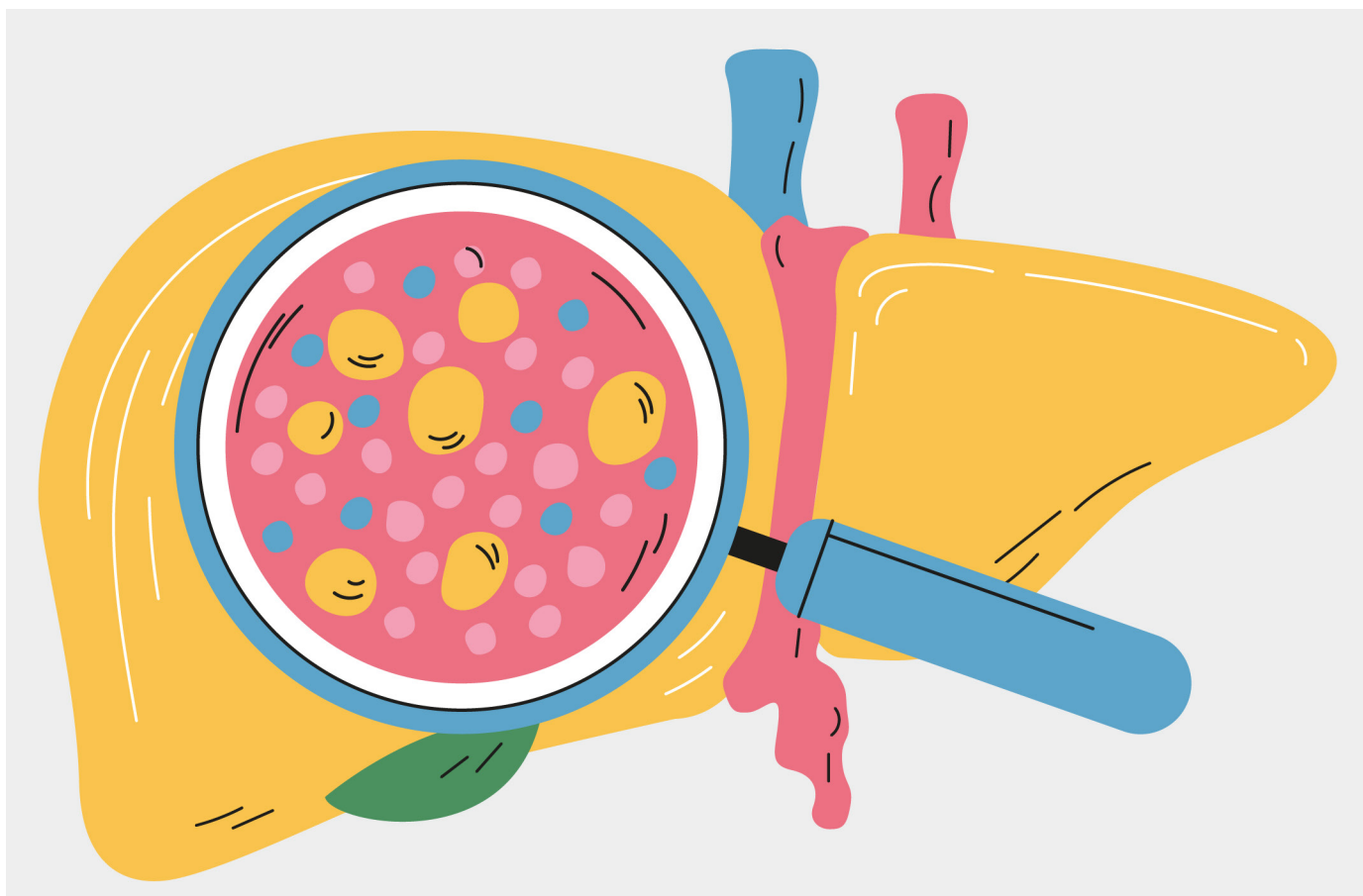




**Dr. Pedro Pujante Alarcón.**

FEA Endocrinología y Nutrición Hospital Universitario Central de Asturias.  
Grupo Investigación ENDO. ISPA-FINBA.



# Actualización en las guías clínicas para el manejo de la MASLD

**L**a enfermedad del hígado graso asociado a disfunción metabólica (metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease, MASLD) es un término que incluye una serie de alteraciones producidas por el depósito de grasa a nivel hepático, en un paciente con uno o más factores de riesgo cardiovascular (diabetes, obesidad, perímetro de cintura aumentado, etc.) habiendo descartado el abuso de alcohol.

La MASLD se ha convertido en la enfermedad hepática crónica más frecuente a nivel mundial y su prevalencia va en aumento. Además, dicha alteración es la primera causa de cirrosis y hepatocarcinoma en la actualidad.

Como nos explicó el Dr. Tinahones en el número 85 <https://www.revistadiabetes.org/complificaciones/esteatohepatitis-como-enfermedad-metabolica/> de esta revista, la MASLD es una enfermedad progresiva. En la primera fase de esta patología estaría la esteatosis hepática simple (depósito de grasa en el hígado sin inflamación), en segundo lugar la esteatohepatitis (NASH) donde se observan signos de inflamación y con grados variables de fibrosis en los hepatocitos. Esta fibrosis puede ir desde el grado 0 (F0, no fibrosis) hasta e F4 (cirrosis) y es aquí, donde las complicaciones aumentan de manera significativa. Por lo tanto, el objetivo del tratamiento de la MASLD deberá ir encaminado a disminuir el depósito graso hepático (triglicéridos) y revertir la fibrosis cuando ésta se encuentre presente.

Es sabido que la MASLD está asociada a un aumento del riesgo de tener un evento cardiovascular y que la presencia de otros factores metabólicos (obesidad, HTA, hiperglucemia, entre otros) puede acelerar su progresión hasta la cirrosis. Hoy día, **la diabetes se considera el mayor factor de riesgo para cirrosis en un paciente con MASLD**. De ahí, que otro objetivo en el tratamiento de esta patología, sea mejorar el control metabólico (tensión arterial, glucosa, colesterol, etc.). Por eso, **los cambios en el estilo de vida** a base de un dieta sana, la práctica de ejercicio físico de forma regular, un consumo de alcohol bajo o nulo y la pérdida de peso en aquellos pacientes con sobrepeso u obesidad, **son los pilares fundamentales donde se asienta un correcto abordaje de la MASLD**.

Recientemente, se ha publicado una **actualización** en el manejo de la MASLD mediante una nueva **guía de práctica clínica** realizada conjuntamente por la Sociedad Europea para el Estudio del Hígado (sus siglas en inglés EASL), la Sociedad Europea para el estudio de la diabetes (EASD) y la Asociación Europea para el estudio de la obesidad (EASO). En ella se repasan las principales novedades en cuanto al manejo de la MASLD. La base fundamental del tratamiento son los cambios en el estilo de vida, haciendo especial énfasis

en la pérdida de peso en todos los pacientes, incluso en aquellos con normopeso. Pérdidas de peso del 5% pueden ayudar a reducir la esteatosis hepática y si son superiores al 10%, se ha observado un descenso en los parámetros de fibrosis. Para conseguir estos objetivos es fundamental un plan de alimentación adecuado basado en la dieta mediterránea, fomentar la actividad física, dejar de fumar y reducir o abstenerse (en casos de fibrosis avanzadas o cirrosis) del consumo de alcohol. De manera complementaria, deben considerarse los tratamientos incretínicos con efecto positivo en el descenso de peso o incluso la cirugía bariátrica. Por otro lado, el tratamiento de los factores de riesgo asociados (diabetes, hipercolesterolemia, hipertensión arterial, etc.) son parte primordial en el abordaje de los pacientes con MASLD (1).

La lista de **fármacos** en estudio para la MASLD en los últimos años se ha incrementado de manera exponencial. Conocíamos los resultados de algunos fármacos antidiabéticos que habían demostrado mejorar los niveles de transaminasas y parámetros de fibrosis hepática. Los análogos de GLP-1 (Liraglutida y Semaglutida) o Pioglitazona han demostrado reducir el contenido graso del hígado, pero con un limitado efecto en cuanto a la fibrosis. Sin embargo, se han publicado datos de otros fármacos, diseñados inicialmente para la diabetes, como los análogos duales, con un potencial efecto sobre la MASLD. Uno de ellos es Tirzepatida, una innovadora molécula que aúna un análogo de GLP-1 y un análogo del receptor de GIP, que ha demostrado un potente efecto en reducir la hemoglobina glicosilada y el peso. Recientemente se ha publicado un estudio fase 2, multicéntrico, randomizado para valorar en biopsias hepáticas, el uso de Tirzepatida durante 52 semanas (2). El porcentaje de pacientes que cumplieron los criterios de resolución de MASLD (reducción significativa del contenido de grasa hepática) en el grupo de Tirzepatida fue del 44%, 56% y 62% con la dosis de 5 mg, 10 mg y 15 mg, frente al 10% del grupo control. Además de un descenso en los marcadores de fibrosis hepática en el 50% de los pacientes de Tirzepatida frente al 30% del grupo control. Del mismo modo, Survoitide, un análogo dual de GLP-1 y glucagón ha demostrado una reducción significativa del contenido de grasa a nivel del hígado (al menos del 30%) en el 63% de los pacientes tratados con 2,4 mg, en el 67% del grupo de 4,8 mg y el 57% del de 6,0 mg frente al 14% del grupo placebo (3). »

**ES SABIDO  
QUE LA MASLD  
ESTÁ ASOCIADA  
A UN AUMENTO  
DEL RIESGO  
DE TENER UN EVENTO  
CARDIOVASCULAR  
Y QUE LA PRESENCIA  
DE OTROS FACTORES  
METABÓLICOS  
(OBESIDAD, HTA,  
HIPERGLUCEMIA,  
ENTRE OTROS)  
PUEDE ACELERAR  
SU PROGRESIÓN  
HASTA LA CIRROSIS**



» Así mismo, se observó una reducción de los parámetros de fibrosis en el 34%, 36%, 34% y 22% de los pacientes tratados con 2,4mg, 4,8mg, 6,0 mg o placebo, respectivamente. Otros fármacos como Empaliglozina, un inhibidor del cotransportador sodio glucosa a nivel renal, que usamos comúnmente para el tratamiento de la diabetes, también ha demostrado un efecto positivo sobre el descenso del contenido grasa hepático en estudios realizados con resonancia magnética (4). A pesar de esos esperanzadores resultados, ninguno de estos fármacos ha logrado tener una indicación en MASLD.

A principios de 2024, la Administración Americana de Alimentos y Medicamentos (FDA en sus siglas en inglés) aprobó el **primer fármaco con indicación en MASLD**. *Resmetiron* es un agonista selectivo oral del receptor hepático de TSH $\beta$  que ha demostrado reducción en el peso, colesterol y esteatosis hepática. El estudio MAESTRO-NASH (5), es un estudio fase 3, diseñado para valorar la eficacia y seguridad de *Resmetiron* en pacientes con MASLD diagnosticados mediante biopsia hepática. Durante 52 semanas, casi 1000 pacientes fueron randomizados a recibir 80 mg o 100 mg de *Resmetiron* o placebo. El grupo tratado con este fármaco demostró una resolución de la esteatosis hepática en el 25.9% de los pacientes tratados con 80 mg de *Resmetiron* y del 29.9% en aquellos con 100 mg, comparados con el 9.7% del grupo placebo. En cuanto a la fibrosis, el 24.2% de los pacientes del grupo de 80 mg de *Resmetiron* y 25.9% del de 100 mg redujeron los scores de fibrosis en las biopsias hepáticas frente al 14.2% del grupo placebo. La tasa de eventos adversos fue similar en los 3 grupos.

El futuro en cuanto al desarrollo de nuevos fármacos para esta prevalente enfermedad es muy esperanzador. Actualmente existen líneas de trabajo en el desarrollo de fármacos antifibróticos, como Cenicriviroc o *FGF-21*, moduladores antioxidantes, agonistas/antagonistas de receptores cannabinoides, entre otros, que harán posible curar o revertir las alteraciones hepáticas asociadas a MASLD. Sin embargo, no debemos olvidar que la mejor manera de atacar a dicha enfermedad es la prevención. Unas medidas de estilo de vida saludables, la práctica de ejercicio de manera regular y la reducción o abandono del hábito alcohólico son los pilares fundamentales para la prevención en esta patología tan prevalente. **D**



## CONCLUSIÓN

Las nuevas guías de actuación, recientemente publicadas, refuerzan la necesidad de implementar las medidas de estilo de vida, principalmente aquellas que vayan dirigidas a disminuir el peso, incluso en pacientes con normopeso. El uso de los fármacos contra la obesidad (análogos de GLP-1, análogos duales, etc.) y la cirugía bariátrica, son elementos a tener en cuenta en el abordaje de esta patología y sus comorbilidades asociadas. Por primera vez, disponemos de un tratamiento dirigido específicamente a pacientes con MASLD demostrando una reducción del contenido graso y la regresión de la fibrosis.



## BIBLIOGRAFÍA

1. Tacke F, Horn P, Wai-Sun Wong V, Ratziu V, Bugianesi E, Francque S, et al. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines on the management of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD). *J Hepatol*. 2024;81(3):492–542.
2. Loomba R, Hartman ML, Lawitz EJ, Vuppalanchi R, Boursier J, Bugianesi E, et al. Tirzepatide for Metabolic Dysfunction-Associated Steatohepatitis with Liver Fibrosis. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2024 Jul 25 [cited 2024 Oct 10];391(4):299–310. Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2401943>
3. Sanyal AJ, Bedossa P, Fraessdorf M, Neff GW, Lawitz E, Bugianesi E, et al. A Phase 2 Randomized Trial of Survodutide in MASH and Fibrosis. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2024 Jul 25 [cited 2024 Oct 10];391(4):311–9. Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2401755>
4. Cheung KS, Ng HY, Hui RWH, Lam LK, Mak LY, Ho YC, et al. Effects of empagliflozin on liver fat in patients with metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease without diabetes mellitus: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Hepatology* [Internet]. 2024 Oct 27 [cited 2024 Oct 10];80(4). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38536017/>
5. Harrison SA, Bedossa P, Guy CD, Schattenberg JM, Loomba R, Taub R, et al. A Phase 3, Randomized, Controlled Trial of Resmetirom in NASH with Liver Fibrosis. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2024 Feb 8 [cited 2024 Oct 10];390(6):497–509. Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2309000>