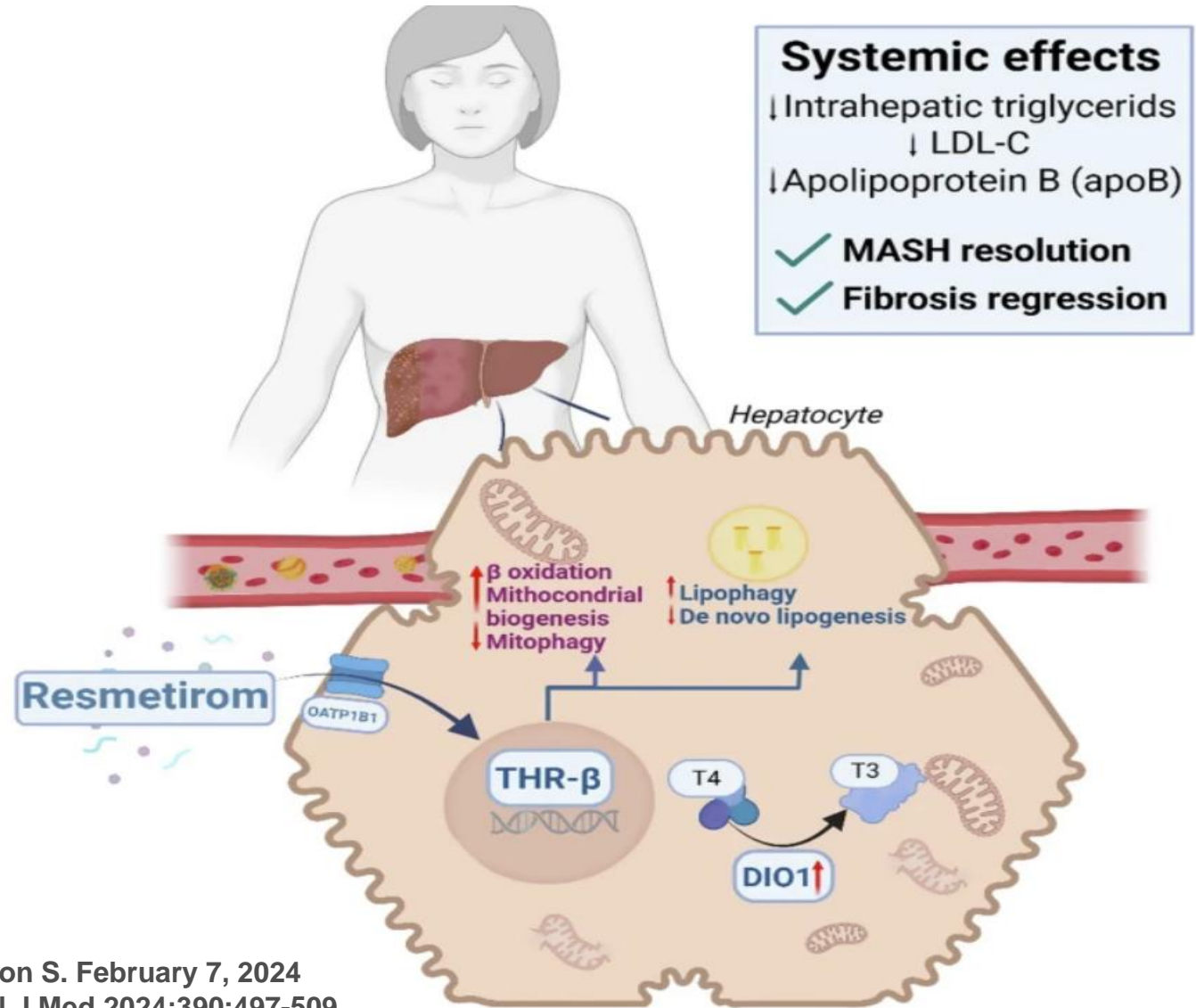
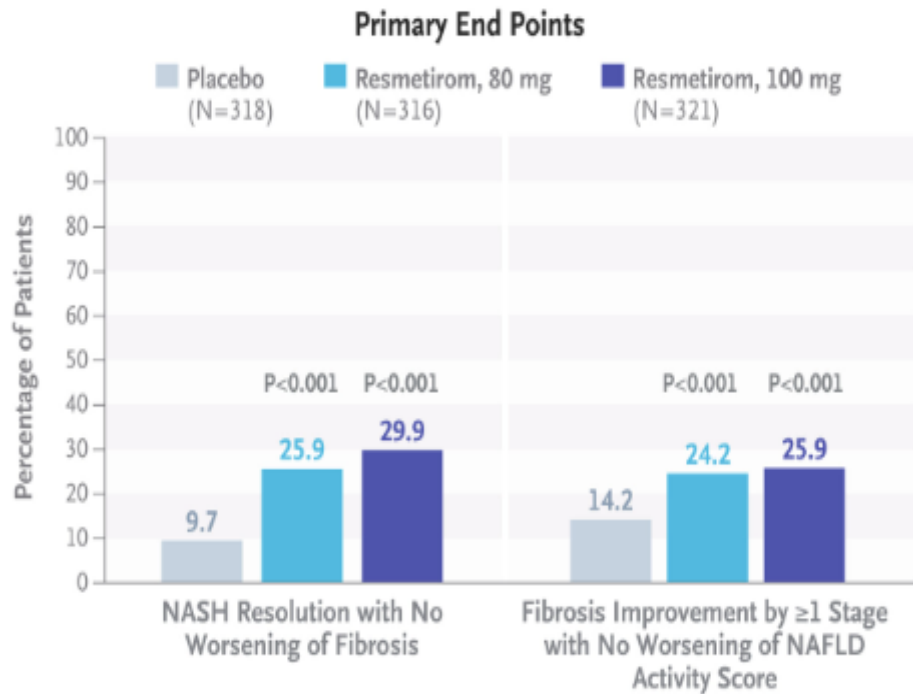
Pioglitazona o ar GLP-1 se recomienda para pacientes con Diabetes tipo 2 + MASH y comprobado por biopsia

**SLGT2: reduce esteatosis (no MASH), beneficio cardiometabolico**

**DPP4 i y Metformina: No efecto esteatosis ni esteatohepatitis**

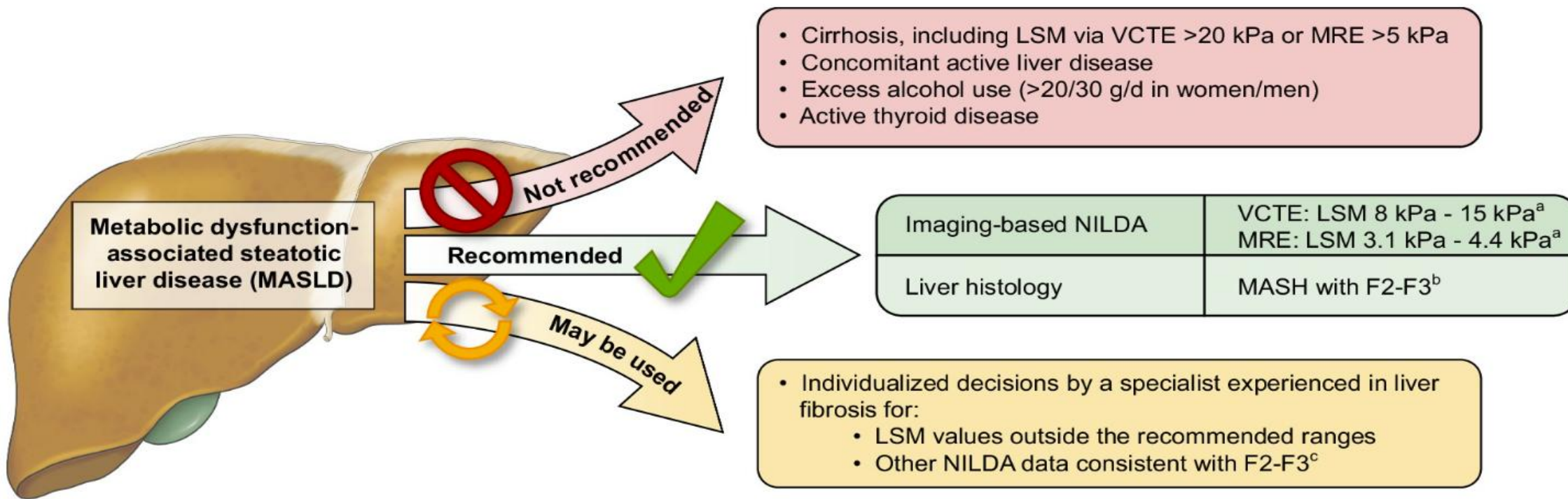
# Resmetiron: unica droga aprobada para MASH (Esteatohepatitis metabolica)

Resmetirom (MGL-3196), agonista de THR- $\beta$  dirigido al hígado (mimético de la H. Tiroidea), activa el receptor THR- $\beta$  en el núcleo, impulsando la transcripción de genes involucrados en el metabolismo de los lípidos.



Harrison S. February 7, 2024  
N Engl J Med 2024;390:497-509

# Terapia con resmetirom para la enfermedad hepática esteatótica asociada a disfunción metabólica: actualizaciones de octubre de 2024 de la Guía de práctica de la AASLD



<sup>a</sup> Modified from the AASLD NILDA guidelines.<sup>5</sup>

<sup>b</sup> Liver biopsy is not routinely recommended for staging of MASH.

<sup>c</sup> Imaging-based NILDA is preferred, eg, shear wave elastography (applying local standards for F2-F3) versus enhanced liver fibrosis score (9.2-10.4). The latter range is based on the interquartile range from the MAESTRO trial data; no recommendations are available from the AASLD NILDA guidelines.<sup>6</sup>

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



# Comparison of pharmacological therapies in metabolic dysfunction-associated steatohepatitis for fibrosis regression and MASH resolution: Systematic review and network meta-analysis

Souza, Matheus; Al-Sharif, Lubna; Antunes, Vanio L J.; Huang, Daniel Q.; Loomba, Rohit  
Hepatology February 04, 2025

## COMPARISON OF PHARMACOLOGICAL THERAPIES IN MASH FOR FIBROSIS REGRESSION AND MASH RESOLUTION



### Study design

Systematic review and network meta-analysis



### Data sources



29 randomized controlled trials



9324 patients with MASH



### Key findings

Fibrosis improvement  $\geq 1$  stage without worsening MASH

- 8 interventions significantly better than placebo:



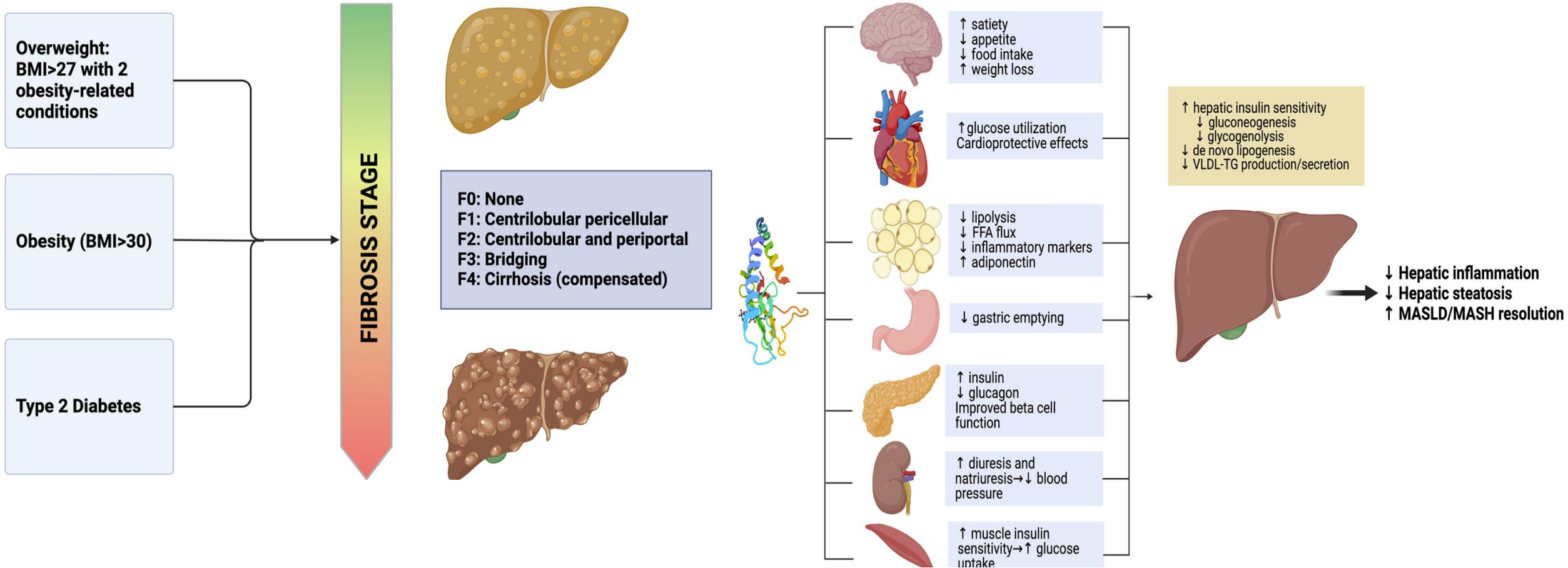
MASH resolution without worsening fibrosis

- 11 interventions significantly better than placebo:

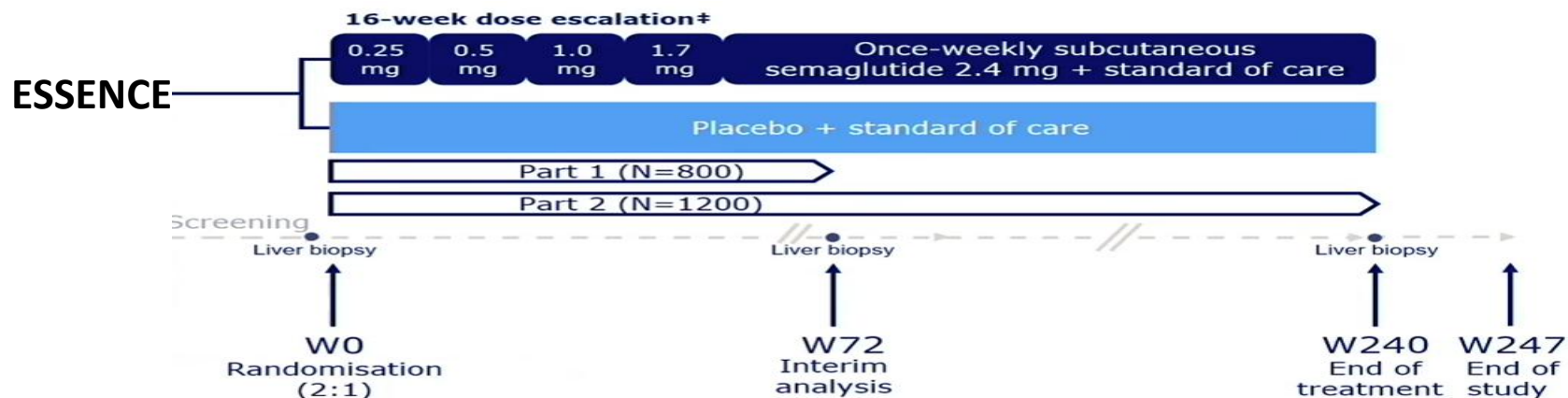


Risk ratio relative to Placebo

# AR GLP-1 indicaciones incluyen diabetes tipo 2, sobrepeso u obesidad y MASLD con cualquier estadio de fibrosis, excluyendo cirrosis descompensada.

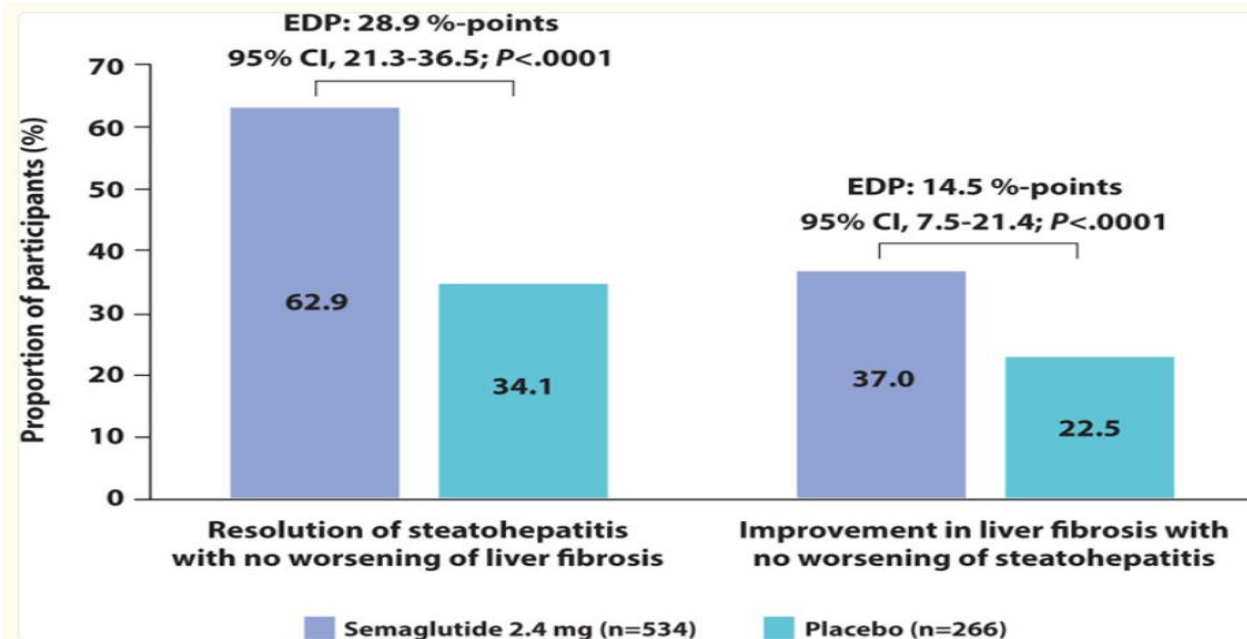


# Ensayo ESSENCE de fase 3: semaglutida en la esteatohepatitis asociada a disfunción metabólica

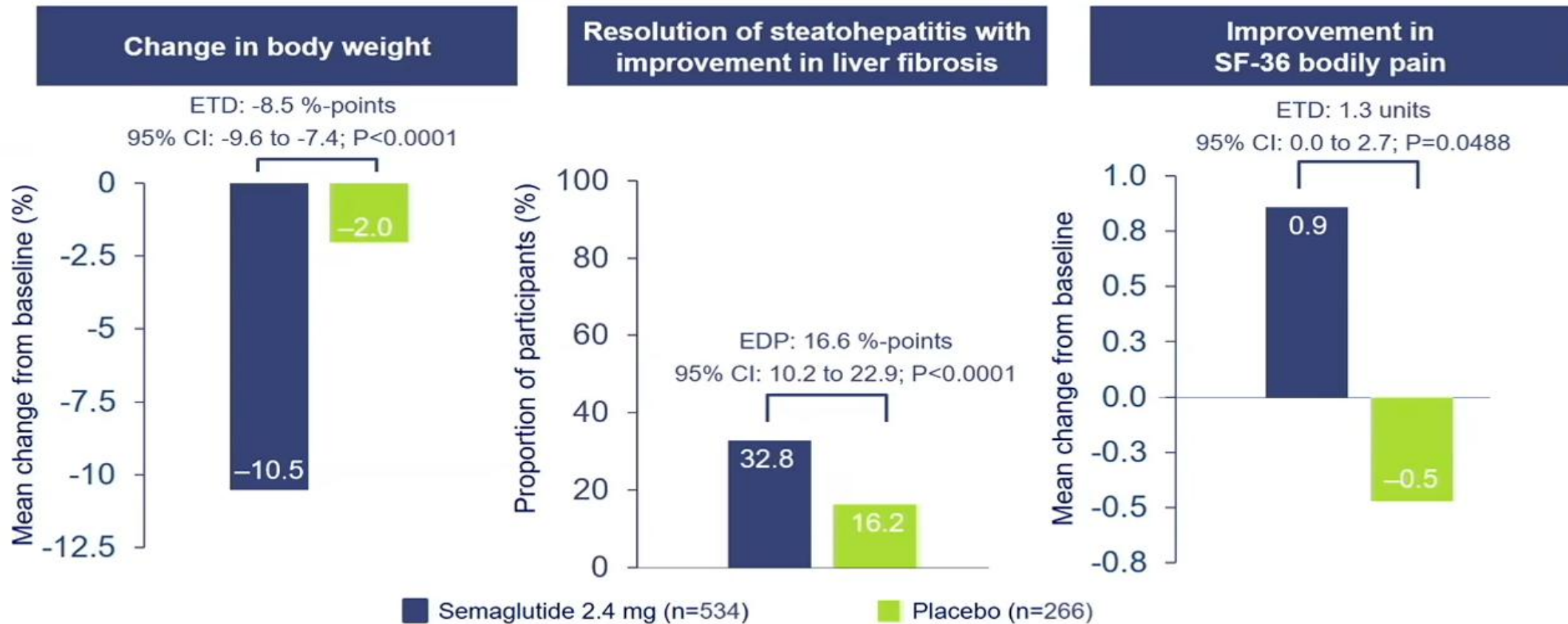


## Baseline characteristics

Characteristic Data are mean ±SD or n (%)	Semaglutide 2.4 mg (n=534)	Placebo (n=266)
Age, years	56.3 ±11.4	55.4 ±12.0
Female	313 (58.6)	144 (54.1)
Type 2 diabetes	296 (55.4)	151 (56.8)
BMI, kg/m <sup>2</sup>	34.3 ±7.2	35.0 ±7.1
ALT, U/L	67.8 ±42.3	67.9 ±44.7
F3 (%)	365 (68.4)	185 ± (69.5)
Liver stiffness by VCTE, kPa	12.8 ±6.6	12.9 ±7.6



## Ensayo ESSENCE de fase 3: semaglutida en la esteatohepatitis asociada a disfunción metabólica. Puntos finales secundarios



CI, confidence interval; EDP, estimated difference in responder proportions; ETD, estimated treatment difference; ITT, intention-to-treat; SF-36, Short Form-36.

**SEMAGLUTIDE en pacientes MASH no cirróticos (2.4 mg semanal) puede mostrar resolución de MASH y/o mejoría de fibrosis en algunos pacientes. También mejoraron parámetros cardiometabólicos.**

# Tirzepatide para MASH con fibrosis

## PARTICIPANTS

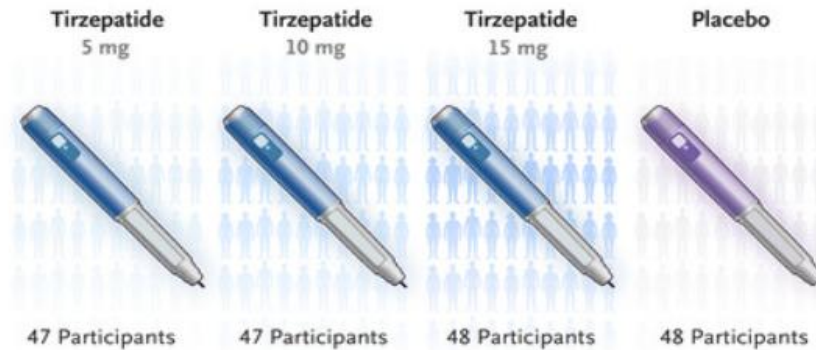


**WHO** 190 participants  
18 to 80 years of age  
Women: 57%; Men: 43%

**CLINICAL STATUS** Biopsy-confirmed MASH  
Stage 2 or 3 fibrosis  
BMI, 27 to 50  
With or without type 2 diabetes mellitus

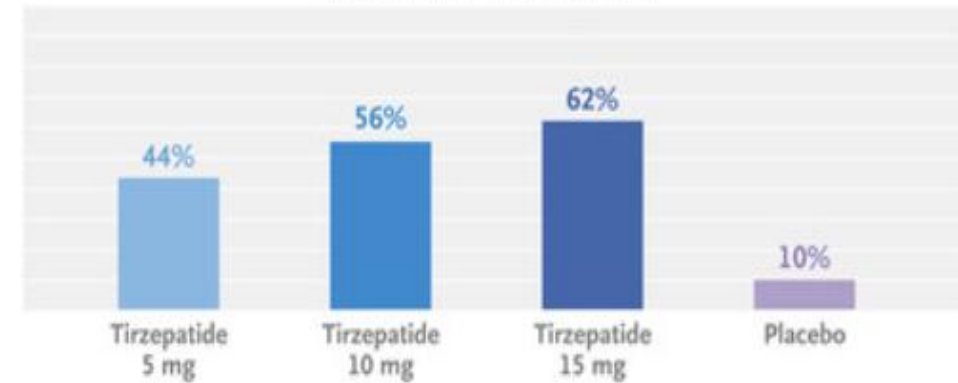
## TRIAL DESIGN

- PHASE 2
- MULTICENTER
- DOUBLE-BLIND
- RANDOMIZED
- PLACEBO-CONTROLLED
- LOCATION: 10 COUNTRIES



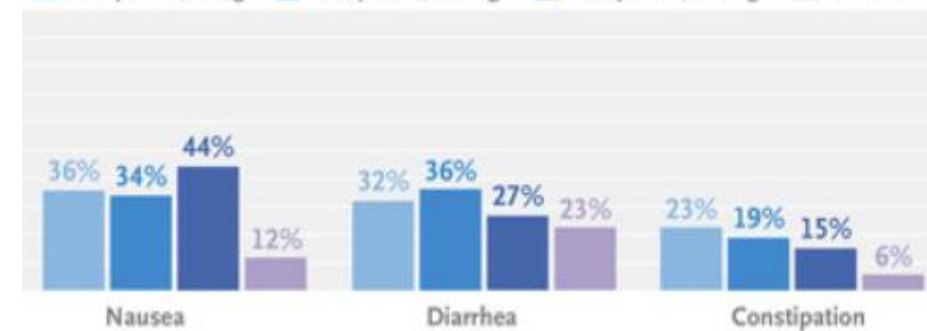
## Resolution of MASH and No Worsening of Fibrosis

P<0.001 for all three comparisons

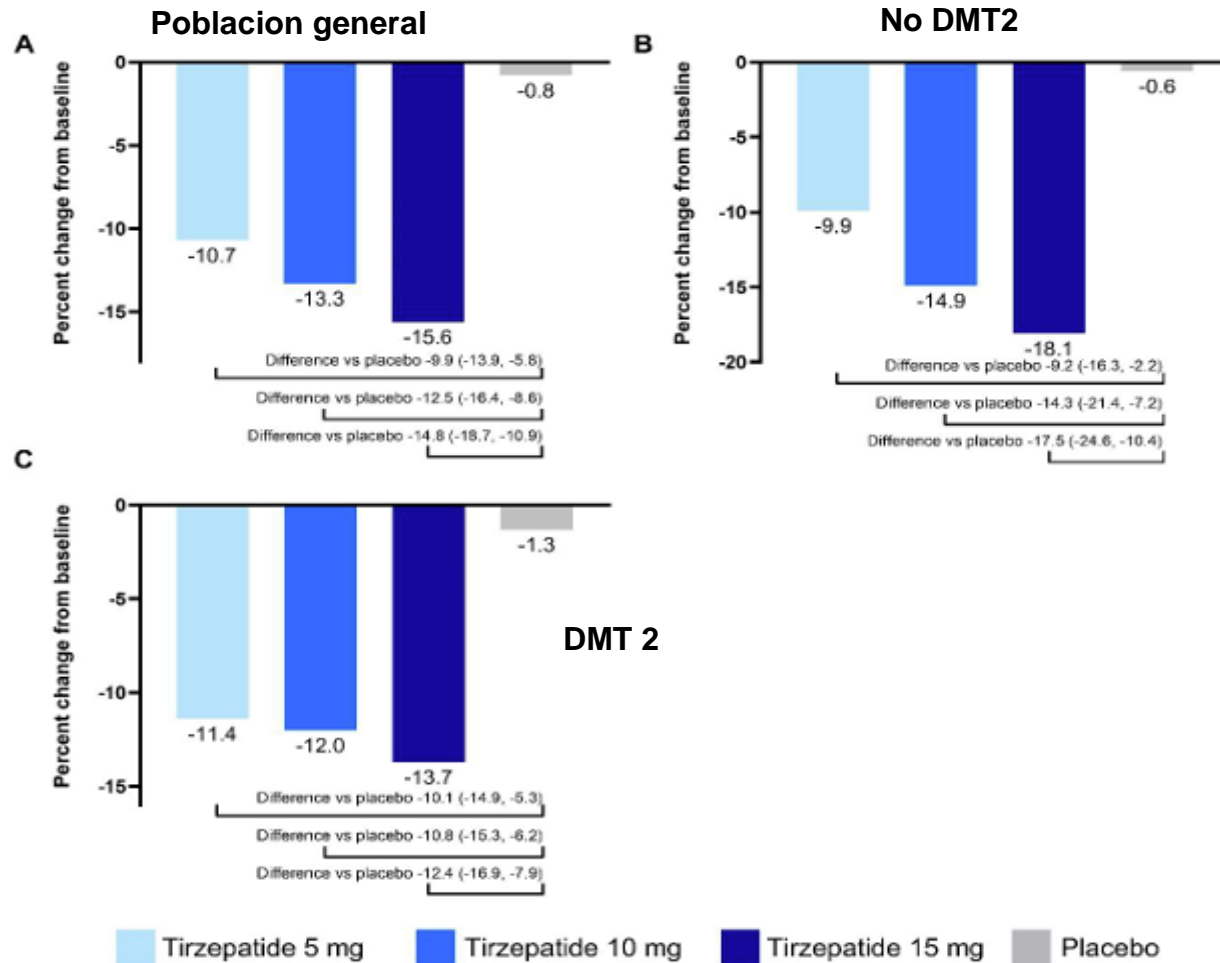


## Adverse Events

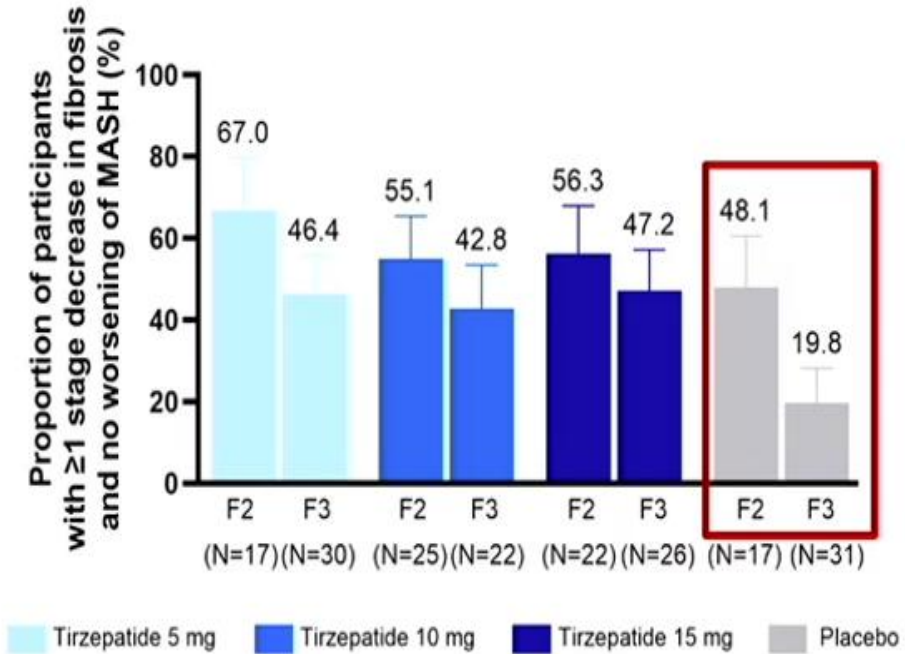
■ Tirzepatide, 5 mg ■ Tirzepatide, 10 mg ■ Tirzepatide, 15 mg ■ Placebo



## % de cambio en el peso corporal sem. 52



## % pac. con disminucion ≥ 1 estadio fibrosis y no empeoramiento de MASH

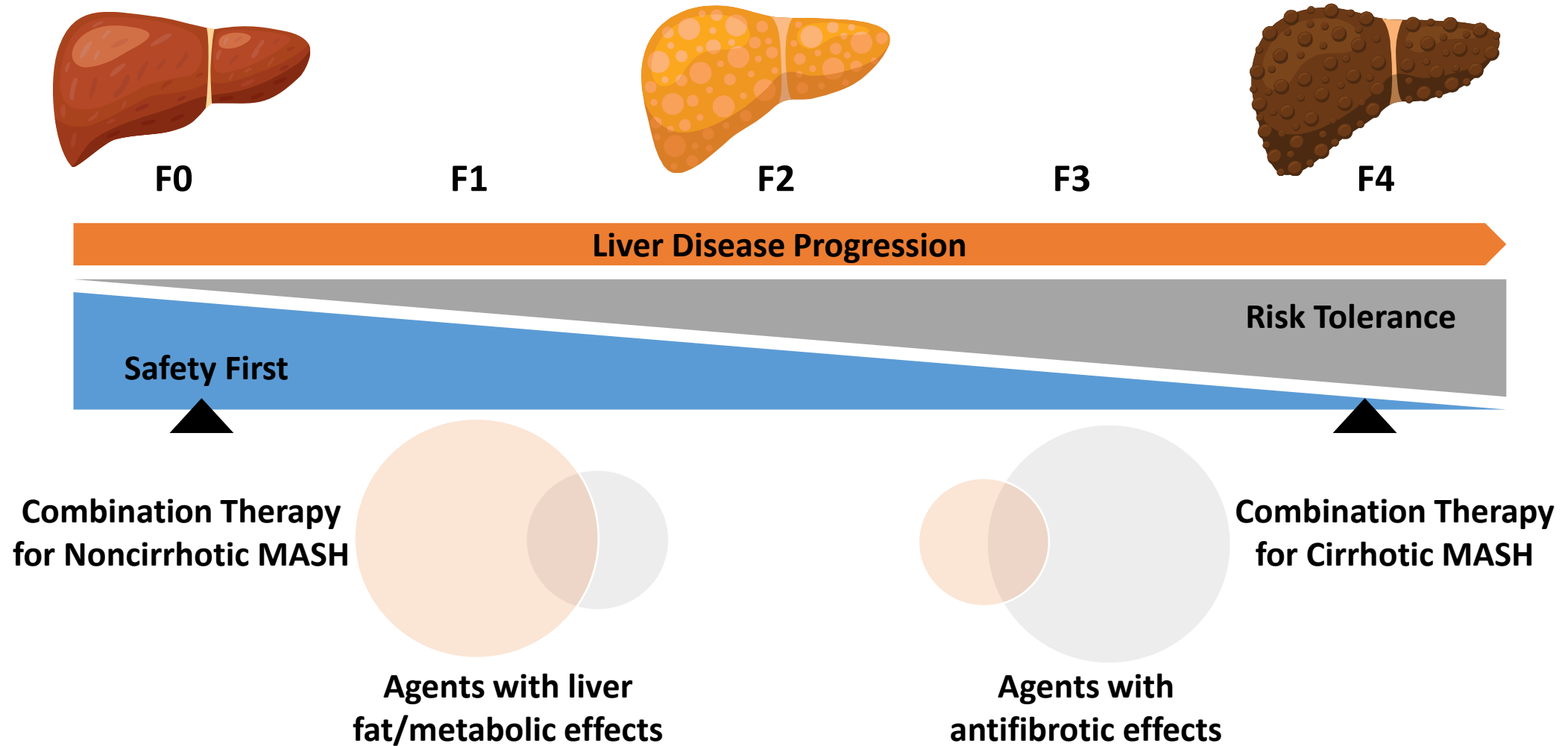


Risk Differences (95% confidence interval)

Fibrosis stage	Tirzepatide 5 mg	Tirzepatide 10 mg	Tirzepatide 15 mg
F2	18.8 (-15.9, 53.6)	6.9 (-24.9, 38.7)	8.2 (-24.7, 41.1)
F3	26.7 (2.3, 51.0)	23.0 (-3.6, 49.6)	27.5 (2.2, 52.7)

- Tirzepatida, fue más eficaz que el placebo con respecto a la resolución de la MASH sin empeoramiento de la fibrosis en pacientes con MASH y fibrosis moderada o grave.
- Se necesitan ensayos más amplios y más prolongados para evaluar más a fondo la eficacia y la seguridad de la Tirzepatida para el tratamiento de la MASH con fibrosis hepática.

# MASH: Tratamiento combinado



# Manejando MASH con comorbilidades metabolicas



Mujer postmenopausica con historia de sobrepeso con IMC 29.5 Kg/m<sup>2</sup> y una circunferencia abdominal 94cm.  
Diabetica tipo 2 manejada con metformina y una Hb1Ac de 7.0  
Hipertensa controlada con enalapril 20 mg.  
Ecografia abdominal con esteatosis hepatica y sus ultimos controles muestra TGP 45 y TGO de 41 U/L. Plaquetas de 240,000 y un TP de 12 seg  
Se calculo el Fib 4 : 1.54

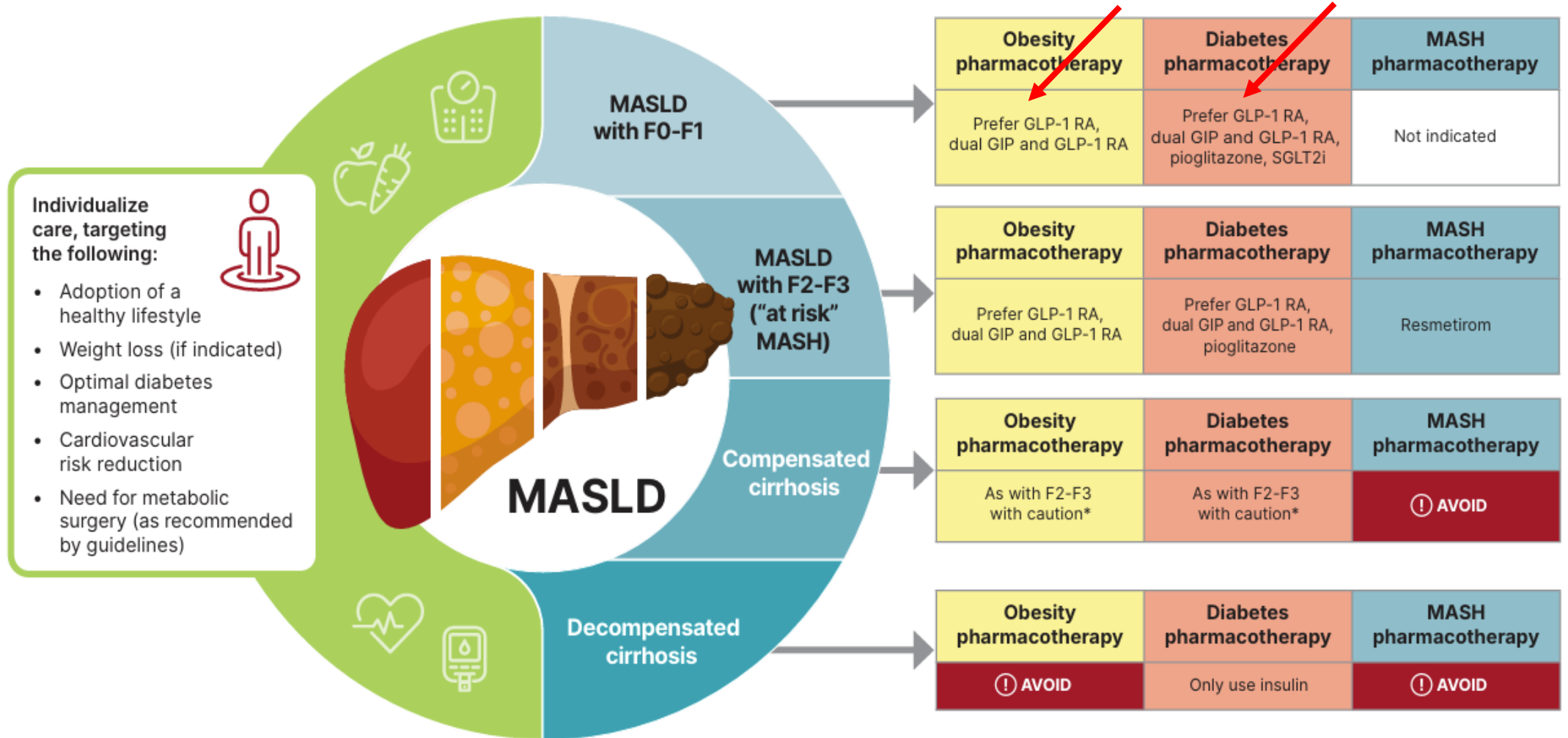
**Se realizo elastografia hepatica: 7.9 Kp**

Paciente con multiples factores de riesgo metabolicos para considerar MASLD, pero Fib 4 y elastografia hepatica alejo el riesgo de fibrosis.

**Corregir los factores de riesgo concomitantes!!!!**



# ESTÁNDARES DE CUIDADOS EN DIABETES DE LA ADA 2025

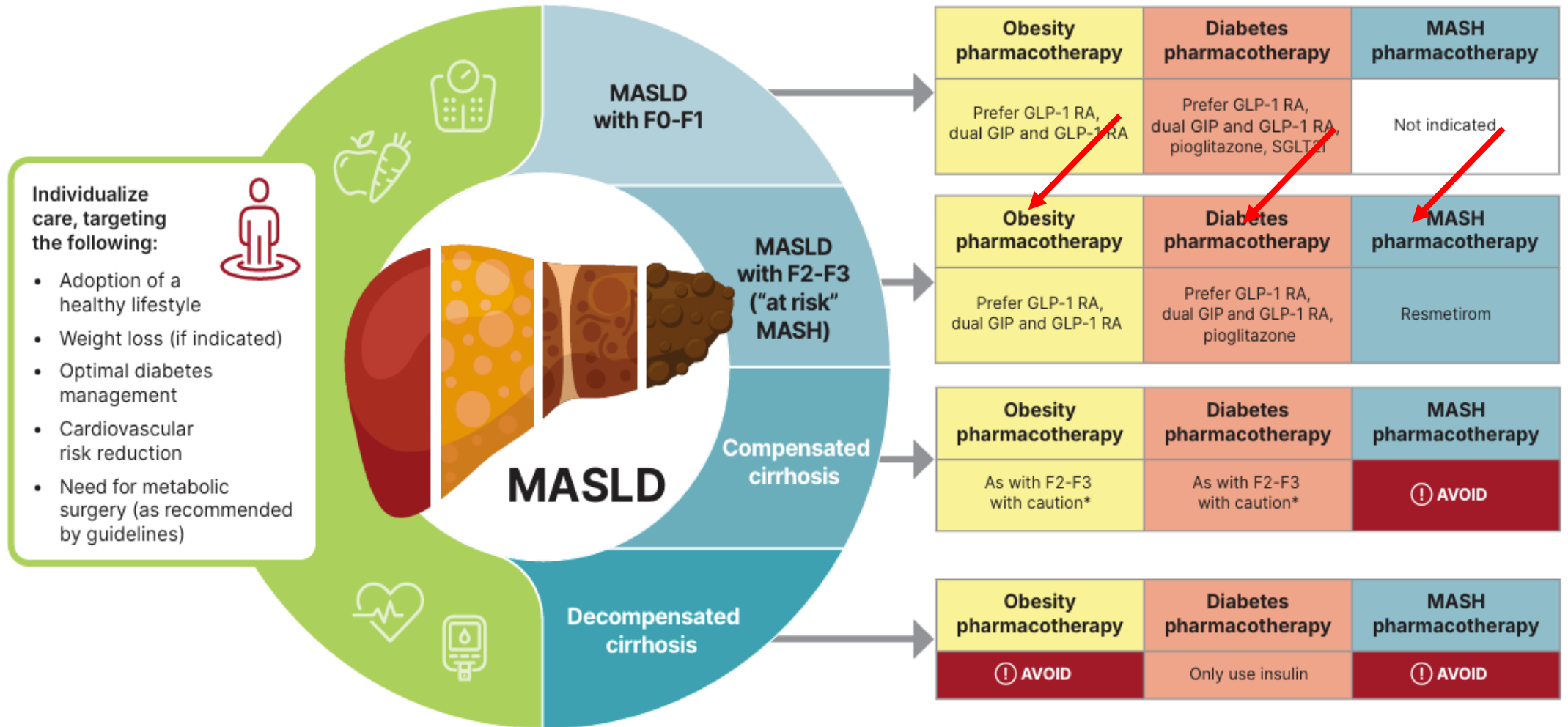


# Manejando MASH con comorbilidades metabolicas



**Pac varón 65 años , IMC 35 Kg/m<sup>2</sup>  
Historia aprox. 10 años de DMT 2 y  
con una Hb1Ac 8.1% actual.  
FGe de 57 ml.  
LDL 85 mg/dl, TG 250 mgr, HDL 35,  
TGP: 55, TGO 50, plaquetas 150,000  
Historia de cinco años de Apnea del  
sueno  
Fib-4 2.92 y Bx hígado: F2  
Recibio Vitamina E sin efecto  
Actualmente recibe Atorvastatina y  
Metformina**

# ESTÁNDARES DE CUIDADOS EN DIABETES DE LA ADA 2025



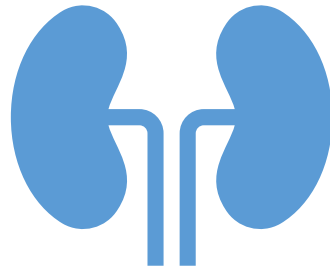
# MASLD esta asociado a aumento del riesgo de serias comorbilidades



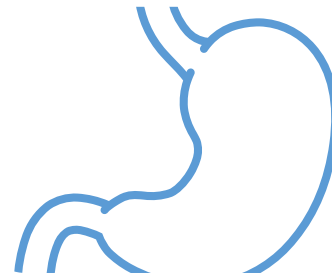
**MACE**  
HR 1.5-1.7



**Diabetes**  
HR 2.2



**ERC**  
HR 1.4-2.0



**Tumores colonorectales**  
HR 1.28

**Evidencia epidemiologica de complicaciones extrahepaticas**

**Enfermedad Multisistemica  
Equipo multidisciplinario**

# Mensajes para la casa

- **MASLD es la patología hepática más frecuente y se espera que su prevalencia se duplique para el año 2030**
- **Enfermedad asintomática, crónica y progresiva ,diagnosticada incidentalmente**
- **Fibrosis es el factor pronóstico más importante (driver de mortalidad total y hepática) y demanda su identificación y ESTRATIFICACION**
- **Alto grado de sospecha en pacientes con Síndrome metabólico, Diabetes mellitus tipo 2, Obesidad.**
- **A la fecha solamente ha sido aprobado Resmetiron droga para el tratamiento del MASH, pero se han incrementado el numero de estudios clínicos con nuevos agentes potenciales para esta patología**
- **Reducción de peso con cambios en el estilo de vida es lo mejor para tratamiento y prevención**
- **Cirugía bariátrica puede resolver MASH**
- **Estatinas son drogas seguras en todo el espectro de MASLD/MASH, incluyendo cirrosis compensada**

**GRACIAS**