



Actualización



**GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA
EN ESTEATOSIS HEPÁTICA
METABÓLICA (MASLD)
2025**

Actualización de la Guía de Práctica Clínica en esteatosis hepática metabólica (MASLD) de la Sociedad Argentina de Hepatología (SAHE)

AUTORES

Fernando Javier Barreyro

Melisa Dirchwolf

Eduardo Fassio

Sebastián Ferretti

Adrián Narvaez

Andrea Odzak

Índice

Introducción.....	4
Definición de MASLD.....	5
Pesquisa de MASLD.....	11
Diagnóstico y evaluación del riesgo de fibrosis en MASLD.....	22
Tratamiento farmacológico del MASH.....	40
Tratamiento farmacológico del MASH en fases avanzadas de investigación clínica.....	52

INTRODUCCIÓN

La esteatosis hepática metabólica (o MASLD por su terminología en inglés *metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease*) es actualmente la causa más frecuente de enfermedad hepática crónica a nivel mundial. Junto con su creciente prevalencia (o como consecuencia de ello) esta patología se encuentra en constante revisión y actualización.

En los últimos años todos los aspectos referidos a su epidemiología, patogenia, diagnóstico y tratamiento han sufrido cambios de manera dinámica y vertiginosa. La Sociedad Argentina de Hepatología publicó su primera guía sobre NAFLD/NASH en el año 2019. Desde entonces se produjeron modificaciones sustanciales: la adopción de la nueva nomenclatura MASLD/MASH, la creación de subcategorías que contemplan cofactores como MetALD, la consolidación de estrategias de pesquisa en población de riesgo, la validación de algoritmos de estratificación basados en métodos no invasivos, y evidencia de efectividad en ensayos clínicos de terapia dirigida al MASH con fibrosis significativa o avanzada.

En este contexto de cambio se hizo evidente la necesidad de una actualización focalizada en los aspectos y avances que han tenido y que son imprescindibles para el manejo clínico de esta patología. El enfoque de esta actualización está orientado a los especialistas en hepatología y también a todos los médicos que atienden pacientes con comorbilidades cardiometabólicas en riesgo para MASLD. El objetivo es ofrecer una herramienta práctica que unifique criterios de clasificación, pesquisa y evaluación del riesgo de fibrosis y opciones terapéuticas actuales, adaptadas a la realidad de nuestro medio en términos de disponibilidad de estudios, acceso a tecnología y situación regulatoria de los tratamientos. Esta guía busca facilitar la implementación de una ruta asistencial clara, desde la detección inicial en el consultorio hasta la derivación oportuna al especialista y la selección de terapias específicas en pacientes con MASH de riesgo.

Estas guías no son exhaustivas: se enfocan únicamente en las áreas con mayor dinamismo y novedad. Tampoco son definitivas, ya que los algoritmos diagnósticos y terapéuticos continuarán evolucionando en los próximos años. Es previsible que se requieran nuevas actualizaciones, tan dinámicas como la propia enfermedad, idealmente integrando datos locales y estrategias adaptadas a nuestra epidemiología, disponibilidad y acceso.

DEFINICIÓN DE MASLD

Autor:

Dr. Adrián Narvaez

Origen del cambio de nomenclatura

La esteatosis hepática, previamente conocida como hígado graso, engloba un espectro heterogéneo de entidades que van desde la simple acumulación de grasa hasta formas progresivas con inflamación y fibrosis. A lo largo del tiempo, su nomenclatura ha experimentado cambios con el objetivo de facilitar una mejor comprensión de la enfermedad y promover el avance en la investigación.

El término “esteatohepatitis no alcohólica” (NASH: *Non-Alcoholic Steatohepatitis*) se utilizó desde 1980 (Jurgen Ludwig) para referirse a la infiltración grasa del hígado en pacientes con ausencia de consumo de alcohol¹. Posteriormente, se utilizó el término “enfermedad hepática grasa no alcohólica” (NAFLD: *Non-Alcoholic Fatty Liver Disease*). Un término que englobaba las distintas etapas de la evolución de la enfermedad: esteatosis, esteatohepatitis y fibrosis (NAFL–NASH)².

Una limitación relevante de esta nomenclatura era la exclusión de pacientes con consumo de alcohol o enfermedades hepáticas concomitantes, además de considerar al término “alcohólico” como estigmatizante.

Por esta razón, en 2020 se introdujo el término “enfermedad del hígado graso asociada a disfunción metabólica” (MAFLD, por sus siglas en inglés, *Metabolic Dysfunction-Associated Fatty Liver Disease*), el cual abarcaba a pacientes con consumo de alcohol u otras enfermedades hepáticas, estableciendo este diagnóstico como afirmativo en lugar de exclusión.

Para diagnosticar MAFLD, un paciente debía tener esteatosis hepática junto con uno de los siguientes factores metabólicos: (1) diabetes tipo 2, (2) sobrepeso u obesidad y (3) 2 o más factores de riesgo metabólicos. Y a diferencia de la nomenclatura previa, MAFLD podía coexistir con un consumo excesivo de alcohol, enfermedades hepáticas concomitantes o causas secundarias de esteatosis hepática³⁻⁴.

La publicación de la propuesta de MAFLD generó controversias, ya que no se discutió previamente con otras partes interesadas, como pacientes y expertos en políticas de salud pública. Otra de las observaciones fue que no se evaluó de manera adecuada el impacto que los cambios propuestos podrían tener en el desarrollo de investigaciones sobre biomarcadores y fármacos.

Como resultado, se consensuó la nomenclatura actual, desarrollada por la Asociación Estadounidense para el Estudio de las Enfermedades Hepáticas (AASLD) y la Asociación Europea para el Estudio del Hígado (EASL) en colaboración con la Asociación Latinoamericana para el Estudio del Hígado (ALEH) con sus respectivos

representantes (hepatólogos, gastroenterólogos, pediatras, endocrinólogos, anatomopatólogos e integrantes de la salud pública) y organizaciones de defensa de pacientes.

Los representantes fueron designados por cada organización, con diversidad de disciplinas, regiones y perfiles demográficos. Las recomendaciones derivadas de este consenso se generaron a través de un proceso transparente y colaborativo, de tipo Delphi, que abordó seis áreas temáticas clave:

(1) perspectiva centrada en el paciente, (2) ventajas y desventajas de la nomenclatura actual, (3) definición de la enfermedad del hígado graso en el contexto de disfunción metabólica, (4) heterogeneidad de la enfermedad, (5) histopatología, y (6) manejo del consumo de alcohol en la patología dual (para personas que consumen y no consumen alcohol).

El 74% de los encuestados expresó que la nomenclatura actual causaba confusión y respaldó la necesidad de un cambio de nombre. Además, el 61% y el 66% de los participantes consideraron que los términos "no alcohólico" y "graso" (en inglés, "fatty") resultaban estigmatizantes. El término "Steatotic Liver Disease" (SLD) se consideró apropiado para agrupar las distintas condiciones caracterizadas por la presencia de esteatosis. También se acordó que el término "Esteatohepatitis" debe mantenerse como un concepto fisiopatológico. Se decidió eliminar el uso de los términos excluyentes, negativos, confusos y potencialmente estigmatizantes previamente utilizados.

Este proceso dio lugar a la nueva nomenclatura y su definición actualizada, las cuales fueron presentadas en junio de 2023⁵. Fig. 1.

Para evaluar el impacto de la nueva definición, se realizó un análisis del consorcio europeo LITMUS, que demostró que el 98% de la cohorte de pacientes con NAFLD (enfermedad hepática grasa no alcohólica) existente cumpliría con los nuevos criterios para MASLD (esteatosis hepática metabólica). Diversas revisiones de estudios de cohortes respaldan la idea de que los hallazgos relacionados con NAFLD pueden extrapolarse completamente a personas con MASLD⁶.

Los datos de la Encuesta Nacional de Examen de Salud y Nutrición (NHANES III) revelaron una superposición casi total entre las poblaciones de NAFLD y MASLD, con un 99,8% de coincidencia en la cohorte de NAFLD. Solo el 5,3% de los individuos con NAFLD en la base de datos NHANES III no cumplían con los criterios para MASLD. Las características clínicas fueron prácticamente idénticas, y las pruebas no invasivas mostraron una precisión similar y puntos de corte iguales para ambas definiciones. Finalmente, el seguimiento a largo plazo evidenció tasas de mortalidad similares, siendo ligeramente más alta en MASLD en comparación con NAFLD⁷.

Nuevos términos propuestos

Esteatosis hepática (SLD):

Es un término paraguas que engloba todas las condiciones caracterizadas por la presencia de esteatosis hepática, independientemente de su causa.

La esteatosis se diagnostica mediante métodos de imagen validados o por biopsia hepática.

Esteatosis hepática metabólica (MASLD, Metabolic Dysfunction Associated Steatotic Liver Disease):

Su definición incluye esteatosis hepática con al menos uno de cinco factores de riesgo cardio-metabólicos. Fig. 2.

Esteatohepatitis metabólica (MASH, Metabolic dysfunction- Associated Steato-Hepatitis):

Reemplaza al término esteatohepatitis no alcohólica (NASH, *Non-Alcoholic Steato-Hepatitis*).

Esteatosis hepática por disfunción metabólica y alcohol (MetALD):

Se adoptó el acrónimo MetALD para referirse a la superposición de la enfermedad por esteatosis hepática metabólica (MASLD) con la enfermedad hepática relacionada con el consumo de alcohol. Pacientes con MASLD que consumen mayores cantidades de alcohol por semana que las establecidas como límite superior de consumo en la definición de MASLD (Fig 3)

Consumo semanal(g): 140-350 en mujeres y 210-420 en hombres.

Consumo diario(g): 20-50 en mujeres y 30-60 en hombres.

Dentro del grupo de pacientes con MetALD, algunos mostrarán predominancia de la fisiopatología de MASLD, mientras que en otros prevalecerá la asociada al consumo de alcohol.

Esteatosis hepática relacionada al consumo de alcohol:

Se define por la presencia de esteatosis hepática asociada al consumo de alcohol > 50 g/día (> 350 g/semana) en mujeres y > 60 g/día (420 g/semana) en hombres, aun en presencia de criterios metabólicos asociados (Fig 3).

Esteatosis hepática con etiologías específicas:

Este concepto abarca los subtipos de esteatosis hepática inducida por fármacos, enfermedades monogénicas (como la deficiencia de lipasa ácida lisosomal, la enfermedad de Wilson, la hipobetalipoproteinemia y los errores innatos del

metabolismo), así como causas misceláneas (como la hepatitis C, la malnutrición y la enfermedad celíaca).

Esteatosis hepática criptogénica:

Los pacientes con esteatosis hepática, en ausencia de factores de riesgo cardiometabólicos o de una causa identificable, son clasificados como criptogénicos.

Fig 1. Clasificación del espectro de enfermedad en esteatosis hepática

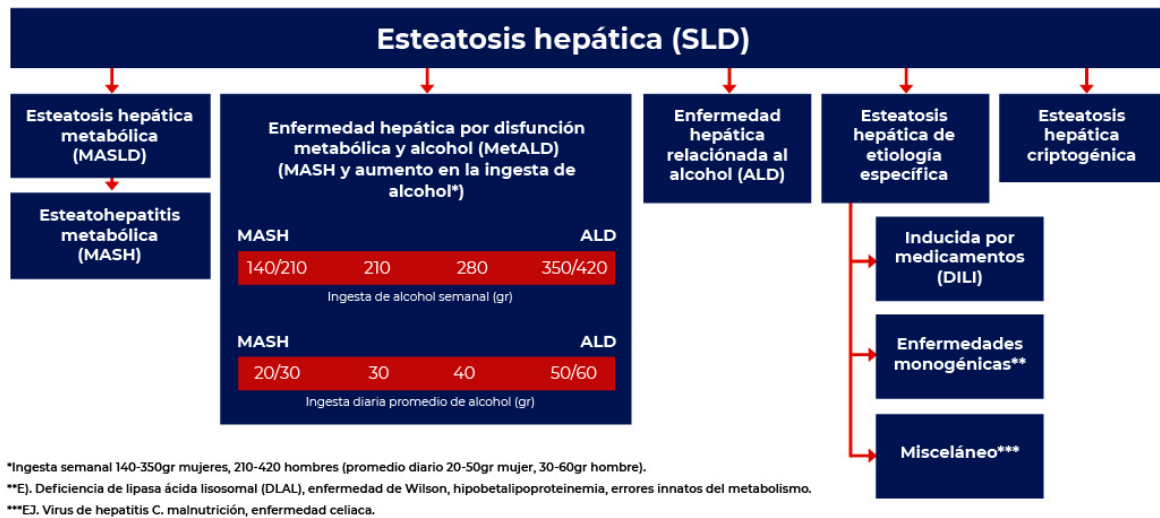
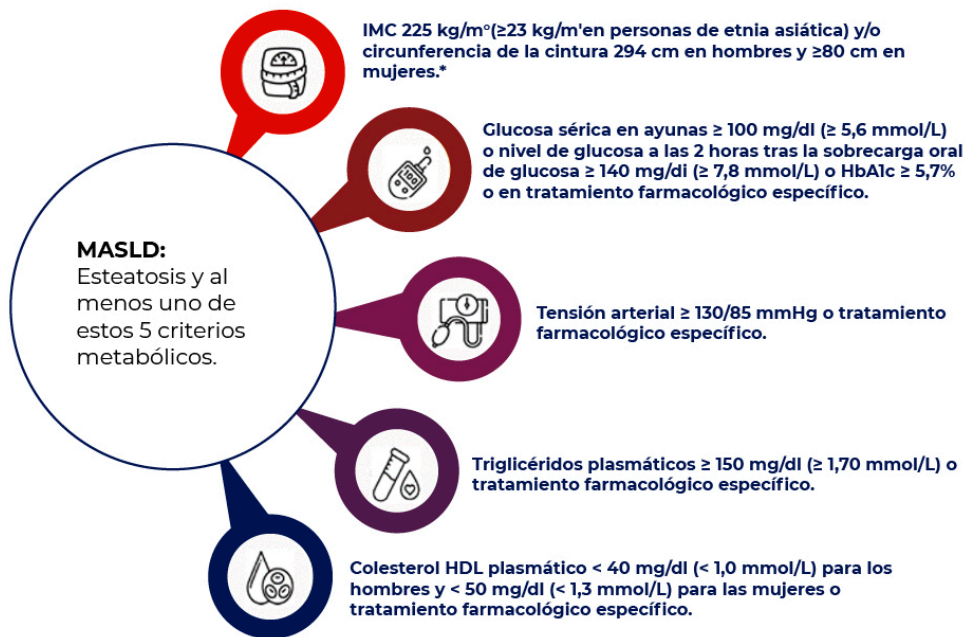


Fig. 2. Componentes cardio-metabólicos en la definición de MASLD



*Si bien se utilizan los puntos de corte de perímetro de cintura para población europea, distintas sociedades científicas proponen umbrales alternativos y no existen datos locales robustos que definan valores específicos para la población argentina.

Fig 3. Evaluación del consumo de alcohol en MASLD y recomendaciones

Evaluación y recomendaciones sobre consumo de alcohol en pacientes con MASLD



Referencias

1. Ludwig J, Viggiano TR, McGill DB. Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. Mayo Clin Proc. 1980;55:434-438.
2. Kleiner DE, Brunt EM, Van Natta M, Behling C, Contos MJ, Cummings OW, et al. Design and validation of a histopathological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. Hepatology. 2005;41(6):1313-1321.
3. Eslam M, Sanyal AJ, George J. MAFLD: A consensus-driven proposed nomenclature for metabolic associated fatty liver disease. Gastroenterology. 2020;158:1999-2014.
4. Eslam M, Newsome PN, Sarin SK, Anstee QM, Targher G, Romero-Gómez M, et al. A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: An international expert consensus statement. J Hepatol. 2020;73:202-209.
5. Rinella ME, et al. A multisociety Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature. J Hepatol. 2023;79(6):1542-1556.
6. Hardy T, Wonders K, Younes R, et al. The European NAFLD Registry: A real-world longitudinal cohort study of nonalcoholic fatty liver disease. Contemp Clin Trials. 2020;98:106175.
7. Younossi ZM, et al. Clinical profiles and mortality rates are similar for metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease and non-alcoholic fatty liver disease. J Hepatol. 2024;80(5):694-701.

RECOMENDACIONES

- Implementar la nomenclatura MASLD de manera uniforme. Se recomienda adoptar MASLD y su nueva nomenclatura en la práctica clínica, académica e investigación.
- Descontinuar la terminología previa con carga estigmatizante o basada en criterios de exclusión.
- Incorporar los criterios cardio-metabólicos como fundamento diagnóstico de MASLD.
- Identificar adecuadamente la superposición entre disfunción metabólica y consumo de alcohol.

PESQUISA DE ESTEATOSIS HEPÁTICA METABÓLICA (MASLD)

Autores

Dra. Andrea Odzak

Dra. Melisa Dirchwolf

Epidemiología de MASLD

La prevalencia global de MASLD en la población general aumentó del 25% en 2016 a más del 30% en la actualidad, con una incidencia creciente en forma paralela al aumento de obesidad y diabetes en el mundo ^(1,2). Se estima que en América Latina la prevalencia es aún más elevada ⁽³⁾. La prevalencia es aún mayor en ciertos subgrupos como los pacientes con sobrepeso / obesidad y afecta al 55-70% en los pacientes diabéticos tipo 2 ⁽⁴⁾. La relación entre MASLD y diabetes mellitus tipo 2 es compleja y probablemente bidireccional ^(1,3). En la Argentina, la Encuesta Nacional de Factores de Riesgo del año 2018 demostró una prevalencia de sobrepeso, obesidad y diabetes del 36.2%, 25.4% y 12% respectivamente, con un franco aumento de la obesidad y la diabetes en un lapso de 4 años ⁽⁵⁾. No disponemos de estudios argentinos que evalúen la prevalencia poblacional de MASLD.

La obesidad actualmente es definida como una enfermedad crónica que se caracteriza por el aumento corporal del tejido graso, el cual genera consecuencias sobre la salud y aumenta el riesgo de padecer enfermedades cardiovasculares, metabólicas y neoplásicas ^(6,7). Las personas obesas tienen una prevalencia de esteatosis hepática entre el 40 a 90% ⁽⁸⁾, dependiendo de la cuantía y distribución del tejido graso. La expansión del tejido adiposo puede objetivarse a través de medidas antropométricas (IMC, perímetro de cintura, relación perímetro de cintura/talla) y en caso de ser necesario se puede requerir la medición del porcentaje de grasa corporal por DEXA o bioimpedancia. MASLD es una de las complicaciones de la obesidad, posicionando al paciente con MASLD como estadio de obesidad clínica. ⁽⁹⁾

La diabetes tipo 2, la obesidad visceral abdominal y los factores de riesgo cardio-metabólicos tienen gran impacto en la historia natural de MASLD, dado que actúan promoviendo la progresión del daño hepático hacia estadios necro-inflamatorios (MASH), fibrosis hepática significativa (MASH de riesgo) y fibrosis avanzada/cirrosis (F3/F4) y sus complicaciones ^(9,10). Cabe destacar que MASLD puede presentarse en pacientes con categorías de normopeso por IMC, siendo pacientes que usualmente presentan aumento de tejido adiposo visceral y criterios metabólicos ^(1,2).

Factores de riesgo cardio-metabólicos

Los factores de riesgo cardio metabólicos han sido agrupados desde hace años bajo la denominación “síndrome metabólico”. La clásica definición de síndrome metabólico identifica a aquellos pacientes que cumplen múltiples criterios metabólicos (al menos 3 de 5 criterios), siendo el perímetro de cintura aumentado un criterio fundamental y considerado como la expresión clínica de la adiposopatía inflamatoria visceral con insulino-resistencia subyacente⁽¹¹⁾. Los pacientes con síndrome metabólico tienen 2 veces más riesgo cardiovascular (eventos fatales y no fatales) y 5 veces más riesgo de progresión a diabetes tipo 2 en comparación con personas de similar edad, sexo y región, pero sin síndrome metabólico. Si bien MASLD fue considerada durante años “el componente hepático” del síndrome metabólico, múltiples estudios han demostrado que la esteatosis hepática puede preceder a la aparición del síndrome metabólico ⁽¹²⁾ evidenciando la base fisiopatológica en común de insulino-resistencia. Múltiples estudios han demostrado que a mayor número de criterios metabólicos mayor es la progresión a fibrosis hepática ⁽¹³⁾ y también es mayor la morbimortalidad cardiovascular. Según datos del Conicet del año 2018 en la Argentina la prevalencia de síndrome metabólico era del 27% de la población. ⁽¹⁴⁾

Los factores de riesgo cardio-metabólicos que se deben considerar en el paciente con MASLD son los mismos descritos en el capítulo “Definición de MASLD”.

Selección de pacientes para pesquisa de esteatosis hepática

Debemos destacar que la pesquisa de esteatosis hepática se dirige a grupos de riesgo y se debe realizar en forma conjunta con la valoración de fibrosis por métodos no invasivos. Consideramos que esta acción conjunta nos permite adoptar las medidas necesarias para disminuir el riesgo de progresión a fibrosis avanzada y/o cirrosis. La prevalencia de esteatosis en población general es alta, pero no se recomienda la pesquisa de esteatosis y fibrosis en la población general pues falta evidencia que demuestre que esta estrategia redunde en beneficios clínicos. La población general con esteatosis que no cumple con los requisitos de pesquisa tiene bajo riesgo absoluto de eventos hepáticos relacionados con MASLD. ^(2,10)

En base a los datos epidemiológicos, es prioritario que la atención médica general identifique a aquellos pacientes con alto riesgo de progresión a MASH y/o fibrosis ^(2,10):

- pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (en particular en mayores de 50 años) o
- pacientes con obesidad y uno o más factores de riesgo cardio-metabólicos:
 - a-** glucemia alterada: glucosa en ayunas ≥ 100 mg/dL o HbA1c $\geq 5,7\%$ o glucemia mayor 140mg/dL a las 2 horas de una prueba de tolerancia a la glucosa o tratamiento para la resistencia a la insulina.
 - b-** triglicéridos plasmáticos ≥ 150 mg/dL

- c- HDL <40 mg/LI en hombres o <50 mg/dL en mujeres (es un equivalente a la indicación de tratamiento hipolipemiante)
- d- hipertensión arterial o tratamiento antihipertensivo
- Aquellas personas con familiares de primer grado con diagnóstico de cirrosis

Método para el diagnóstico de esteatosis

La ecografía es un método diagnóstico con gran disponibilidad, seguro, no invasivo, sin irradiación y de bajo costo, con una sensibilidad cercana al 100% y una especificidad del 95% cuando el contenido de grasa hepática es mayor del 20-30%.⁽¹⁵⁾ La ecoestructura normal del hígado es similar a la ecogenicidad de la corteza renal y el bazo. La presencia de esteatosis vuelve más brillante la ecogenicidad hepática, produce borramiento de las paredes vasculares portales intrahepáticas e incluso puede generar hepatomegalia. Se describen 3 grados de esteatosis hepática: leve, moderada y severa. Es leve cuando existe un incremento leve difuso de la ecogenicidad con clara visualización del diafragma y las paredes de los vasos intrahepáticos. La esteatosis moderada presenta mayor eco refringencia difusa y borramiento de los límites de paredes vasculares y del diafragma, los cuales pueden no visualizarse en las formas severas de infiltración grasa.

Entre las desventajas de la ecografía debemos considerar que es un método operador dependiente, tiene menor sensibilidad en pacientes portadores de hepatopatías crónicas concomitantes distintas de la esteatosis, menor sensibilidad en casos de obesidad severa y no puede distinguir los distintos grados de inflamación y/o fibrosis en MASLD⁽¹⁵⁾.

Ninguna guía actual de MASLD destaca la necesidad de utilizar la ecografía para constatar esteatosis hepática. Se asume que el grupo de pacientes con factores de riesgo para progresión a MASH con fibrosis significativa (MASH de riesgo) tiene alta probabilidad pretest de tener esteatosis hepática y por tal motivo deben ser evaluados directamente con métodos no invasivos para descartar fibrosis significativa^(9,10). Sin embargo, los autores de esta guía consideramos que una valoración ecográfica es importante, porque nos permite obtener información no sólo del grado de esteatosis y su distribución en el parénquima sino también de indicadores que nos hagan sospechar enfermedad hepática avanzada (contorno hepático, esplenomegalia, circulación colateral porto-sistémica) o diagnóstico diferencial con otras patologías. En esta guía consideraremos que la evaluación inicial en los grupos de riesgo debe incluir conjuntamente la ecografía hepática y el screening no invasivo de fibrosis significativa/avanzada. Ninguna guía actual menciona la necesidad de repetir la ecografía en grupos de riesgo en caso de no constatar esteatosis, como tampoco describe el uso reiterado de la ecografía en el seguimiento evolutivo del paciente.

Un escenario que se presenta con frecuencia en la práctica médica es el hallazgo de esteatosis hepática en estudios de imágenes solicitados por otros motivos. En caso de

hallar esteatosis incidental siempre se debe evaluar la presencia de factores de riesgo cardio metabólicos, obesidad, diabetes tipo 2, consumo de alcohol, antecedentes de cirrosis en familiares de primer grado y actuar en consecuencia. ^(2,10)

El nivel de transaminasas no se debe utilizar para hacer pesquisa de MASLD ni en población general ni en población de riesgo ⁽²⁾. Ante el hallazgo de hipertransaminasemia siempre se deben excluir otras patologías y solicitar evaluación ecográfica del hígado. Destacamos que MASLD es la primera causa de hipertransaminasemia crónica.

No se debe utilizar marcadores subrogantes de insulino-resistencia (HOMA) para diagnosticar el riesgo cardio-metabólico ni para decidir la pesquisa de esteatosis en grupos de riesgo. No se debe solicitar HOMA bajo ningún concepto en pacientes diabéticos tipo 2. ⁽¹⁶⁾

Otros métodos de imagen para el diagnóstico de esteatosis hepática

Existen otras técnicas de imagen con mayor precisión que la ecografía hepática para cuantificar la esteatosis. Una de las herramientas más validadas es el parámetro de atenuación controlada (*CAP* por su nombre en inglés), que mide la esteatosis en decibeles por metro y está integrado en los equipos de elastografía de transición (*TE*). Esto permite estimar simultáneamente esteatosis y fibrosis, lo que favorece su acceso y aplicabilidad en la práctica clínica. El *CAP* tiene una capacidad adecuada para detectar esteatosis hepática, siendo especialmente útil para excluir su presencia, con un valor de corte de 248dB/m⁽¹⁷⁾

La resonancia magnética con estimación de la fracción de grasa por densidad de protones (MRI-PDFF) es el método no invasivo de referencia para diagnosticar y cuantificar la grasa hepática. Su alta precisión ha sido confirmada en un meta-análisis reciente, que mostró AUC superiores al 90% para el diagnóstico y la diferenciación de los grados de esteatosis, proponiendo un punto de corte de 5,7% para definir su presencia.⁽¹⁸⁾ La MRI-PDFF presenta una correlación muy elevada con la histología para cuantificar el contenido lipídico⁽¹⁹⁾, pero no es equivalente al porcentaje histológico de esteatosis: la biopsia estima la proporción de hepatocitos con grasa visible, mientras que MRI-PDFF cuantifica la fracción volumétrica de lípidos. Por ello, sus valores no deben interpretarse como porcentajes histológicos ⁽²⁰⁾

Las comparaciones directas muestran que la MRI-PDFF supera al *CAP* en precisión diagnóstica utilizando la biopsia como referencia. Actualmente, *CAP* se emplea sobre todo para excluir esteatosis hepática con mayor precisión a la ecografía, mientras que MRI-PDFF permite cuantificar con mayor exactitud la grasa hepática y detectar cambios mínimos longitudinales en el seguimiento, especialmente útiles para monitorear la respuesta a tratamientos⁽²¹⁾. En ensayos clínicos se ha evidenciado que una disminución relativa $\geq 30\%$ en MRI-PDFF se asocia con casi 7 veces mayores probabilidades de mejoría significativa en el puntaje de actividad de NAFLD y casi 6 veces mayores probabilidades de resolución histológica de NASH en comparación con

los no respondedores. ⁽²²⁾ Estos subrogantes, ampliamente utilizados en ensayos clínicos, requieren validación adicional antes de recomendar su aplicación en la práctica diaria. En nuestro medio debe además demostrar su costo-efectividad y aumentar el acceso.

Evaluación clínica cardio-metabólica del paciente con MASLD

Creemos oportuno destacar algunos aspectos del riesgo en la población con MASLD. Esta guía tiene como objetivo evaluar, estratificar y tratar la progresión del daño hepático en MASLD. Sin embargo, se debe tener en cuenta que la principal causa de muerte en pacientes con MASLD es la enfermedad cardiovascular, seguida por las neoplasias no hepáticas ^(2,10,23). La presencia de esteatosis hepática siempre nos debe conducir a evaluar el riesgo cardiovascular del paciente en cuestión, considerando antecedentes cardiovasculares personales y familiares de relevancia (IAM, ACV, enfermedad vascular periférica, enfermedad cardiovascular prematura en familiares de 1er grado), hábitos de consumo (tabaco y drogas), perfil lipídico aterogénico, glucemia y función renal. Existen numerosos estudios poblacionales que demuestran la asociación de MASLD y enfermedad cardiovascular ^(24,25) pero hasta el momento actual ningún score de riesgo cardiovascular define que la presencia de esteatosis ecográfica o el nivel de fibrosis hepática determina mayor riesgo cardiovascular. El hábito tabáquico se asocia a un peor pronóstico hepático global, dado que el tabaco empeora la esteatosis, la necro inflamación, la fibrosis hepática y la progresión a hepatocarcinoma ⁽²⁶⁾. También debemos mencionar que no existe ninguna recomendación especial de screening de cáncer extrahepático en pacientes con MASLD, debiéndose ajustar a las pautas recomendadas para cada patología.

En lo que refiere a la población diabética tipo 2, el reciente consenso de la Asociación Americana de Diabetes (ADA) define que la cirrosis por MASLD es prevenible en pacientes con diabetes tipo 2 mediante un diagnóstico temprano, tratamiento adecuado y monitoreo a largo plazo tal cual se debe hacer con la retinopatía, neuropatía, nefropatía o enfermedad cardiovascular. Se considera que el screening de MASLD en diabetes tipo 2 es un nuevo estándar de cuidado por un futuro sin cirrosis. ⁽²⁷⁾

Sin dudas, la evaluación del paciente con MASLD es amplia e interdisciplinaria. Si bien no es el objetivo de esta guía detallar un listado con todos los aspectos a evaluar y tratar en el paciente hepato-cardio-renometaabólico, en la tabla 1 destacamos los puntos más relevantes. Consideramos que el trabajo conjunto entre las distintas especialidades en pos de una adecuada evaluación diagnóstica y el cumplimiento de objetivos terapéuticos definidos hacen al tratamiento integral del paciente con MASLD. Siempre se debe hacer énfasis en el manejo del estilo de vida, basado en alimentación saludable, la actividad física regular y el descenso de peso. Como se describe en el próximo capítulo, la derivación al médico hepatólogo será en función de las mediciones no invasivas de fibrosis y la hipertransaminasemia. El trabajo

interdisciplinario es fundamental para disminuir la morbimortalidad hepática y extrahepática en MASLD.

RECOMENDACIONES

- Es prioritario que la atención médica general identifique a los pacientes con alto riesgo de progresión a MASH y/o fibrosis:
 - Personas con diabetes mellitus tipo 2 (en particular mayores de 50 años)
 - Personas con obesidad y uno o más factores de riesgo cardio-metabólicos
 - Personas con familiares de primer grado con diagnóstico de cirrosis
- Utilizar ecografía hepática para detección de esteatosis en forma conjunta con la valoración de fibrosis por métodos no invasivos
- No se recomienda la pesquisa de MASLD en la población general
- Evaluar el riesgo cardio-metabólico del paciente, preferentemente en un manejo interdisciplinario
- Recomendar cambios en el estilo de vida y reducción de peso
- Derivar al médico hepatólogo en función de las mediciones no invasivas de fibrosis y la hipertransaminasemia

Tabla 1. Aspectos prácticos a evaluar en la consulta del paciente con MASLD

- Peso, altura, IMC por categoría (sobrepeso 25-29.9 kg/m², obesidad > 30 kg/m²)
- Distribución de tejido adiposo:
 1. Evaluar obesidad abdominal con perímetro de cintura (en América Latina la OMS sugiere en hombres ≥ 90 cm y en mujeres ≥ 80 cm, los criterios de MASLD mencionan cifras europeas hombres ≥ 94 cm y en mujeres ≥ 80 cm, destacamos que no existen datos validados en nuestra población) y relación perímetro de cintura/altura (≥ 0.5 es indicador de obesidad central).
 2. En caso de discordancia en las mediciones se puede recurrir a método de cuantificación de grasa corporal como la bioimpedancia o DEXA (obesidad definida por grasa corporal total > 25% en hombres y 32% en mujeres) ⁽¹⁹⁾
- Glucemia en ayunas, triglicéridos plasmáticos y HDL (registrar si recibe medicación).
- Presión arterial (registrar si recibe medicación).
- Hábito tabáquico / drogas / consumo de alcohol.
- Si existiera diagnóstico de prediabetes o diabetes se deberá proceder acorde a guías establecidas para arribar tanto a un diagnóstico definido (solicitud de glucemia de ayuno, HbA1c o TTOG según corresponda) como a evaluar el cumplimiento de metas terapéuticas mediante solicitud de HbA1c.
- Función renal con creatinina plasmática, VFG calculado, microalbuminuria (MAU) en orina aislada o cociente MAU/creat urinaria en pacientes diabéticos tipo 2 y/o hipertensos.
- La correcta evaluación de riesgo cardiovascular excede el objetivo de este capítulo, pero siempre debe ser una prioridad en los pacientes con diagnóstico de MASLD, en todo el espectro de la enfermedad hepática.



Pesquisa MASLD

En atención primaria



CONDUCTA

- Cambios en estilo de vida - Reducción de peso
- Control y tratamiento de componentes cardiometabólicos
- Derivar a hepatología en riesgo fibrosis indeterminado/alto o hipertransaminasemia

Referencias

1. Younossi ZM, Henry L. Understanding the burden of nonalcoholic fatty liver disease: time for action. *Diabetes Spectr*. 2024;37(1):9-19. doi:10.2337/dsi23-0010.
2. European Association for the Study of the Liver; European Association for the Study of Diabetes; European Association for the Study of Obesity. EASL-EASD-EASO clinical practice guidelines on the management of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD). *J Hepatol*. 2024;81(3):492-542. doi:10.1016/j.jhep.2024.04.031.
3. Younossi ZM, Kalligeros M, Henry L. Epidemiology of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease. *Clin Mol Hepatol*. 2025;31(Suppl):S32-S50. doi:10.3350/cmh.2024.0431.
4. Cho ENL, Ang CZ, Quek J, et al. Global prevalence of non-alcoholic fatty liver disease in type 2 diabetes mellitus: an updated systematic review and meta-analysis. *Gut*. 2023;72:2138-2148.
5. Instituto Nacional de Estadística y Censos (INDEC). 4° Encuesta Nacional de Factores de Riesgo. Resultados definitivos. Buenos Aires: INDEC; 2018. Disponible en: https://www.indec.gov.ar/ftp/cuadros/publicaciones/enfr_2018_resultados_definitivos.pdf
6. Nachón MN, Bruno G, Valdez P, Mirofsky M, Vaucher A, Carozzi S, et al. Enfoque clínico del paciente con obesidad. Documento de la Sociedad Argentina de Medicina, la Sociedad de Medicina Interna de Uruguay y el Foro Internacional de Medicina Interna. *Medicina (B Aires)*. 2024;84(Suppl 4):1-38.
7. Aguirre Ackermann M, Salinas MV, Torresani M, Cappelletti AM, Cafaro L, Menéndez E, et al. Consenso intersocietario para el tratamiento de la obesidad en adultos en Argentina. *Rev Soc Argent Diabetes*. 2024;57(2 Suppl):3-47. doi:10.47196/diab.v57i3.718.
8. Liu J, Ayada I, Zhang X, Wang L, Li Y, Wen T, et al. Estimating global prevalence of metabolic dysfunction-associated fatty liver disease in overweight or obese adults. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2022;20(3):e573-e582. doi:10.1016/j.cgh.2021.02.030.
9. Nadolsky K, et al. American Association of Clinical Endocrinology consensus statement: algorithm for the evaluation and treatment of adults with obesity/adiposity-based chronic disease—2025 update. *Endocr Pract*. 2025;31(11):1351-1394. doi:10.1016/j.eprac.2025.07.017.
10. Rinella ME, Neuschwander-Tetri BA, Siddiqui MS, Abdelmalek MF, Caldwell S, Barb D, et al. AASLD practice guidance on the clinical assessment and management of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2023;77(5):1797-1835. doi:10.1097/HEP.0000000000000323.
11. International Diabetes Federation. *IDF Diabetes Atlas*. Brussels: International Diabetes Federation; 2023. Disponible en: <https://idf.org/media/uploads/2023/05/attachments-30.pdf>
12. Lonardo A, Ballestri S, Marchesini G, Angulo P, Loria P. Nonalcoholic fatty liver disease: a precursor of the metabolic syndrome. *Dig Liver Dis*. 2015;47(3):181-190. doi:10.1016/j.dld.2014.09.020.

13. Golabi P, Otgonsuren M, de Avila L, Sayiner M, Rafiq N, Younossi ZM. Components of metabolic syndrome increase the risk of mortality in nonalcoholic fatty liver disease. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(13):e0214. doi:10.1097/MD.00000000000010214.
14. Diaz A, Espeche W, March C, Flores R, Parodi R, Genesio MA, et al. Prevalencia del síndrome metabólico en Argentina en los últimos 25 años: revisión sistemática de estudios observacionales poblacionales. *Hipertens Riesgo Vasc*. 2018;35(2):64-69. doi:10.1016/j.hipert.2017.08.003.
15. Koplay M, Sivri M, Erdogan H, Nayman A. Importance of imaging and recent developments in diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease. *World J Hepatol*. 2015;7(5):769-776. doi:10.4254/wjh.v7.i5.769.
16. American Diabetes Association Professional Practice Committee. Diagnosis and classification of diabetes: Standards of Care in Diabetes—2025. *Diabetes Care*. 2025;48(Suppl 1):S27-S49. doi:10.2337/dc25-S002.
17. Malandris K, Katsoula A, Liakos A, Bekiari E, Karagiannis T, Theocharidou E, et al. Accuracy of controlled attenuation parameter for liver steatosis in patients at risk for metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease using magnetic resonance imaging: a systematic review and meta-analysis. *Ann Gastroenterol*. 2024;37(5):579-587. doi:10.20524/aog.2024.0910.
18. Azizi N, Naghibi H, Shakiba M, et al. Evaluation of MRI proton density fat fraction in hepatic steatosis: a systematic review and meta-analysis. *Eur Radiol*. 2025;35:1794-1807. doi:10.1007/s00330-024-11001-1.
19. Nouredin M, Lam J, Peterson MR, Middleton M, Hamilton G, Le TA, et al. Utility of magnetic resonance imaging versus histology for quantifying changes in liver fat in nonalcoholic fatty liver disease trials. *Hepatology*. 2013;58(6):1930-1940. doi:10.1002/hep.26455.
20. Reeder SB, Cruite I, Hamilton G, Sirlin CB. Quantitative assessment of liver fat with magnetic resonance imaging and spectroscopy. *J Magn Reson Imaging*. 2011;34(4):729-749. doi:10.1002/jmri.22775.
21. Ajmera V, Looma R. Imaging biomarkers of NAFLD, NASH, and fibrosis. *Mol Metab*. 2021;50:101167. doi:10.1016/j.molmet.2021.101167.
22. Stine JG, Munaganuru N, Barnard A, Wang JL, Kaulback K, Argo CK, et al. Change in MRI-PDFF and histologic response in patients with nonalcoholic steatohepatitis: a systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2021;19(11):2274-2283.e5. doi:10.1016/j.cgh.2020.08.061.
23. Targher G, Valenti L, Byrne CD. Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease. *N Engl J Med*. 2025;393(7):683-698. doi:10.1056/NEJMra2412865.
24. Duell PB, Welty FK, Miller M, Chait A, Hammond G, Ahmad Z, et al. Nonalcoholic fatty liver disease and cardiovascular risk: a scientific statement from the American Heart Association. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2022;42(6):e168-e185. doi:10.1161/ATV.000000000000153.
25. Choque Vargas C, Cáceres F, Landeira G, Perez S, Marchi L, Ruffillo G, et al. Cardiovascular events and incident diabetes in 220 patients with MASLD according to basal liver fibrosis: a 10-year follow-up historic cohort. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2025. doi:10.1097/MEG.0000000000002943.

26. Marti-Aguado D, Clemente-Sanchez A, Bataller R. Cigarette smoking and liver diseases. *J Hepatol.* 2022;77(1):191-205. doi:10.1016/j.jhep.2022.01.016.
27. Cusi K, Abdelmalek MF, Apovian CM, Balapattabi K, Bannuru RR, Barb D, et al. Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD) in people with diabetes: the need for screening and early intervention. A consensus report of the American Diabetes Association. *Diabetes Care.* 2025;48(7):1057-1082. doi:10.2337/dci24-0094.

DIAGNÓSTICO Y EVALUACIÓN DE RIESGO DE FIBROSIS EN MASLD

Autores

Dra. Melisa Dirchwolf

Dr. Sebastián Ferretti

Valoración de riesgo de fibrosis hepática en MASLD

Importancia de la evaluación de fibrosis hepática en MASLD

En pacientes con MASLD, la progresión de la fibrosis hepática hacia estadios avanzados como la cirrosis es el principal determinante de la aparición de consecuencias clínicas como la descompensación de la misma o el hepatocarcinoma.¹ Debido a su correlación con estos desenlaces², se considera el parámetro de elección para monitorear la evolución de la enfermedad y guiar las decisiones terapéuticas. La fibrosis hepática no sólo está vinculada a una mayor morbi-mortalidad hepática, sino que también se asocia con un incremento en el riesgo de mortalidad por cualquier causa. El riesgo de eventos hepáticos aumenta significativamente a partir del estadio de fibrosis 2 (F2), el cual se considera fibrosis clínicamente significativa³.

Selección de pacientes para evaluación de riesgo y vigilancia de fibrosis hepática significativa

La pesquisa de esteatosis hepática y fibrosis significativa no se recomienda actualmente para la población general, ya que, a pesar de tratarse de una enfermedad muy prevalente, falta evidencia de beneficios clínicos con esta estrategia. Esto se debe al bajo riesgo absoluto de eventos hepáticos relacionados con MASLD en la población general⁴.

Tanto la esteatosis hepática como la fibrosis significativa sólo se pesquisan en los individuos en quienes se sospecha MASH de riesgo (definido más adelante)^{5,6}, siendo este un objetivo central en el seguimiento de pacientes con MASLD, ya que permite la implementación de intervenciones oportunas para prevenir su progresión⁵.

La población considerada en riesgo incluye a:^{4,5,7-9,10}

- pacientes con diabetes mellitus (en particular en mayores de 50 años) o
- pacientes con obesidad y uno o más factores de riesgo cardio-metabólicos:

- a. glucemia alterada: glucosa en ayunas ≥ 100 mg/dL o HbA1c $\geq 5,7\%$ o glucemia mayor 140 mg/dL a las 2 horas de una prueba de tolerancia a la glucosa o tratamiento para la resistencia a la insulina.
- b. triglicéridos plasmáticos ≥ 150 mg/dL
- c. HDL < 40 mg/dL en hombres o < 50 mg/dL en mujeres (es un equivalente la indicación de tratamiento hipolipemiante)
- d. hipertensión arterial o tratamiento antihipertensivo
 - MASLD y uso de alcohol moderado (definido como MetALD, descrito en esta actualización)
 - pacientes con familiares de primer grado con diagnóstico de cirrosis hepática.

Esta última recomendación se debe a la elevada prevalencia de fibrosis significativa en este grupo de pacientes, y a la alta prevalencia de la variante genética PNPLA3 I148M en la población latinoamericana¹¹.

Si bien en las últimas guías de práctica clínica abogan por incluir la hipertransaminasemia persistente como un factor para determinar riesgo de fibrosis⁴, es importante recordar que la fibrosis significativa o avanzada puede estar presente aún con valores dentro de los puntos de corte de normalidad de las transaminasas. En esta actualización sugerimos que los pacientes con aumento de ASAT/ALAT, sean estudiados para el diagnóstico etiológico de este hallazgo bioquímico, y sólo ante el diagnóstico de MASLD inequívoco se avance con la estratificación de riesgo para fibrosis hepática.

Herramientas para la evaluación de fibrosis en MASLD

Test no invasivos bioquímicos

Los biomarcadores o test no invasivos (TNI) son herramientas valiosas para predecir resultados adversos. Existen varios TNI que incluyen parámetros bioquímicos, y se dividen según sean o no patentados (Tabla 1). Los TNI no patentados tienen un menor costo, y disponibilidad universal. Como desventaja tienen un pobre valor predictivo positivo. Por esta razón se los prefiere para su uso como estrategias de primera línea (descrito más adelante). En contraste, los TNI patentados en general tienen una mayor precisión diagnóstica a expensas de un mayor costo y disponibilidad en centros especializados, por lo que son ideales como estrategias de segunda línea¹². A continuación, se mencionan los más relevantes para nuestro medio:

FIB-4

El FIB-4 es un TNI no patentado, y es la herramienta más validada en la actualidad. Se calcula mediante un algoritmo sencillo que incluye la edad, ALT, AST y el recuento de plaquetas.¹³

Un valor de FIB 4 <1.3 tiene un VPN del 90% para descartar fibrosis avanzada, clasifica a los pacientes dentro del grupo de bajo riesgo. Por el contrario, valores de FIB 4 >2.67, identifican la presencia de fibrosis avanzada con una sensibilidad del 80%, clasificando a los pacientes en el grupo de alto riesgo. Los pacientes con valores comprendidos en este rango (>1.3 y <2.67) se clasifican como riesgo indeterminado¹⁴.

Al incluir a la edad dentro de su fórmula, es muy sensible a los extremos de esta variable. No se recomienda su uso en pacientes menores de 35 años, y debido a su inaceptable tasa de falsos positivos se utiliza como punto de corte 2 puntos para excluir fibrosis avanzada en los pacientes mayores de 65 años¹⁵.

En virtud de su adecuado valor predictivo negativo, ha demostrado ser superior a otros métodos en la identificación de pacientes con baja probabilidad de fibrosis avanzada¹⁶. Además, este TNI ha demostrado tener utilidad pronóstica para predecir eventos hepáticos tales como cirrosis y hepatocarcinoma, especialmente al utilizarse en forma combinada y secuencial con la elastografía de transición o FibroScan®¹⁷. Asimismo, en la evaluación repetida del test, el cambio en la categoría de riesgo de FIB-4 —de bajo riesgo a riesgo intermedio o alto riesgo para fibrosis avanzada— puede ser útil para evaluar la progresión clínica. Si bien su extensa validación es en pacientes con MASLD, hay datos recientes que reflejan su utilidad en pacientes con MetALD¹⁸.

La evaluación de pacientes con diabetes tipo 2 y sospecha de fibrosis hepática avanzada relacionada con MASLD utilizando FIB-4 puede ser de utilidad y facilitar la predicción de resultados como la progresión a cirrosis o descompensación, aunque el rendimiento del FIB4 puede ser menos robusto en estos pacientes¹⁹. Estudios recientes han demostrado una menor especificidad del FIB-4 para predecir fibrosis avanzada con un mayor número de casos categorizados dentro de la zona de riesgo intermedio²⁰. A medida que se disponga de más datos, es posible que cambien los puntos de corte recomendados para FIB-4 en pacientes con diabetes tipo 2²¹. Los puntos de corte actualmente utilizados también han sido cuestionados en pacientes latinoamericanos, en quienes valores más bajos han sido sugeridos para excluir fibrosis significativa²². Se ha sugerido que los pacientes con dos o más factores de riesgo metabólico, especialmente aquellos con prediabetes o diabetes tipo 2, pueden beneficiarse de re-evaluaciones de riesgo (vigilancia) con FIB-4 cada 1-2 años²³.

Aunque FIB-4 es estadísticamente inferior a otros biomarcadores patentados y de imágenes, sigue siendo recomendado como evaluación de primera línea en atención primaria, debido a su simplicidad y bajo costo²⁴. Recientemente se ha propuesto la adición de otros parámetros tales como fosfatasa alcalina y albúmina (FIB-6) para aumentar la precisión en la exclusión de fibrosis significativa²⁵. Este modelo aún precisa ser validado.

ELF

El test ELF (Enhanced Liver Fibrosis) es un TNI patentado. Es superior al FIB-4 en precisión diagnóstica y ofrece un alto valor predictivo negativo (VPN) para descartar fibrosis significativa ($\geq F2$). Ha sido recomendado como prueba no invasiva de segunda línea en la evaluación de la fibrosis por MASLD en las principales guías de práctica clínica, debido a su utilidad para estratificar el riesgo en pacientes que caen en la zona indeterminada de TNI de primera línea como el FIB-4^{4,5}. No obstante, su adopción se ve restringida por su alto costo y menor accesibilidad, especialmente en atención primaria. En nuestro medio aún no se encuentra disponible.

Test no invasivos basados en imágenes

La rigidez hepática es una característica física del hígado que aumenta con la severidad de la fibrosis, así como con otros procesos como la congestión pasiva, la inflamación marcada y las enfermedades infiltrativas⁵.

Elastografía de transición

La elastografía de transición (también conocida por su marca comercial FibroScan®) es el método basado en imágenes más validado para evaluar la rigidez hepática. En un reciente metaanálisis de datos individuales, el FibroScan® mostró un AUROC cercano a 0,80 para detectar fibrosis significativa ($\geq F2$), 0,85 para fibrosis avanzada ($\geq F3$) y aproximadamente 0,92 para cirrosis (F4)²⁶. Actualmente se considera como punto de corte 8 kPa para descartar confiablemente fibrosis avanzada en la práctica clínica habitual y un punto de corte de 12 kPa como punto de corte de inclusión para fibrosis avanzada, por ser altamente sugestivo de este estadio²⁷. En esta guía no definimos este último punto de corte como confirmatorio de fibrosis avanzada, debido a la tasa de falsos positivos detectados en MASLD con esta metodología²⁷, reservando ese término sólo para la biopsia hepática. Sin embargo, como se describe en la sección de tratamiento, los hallazgos elastográficos hoy son subrogantes de utilidad para guiar los tratamientos farmacológicos.

Se ha demostrado a su vez la utilidad de la evaluación en el seguimiento de los pacientes en forma repetida, ya que los cambios en la rigidez hepática pueden ser útiles para identificar la progresión de la enfermedad, de modo que un aumento del 20% en la rigidez hepática (detectados por FibroScan® o ERM), puede estar asociado con la progresión de la enfermedad y los resultados clínicos a largo plazo^{26,28}.

Si bien existen otros métodos de elastografía disponibles tales como la ERM que han demostrado ser más precisos que el FibroScan® para la detección de estadios de fibrosis avanzada, por su disponibilidad y extensa validación, el FibroScan® es la estrategia de elección en segunda línea más utilizada.

Elastografía por resonancia magnética (ERM)

La ERM ha demostrado en un reciente metaanálisis de datos individuales de 798 pacientes una excelente precisión diagnóstica para detectar fibrosis significativa, fibrosis avanzada y cirrosis en pacientes con MASLD²⁹. La intensa actividad inflamatoria y GGT elevada (mayor de 120 U/L) pueden afectar la precisión diagnóstica de la ERM sobreestimando la fibrosis en los estadios F0-1, pero no se observó ningún impacto de la diabetes, la obesidad u otros trastornos metabólicos en la precisión de los resultados.

Las determinaciones de ERM también pueden predecir el riesgo futuro de descompensación hepática y muerte. En la evaluación seriada utilizando ERM con una mediana de 3,4 años se identificaron pacientes estables, progresores o regresores según sus cambios en la rigidez hepática $\geq 19\%$ por encima o por debajo del valor inicial³⁰. Se analizaron los desenlaces hepáticos posteriores mediante modelos de tiempo a evento. El desarrollo de cirrosis fue más frecuente en los progresores (14%) que en los no progresores (2,9%) y en aquellos con cirrosis compensada al inicio, la descompensación o muerte ocurrió en el 100% de los progresores y en el 19% de los no progresores en un seguimiento mediano de 2,5 años. El aumento de rigidez hepática detectado por ERM ha demostrado también una correlación longitudinal con el riesgo de HCC, aunque su impacto en la incidencia de cáncer extrahepático y muerte cardiovascular es controversial³¹.

A pesar de su elevada precisión, la ERM no es el estudio de elección en el segundo nivel de evaluación en los pacientes con MASLD debido a su elevado costo y la escasa disponibilidad de este método en nuestro medio. Sin embargo, puede ser una herramienta de utilidad si existe incertidumbre clínica⁵.

Otros métodos de elastografía

Otros métodos de elastografía basados en ultrasonido (2D-SWE, pSWE) tienen una precisión diagnóstica similar al FibroScan® para identificar fibrosis avanzada y cirrosis³², aunque la evidencia es menos robusta y existen diferencias técnicas entre fabricantes que dificultan la estandarización de los puntos de corte^{49,50}. La utilización de estos métodos está sujeta a su disponibilidad y experiencia del operador. Los diferentes puntos de corte y medidas de precisión están detallados en la Tabla 1.

Biopsia hepática

La evaluación histológica continúa siendo el gold standard para la estadificación del MASLD. La biopsia hepática debe proporcionar tres piezas básicas de información: diagnóstico, graduación de la actividad necroinflamatoria y estadificación de la severidad de la fibrosis. La presencia de esteatosis macrovesicular, balonización e inflamación lobulillar definen el diagnóstico de MASH. El score histológico más utilizado y validado en la actualidad para estadificar la actividad inflamatoria se denomina NAS (derivado del inglés, NAFLD activity score). Aunque el estadio de fibrosis es el parámetro más asociado al pronóstico, la balonización y la inflamación

portal son predictores a corto plazo de progresión o regresión de la fibrosis y se combinan como medidas del grado de la enfermedad⁵.

El tamaño de la muestra, el número de espacios porta³³ y la calidad del procesamiento de la biopsia son claves para su precisión diagnóstica. Como desventajas, la biopsia hepática es un procedimiento invasivo, lo que limita su re-evaluación, y no es practicable en toda la población afectada por MASLD³⁴. Adicionalmente, presenta una significativa variabilidad inter- e intraobservador en su interpretación. Esto último, sumado a la variabilidad en el muestreo inherente a la naturaleza heterogénea de la enfermedad explica la dificultad en el enrolamiento de los pacientes en ensayos clínicos.³⁵

Su principal utilidad en la actualidad se basa en confirmar el estadio de enfermedad en aquellos pacientes con hallazgos sugestivos de fibrosis significativa, en especial ante resultados indeterminados de los test no invasivos, o para el diagnóstico diferencial ante la sospecha de otra hepatopatía crónica concomitante o ante falta de acceso a test no invasivos (tales como métodos basados en la elastografía)⁵. Si bien este método diagnóstico ha sido tradicionalmente solicitado para la indicación de terapias farmacológicas, el desarrollo y validación de métodos no invasivos en los últimos años está desplazando el rol de la biopsia hepática en este aspecto, existiendo actualmente tratamientos farmacológicos dirigidos para MASH que aceptan TNI para la prescripción y seguimiento de estos pacientes^{36,37} (sin autorización por el ente regulador argentino al momento de la redacción de estas guías).

Test no invasivos combinados para la detección del paciente con MASH de riesgo y fibrosis.

En los ensayos clínicos de farmacoterapia para MASLD la población objetivo a tratar han sido aquellos pacientes con fibrosis significativa (F2) o avanzada (F3) y esteatohepatitis activa, debido al potencial de progresión a estadios avanzados que presenta este subgrupo de pacientes, y por ende, el riesgo de presentar eventos y mortalidad hepática en su seguimiento. Estos pacientes han sido denominados MASH de riesgo³⁸, definiéndose histológicamente por los hallazgos de anatomía patológica como aquellos con un NAFLD activity score (NAS)≥4 y fibrosis hepática ≥2³⁹.

Con el objeto de detectar MASH de riesgo de manera no invasiva, se han investigado numerosos tests que combinan métodos bioquímicos y de imágenes. Estos TNI combinados incluyen parámetros bioquímicos aislados sumados a métodos de elastografía. Los más validados se detallan en la Tabla 1. En este sentido, también se ha evaluado la combinación de test no invasivos como la elastografía por FibroScan®, ASAT, plaquetas, edad, IMC y diabetes para identificar fibrosis avanzada y cirrosis (Agile 3 y 4). Estudios recientes han demostrado una alta especificidad para confirmar cirrosis (90%). Si bien debe destacarse su reciente desarrollo y validación en curso en distintas poblaciones, aún no se encuentran listos para su implementación rutinaria

en la práctica clínica, la que también dependerá en Argentina de la disponibilidad de los distintos métodos de elastografía, coeficiente de atenuación controlado, etc.

Testeo genético para la estimación de riesgo de fibrosis

Se ha propuesto a la evaluación genética en MASLD como una herramienta para comprender la susceptibilidad individual y mejorar la estratificación del riesgo y la periodicidad en el seguimiento⁴⁰. Recientemente se han publicados estudios que incluyen cohortes latinoamericanas que demuestran que scores poligénicos, incluyendo la determinación de PNPLA3, se asocian con un aumento progresivo de la severidad de la fibrosis por década, con un impacto más marcado a partir de la cuarta década⁴¹. Estos datos sugieren que la evaluación del riesgo genético permitirá identificar a los pacientes con MASLD que podrían beneficiarse de un monitoreo más frecuente. No obstante, su implementación clínica sigue limitada por el acceso, el costo y la falta de criterios estandarizados para su uso, aunque el conjunto creciente de evidencia indica que la genética podría convertirse en una estrategia promisoriosa para optimizar la toma de decisiones en MASLD⁴².

Tabla 1. Performance de las diferentes pruebas disponibles para predecir fibrosis avanzada

Test	Componentes	Cut-off y performance para estimación de riesgo de fibrosis avanzada
Bioquímicos		
FIB-4¹³	Edad, AST, ALT, recuento de plaquetas	Bajo riesgo: <1,3 (VPP 43%-VPN 90%) Bajo riesgo mayores 65 años ¹⁵ : <2 (sensibilidad 77%) Alto riesgo: >2,67 (VPP 80%-VPN 83%) media AUROC fibrosis avanzada=0,80 ³² .
NAFLD Fibrosis Score²	Edad, IMC, AST, ALT, albúmina, recuento de plaquetas, diabetes	Bajo riesgo: <-1,455 (VPP 52%-VPN 90%) Alto riesgo: ≥0,676 (VPP 82%-VPN 80%) media AUROC fibrosis avanzada=0,78 ³²
APRI⁴³	AST, recuento de plaquetas	Alto riesgo: 0,5-1 (VPP 31%-VPN 95%) media AUROC fibrosis avanzada=0,75 ³²

Test	Componentes	Cut-off y performance para estimación de riesgo de fibrosis avanzada
ELF⁴⁴	Ac hialurónico, procolágeno III, α -2 macroglobulina	Bajo riesgo: <7,7 Alto riesgo: $\geq 9,8$ (Sensibilidad 69% - Especificidad 98% para fibrosis avanzada) Cirrosis: $\geq 11,3$ (Sensibilidad 83%, Especificidad 97%)
Fibrotest⁴⁵	Edad, Sexo, α -2 Macroglobulina, Haptoglobina, Apolipoproteína A1, Bilirrubina, ALT, GGT	Alto riesgo: >0,7 (VPP 60% - VPN 89%) AUROC 0,81-0,92
Hepascore⁴⁶	Edad, Sexo, α -2 Macroglobulina, Ac Hialurónico, Bilirrubina, GGT	Bajo riesgo: <0,6 Alto riesgo: >0,8
FibroMeter⁴⁷	Edad, Peso, Recuento de plaquetas, AST, ALT, Ferritina, Glucosa	Alto riesgo: >0,59 (VPP 88%-VPN 92%) AUROC 0,93-0,94
MAF-5⁴⁸	Circunferencia de cintura, IMC (en kg/ m ²), diabetes, AST, y plaquetas.	Bajo riesgo: MAF-5 <0 Alto riesgo: MAF-5 ≥ 1 AUROC 0.81
ProC3⁴⁹	Marcador formación colágeno tipo III	Alto riesgo= >15,5 ng/ml (VPP 60%) AUROC 0,73
SAFE Score⁵⁰	Edad, IMC, Diabetes, AST y ALT, Globulinas, Plaquetas	Alto riesgo F3-F4= >100 AUROC=0,79 para F2
Basados en imágenes		

Test	Componentes	Cut-off y performance para estimación de riesgo de fibrosis avanzada
Elastografía hepática por FibroScan® ⁵¹		< 8 kPa excluye fibrosis avanzada (VPN 91%) >12 kPa altamente sugestivo de fibrosis avanzada media AUROC fibrosis avanzada=0,87 ³²
Elastografía por resonancia (MRE) ⁵²		<2.55 excluye fibrosis avanzada ≥3.63 altamente sugestivo de fibrosis avanzada ⁵ media AUROC fibrosis avanzada=0,93 ³²
Elastografía por ARFI ⁵³		<1.3 excluye fibrosis avanzada ≥1.34 altamente sugestivo de fibrosis avanzada ⁵
Elastografía por 2D-SWE ⁵⁴		<8 kPa excluye fibrosis avanzada ≥12 kPa altamente sugestivo de fibrosis avanzada ⁵ media AUROC fibrosis avanzada=0,91 ³²
Combinados para detección de MASH de riesgo y fibrosis		
Fibroscan-AST (FAST)	LSM-CAP-AST	≤ 0,35 descarta fibrosis significativa (Sensibilidad 90%) ≥ 0,67 especificidad 90% para MASH de riesgo
MRI-AST (MAST)	MRE-MRI-PDFF-AST	≥0,242 sensibilidad 75% - VPP 50% VPN 96.5% AUROC 0.93
MEFIB	RME – FIB-4	RMI ≥3.3 kPa y FIB-4 ≥1.6, (VPP 97.1% - VPN 83%) para detectar fibrosis significativa
Agile 3	LSM-AST-Plaquetas-Edad-IMC-Diabetes-2	Bajo riesgo de F3 = <0,242 Zona gris = 0,242-0,671 Alto riesgo F3-F4= >0,671

Test	Componentes	Cut-off y performance para estimación de riesgo de fibrosis avanzada
Agile 4	LSM-AST-Plaquetas-Edad-Diabetes-2	Bajo riesgo de F4 = <0,214 Zona gris= 0,214.0,730 Cirrosis probable= >0,730

Abreviaturas: AST (aspartato aminotransferasa), ALT (alanina aminotransferasa), IMC (índice de masa corporal), AUROC (área bajo la curva), VPP (valor predictivo positivo), VPN (valor predictivo negativo), GGT (gamma glutamil transferasa), ARFI (impulso de fuerza de radiación acústica), 2D-SWE (elastografía de onda de corte bidimensional), MASH (esteatohepatitis metabólica), LSM (medición de la rigidez hepática), CAP (parámetro de atenuación controlada),

Algoritmo de evaluación de riesgo de fibrosis hepática

Aunque la prevalencia de MASLD es alta en la población general, la proporción de pacientes con fibrosis clínicamente significativa o avanzada representan una minoría en la práctica clínica diaria. Por esta razón, se plantea una estrategia de evaluación secuencial, utilizando TNI en forma escalonada²⁴.

En atención primaria se prioriza en la evaluación inicial el uso de herramientas accesibles, costo-efectivas y con un alto valor predictivo negativo (es decir, que informen un resultado negativo en aquellos pacientes en quienes verdaderamente no exista fibrosis clínicamente significativa), para así evitar estudios adicionales. Sólo en aquellos casos con resultados positivos o indeterminados se avanza a un segundo TNI de mayor precisión, pero con menor disponibilidad y mayor costo.

Los valores de corte utilizados de las pruebas no invasivas son aproximaciones respaldadas por la evidencia actual y están destinados a guiar el manejo clínico desde la atención primaria hasta la atención especializada en gastroenterología/hepatología. No deben interpretarse en forma aislada, y siempre se debe tener en cuenta la valoración clínica del paciente⁵. Ante subrogantes clínicos o imagenológicos de enfermedad hepática crónica con discordancia en los NIT debe derivarse al paciente para una evaluación por el especialista.

Población objetivo

Debe realizarse la estratificación de riesgo para fibrosis hepática tanto en aquellos pacientes en quienes se detecta incidentalmente la esteatosis hepática, como así

también en quienes cumplen los criterios de evaluación en base a sus antecedentes de riesgo, descrito en el apartado anterior.

Pasos en la evaluación

En el primer paso de la evaluación se sugiere utilizar un TNI no patentado como el FIB-4, en base a su disponibilidad y capacidad de excluir fibrosis avanzada⁵⁵ (Figura 1). Cuando el FIB-4 informa un resultado <1.3 , se interpreta como un paciente con bajo riesgo de fibrosis avanzada. Los pacientes pueden ser seguidos en atención primaria y reevaluados periódicamente. En pacientes mayores de 65 años, dado que la edad está incluida en la fórmula del FIB-4, se debe utilizar un punto de corte de FIB-4 de 2.0. El FIB-4 tiene baja precisión en personas menores de 35 años y no está validado en esta población¹⁵, por lo que se debe considerar una evaluación secundaria (con otro método de primera línea que no considere a la edad dentro de su fórmula⁴⁸ y/o un método de segunda línea) en aquellos menores de 35 años que tengan un mayor riesgo metabólico y/o transaminasas persistentemente elevadas⁵. A su vez, el FIB-4 no debe usarse en pacientes cursando una enfermedad hepática aguda⁵.

La duración del intervalo de re-evaluación no ha sido definido con exactitud en estudios clínicos, pero de acuerdo a la información disponible y opinión de expertos se recomienda anualmente en la población definida como de alto riesgo (prediabetes/diabetes mellitus tipo 2, con 2 o más factores de riesgo metabólico, y/o con consumo moderado de alcohol), y cada 2-3 años en pacientes sin estas características^{56,57}. La ventaja clínica de la re-evaluación en un menor período de tiempo incluye la oportunidad de pesquisar otras hepatopatía crónicas, reforzar el asesoramiento sobre las medidas higiénico-dietéticas, y dirigir el tratamiento de comorbilidades, todas medidas que pueden tener un impacto en la progresión de la enfermedad (Figura 1).

En pacientes con FIB-4 ≥ 1.3 (o ≥ 2 en los mayores de 65 años), se debe proseguir a una evaluación con un TNI de segunda línea. Debido a su disponibilidad en Argentina se recomienda en primer lugar la elastografía de transición (FibroScan®), Echosens, París, Francia). Si bien se reconocen como estrategias equivalentes otros métodos de elastografía como la elastografía por resonancia (ERM), shear wave y el test de Enhanced Liver Fibrosis (ELF), estos cuentan con una menor validación y/o escasa disponibilidad en nuestro medio al momento de escribir estas actualizaciones. Sin embargo, si están disponibles pueden utilizarse como equivalentes. Estas pruebas de segunda línea pueden solicitarse por médicos no especialistas, pero es aconsejable la derivación al hepatólogo ante la imposibilidad de descartar patología concomitante o ante la sospecha clínica de fibrosis hepática significativa/avanzada. Se destaca nuevamente la importancia de la evaluación por un especialista en gastroenterología/hepatología en pacientes con transaminasas persistentemente elevadas (>6 meses) para excluir otras causas de enfermedad hepática^{4,5}.

En pacientes que presentan menos de 8 kPa en la evaluación por elastografía de transición (u otras herramientas equivalentes ya mencionadas) se propone la re-evaluación en un año utilizando nuevamente el FIB-4 para la estratificación inicial de

riesgo. En pacientes que presentan más de 8 kPa, se recomienda su derivación al especialista, ante la imposibilidad de excluir fibrosis avanzada.

El hepatólogo puede determinar la presencia de fibrosis avanzada y/o cirrosis por hallazgos clínicos, bioquímicos o por imágenes, en cuyo caso indicará tratamiento y vigilancia para hepatocarcinoma y vórices esofágicas. Si fuera necesario para confirmar el diagnóstico (en especial ante valores de riesgo intermedio, entre 8 y 12 kPa) puede repetir los TNI de segunda línea o seleccionar otros métodos no invasivos para confirmar/excluir este estadio de fibrosis. En este rol se recomienda, si estuviera disponible, a la elastografía por resonancia debido a su mayor precisión diagnóstica⁵⁸. La biopsia hepática, aunque sigue siendo el estándar de oro para la estadificación en MASLD, no se realiza de manera rutinaria debido a su carácter invasivo. Se debe considerar la biopsia hepática cuando la evaluación con métodos no invasivos es indeterminada o discordante (es decir, con un TNI altamente sugestivo de fibrosis avanzada y otro que excluya este estadio). Es irremplazable cuando existe hipertransaminasemia crónica y no se ha podido arribar a un diagnóstico específico o si se sospechan diagnósticos sincrónicos/alternativos. También puede considerarse ante la falta de otro método de segundo nivel para estratificación de riesgo de fibrosis, si bien se prioriza y sugiere en este caso el uso de TNI por sus beneficios y precisión previamente descritos.

Los pacientes en todas las etapas de la enfermedad deben recibir asesoramiento sobre modificaciones en el estilo de vida, y aquellos con fibrosis \geq F2 deben ser derivados al especialista para ser considerados para intervenciones farmacológicas a medida que estén disponibles.

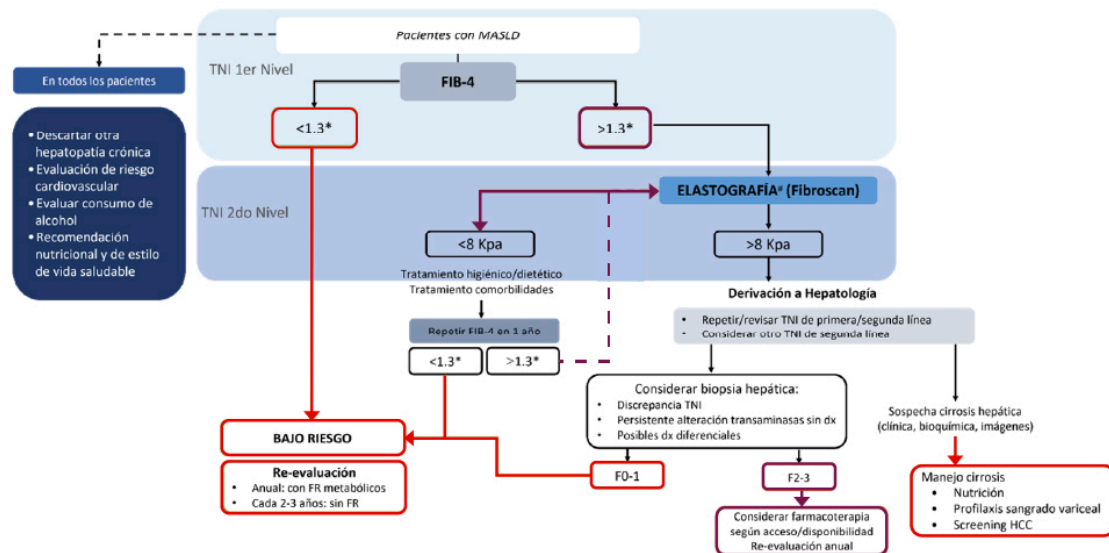
Fundamento de las principales herramientas del algoritmo

Este algoritmo constituye la estrategia más validada y ampliamente utilizada para la estratificación del riesgo de fibrosis en MASLD^{4,5,56,59,60}. Su rendimiento es costo-efectivo y comparable frente a algoritmos alternativos que utilizan puntos de corte adaptados para fibrosis significativa, sin diferencia en la tasa de derivación para evaluación por hepatología⁶¹. Cabe aclarar que existen discrepancias en la literatura respecto a los puntos de corte óptimos de cada TNI, por lo que hemos adoptado los más ampliamente validados y utilizados^{4,5,60}.

Este enfoque ha demostrado ser efectivo en la predicción pronóstica. En cohortes de vida real, la estrategia FIB-4 seguida de la elastografía de transición permitió la detección de progresión a fibrosis avanzada⁵⁷ y/o correcta estratificación en categorías de riesgo de presentar eventos hepáticos mayores (descompensación o hepatocarcinoma) en su seguimiento en el tiempo⁶². En poblaciones objetivo, como en cohortes de pacientes diabéticos, la aplicación del algoritmo y sus variaciones utilizando ELF o SWE como herramientas de segundo nivel presentaron un buen desempeño diagnóstico, demostrando su aplicabilidad para su uso en la práctica clínica habitual⁶³. Finalmente, en cohortes de pacientes latinoamericanos se ha sugerido en estudios recientes que la utilización de puntos de corte más bajos de los

TNI permitiría optimizar la vigilancia en esta subpoblación²². La generación de datos locales permitirá reforzar estas recomendaciones y adaptar en el futuro los algoritmos a nuestra epidemiología.

Figura 1. Algoritmo de evaluación de riesgo ante la detección de esteatosis hepática asociada a disfunción metabólica



Nota: Riesgo se refiere al riesgo de fibrosis hepática avanzada.

Abreviaturas: MASLD (esteatosis hepática asociada a disfunción metabólica), TNI (test no invasivos), , HCC (hepatocarcinoma).

*Punto de corte inferior para FIB-4 es de 2 para pacientes mayores de 65 años

#Son equivalentes a la elastografía por transición o FibroScan® los otros métodos de elastografía basados en imágenes. Dependen de la disponibilidad local, siendo la elastografía por resonancia el método con mayor sensibilidad y especificidad, pero el menos disponible. Los puntos de corte de inclusión y exclusión de fibrosis están detallados en la Tabla 1 en este capítulo.

RECOMENDACIONES

- Realizar la evaluación de riesgo de fibrosis en los pacientes con esteatosis hepática detectada incidentalmente o en pacientes diabéticos, obesos con uno o más factores de riesgo cardio-metabólico, con diagnóstico de MetALD o familiares de primer grado con antecedentes de cirrosis hepática.
- Utilizar un enfoque secuencial basado en TNI, siendo el FIB4 la estrategia sugerida de primera línea y la elastografía de transición la herramienta sugerida de segunda línea.
- Derivar al especialista en hepatología aquellos pacientes con riesgo indeterminado/alto de fibrosis avanzada, con hipertransaminasemia sin diagnóstico, ante discordancia de TNI y ante sospecha clínica, bioquímica o por imágenes de cirrosis hepática.
- La frecuencia de re-evaluación depende de los resultados de la evaluación de riesgo inicial y de los factores de riesgo basales del paciente

Referencias

28. Taylor RS, Taylor RJ, Bayliss S, et al. Association between fibrosis stage and outcomes of patients with nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology*. 2020;158:1611-1625.e12.
29. Angulo P, Kleiner DE, Dam-Larsen S, et al. Liver fibrosis, but no other histologic features, is associated with long-term outcomes of patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology*. 2015;149:389-397.e10.
30. Dulai PS, Singh S, Patel J, et al. Increased risk of mortality by fibrosis stage in nonalcoholic fatty liver disease: systematic review and meta-analysis. *Hepatology*. 2015;62:1557-1565.
31. European Association for the Study of the Liver; European Association for the Study of Diabetes; European Association for the Study of Obesity. EASL-EASD-EASO clinical practice guidelines on the management of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD). *Obes Facts*. 2024;17:374-444.
32. Rinella ME, Neuschwander-Tetri BA, Siddiqui MS, et al. AASLD practice guidance on the clinical assessment and management of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2023;77:1797-1835.
33. Schneider CV, Schneider KM, Raptis A, et al. Prevalence of at-risk MASH, MetALD and alcohol-associated steatotic liver disease in the general population. *Aliment Pharmacol Ther*. 2024;59:1271-1281.

34. Jarvis H, Craig D, Barker R, et al. Metabolic risk factors and incident advanced liver disease in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): a systematic review and meta-analysis of population-based observational studies. *PLoS Med.* 2020;17:e1003100.
35. Yang AH, Tincopa MA, Tavaglione F, et al. Prevalence of steatotic liver disease, advanced fibrosis and cirrhosis among community-dwelling overweight and obese individuals in the USA. *Gut.* 2024;73:2045-2053.
36. Ajmera V, Cepin S, Tesfai K, et al. A prospective study on the prevalence of NAFLD, advanced fibrosis, cirrhosis and hepatocellular carcinoma in people with type 2 diabetes. *J Hepatol.* 2023;78:471-478.
37. Villamil FG, Barbero M, Massenzio NE, et al. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease and liver fibrosis in a general population cohort from Argentina. *Ann Hepatol.* 2023;28:101111.
38. Kozlitina J, Sookoian S. Global epidemiological impact of PNPLA3 I148M on liver disease. *Liver Int.* 2025;45:e16123.
39. Tincopa MA, Loomba R. Noninvasive tests to assess fibrosis and disease severity in metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease. *Semin Liver Dis.* 2024;44:287-299.
40. Vilar-Gomez E, Chalasani N. Non-invasive assessment of non-alcoholic fatty liver disease: clinical prediction rules and blood-based biomarkers. *J Hepatol.* 2018;68:305-315.
41. McPherson S, Stewart SF, Henderson E, et al. Simple non-invasive fibrosis scoring systems can reliably exclude advanced fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Gut.* 2010;59:1265-1269.
42. McPherson S, Hardy T, Dufour JF, et al. Age as a confounding factor for the accurate non-invasive diagnosis of advanced NAFLD fibrosis. *Am J Gastroenterol.* 2017;112:740-751.
43. Boursier J, Vergniol J, Guillet A, et al. Diagnostic accuracy and prognostic significance of blood fibrosis tests and liver stiffness measurement by FibroScan in non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol.* 2016;65:570-578.
44. Boursier J, Hagström H, Ekstedt M, et al. Non-invasive tests accurately stratify patients with NAFLD based on their risk of liver-related events. *J Hepatol.* 2022;76:1013-1020.
45. Redwood S, Curzen N, Banning A. *Oxford textbook of interventional cardiology.* Oxford: Oxford University Press; 2018.
46. Hagström H, Talbäck M, Andreasson A, et al. Repeated FIB-4 measurements can help identify individuals at risk of severe liver disease. *J Hepatol.* 2020;73:1023-1029.
47. Younossi ZM, de Avila L, Petta S, et al. Global performance of non-invasive tests in MASLD: insights from the G-MASLD study. *Hepatology.* 2025.
48. Han JW, Kim HY, Yu JH, et al. Diagnostic accuracy of the fibrosis-4 index for advanced liver fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Clin Mol Hepatol.* 2024;30(Suppl):S147-S158.

49. Tincopa MA, Díaz LA, Huang DQ, et al. Disparities in screening and risk stratification for Hispanic adults with metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease. *Hepatology*. 2025;81:1792-1804.
50. Cholankeril G, Kramer JR, Chu J, et al. Longitudinal changes in fibrosis markers are associated with risk of cirrhosis and hepatocellular carcinoma in non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2023;78:493-500.
51. Zoncapè M, Liguori A, Tsochatzis EA. Non-invasive testing and risk-stratification in patients with MASLD. *Eur J Intern Med*. 2024;122:11-19.
52. Anushiravani A, Alswat K, Dalekos GN, et al. Multicenter validation of FIB-6 as a novel machine learning non-invasive score to rule out liver cirrhosis in biopsy-proven MAFLD. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2023;35:1284-1288.
53. Mózes FE, Lee JA, Selvaraj EA, et al. Diagnostic accuracy of non-invasive tests for advanced fibrosis in patients with NAFLD: an individual patient data meta-analysis. *Gut*. 2022;71:1006-1019.
54. European Association for the Study of the Liver. Reply to: correspondence on “EASL clinical practice guidelines on non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis—2021 update”. *J Hepatol*. 2022;76:251-252.
55. Selvaraj EA, Mózes FE, Jayaswal ANA, et al. Diagnostic accuracy of elastography and magnetic resonance imaging in patients with NAFLD: a systematic review and meta-analysis. *J Hepatol*. 2021;75:770-785.
56. Liang JX, Ampuero J, Niu H, et al. An individual patient data meta-analysis to determine cut-offs for and confounders of NAFLD fibrosis staging with magnetic resonance elastography. *J Hepatol*. 2023;79:592-604.
57. Gidener T, Dierkhising RA, Mara KC, et al. Change in serial liver stiffness measurement by magnetic resonance elastography and outcomes in NAFLD. *Hepatology*. 2023;77:268-274.
58. Higuchi M, Tamaki N, Kurosaki M, et al. Longitudinal association of magnetic resonance elastography-associated liver stiffness with complications and mortality. *Aliment Pharmacol Ther*. 2022;55:292-301.
59. Xiao G, Zhu S, Xiao X, et al. Comparison of laboratory tests, ultrasound, or magnetic resonance elastography to detect fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease: a meta-analysis. *Hepatology*. 2017;66:1486-1501.
60. Colloredo G, Guido M, Sonzogni A, et al. Impact of liver biopsy size on histological evaluation of chronic viral hepatitis: the smaller the sample, the milder the disease. *J Hepatol*. 2003;39:239-244.
61. Castera L, Friedrich-Rust M, Loomba R. Noninvasive assessment of liver disease in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology*. 2019;156:1264-1281.e4.
62. Harrison SA, Dubourg J. Liver biopsy evaluation in MASH drug development: think thrice, act wise. *J Hepatol*. 2024;81:886-894.
63. Chen VL, Morgan TR, Rotman Y, et al. Resmetirom therapy for metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease: October 2024 updates to AASLD practice guidance. *Hepatology*. 2025;81:312-320.

64. Bansal MB, Patton H, Morgan TR, et al. Semaglutide therapy for metabolic dysfunction-associated steatohepatitis: November 2025 updates to AASLD practice guidance. *Hepatology*. 2025.
65. van Kleef LA, Pustjens J, Savas M, et al. MASLD, at-risk MASH and increased liver stiffness are associated with young adulthood obesity without residual risk after losing obesity. *Liver Int*. 2025;45:e16169.
66. Harrison SA, Loomba R, Dubourg J, et al. Clinical trial landscape in NASH. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2023;21:2001-2014.
67. Ajmera V, Liu A, Bettencourt R, et al. The impact of genetic risk on liver fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease as assessed by magnetic resonance elastography. *Aliment Pharmacol Ther*. 2021;54:68-77.
68. Díaz LA, Alazawi W, Agrawal S, et al. High inherited risk predicts age-associated increases in fibrosis in patients with MASLD. *J Hepatol*. 2025;83:849-859.
69. Sookoian S, Rotman Y, Valenti L. Genetics of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease: the state of the art update. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2024;22:2177-2187.e3.
70. Loeza-del-Castillo A, Paz-Pineda F, Oviedo-Cárdenas E, et al. AST to platelet ratio index (APRI) for the noninvasive evaluation of liver fibrosis. *Ann Hepatol*. 2008;7:350-357.
71. Rosenberg WMC, Voelker M, Thiel R, et al. Serum markers detect the presence of liver fibrosis: a cohort study. *Gastroenterology*. 2004;127:1704-1713.
72. Vali Y, Lee J, Boursier J, et al. FibroTest for evaluating fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease patients: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Med*. 2021;10.
73. Huang Y, Adams LA, Joseph J, et al. The ability of Hepascore to predict liver fibrosis in chronic liver disease: a meta-analysis. *Liver Int*. 2017;37:121-131.
74. Van Dijk AM, Vali Y, Mak AL, et al. Diagnostic accuracy of FibroMeter tests in patients with non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review with meta-analyses. *J Clin Med*. 2021;10.
75. van Kleef LA, Francque SM, Prieto-Ortiz JE, et al. Metabolic dysfunction-associated fibrosis-5 (MAF-5) score predicts liver fibrosis risk and outcome in the general population with metabolic dysfunction. *Gastroenterology*. 2024;167:357-367.e9.
76. Boyle M, Tiniakos D, Schattenberg JM, et al. Performance of the PRO-C3 collagen neo-epitope biomarker in non-alcoholic fatty liver disease. *JHEP Rep*. 2019;1:188-198.
77. Sripongpun P, Kim WR, Mannalithara A, et al. The steatosis-associated fibrosis estimator (SAFE) score: a tool to detect low-risk NAFLD in primary care. *Hepatology*. 2023;77:256-267.
78. Eddowes PJ, Sasso M, Allison M, et al. Accuracy of FibroScan controlled attenuation parameter and liver stiffness measurement in assessing steatosis and fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology*. 2019;156:1717-1730.
79. Hsu C, Caussy C, Imajo K, et al. Magnetic resonance vs transient elastography analysis of patients with nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review and

pooled analysis of individual participants. Clin Gastroenterol Hepatol. 2019;17:630-637.e8.

80. Liu H, Fu J, Hong R, et al. Acoustic radiation force impulse elastography for the non-invasive evaluation of hepatic fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease patients: a systematic review and meta-analysis. PLoS One. 2015;10:e0127782.
81. Indre MG, Leucuta DC, Lupsor-Platon M, et al. Diagnostic accuracy of 2D-SWE ultrasound for liver fibrosis assessment in MASLD: a multilevel random effects model meta-analysis. Hepatology. 2025;82:454-469.
82. Younossi ZM, Paik JM, Henry L, et al. Economic evaluation of non-invasive test pathways for high-risk metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease in the United Kingdom. Ann Hepatol. 2025;101789.
83. Wattacheril JJ, Abdelmalek MF, Lim JK, et al. AGA clinical practice update on the role of noninvasive biomarkers in the evaluation and management of nonalcoholic fatty liver disease: expert review. Gastroenterology. 2023;165:1080-1088.
84. Siddiqui MS, Yamada G, Vuppalachchi R, et al. Diagnostic accuracy of noninvasive fibrosis models to detect change in fibrosis stage. Clin Gastroenterol Hepatol. 2019;17:1877-1885.e5.
85. Furlan A, Tublin ME, Yu L, et al. Comparison of 2D shear wave elastography, transient elastography, and MR elastography for the diagnosis of fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. AJR Am J Roentgenol. 2020;214:W20-W26.
86. Arab JP, Dirchwolf M, Álvares-da-Silva MR, et al. Latin American Association for the Study of the Liver (ALEH) practice guidance for the diagnosis and treatment of non-alcoholic fatty liver disease. Ann Hepatol. 2020;19:674-690.
87. Diaz LA, Arab JP, Idalsoaga F, et al. Updated recommendations for the management of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD) by the Latin American working group. Ann Hepatol. 2025;30:101903.
88. Vidal-Trécan T, Julla JB, El Khoury T, et al. Effectiveness of six international guidelines using fibrosis-4 and FibroScan for risk stratification of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease in type 2 diabetes. Clin Gastroenterol Hepatol. 2025;23:2176-2186.e2.
89. Yip TCF, Lee HW, Lin H, et al. Prognostic performance of the two-step clinical care pathway in metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease. J Hepatol. 2025;83:304-314.
90. Caussy C, Vergès B, Leleu D, et al. Screening for metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease-related advanced fibrosis in diabetology: a prospective multicenter study. Diabetes Care. 2025;48:877-886.

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DEL MASH

Autores

Dr. Eduardo Fassio,

Dr. Fernando Barreyro

Evidencia respecto a tratamientos en MASH

Criterios de evaluación

Desde la publicación de la primera Guía de la Sociedad Argentina de Hepatología en 2020¹, se han publicado importantes avances en el tratamiento farmacológico de MASLD/MASH. En este documento, nos enfocaremos particularmente en aquellos compuestos que ya tengan resultados conocidos de ensayos controlados randomizados (ECR) de fase 3; o que hayan tenido hallazgos promisorios en los ensayos de fase 2b. Para obtener información sobre la utilidad terapéutica de la cirugía bariátrica, vitamina E y pioglitazona el lector puede dirigirse a la guía 2020¹.

Antes de describir los hallazgos recientes más significativos en el campo de la terapia farmacológica, es importante aclarar que los estudios de fase 3 que se están llevando a cabo en pacientes con MASH tienen una metodología en común que ha sido acordada con autoridades regulatorias como la *Food and Drug Administration* (FDA) en Estados Unidos de Norteamérica (USA). Se incluyen pacientes con MASH confirmado por biopsia hepática y con fibrosis F2 ó F3. Aproximadamente al año y medio del enrolamiento, se analiza si hay diferencias entre los grupos de tratamiento y control en *endpoints* histológicos. Estos son: “resolución de MASH sin empeoramiento de la fibrosis” y “disminución de la fibrosis por al menos un estadio sin empeoramiento del score de actividad de NAFLD (NAS)”². Se seleccionaron estos objetivos histológicos porque se supone que deberían reflejar en un beneficio clínico a largo plazo². Si se demuestran diferencias significativas a favor del medicamento en estudio, el ensayo continúa hasta los 5 años, en que se evalúa si hay diferencias en desenlaces clínicos, como trasplante o muerte de causa hepática, complicaciones de la cirrosis, aumento del score de MELD a ≥ 15 , etc. Si no se demuestran diferencias en los hallazgos histológicos en la primera evaluación, el estudio se interrumpe.

Es importante aclarar que el abordaje terapéutico del MASLD debe concebirse de manera integral, abarcando la totalidad del espectro evolutivo de la patología, desde la esteatosis simple y la esteatohepatitis, hasta la fibrosis avanzada y la cirrosis. La implementación de “cambios en el estilo de vida”, que comprende dieta saludable para obtener descenso del peso corporal, actividad física regular, evitar la ingesta de alcohol y tabaquismo continúa siendo la piedra angular en el tratamiento de todos los pacientes con MASLD, independientemente del estadio¹. Es fundamental destacar que en todas las fases de la enfermedad está indicado el tratamiento concomitante dirigido a la obesidad, la diabetes mellitus y sus complicaciones, así

como el control estricto de los factores de riesgo cardiometabólicos. Con respecto a la terapia farmacológica específica hepática, la evidencia actual prioriza su indicación en aquellos pacientes con riesgo de progresión, específicamente con esteatohepatitis (MASH) y fibrosis significativa/avanzada (F2/F3), quienes presentan mayor probabilidad de evolucionar hacia complicaciones graves y desenlaces clínicos adversos.

RECOMENDACIONES

- La terapia de cambio en el estilo de vida, que comprende dieta y actividad física regular con el objetivo de obtener un descenso de peso de al menos 5% para disminuir la esteatosis y de 7-10% para reducir la actividad inflamatoria y la fibrosis, continúa siendo la piedra angular del tratamiento.
- El tratamiento farmacológico se indica en pacientes con MASLD y fibrosis \geq F2, que son los que están en riesgo de progresión a cirrosis y sus complicaciones.

Medicamentos con resultados positivos en estudios publicados de fase 3

Resmetirom

Resmetirom es un agonista selectivo de los receptores β de la hormona tiroidea, activo por vía oral, con una captación hepática específica y poca penetración tisular fuera del hígado. En animales, se demostró que reduce la esteatosis hepática, la lipotoxicidad, el estrés oxidativo, los biomarcadores séricos de inflamación y fibrosis. Además, induce la disminución de lípidos/lipoproteínas aterogénicos como el colesterol LDL, triglicéridos, lipoproteína (a), apolipoproteínas B y CIII, lo que otorgaría un beneficio adicional en pacientes con MASH. Al ser selectivo para los receptores β , se evitan los efectos indeseables de la hormona tiroidea sobre el corazón y los huesos, que son mediados por los receptores α .

Eficacia del tratamiento con resmetirom en pacientes con MASH

En un ECR de fase 2, a doble ciego, controlado versus placebo, que enroló a 125 pacientes con MASH confirmado por biopsia hepática y fibrosis F1-F3, el *end point* primario fue el cambio relativo en la fracción de grasa hepática medido por resonancia magnética en la semana 12 del tratamiento³. En el grupo resmetirom, se observó un descenso de la fracción de grasa de 32.9%, significativamente mayor que en el grupo placebo, de 10.4% ($p < 0.0001$)³. Una reducción de la grasa hepática $\geq 30\%$ con respecto al basal en la semana 12 (que se ha demostrado en estudios previos que tiene buena correlación con la resolución de MASH histológica) fue observada en 60.3% de los pacientes tratados con resmetirom y en 18.4% de los tratados con placebo ($p < 0.0001$)³. En la semana 36 de tratamiento, la reducción de la esteatosis $\geq 30\%$ ascendió a 67.6% entre los pacientes tratados con resmetirom. Otras diferencias significativas observadas en el grupo resmetirom con respecto al grupo placebo fueron un descenso en los niveles de LDL-colesterol, triglicéridos, lipoproteína (a), apolipoproteínas B y CIII, en la AST y ALT en la semana 36 y en el marcador de fibrosis ELF, también en la semana 36³.

Recientemente, se han publicado los resultados de la evaluación de la primera parte del ECR de fase 3, a doble ciego, con 3 ramas, resmetirom 80 mg/d, 100 mg/d, o placebo, en pacientes con MASH y fibrosis F1b, F2 ó F3 (aprox. 50% con F3), llamado MAESTRO-NASH⁴. En el estudio MAESTRO-NASH, se demostraron diferencias significativas en los 2 *end points* histológicos, analizados en 966 pacientes (322 en el grupo resmetirom 80mg, 323 en el grupo resmetirom 100 mg, 321 en el grupo placebo). **Resolución de MASH sin empeoramiento de la fibrosis** se observó en 25.9% de los pacientes en el grupo resmetirom 80 mg y en 29.9% en el grupo resmetirom 100 mg, comparado con 9.7% en el grupo placebo ($p < 0.001$ para ambas comparaciones con placebo)⁴; y **disminución de la fibrosis por al menos un estadio sin empeoramiento del score NAS** se obtuvo en 24.2% de los pacientes en el grupo resmetirom 80 mg, en 25.9% en el grupo resmetirom 100 mg, comparado con 14.2% en el grupo placebo ($p < 0.001$ para ambas comparaciones con placebo)⁴.

Como consecuencia de estos resultados, resmetirom es el **primer medicamento que obtuvo una aprobación acelerada, condicional de la FDA en el tratamiento del MASH con fibrosis F2-F3**, a la espera de una confirmación final, de acuerdo a la evaluación de los desenlaces clínicos (a efectuarse en el mes 54). Al mismo tiempo, se está desarrollando el estudio MAESTRO-NASH-OUTCOMES⁵, que es un ECR, a doble ciego, que enroló a 700 pacientes con cirrosis compensada por MASH y que evaluará la incidencia de desenlaces clínicos (mortalidad general, trasplante hepático, eventos de descompensación como ascitis, HCC, etc.) en ambos grupos, resmetirom vs. Placebo y que se espera que pueda dar información significativa en 2-3 años, quizás antes que el ensayo de registro MAESTRO-NASH. Otros resultados secundarios interesantes del estudio MAESTRO-NASH son la disminución en los grupos de resmetirom del LDL-colesterol (-16%), de los triglicéridos, lipoproteína (a) y apolipoproteína B⁴.

Seguridad del tratamiento con resmetirom en pacientes con MASH

Los eventos adversos que fueron más frecuentes en los grupos de resmetirom que en placebo fueron diarrea y náuseas. No hubo diferencias en el porcentaje de eventos adversos serios entre resmetirom y placebo⁴. En el estudio MAESTRO-NASH no hubo casos de injuria hepática inducida por drogas (DILI) en ninguna de las 3 ramas.

Selección de los pacientes con MASLD para el tratamiento con resmetirom

El tratamiento farmacológico no está indicado en todos los pacientes con MASLD, ya que la mayoría de ellos no está en riesgo de progresión a la fibrosis avanzada/cirrosis y sus complicaciones. Por lo tanto, se deben consensuar las indicaciones de tratamiento con resmetirom, la duración de la terapia y también como definir su continuidad o probable futilidad de la misma. Además, aunque la aprobación se basó en los resultados del estudio MAESTRO-NASH, que enroló a pacientes con MASH confirmada por biopsia hepática, es obvio que en la práctica clínica no será necesario realizar dicho procedimiento para poder prescribir resmetirom.

Aunque el medicamento no está aún disponible en Argentina, es interesante conocer que la *American Association for the Study of Liver Diseases* (AASLD) ha propuesto las siguientes indicaciones⁶ (cualquiera de ellas):

- 1) diagnóstico histológico de MASH con fibrosis F2-F3 (sólo si hubiera una biopsia histórica reciente o por alguna razón, se realizará una nueva)
- 2) elastografía hepática de transición (VCTE) que demuestre rigidez hepática entre 8 y 15 kPa
- 3) elastografía por resonancia magnética (MRE) que demuestre rigidez hepática entre 3.1 y 4.4 kPa.

En pacientes con cirrosis compensada, el tratamiento con resmetirom deberá ser individualizado en centros de referencia hasta la publicación de nuevas evidencias. Antes de comenzar el tratamiento, se debe investigar si el paciente presenta hipo o hipertiroidismo. Si presentara alguna de estas entidades, se debe monitorear cada 3 meses con TSH y T4 libre. Si el paciente no presentara enfermedad tiroidea basal, no requiere de controles de TSH y T4 libre durante la terapia con resmetirom.

Criterios de respuesta al tratamiento con resmetirom

De acuerdo con los resultados de la parte 1 del ensayo MAESTRO-NASH, aproximadamente 30% de los pacientes responderán al resmetirom. Por lo tanto, se sugiere evaluar al año de tratamiento, por medio de métodos no invasivos, si hay o no mejoría en ciertos parámetros para decidir la continuidad de la terapia. Aunque en el ensayo MAESTRO-NASH no se demostró una correlación exacta entre los cambios en la rigidez por VCTE y la fibrosis por histología en los pacientes que recibieron resmetirom (49% de ellos tuvieron una reducción $\geq 25\%$ en la rigidez por VCTE versus

24-26% de descenso ≥ 1 estadio en la fibrosis por biopsia), la AASLD define como respuesta a los siguientes criterios ⁶:

***Mejoría:**

- 1) Reducción $\geq 25\%$ en la rigidez hepática medida por VCTE o $\geq 20\%$ por MRE.
- 2) Normalización de la ALT o un descenso $\geq 30\%$ con respecto al valor basal.

***Evidencia de empeoramiento:**

- 1) Incremento $\geq 25\%$ en la rigidez hepática por VCTE o $\geq 20\%$ por MRE.
- 2) Aumento persistente de ALT.

La tabla 1 resume los criterios para indicación del tratamiento con resmetirom en pacientes con MASLD, así como también las definiciones sugeridas de respuesta y falta de respuesta a la terapia, evaluado por métodos no invasivos.

En pacientes que cumplen con los criterios de mejoría se recomienda continuar con resmetirom mientras que en aquellos con criterios de empeoramiento, se sugiere suspenderlo. En pacientes con resultados intermedios, la decisión debería ser individualizada, teniendo en cuenta sus comorbilidades, su adherencia a los cambios en el estilo de vida y también que una falta de progresión de la fibrosis puede ser observada como una respuesta positiva.

Mientras se esperan los resultados de la parte 2 del ensayo MAESTRO-NASH, en el reciente congreso anual 2025 de la *European Association for the Study of the Liver*, se presentaron resultados luego de 2 años de terapia con resmetirom en 122 pacientes con cirrosis compensada por MASH (estudio MAESTRO-NASH-1 durante un año y luego extensión del tratamiento durante un segundo año), siendo algunos de los hallazgos principales una disminución $\geq 25\%$ en la rigidez hepática medida por VCTE en 52% de los pacientes, una transición de F4 a F3 en 35% de los mismos y una reversión de los criterios Baveno VII de hipertensión portal clínicamente significativa en 28% de los pacientes que los tenían en forma basal ⁷.

Las dosis de resmetirom recomendadas son de 80 mg/d o de 100 mg/d en pacientes con peso corporal menor o mayor de 100 kg, respectivamente.

Disponibilidad en Argentina

Resmetirom es una droga de la empresa Madrigal Pharmaceuticals y aún no está aprobado por ANMAT ni disponible en el mercado argentino en el tiempo de la presentación y publicación de estas Guías en la web de la SAHE (diciembre de 2025). Se espera que esté disponible a la brevedad.

RECOMENDACIONES

- Cuando esté disponible y aprobado por ANMAT, resmetirom, un agonista selectivo THR- β podrá ser indicado en pacientes con MASH y fibrosis F2-F3, ya que ha demostrado en el ensayo MAESTRO-NASH superioridad significativa sobre placebo en resolución de la esteatohepatitis y en reversión de la fibrosis. Además de su eficacia sobre MASLD, mejora el perfil lipídico aterogénico, con un perfil de seguridad aceptable.
- La indicación del tratamiento podrá estar basada en los resultados de los tests no invasivos como la elastografía de transición u otros, con hallazgos que sugieran fibrosis F2-F3, sin necesidad de efectuar una biopsia hepática (ver tabla 1).
- Aproximadamente al año de terapia con resmetirom, se debería repetir el test no invasivo que motivó la indicación y, de acuerdo al resultado (mejoría, estabilidad o empeoramiento) se decidiría la continuidad o suspensión del tratamiento.
- En pacientes con MASH y cirrosis compensada, se han presentado resultados promisorios mostrando reducción de la fibrosis en aproximadamente la mitad de los pacientes. La publicación de ensayos controlados en pacientes cirróticos está aún pendiente y no se puede hacer una recomendación en el momento actual en este grupo.

Incretinas

Las incretinas son hormonas peptídicas, liberadas en respuesta a la ingestión de comida y participan en el proceso de la digestión, en la regulación del apetito y de la glucemia. El **glucagon like peptide-1** (GLP-1) es secretado por las células L, localizadas en el epitelio de íleon y colon; y el **glucose-dependent insulintropic peptide** (GIP), por las células K, localizadas en el intestino delgado proximal.

El GLP-1 tiene acciones hipoglucemiantes, que son mediadas por su capacidad de estimular la secreción de insulina por las células β pancreáticas y de disminuir la secreción de glucagón por las células α en una manera dependiente de la glucosa. Además, GLP-1 suprime el apetito y retarda el vaciamiento gástrico.

Los receptores de GLP-1 están expresados en el intestino, páncreas, corazón, hipotálamo, rombencéfalo, tronco encefálico y en nervios aferentes vagales. La

activación de los receptores de GLP-1 induce descenso del peso corporal a través de múltiples mecanismos, incluyendo la estimulación de los centros que regulan el apetito en el cerebro, el retardo del vaciamiento gástrico, el aumento de la plenitud postprandial y la saciedad.

La vida media del GLP-1 nativo es muy corta (1-3 minutos), ya que es degradado rápidamente por la enzima dipeptidil peptidasa-4 (DPP-4). Se han desarrollado agonistas de los receptores de GLP-1 (GLP-1 RA) más resistentes a la acción de la DPP-4 y que permiten duración prolongada de sus efectos. Liraglutide tiene una vida media de 11-15 hs y se administra por vía subcutánea una vez por día. Semaglutide se puede administrar semanalmente, dada su vida media de 183 hs. Tirzepatide es un agonista dual, de los receptores de GLP-1 y de GIP, con vida media de 117 hs y de administración semanal.

Los GLP-1 RA fueron aprobados para el tratamiento de la diabetes tipo 2 (T2DM), en primer lugar; y más tarde en la terapia de la obesidad. Como ejemplo, la FDA aprobó semaglutide para tratar la diabetes en 2017 en sus dosis de 0.5 y 1.0 mg/semana en forma subcutánea y como tratamiento de la obesidad en 2021, en su formulación de 2.4 mg/semana, también subcutánea. Los meta-análisis han mostrado que los pacientes tratados con liraglutide obtienen un descenso de peso aprox. 5% mayor que los del grupo control; y los tratados con semaglutide, aprox. 11% mayor⁸. Un descenso de peso \geq 5% con respecto al basal es obtenido por 60%, 85% y 90% de los pacientes tratados con liraglutide, semaglutide y tirzepatide, respectivamente. Es importante mencionar que, tanto liraglutide como semaglutide, redujeron significativamente la incidencia de eventos cardiovasculares mayores en pacientes con T2DM y riesgo cardiovascular elevado, en comparación con el placebo^{9 10 11}. Como consecuencia, en marzo de 2024 FDA también aprobó la indicación de semaglutide (2.4 mg/semana) para disminuir el riesgo de eventos cardiovasculares en adultos con cardiopatía establecida y con sobrepeso u obesidad.

Eficacia del tratamiento con semaglutide en pacientes con MASH

La utilidad de liraglutide en una dosis de 1.8 mg/día en forma subcutánea había sido analizada en un pequeño ECR, a doble ciego, de fase 2, llamado LEAN, que enroló 52 pacientes con MASH confirmado por biopsia¹². Entre los 45 pacientes que tuvieron una biopsia hepática luego de 48 semanas de tratamiento, 9 de 23 (39%) pacientes del grupo liraglutide vs. 2 de 22 (9%) del grupo placebo tuvieron resolución del MASH sin empeoramiento de la fibrosis, siendo la diferencia significativa [RR 4.3, (IC 95% 1.0-17.7), p 0.019]. Sin embargo, pese a estos resultados promisorios, como la potencia de semaglutide es mayor que la de liraglutide, su administración semanal es más conveniente y ambas drogas pertenecen a la misma compañía, no se realizaron más estudios con liraglutide.

Un ECR, a doble ciego, de fase 2, comparó 3 dosis de semaglutide por vía s.c. diarias (0.1 mg, 0.2 mg y 0.4 mg) versus placebo, durante 72 semanas en 320 pacientes con MASH y fibrosis F1, F2 o F3¹³. El *end point* primario (resolución de MASH sin empeoramiento de la fibrosis) se observó en 59% de los pacientes del grupo semaglutide 0.4 mg/d comparado con 17% en el grupo placebo [OR, 6.87 (IC 95%,

2.60–17.63], $p < 0.001$]. No hubo diferencias entre los grupos semaglutide 0.4 mg/d y placebo en el *end point* secundario mejoría de la fibrosis sin empeoramiento de MASH (43% vs 33%, respectivamente, p ns) ¹³. No se aclaró porque se decidió utilizar dosis diarias en este ensayo de fase 2.

Recientemente se han publicado los resultados de la parte 1 del ECR ESSENCE de fase 3, que está comparando 2.4 mg de semaglutide por vía s.c. semanal versus placebo en 1197 pacientes con MASH y fibrosis F2 o F3 durante 240 semanas ¹⁴. El *end point* primario (**resolución de MASH sin empeoramiento de la fibrosis**) se analizó en los primeros 800 pacientes tratados durante 72 semanas. Se demostró en 62.9% de los pacientes en el grupo semaglutide comparado con 34.1% en el grupo placebo ($p < 0.001$), y **mejoría de la fibrosis sin empeoramiento del MASH** ocurrió en 37% de los pacientes tratados con semaglutide vs. 22.5% con placebo ($p < 0.001$). Además, 32.8% de pacientes del grupo semaglutide versus 16.2% de los del grupo placebo lograron ambos resultados, la resolución del MASH más la mejoría en la fibrosis ($p < 0,0001$). Como era de esperar, también se registraron mejoras en el peso corporal y en los parámetros cardiometabólicos ¹⁴.

Aunque el estudio ESSENCE continúa para investigar si hay diferencias en la incidencia de eventos mayores como complicaciones de la cirrosis, trasplante o muertes de causa hepática, etc., en el largo plazo; la **FDA le otorgó en agosto de 2025 una aprobación acelerada condicional para el tratamiento de pacientes con MASH y fibrosis moderada-avanzada** (equivalente a F2-F3, la población del estudio ESSENCE).

Seguridad del tratamiento con semaglutide en pacientes con MASH

Los GLP-1 RA inducen eventos adversos (EA) gastrointestinales (náuseas, constipación o diarrea, vómitos), que pueden ser transitorios o llevar a la interrupción del tratamiento en algunos casos. Se sugiere efectuar un escalamiento de la dosis a través de algunas semanas para minimizar el riesgo de EA. En el caso de semaglutide, se recomienda comenzar con 0.25 mg/semana durante 4 semanas, luego ascender a 0.5 mg/semana durante otras 4 semanas y así sucesivamente a 1.0, 1.7 y finalmente a la dosis definitiva de 2.4 mg/semana; de modo que toma minimamente unas 16 semanas llegar a la misma ¹⁴. Otros EA digestivos que son mucho menos frecuentes pero que han sido asociados al uso de GLP-1 RA son la coleditis, la colecistitis y la pancreatitis. Luego de algunos resultados discrepantes, una revisión sistemática y meta-análisis recientemente publicado, incluyendo 55 ECRs con más de 100.000 pacientes analizados concluyó que el tratamiento con GLP-1 RA aumentó el riesgo de coleditis (RR 1.46, IC 95% 1.09-1.97) y de enfermedad por reflujo gastroesofágico (RR 2.19, IC 95% 1.48-3.25) pero no el de colecistitis, colangitis, colestasis o pancreatitis ¹⁵. Otro EA infrecuente a considerar es la complicación de la retinopatía diabética, que se presentó en 3.0% de los pacientes tratados con semaglutide vs. 1.8% de los tratados con placebo en el estudio SUSTAIN-6 ¹⁰, que fue el primer ECR que demostró la disminución de eventos CV en pacientes diabéticos en comparación con placebo. Aunque este evento es muy infrecuente, enfatiza la necesidad del seguimiento interdisciplinario en forma conjunta con Diabetología y Oftalmología en este subgrupo de pacientes.

Selección de los pacientes con MASLD para el tratamiento con semaglutide

Dada su aprobación condicional en USA, la AASLD publicó una actualización de su Guía de MASLD dedicada al uso de semaglutide ¹⁶. Similarmente a lo sucedido con resmetirom, propone identificar a los candidatos a recibir tratamiento por medio de los test no invasivos. Las indicaciones serían (cualquiera de ellas):

- A. rigidez hepática entre 8 y 15 kPa por elastografía hepática de transición (VCTE)
- B. rigidez hepática entre 3.1 y 4.4 kPa por elastografía por resonancia magnética (MRE)
- C. score de ELF entre 9.2 y 10.5.

En pacientes con VCTE entre 15 y 20 kPa o MRE entre 4.4 y 5 kPa o score de ELF de 10.5 a 11.3, habría que excluir signos de hipertensión portal en las imágenes o plaquetopenia < 150.000, ya que semaglutide no está aprobado en pacientes con cirrosis compensada.

La tabla 2 muestra los criterios propuestos de respuesta o ausencia de respuesta a semaglutide y de acuerdo a ello, la continuidad o suspensión de la terapia.

Tratamiento con semaglutide de pacientes con cirrosis

En pacientes con MASH y cirrosis, no se han publicado aún estudios definitivos evaluando a semaglutide. Un pequeño ECR, a doble ciego, de fase 2, comparó semaglutide 2.4 mg/semana versus placebo durante 48 semanas en 71 pacientes con MASH y cirrosis compensada. No se observaron diferencias ni en “mejoría de la fibrosis sin empeoramiento del MASH” ni en “resolución de MASH sin empeoramiento de la fibrosis”. No hubo tampoco diferencias entre los grupos droga y placebo en cuanto a porcentaje de eventos adversos ni eventos de descompensación de la cirrosis ¹⁷. En pacientes cirróticos que tengan indicación de semaglutide por presentar DBT u obesidad, el tratamiento no está contraindicado. Dichos pacientes deberían ser monitoreados estrechamente por su médico hepatólogo.

Varios estudios de cohorte, retrospectivos, han comparado la incidencia de desenlaces clínicos como complicaciones de la cirrosis o hepatocarcinoma (HCC) en pacientes con diabetes tipo 2 quienes iniciaron tratamientos con GLP-1 RA versus quienes iniciaron otras terapias hipoglucemiantes. La población estudiada ha sido muy diversa. En todos los casos, los pacientes tenían T2DM pero además, tenían MASLD en uno de los estudios ¹⁸; cirrosis de cualquier etiología en otros ^{19 20}; o cirrosis por MASLD en otro ²¹; o hepatopatías crónicas de cualquier etiología (MASLD en 34%) ²². Kanwal et al describieron que el uso de GLP-1 RA, en comparación con el uso de inhibidores de la DPP-4, se asoció con un riesgo menor de progresión a cirrosis (HR, 0.86; 95% CI, 0.75-0.98) y con una reducción leve, pero significativa, de la mortalidad (HR, 0.89; 95% CI, 0.81-0.98) ¹⁸. Wang et al observaron que en pacientes con diagnóstico de MASLD o MASH, los GLP-1 RA se asociaron con una incidencia significativamente menor de HCC comparado con insulina (HR, 0.34; IC 95%, 0.17–

0.70) pero no en comparación con otros hipoglucemiantes²³. El uso de GLP-1 RA se asoció con un riesgo menor de presentar eventos de descompensación hepática en comparación con otros hipoglucemiantes pero no con tiazolidinedionas²³. En otro estudio de cohorte, retrospectivo, se describió que el uso de GLP-1 RA disminuía la incidencia de 10 cánceres asociados a la obesidad en comparación con el uso de insulinas pero, en cambio, no había diferencias cuando se comparaba con el uso de metformina²⁴.

Un meta-análisis recientemente publicado que agrupó 11 estudios de cohorte retrospectivos, observacionales concluyó que el uso de GLP-1 RA se asoció con un riesgo significativamente menor de presentar desenlaces hepáticos adversos mayores (IRR 0.71, IC 95%, 0.57 a 0.88) y descompensación hepática (IRR 0.70, IC 95%, 0.52 a 0.94)²⁵. No se constató una disminución significativa del riesgo de HCC²⁵.

Disponibilidad en Argentina

Semaglutide está presente en el mercado argentino en sus 2 dosificaciones, la utilizada en diabetes tipo 2 y la indicada en obesidad y ahora en MASH (aunque esta última indicación no tiene aún la aprobación de ANMAT al momento de presentación de estas Guías, en diciembre de 2025).

No se han presentado o publicado aún estudios evaluando la eficacia y la seguridad de la combinación de resmetirom y semaglutide.

La figura 1 muestra las opciones de tratamiento farmacológico, quirúrgico y endoscópico que están disponibles en países del mundo desarrollado (y que a la brevedad lo estarán en el nuestro) para su indicación en pacientes con MASLD/MASH y sus comorbilidades más frecuentes.

RECOMENDACIONES

- Semaglutida 2.4 mg semanal en forma s.c. está disponible en Argentina para el tratamiento de la obesidad. Cuando ANMAT lo apruebe, podrá ser indicado en pacientes con MASLD y fibrosis F2-F3, ya que ha demostrado superioridad frente a placebo en resolución de MASH y mejoría de la fibrosis hepática en el estudio ESSENCE.
- Semaglutide obtiene además reducción de peso sustancial, mejoría en el perfil glucémico y disminución del riesgo cardiovascular en pacientes con diabetes.
- En pacientes con MASLD, su indicación podrá estar basada en los resultados de los tests no invasivos que sugieran fibrosis F2-F3, sin necesidad de efectuar biopsia hepática (ver tabla 2).
- Aproximadamente a las 72 semanas de terapia con semaglutide, se debería repetir el test no invasivo que dio lugar a la indicación y, de acuerdo al resultado (mejoría, estabilidad o empeoramiento) se decidirá la continuidad o suspensión del tratamiento.
- Se recomienda escalar la dosis en forma gradual con aumentos cada 4 semanas para minimizar la incidencia de eventos adversos gastrointestinales, que son muy frecuentes.
- En pacientes con MASH y cirrosis compensada, no se han publicado estudios evaluando la eficacia de semaglutide sobre la enfermedad hepática. Sin embargo, si tuvieran indicación de semaglutide por diabetes tipo 2 u obesidad, la terapia no está contraindicada. Se recomienda control por especialista en Hepatología durante la misma.

Otros análogos de GLP-1

Varios compuestos que son co-agonistas duales como tirzepatide (co-agonista de GLP-1 y de GIP), survodutide, cotadutide, efinopegdutide, pemvidutide y mazdutide (co-agonistas de GLP-1 y de glucagon) están en estudio para definir su eficacia y seguridad en pacientes con MASH. Por el momento, sólo se han publicado estudios de fase 2. Resolución de MASH sin empeoramiento de la fibrosis ocurrió en 62% de los pacientes tratados con tirzepatide 15 mg/semana vs 10% con placebo²⁶; mientras que mejoría (descenso ≥ 2 puntos en el score NAS) en MASH sin empeoramiento de la fibrosis se constató en 47%, 62% y 43% de los tratados con survodutide 2.4, 4.8 y 6.0 mg/semana, respectivamente, en comparación con 14% de los tratados con placebo ($p < 0.001$)²⁷. Con cotadutide, efinopegdutide, pemvidutide y mazdutide, los estudios de fase 2 han mostrado que obtienen una reducción de la esteatosis (evaluada

cuantitativamente por resonancia magnética) mayor que la de los grupos controles²⁸
^{29 30 31}. Retatrutide es un triagonista de los receptores de GLP-1, de GIP y de glucagón
que ha obtenido una reducción de 24% con respecto al peso basal con la dosis de 12
mg/semana s.c. (comparado con un descenso de 2% con placebo) en un ensayo de
fase 2a. Una reducción \geq 5% y 10% con respecto al peso basal ocurrió en 100 y 93% de
los pacientes tratados con retatrutide 12 mg/semana³². En otro ensayo de fase 2a que
incluyó 98 pacientes con MASLD y una concentración de grasa hepática basal \geq 10%,
79% y 86% de los pacientes tratados con 8 y 12 mg/semana de retatrutide,
respectivamente, tuvieron resolución de la esteatosis a las 24 semanas (en
comparación con ninguno de los pacientes tratados con placebo)³³. Dados sus
resultados promisorios, varios de estos medicamentos están siendo o serán
evaluados en ensayos de fase 3.

Dado que los agonistas de los receptores de GLP-1 pueden causar vaciamiento
gástrico retardado aún en ausencia de síntomas, existe preocupación sobre el riesgo
de aspiración en pacientes que tienen que efectuar endoscopias o cirugías con
anestesia general. Las recomendaciones de las Sociedades de anesthesiólogos
discrepan, algunas indican suspender los GLP-1 RA una semana antes de la
intervención y otras sugieren ayuno de 24 hs en el paciente³⁴.

Es importante también señalar que los resultados obtenidos con los agonistas de
GLP-1 en la “vida real” pueden ser inferiores a lo descrito en los ensayos de registro,
probablemente debido a una mayor incidencia de discontinuación o a dosis de
mantenimiento bajas³⁴. Entre 7.881 pacientes que habían recibido semaglutide o
tirzepatide por fuera de ensayos de investigación, la reducción del peso medio al año
fue de 8.7% (3.6% entre aquellos con discontinuación dentro de los 3 meses, 6.8% con
discontinuación entre 3 a 12 meses, 11.9% en pacientes sin discontinuación)³⁵.
También, sería de esperar que luego de la interrupción del tratamiento con
incretinas, en pacientes que tuvieran una reganancia del peso corporal, se perdieran
al menos parcialmente los beneficios cardio-metabólicos. En un análisis *post hoc* del
ensayo SURMOUNT-4, entre pacientes con obesidad quienes habían alcanzado una
reducción de peso de al menos 10% con tirzepatide durante 36 semanas, la mayoría
de ellos tuvo una reganancia \geq 25% del mismo dentro del año siguiente al suspender
el medicamento. Esto se asoció con aumentos significativos en la circunferencia de la
cintura, en la presión arterial diastólica, en el colesterol no-HDL, en la hemoglobina
A_{1c}, y en los niveles de insulina en ayunas³⁶.

TRATAMIENTO FARMACOLOGICO DEL MASH EN FASES AVANZADAS DE INVESTIGACION CLINICA

En la búsqueda de tratamientos efectivos para los pacientes con MASH, se generó un dramático incremento en los ECR de fase 2 y 3 registrados en la última década. Actualmente se encuentran 98 ensayos clínicos de adultos en fases 1/2/3 con reclutamiento activo o en curso para el tratamiento del MASH (clinicaltrials.gov) donde 64 de estos se encuentran en fase 2. En esta sección se describirán los ensayos clínicos de fase 2 completados con resultados publicados que demuestran efectos sobre la histología del MASH o marcadores no invasivos de relevancia, estando algunos de ellos en fase 3 actualmente (Tabla 3). Para su descripción, se utilizará una clasificación arbitraria según mecanismo de acción predominante: 1) Receptores nucleares, 2) Biológicos con acción metabólica, 3) Metabolismo lipídico, 4) Antidiabéticos hipoglucemiantes independientes de la insulina, 5) Tratamientos no-farmacológicos mini-invasivos.

Receptores Nucleares

*Lanifibranor (IVA337)³⁷: es un agonista pan-PPAR (receptor activado por el proliferador de peroxisomas). Fue evaluado en el ECR multicéntrico de fase 2b NATIVE donde 247 pacientes con MASH (score SAF-A \geq 3, fibrosis 1-3), que contenían 103 sujetos (42%) con T2DM, 104 sujetos (28%) con fibrosis F3, fueron aleatorizados a recibir lanifibranor 800 mg o 1200 mg por día o placebo durante 24 semanas. El objetivo primario fue la reducción \geq 2 puntos en score SAF-A, sin empeoramiento de la fibrosis. Lanifibranor fue significativamente más efectivo que el placebo (55% frente a 33%, $p = 0.007$, RR (Risk Ratio) 1,69 IC95% 1,22-2,34), no hubo diferencias entre lanifibranor 800 mg (48%) y placebo ($p=0.07$). Además, se observó una resolución de MASH sin empeoramiento de fibrosis con lanifibranor 1200 mg del 39% comparado con el 22% en el grupo placebo (RR 2,2 IC 1,49-3,26). Como también, se observó un descenso de \geq 1 estadio de la fibrosis sin empeoramiento del MASH con lanifibranor de 48 % comparado con placebo del 29% (RR 1,7 IC 95% 1,1-2,7). En cuanto a los efectos adversos asociados a lanifibranor 1200 mg, se observaron diarrea (12%), aumento de peso (8%), edemas periféricos (8%), náusea (8%) y anemia (7%). Actualmente se encuentra en curso el ECR de Fase 3.

* Saroglitazar^{38 39}, es un agonista dual PPAR α/γ , se encuentra aprobado para el tratamiento del MASH únicamente en India. En el ECR EVIDENCES IV, se incluyeron 106 pacientes con MASH por biopsia y MR-PDFF con hipertransaminasemia, aleatorizados a saroglitazar 1mg, 2mg y 4 mg por día versus placebo por 16 semanas. El objetivo primario fue reducción de ALT. Se observó una reducción significativa y dependiente de la dosis en los niveles de ALT y cambio porcentual relativo en el contenido de fracción grasa hepática (HFF) por resonancia magnética de densidad protónica (MR-PDFF). La reducción de ALT fue significativa para saroglitazar 4 mg, - 45.8% en comparación con el grupo placebo que mostró un incremento del 3.4%.

También, el grupo saroglitazar 4 mg redujo significativamente el HFF en un -19.7%, en comparación con un aumento del 4.1% en el grupo placebo ($p=0.004$). Además, el 40,7% de pacientes del grupo de saroglitazar 4 mg tuvieron una reducción $\geq 30\%$ en HFF en comparación con 8% del grupo placebo ($p = 0,01$). Con respecto a los efectos adversos, el saroglitazar en la dosis de 4 mg, presentó un aumento no significativo de peso, pero sí un aumento de diarrea, tos y dolor abdominal en comparación con placebo.

* Pemafibrato es un modulador selectivo del PPAR α (SPPARM α), fue evaluado en un ECR de fase 2a en 118 pacientes con MASH (HFF por MR-PDFF $\geq 10\%$ + MRE $\geq 2,5$ kPa + hipertransaminasemia), aleatorizados a pemafibrato 0,2 mg (n 58) por día y placebo (n 60) por 72 semanas ⁴⁰. Si bien no se alcanzó el objetivo primario (cambio porcentual en HFF por MRI-PDFF), la rigidez hepática medida por MRE disminuyó significativamente en el grupo de Pemafibrato a las 48 y 72 semanas comparado con placebo, con una diferencia significativa de -5.7% y -6.2%, respectivamente ($p=0.036$ y $p=0.024$). El pemafibrato fue bien tolerado y los efectos adversos no fueron superiores a placebo.

Biológicos con acción metabólica

*Aldafermin (NGM282), es un análogo del factor de crecimiento de fibroblastos humanos 19 (FGF-19). Es importante aclarar que aldafermin induce hipercolesterolemia, por lo que todos los pacientes en ECR con aldafermin fueron tratados con rosuvastatina ⁴¹. El aldafermin fue evaluado en 4 ECR de fase 2, aquí describiremos los estudios ALPINE-2/3 y 4. El ECR de fase 2b ALPINE-2/3, incluyó 171 sujetos con MASH (NAS ≥ 4 , F2-3), aleatorizadamente asignados a 4 grupos de tratamiento aldafermin 0,3 mg (n 43), 1 mg (n 42) y 3 mg (n 43) subcutáneo por día versus placebo (n 43) ⁴². El objetivo primario fue reducción ≥ 1 estadio de fibrosis sin empeoramiento del MASH. Si bien el objetivo primario no se alcanzó, aldafermin mostró mayor proporción de respuesta en los tres grupos de tratamiento, 31% en el grupo de 0,3 mg, 15% en el grupo de 1,0 mg y 30% en el grupo de 3,0 mg comparado con placebo 19% ($p = 0,55$). En el ECR de fase 2b ALPINE-4, incluyó 160 pacientes con MASH y cirrosis compensada, fueron aleatorizados a aldafermin 0,3 mg (n 7, esta rama fue suspendida prematuramente por datos preliminares de dosis subóptima), 1 mg (n 42) y 3 mg (n 55) subcutáneo por día versus placebo (n 56), incluyeron 76% de T2DM ⁴³. El objetivo primario fue el cambio en la puntuación ELF (Enhanced Liver Fibrosis) en la semana 48 con respecto al basal. Los resultados mostraron que el grupo de 3 mg de aldafermin logró una reducción significativa en comparación con el grupo placebo, con una diferencia media de -0.5 (IC95%, -0,7 a -0,2; $p = 0,0003$), no se observaron diferencias con el grupo aldafermin 1 mg ($p 0,31$). Los puntos finales secundarios, como ALT, AST, Pro-C3 (propéptido de colágeno tipo III N-terminal), y rigidez hepática por VCTE-FibroScan también mostraron reducciones significativas en el grupo de aldafermin frente al placebo. Además, los pacientes que recibieron aldafermin 3 mg presentaron una mayor proporción no significativa de mejoría ≥ 1 en el estadio de la fibrosis sin empeoramiento del MASH, del 20% en comparación del 13% con placebo. En todos los ECR, el aldafermin fue bien tolerado y con efectos

adversos similares al placebo. En el grupo de cirrosis se observó un aumento de diarrea (40%) en el grupo de aldafermin 3mg.

*Efruxifermin, es un análogo del factor de crecimiento de fibroblastos humanos 21 (FGF-21), con una vida media de 3,5 días lo que permite una dosificación subcutánea semanal. Fue evaluado en cinco ECR de fase 2a y 2b. El primer ECR BALANCED⁴⁴, incluyó 80 pacientes con MASH (NAS \geq 4, F1-3) y HFF por RM-PDFF \geq 10%, contenían 51% de T2DM y 31% de F3. Fueron aleatorizados a efruxifermin 28 mg (n 21), 50 mg (n 20), 70 mg (n 20) subcutáneo semanal comparado con placebo (n 21) por 16 semanas. El objetivo primario fue el cambio absoluto en HFF por MR-PDFF a las 16 semanas. Los pacientes tratados con efruxifermin mostraron una reducción significativa de HFF, efruxifermin 28 mg -12.3%, 50 mg -13.4%, y 70 mg -14.1%, en comparación con el grupo placebo de 0.3% (p < 0,0001). Además, los grupos tratados con efruxifermin mostraron una disminución significativa en ALT y AST en comparación con el placebo. Es importante remarcar que el 72% de los pacientes bajo efruxifermin generaron anticuerpos anti-efruxifermin, la mayoría eran no neutralizantes, se desconoce el impacto clínico a futuro de estos anticuerpos. En el segundo ECR, se enroló a 30 pacientes con MASH y cirrosis compensada BALANCED-C⁴⁵, el objetivo primario fue seguridad y tolerabilidad. Se aleatorizaron a efruxifermin 50 mg semanal (n 20) y placebo (n 10) por 16 semanas. El tratamiento con efruxifermin presentó reducción significativa de los marcadores serológicos de fibrosis pro-C3 y ELF. En el grupo efruxifermin el Pro-C3 disminuyó -9 μ g/L en comparación con -3,4 μ g/L en el grupo placebo (p = 0,0130), y el score ELF se redujo en -0,4 en el grupo efruxifermin versus placebo de +0,4 (p = 0,0036). El tercer ECR (HARMONY) fue evaluado en 128 pacientes con MASH (NAS \geq 4, F2-3)⁴⁶, donde el objetivo primario fue descenso \geq 1 estadio de la fibrosis sin empeoramiento del MASH. Fueron aleatorizados a efruxifermin 28 mg (n 42), o 50 mg (n 43), versus placebo (n 43) por 24 semanas, en total el 70% presentaba T2DM y el 66% F3. El objetivo primario fue significativamente alcanzado en forma dosis dependiente en el grupo efruxifermin 28 mg (29%, RR 2.3, p=0,025) y 50 mg (41%, RR 2.2, p=0,036), en comparación con placebo del 20%. Además, el 47% (RR 3,1, p=0,002) de los pacientes en el grupo de 28 mg y el 76% (RR 5,2, p<0,001) en el de 50 mg lograron la resolución de MASH sin empeoramiento de la fibrosis, comparado con 15% en el grupo placebo. Recientemente, se publicaron los resultados del ECR HARMONY⁴⁷ luego de 96 semanas de seguimiento, donde la respuesta de descenso \geq 1 estadio de la fibrosis sin empeoramiento del MASH, se alcanzó en el 46% y 75% en el grupo efruxifermin 28 mg (p=0,070) y 50 mg (p<0,0001) respectivamente, comparado con placebo 24%. Además se observó que el 36% del grupo efruxifermin 50 mg presentaban descenso \geq 2 estadios de la fibrosis sin empeoramiento del MASH. El ultimo ECR SYMETRY⁴⁸, incluyó 181 pacientes con MASH y cirrosis por biopsia, a recibir efruxifermin 28 mg, 50 mg semanal o placebo durante 96 semanas. El objetivo primario fue la mejoría en \geq 1 estadio de fibrosis sin empeoramiento de MASH a la semana 36, siendo el objetivo secundario el resultado del mismo a la semana 96. El objetivo primario no se alcanzó a la semana 36, en la semana 96 se observó una tendencia no significativa a reducir \geq 1 estadio de fibrosis sin empeoramiento de MASH en el 29% de efruxifermin 50 mg, en comparación a placebo 11%, en cuanto a la resolución del MASH sin empeoramiento de la fibrosis, los dos brazos de efruxifermin alcanzaron una mayor respuesta del 42% versus 13% de

placebo, En todos los ECR efruxifermin presento mayor proporción de diarrea (40-54%), náuseas (30-46%) y vómitos (15-20%) en forma dosis dependiente en comparación con placebo.

*Pegozafermin, es otro análogo del factor de crecimiento de fibroblastos humanos 21 (FGF-21). El ECR de fase 2b fue recientemente publicado ⁴⁹. Donde 219 pacientes con NASH (NAS \geq 4, F1-4) fueron aleatorizados a pegozafermin 15mg (n 21), 30mg (n 73) semanal o 44 mg (n 57) bisemanal comparado con placebo (n 71) por 24 semanas. La cohorte incluyó 66% de DMT2, IMC medio 36,6, y 60% F3 / 6% F4. El objetivo primario fue resolución de MASH sin empeoramiento de la fibrosis y descenso \geq 1 estadio de la fibrosis sin empeoramiento del MASH. Los objetivos fueron alcanzados en forma significativa en el grupo pegozafermin, resolución del MASH pegozafermin 15 mg 37%, 30 mg 23%, y 26% 44 mg bisemanal versus 2% de placebo. Igualmente el descenso \geq 1 estadio de la fibrosis pegozafermin 15 mg 22%, 30 mg 26%, y 27% 44 mg bisemanal en comparación a 7% de placebo. Los eventos adversos fueron mayores en el grupo pegozafermin, siendo en su mayoría síntomas gastrointestinales, llevando a 5% de interrupción del tratamiento.

*Efimosfermin, es un análogo FGF-21, que se diferencia por su mayor vida media de 21 días, lo cual favorece su aplicación subcutánea mensual. Fue evaluado en dos ECR de fase 2a ⁵⁰ y 2b ⁵¹. En el primero, fueron evaluados 102 pacientes con IMC 30–45 kg/m² y MASH fenotípico (HFF por MR-PDF $>$ 8% y VCTE $>$ 7<10 kPa), aleatorizados a efimosfermin 75 mg mensual (n 8), efimosfermin 75 mg bisemanal (n 14), efimosfermin 150 mg mensual (n 15), efimosfermin 150 mg bisemanal (n 15), efimosfermin 300 mg mensual (n 13) versus placebo (n 37) por 12 semanas. El objetivo primario fue seguridad, y el secundario cambios $>$ 30% del HFF. Se observó que la rama de 300 mg presentó un 100% de respuesta en reducir el HFF $>$ 30%, versus 7% de placebo. En el ECR de fase 2b, se utilizó la dosis de 300 mg mensual, allí se evaluaron 84 pacientes con MASH (NAS \geq 4, F2-3), aleatorizados a efimosfermin 300 mg mensual versus placebo por 24 semanas, se presentaron los resultados los primeros 67 pacientes. Donde la resolución del MASH sin empeoramiento de la fibrosis fue alcanzado significativamente en el grupo efimosfermin 68% versus 29% de placebo (p<0,01), como también mejoría \geq 1 estadio de fibrosis sin empeoramiento de MASH en el grupo efimosfermin 45% en comparación al 21% de placebo (p 0,038). Con respecto a la seguridad, en ambos ECR fase 2a/2b la mayoría de los efectos adversos fueron leves a moderados, siendo los eventos adversos gastrointestinales (náuseas, vómitos, y diarrea) más frecuentes en efimosfermin (40 %) en comparación a placebo (24 %).

Metabolismo lipídico

* Aramchol, es un inhibidor de la esteroil coenzima-A desaturasa-1 (SCD1). Fue evaluado en 3 ECR de fase 2a y 2b ^{52 53 54}. En el ECR ARREST incluyeron pacientes con MASH (NAS \geq 4, F1-3) con 69% de DMT2 y 40% F3, aleatorizados a recibir aramchol 400 mg/día (n 101), 600 mg/día (n 98) vs placebo (n 48) por 52 semanas. El objetivo primario fue el cambio de la esteatosis hepática por espectroscopia de resonancia magnética (MRS). Los resultados del estudio mostraron una reducción significativa

de la esteatosis hepática con 400 mg de aramchol (-3,41%) frente a placebo (-0,1%) ($p=0,0450$) y pero no con 600 mg (-3,2%) ($p=0,0655$). Con respecto a la histología, la resolución del MASH sin empeoramiento de la fibrosis se observó en un 16.7% de los pacientes en el grupo de 600 mg comparado con 5% en el grupo placebo ($p=0.051$). La mejoría ≥ 1 estadio de la fibrosis sin empeoramiento de MASH fue de 29.5% con aramchol 600 mg frente a 17.5% en placebo ($p=0.21$). El tercer ECR fue la fase abierta del estudio ARMOR no controlado con placebo, donde 51 pacientes con MASH (NAS ≥ 4 , F1-2-3) recibieron aramchol 300 g por día. Se realizó análisis de biopsias pareadas, donde fueron evaluadas por 3 patólogos expertos y por cuantificación digitalizada mediante la plataforma (pharmanest) utilizando una puntuación de fibrosis (PH-FCS). La reducción ≥ 1 estadio de la fibrosis sin empeoramiento de MASH fue del 51% por patólogos expertos y del 74.5% mediante PH-CFS, ese efecto antifibrótico fue acompañado de un descenso significativo de la rigidez hepática, PRO-C3 y ELF. En todos los ECR, aramchol fue bien tolerado, con tasas de eventos adversos similares a placebo. Actualmente está en curso el ECR de fase 3.

*PXL065⁵⁵, es una versión estabilizada del enantiómero (R)-pioglitazona, con efectos no asociados a PPAR-g. Su mecanismo de acción sería la inhibición del transportador de piruvato mitocondrial e inhibición de la acil-CoA sintetasa de cadena larga 4. Fue evaluada en un ECR multicéntrico de fase 2a DESTINY-1, que incluyó a 117 pacientes con MASH (NAS ≥ 4 , fibrosis 1-2-3), con 41% de sujetos con DMT2 y 65% de pacientes con F2-F3, los cuales fueron aleatorizados a recibir PXL065 7,5 mg, o 15 mg, o 22,5 mg por día o placebo durante 36 semanas. El objetivo primario fue el cambio porcentual en la fracción de grasa hepática (HFF) por MR-PDFF; todos los grupos con PXL065 mostraron reducciones significativas (~18,6–22,9%) frente a 2,4% con placebo. Si bien el estudio no fue diseñado para determinar cambios histológicos, la reducción ≥ 2 puntos del score NAS, sin empeoramiento de la fibrosis fue mayor en grupo tratado con PXL065 (7,5 mg 38%, 15 mg 50%, y 22,5 mg 50%) en comparación con placebo del 17% (p ns). De manera similar se observó descenso ≥ 1 estadio de la fibrosis sin empeoramiento del MASH en mayor proporción en los grupos PXL065 (con 7,5 mg, 38%, con 15 mg, 50%, y con 22,5 mg, 31%) versus placebo del 17% (p ns). PXL065 fue bien tolerado y no presentó efectos adversos superiores a placebo o asociados a PPAR-g (aumento de peso).

*Los inhibidores de la acetil-coenzima A carboxilasa (ACC) enzima limitante de la síntesis hepática de novo de ácidos grasos, como Firsocostat⁵⁶, y Clesacostat⁵⁷ fueron testeados en ECR de fase 2a. En todos los ECR de este grupo se observó un intenso y significativo descenso del HFF por MR-PDFF en comparación con placebo, pero sin cambios en los métodos no invasivos de fibrosis. Como efecto adverso de grupo se observa en todos la hipertrigliceridemia severa, por lo que la combinación con fibratos/agonistas PPAR α o con inhibidores de la diacilglicerol aciltransferasa-2 (DGAT2) fue evaluada en los ECR^{58 59} pudiendo mitigar este efecto adverso importante, generando la potencialidad de su uso combinado sin incrementar efectos adversos.

*Denifanstat⁶⁰, es inhibidor de la sintetasa de ácidos grasos (FASN), bloquea la lipogénesis de novo. Fue estudiada en un ECR de fase 2b FASCINATE-2, donde incluyeron 168 sujetos con MASH (NAS ≥ 4 , F 2-3) con 61% de DMT2 y 55% de F3, aleatorizados a denifanstat 50 mg por día (n 112) comparado con placebo (n 56) por 52

semanas. El objetivo primario fue la reducción ≥ 2 puntos en score NAS, sin empeoramiento de la fibrosis. En el grupo tratado con denifanstat, el 38% de los pacientes alcanzó el objetivo primario frente al 16% en el grupo placebo ($p=0,0035$). Además, la resolución del MASH sin empeoramiento de la fibrosis, se alcanzó en el 26% de los pacientes tratados con denifanstat, comparado con el 11% en el grupo placebo ($p=0,0173$). Como efecto adverso más frecuente se observó alopecia (19% con denifanstat versus 4% de placebo). Actualmente está en fase de desarrollo el ECR de fase III.

ION224⁶¹, es un oligonucleótido antisentido dirigido a la diacilglicerol aciltransferasa-2 (DGAT2), enzima esencial en la biosíntesis intrahepática de triglicéridos. Fue evaluado en el ECR de fase 2a/b ION224-CS2 en dos partes, donde se incluyeron 160 pacientes con MASH (NAS ≥ 4 , F 1-3) y MR-PDFF $>10\%$, aleatorizados a ION224 60 mg (n 23), 90 mg (n 45) o 120 mg (n 46) subcutáneo semanal, en la segunda parte luego de un análisis de eficacia (reducción de esteatosis por MR-PDFF), se aleatorizaron a ION224 90 mg y 120 mg semanal, comparado con placebo (n 46), durante 51 semanas. El objetivo primario fue la reducción ≥ 2 puntos en el NAS con al menos mejoría ≥ 1 punto en balonamiento o inflamación lobulillar, sin empeoramiento de la fibrosis. El objetivo primario fue logrado en forma significativa y dependiente de la dosis en 46% y 59% de los pacientes con 90 y 120 mg respectivamente de ION224, frente a 19% con placebo. Además, los objetivos secundarios como reducción $\geq 30\%$ en HFF por MR-PDFF (ION224 90 y 120 mg 74%, placebo 30%, $p < 0,01$), resolución del MASH sin empeoramiento de la fibrosis (ION224 90 y 120 mg 35,6%, placebo 15,6%, $p = 0,039$), y reducción ≥ 1 estadio de la fibrosis sin empeoramiento de MASH (ION224 90 y 120 mg 28,8%, placebo 12,5%, $p < 0,05$) fueron superiores en el grupo ION224, estos efectos se lograron de manera independiente del cambio de peso corporal. Los efectos adversos fueron similar a placebo, siendo eritema en el sitio de la inyección superior en ION224.

Antidiabéticos hipoglucemiantes independientes de la insulina

Dapaglifozina⁶², inhibidor del co-transportador sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2), bloquea la reabsorción de glucosa en el túbulo contorneado proximal renal, favoreciendo la glucosuria y con la consecuente disminución de la glucemia en forma independiente de la insulina, generando una pérdida calórica por la glucosuria. Fue estudiada en un ECR de fase 2b DEAN, multicéntrico en China, donde incluyeron 154 sujetos con MASH (NAS ≥ 4 , F 1-3), con 45% de DMT2, estadio F2 45%, y 19% de F3, aleatorizados a dapaglifozina 10 mg por día (n 78) versus placebo (n 76) por 48 semanas. El objetivo primario fue la reducción ≥ 2 puntos en score NAS o la reducción del NAS <3 , sin empeoramiento de la fibrosis. Este objetivo fue logrado en el 45% del grupo tratado con dapaglifozina en comparación del 30% de placebo ($p=0.006$, RR 1,73 IC95% 1,16-2,58). En cuanto a la resolución del MASH sin empeoramiento de la fibrosis, dapaglifozina fue superior a placebo (23% dapaglifozina vs 8% placebo, $p = 0,01$, RR 2,91 IC95% 1,22-6,97). Asimismo, dapaglifozina presentó superioridad a

placebo en mejoría en reducir ≥ 1 estadio de fibrosis sin empeoramiento de la MASH, 45% en el grupo dapaglifozina y del 20% en el grupo placebo ($p=0,001$, RR 2,25, IC 95%1,35-3,75). Los efectos adversos fueron similares en ambos grupos, presentando el grupo de pacientes con placebo y DT-2 mayor discontinuación por infecciones urinarias y descompensación diabética.

Con el fin de optimizar la tasas de respuesta terapéutica, se están estudiando combinaciones de fármacos con diferentes mecanismos de acción. Como Semaglutida (agonista de GLP-1) + Firsocostat (inhibidor de ACC) + Cilofexor (agonista no esteroide del receptor FXR) ⁶³, y Efruxifermin + agonista GLP-1 ⁶⁴.

Tratamientos no-farmacológicos mini-invasivos

Gastroplastía endoscópica en manga (Endoscopic sleeve gastropasty, ESG), es una técnica de sutura endoscópica a espesor completo, que reduce el volumen gástrico y favorece el enlentecimiento del vaciamiento a través de la creación un tubo gástrico principio similar al procedimiento bariátrico-quirúrgico tipo manga. Fue evaluada en un ECR doble ciego, multicéntrico en España, donde 40 pacientes con obesidad ($IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$) y MASH (NAS ≥ 3 , F 0-3), aleatorizados a ESG y cambios de estilo de vida (n 20) comparado con ESG-simulado y cambios de estilo de vida (n 20), durante 72 semanas ⁶⁵. El objetivo primario fue la resolución del MASH sin empeoramiento de la fibrosis. Este objetivo no fue alcanzado, como tampoco reducción de la fibrosis, sin embargo el grupo ESG presento una mayor proporción de pacientes con resolución del MASH 42% versus cambios de estilo de vida del 27,8% ($p \text{ ns}$). El grupo ESG, presento una significativa reducción en la rigidez hepática de $-5,63 \text{ kPa}$ ($\pm 7,2 \text{ kPa}$) frente a $-0,2 \text{ kPa}$ ($\pm 5,38 \text{ kPa}$) en el grupo control ($p = 0,017$). Además, el grupo ESG presento una significativa reducción de peso de $-9,57\%$ vs cambios de estilo de vida $-3,91\%$ ($p < 0,05$). Los efectos adversos fueron mayores en el grupo ESG (25%), náusea y dolor pos-procedimiento, además de complicaciones medicas post-endoscópicas (hematoma gástrico y colección perigastrica) que resolvieron con tratamiento conservador. Otro estudio presentado recientemente en el DDW-2024, utilizando una rama como prueba de concepto, incluyo 20 sujetos con IMC medio de $43,8 \pm 12,0 \text{ kg/m}^2$ y MASH no cirróticos, seguidos por 12 meses, se observó un 40% de mejoría en ≥ 1 estadio de la fibrosis sin empeoramiento del MASH, además, 60 % lograron la resolución de la MASH sin empeoramiento de la fibrosis hepática ⁶⁶. A su vez, se ha evaluado el uso combinado de ESG con agonistas GLP-1 en 30 pacientes con IMC medio de $40,7 \pm 9,3 \text{ kg/m}^2$ y MASH con fibrosis avanzada (F3-F4), y se observó un significativo descenso de los test no invasivos de fibrosis hepática en comparación a la monoterapia de ESG ⁶⁷. Si bien estos datos son promisorios, falta evidencia de ECR bien diseñados con resultados histológicos para su aplicabilidad actual en el tratamiento del MASH.

Balon intragástrico (IGB), es un dispositivo regulable ocupante de espacio con efecto en el vaciamiento gástrico para inducir saciedad, promoviendo la pérdida de peso, que permanece colocado hasta por 6 meses. El estudio de Lee et al ⁶⁸, incluyó pacientes con MASH no cirróticos y obesidad, randomizados a IGB versus IGB-

simulado por 6 meses, teniendo como objetivo primario cambios en el score histológico NAS. Se observaron una reducción significativa a los 6 meses del score NAS, IGB de $2 \pm 0,75$ en comparación de IGB-simulado de $4 \pm 2,25$ ($p = 0,03$), no se observaron cambios en el score de balonamiento, inflamación ni fibrosis. Por otro lado, el IGB tipo SAPTZ-3⁶⁹, ha sido testeado en un estudio con una rama, de 56 pacientes con MASH y cirrosis compensada (Child-Pugh 5-6, con HVPG medio $14,18 \pm 2,12$ mmHg). Se observó una reducción del 10,1% del IMC, 53% alcanzaron >10% de reducción de peso, con una reducción del 11,12% del HVPG y del 28% de la rigidez hepática por elastografía de transición. No se observaron eventos de descompensación y el procedimiento fue bien tolerando.

Otros procedimientos endoscópicos dirigidos al tratamiento de la obesidad, donde se han observados cambios asociados al MASLD como la reducción de la esteatosis por MR-PDFF y CAP, o disminución de la rigidez hepática por elastografía, pero con reportes no concluyentes en histología hepática son la ablación hidro-térmica de la mucosa duodenal⁷⁰, el revestimiento duodeno-yeyunal^{71 72}, y la terapia de aspiración gástrica⁷³. El abordaje endoscópico en el arsenal terapéutico de la obesidad se encuentra en expansión, y se esperan más ECR con objetivos histológicos del MASH.

Referencias

1. Fassio E, Dirchwolf M, Barreyro FJ, et al. Diagnosis and treatment of non-alcoholic fatty liver disease. Argentine Association for the Study of Liver Diseases, 2019. Medicina (B Aires). 2020;80:371-387.
2. Rinella ME, Tacke F, Sanyal AJ, et al. Report on the AASLD/EASL joint workshop on clinical trial endpoints in NAFLD. Hepatology. 2019;70:1424-1436.
3. Harrison SA, Bashir MR, Guy CD, et al. Resmetirom (MGL-3196) for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. Lancet. 2019;394:2012-2024.
4. Harrison SA, Bedossa P, Guy CD, et al. A phase 3 randomized controlled trial of resmetirom in NASH with liver fibrosis. N Engl J Med. 2024;390:497-509.
5. Harrison SA, Ratziu V, Anstee QM, et al. Design of the phase 3 MAESTRO clinical program to evaluate resmetirom for the treatment of nonalcoholic steatohepatitis. Aliment Pharmacol Ther. 2024;59:51-63.
6. Chen VL, Morgan TR, Rotman Y, et al. Resmetirom therapy for metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease: October 2024 updates to AASLD practice guidance. Hepatology. 2025;81:312-320.
7. Alkhoury N, Taub R, Lu X, et al. Treatment with resmetirom for up to two years led to improvement in liver stiffness, fibrosis biomarkers, fibrosis scores and portal hypertension risk in 122 patients with compensated MASH cirrhosis. J Hepatol. 2025;82(Suppl 1):S9-S10.

8. Grunvald E, Shah R, Hernaez R, et al. AGA clinical practice guideline on pharmacological interventions for adults with obesity. *Gastroenterology*. 2022;163:1198-1225.
9. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375:311-322.
10. Marso SP, Bain SC, Consoli A, et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375:1834-1844.
11. McGuire DK, Marx N, Mulvagh SL, et al. Oral semaglutide and cardiovascular outcomes in high-risk type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2025;392:2001-2012.
12. Armstrong MJ, Gaunt P, Aithal GP, et al. Liraglutide safety and efficacy in patients with non-alcoholic steatohepatitis (LEAN): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 study. *Lancet*. 2016;387:679-690.
13. Newsome PN, Buchholtz K, Cusi K, et al. A placebo-controlled trial of subcutaneous semaglutide in nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med*. 2021;384:1113-1124.
14. Sanyal AJ, Newsome PN, Kliers I, et al. Phase 3 trial of semaglutide in metabolic dysfunction-associated steatohepatitis. *N Engl J Med*. 2025;392:2089-2099.
15. Chiang CH, Jaroenlapnopparat A, Colak SC, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists and gastrointestinal adverse events: a systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology*. 2025;169:1268-1281.
16. Bansal MB, Patton H, Morgan TR, et al. Semaglutide therapy for metabolic dysfunction-associated steatohepatitis: November 2025 updates to AASLD practice guidance. *Hepatology*. 2025.
17. Loomba R, Abdelmalek MF, Armstrong MJ, et al. Semaglutide 2.4 mg once weekly in patients with non-alcoholic steatohepatitis-related cirrhosis: a randomised, placebo-controlled phase 2 trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2023;8:511-522.
18. Kanwal F, Kramer JR, Li L, et al. GLP-1 receptor agonists and risk for cirrhosis and related complications in patients with metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease. *JAMA Intern Med*. 2024;184:1314-1323.
19. Yen FS, Hou MC, Wei JC, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonist use in patients with liver cirrhosis and type 2 diabetes. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2024;22:1255-1264.e18.
20. Simon TG, Patorno E, Schneeweiss S. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists and hepatic decompensation events in patients with cirrhosis and diabetes. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2022;20:1382-1393.e19.
21. Elsaid MI, Li N, Firkins SA, et al. Impacts of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on the risk of adverse liver outcomes in patients with metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease cirrhosis and type 2 diabetes. *Aliment Pharmacol Ther*. 2024;59:1096-1110.
22. Wester A, Shang Y, Toresson Grip E, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists and risk of major adverse liver outcomes in patients with chronic liver disease and type 2 diabetes. *Gut*. 2024;73:835-843.

23. Wang L, Berger NA, Kaelber DC, et al. Association of GLP-1 receptor agonists and hepatocellular carcinoma incidence and hepatic decompensation in patients with type 2 diabetes. *Gastroenterology*. 2024;167:689-703.
24. Wang L, Xu R, Kaelber DC, et al. Glucagon-like peptide 1 receptor agonists and 13 obesity-associated cancers in patients with type 2 diabetes. *JAMA Netw Open*. 2024;7:e2421305.
25. Celsa C, Pennisi G, Tulone A, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonist use is associated with a lower risk of major adverse liver-related outcomes: a meta-analysis of observational cohort studies. *Gut*. 2025;74:815-824.
26. Loomba R, Hartman ML, Lawitz EJ, et al. Tirzepatide for metabolic dysfunction-associated steatohepatitis with liver fibrosis. *N Engl J Med*. 2024;391:299-310.
27. Sanyal AJ, Bedossa P, Fraessdorf M, et al. A phase 2 randomized trial of survodutide in MASH and fibrosis. *N Engl J Med*. 2024;391:311-319.
28. Shankar SS, Daniels SJ, Robertson D, et al. Safety and efficacy of novel incretin co-agonist cotadutide in biopsy-proven noncirrhotic MASH with fibrosis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2024;22:1847-1857.e11.
29. Romero-Gomez M, Lawitz E, Shankar RR, et al. A phase IIa active-comparator-controlled study to evaluate the efficacy and safety of efinopegdutide in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2023;79:888-897.
30. Harrison SA, Browne SK, Suschak JJ, et al. Effect of pemvidutide, a GLP-1/glucagon dual receptor agonist, on MASLD: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Hepatol*. 2025;82:7-17.
31. Loomba R, Bays H, Hsia S, et al. Dual GLP-1 and glucagon receptor agonist mazdutide resolved steatosis in >60% of participants with MASLD and obesity in a multicenter randomized phase 2 trial. *Hepatology*. 2025.
32. Jastreboff AM, Kaplan LM, Frias JP, et al. Triple-hormone-receptor agonist retratutide for obesity: a phase 2 trial. *N Engl J Med*. 2023;389:514-526.
33. Sanyal AJ, Kaplan LM, Frias JP, et al. Triple hormone receptor agonist retratutide for metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease: a randomized phase 2a trial. *Nat Med*. 2024;30:2037-2048.
34. Oprea AD, Ostapenko LJ, Sweitzer B, et al. Perioperative management of patients taking glucagon-like peptide-1 receptor agonists: SPAQI multidisciplinary consensus statement. *Br J Anaesth*. 2025;135:48-78.
35. Gasoyan H, Butsch WS, Schulte R, et al. Changes in weight and glycemic control following obesity treatment with semaglutide or tirzepatide by discontinuation status. *Obesity (Silver Spring)*. 2025;33:1657-1667.
36. Horn DB, Linetzky B, Davies MJ, et al. Cardiometabolic parameter change by weight regain on tirzepatide withdrawal in adults with obesity: a post hoc analysis of the SURMOUNT-4 trial. *JAMA Intern Med*. 2025.
37. Francque SM, Bedossa P, Ratziu V, et al. A randomized controlled trial of the pan-PPAR agonist lanifibranor in NASH. *N Engl J Med*. 2021;385:1547-1558.

38. Siddiqui MS, Idowu MO, Parmar D, et al. A phase 2 double-blinded randomized controlled trial of saroglitazar in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2021;19:2670-2672.
39. Gawrieh S, Nouredin M, Loo N, et al. Saroglitazar, a PPAR-alpha/gamma agonist, for treatment of NAFLD: a randomized controlled double-blind phase 2 trial. *Hepatology*. 2021;74:1809-1824.
40. Nakajima A, Eguchi Y, Yoneda M, et al. Pemafibrate, a novel selective peroxisome proliferator-activated receptor alpha modulator (SPPARM α), versus placebo in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2021;54:1263-1277.
41. Rinella ME, Trotter JF, Abdelmalek MF, et al. Rosuvastatin improves the FGF19 analogue NGM282-associated lipid changes in patients with non-alcoholic steatohepatitis. *J Hepatol*. 2019;70:735-744.
42. Harrison SA, Abdelmalek MF, Neff G, et al. Aldafermin in patients with non-alcoholic steatohepatitis (ALPINE 2/3): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2b trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2022;7:603-616.
43. Rinella ME, Lieu HD, Kowdley KV, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of aldafermin in patients with NASH and compensated cirrhosis. *Hepatology*. 2024;79:674-689.
44. Harrison SA, Ruane PJ, Freilich BL, et al. Efruxifermin in non-alcoholic steatohepatitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 2a trial. *Nat Med*. 2021;27:1262-1271.
45. Harrison SA, Ruane PJ, Freilich B, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled phase IIa trial of efruxifermin for patients with compensated NASH cirrhosis. *JHEP Rep*. 2023;5:100563.
46. Harrison SA, Frias JP, Neff G, et al. Safety and efficacy of once-weekly efruxifermin versus placebo in non-alcoholic steatohepatitis (HARMONY): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2b trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2023;8:1080-1093.
47. Nouredin M, Frias JP, Neff GW, et al. Safety and efficacy of once-weekly efruxifermin versus placebo in metabolic dysfunction-associated steatohepatitis (HARMONY): 96-week results from a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2b trial. *Lancet*. 2025;406:719-730.
48. Nouredin M, Rinella ME, Chalasani NP, et al. Efruxifermin in compensated liver cirrhosis caused by MASH. *N Engl J Med*. 2025;392:2413-2424.
49. Loomba R, Sanyal AJ, Kowdley KV, et al. Randomized, controlled trial of the FGF21 analogue pegozafermin in NASH. *N Engl J Med*. 2023;389:998-1008.
50. Loomba R, Kowdley KV, Rodriguez J, et al. Efimosfermin alfa (BOS-580), a long-acting FGF21 analogue, in participants with phenotypic metabolic dysfunction-associated steatohepatitis: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2a trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2025;10:734-745.
51. Late Breaking Abstracts. *Hepatology*. 2025;81:E44-E98.

52. Safadi R, Konikoff FM, Mahamid M, et al. The fatty acid-bile acid conjugate Aramchol reduces liver fat content in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014;12:2085-2091.e1.
53. Ratziu V, de Guevara L, Safadi R, et al. Aramchol in patients with nonalcoholic steatohepatitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 2b trial. *Nat Med*. 2021;27:1825-1835.
54. Ratziu V, Yilmaz Y, Lazas D, et al. Aramchol improves hepatic fibrosis in metabolic dysfunction-associated steatohepatitis: results of multimodality assessment using both conventional and digital pathology. *Hepatology*. 2024.
55. Harrison SA, Thang C, Bolze S, et al. Evaluation of PXL065—deuterium-stabilized (R)-pioglitazone in patients with NASH: a phase II randomized placebo-controlled trial (DESTINY-1). *J Hepatol*. 2023;78:914-925.
56. Loomba R, Kayali Z, Noureddin M, et al. GS-0976 reduces hepatic steatosis and fibrosis markers in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology*. 2018;155:1463-1473.e6.
57. Sivakumar P, Saul M, Robinson D, et al. SomaLogic proteomics reveals new biomarkers and provides mechanistic, clinical insights into acetyl-CoA carboxylase (ACC) inhibition in non-alcoholic steatohepatitis (NASH). *Sci Rep*. 2024;14:17072.
58. Lawitz EJ, Bhandari BR, Ruane PJ, et al. Fenofibrate mitigates hypertriglyceridemia in nonalcoholic steatohepatitis patients treated with cilofexor/firsocostat. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2023;21:143-152.e3.
59. Calle RA, Amin NB, Carvajal-Gonzalez S, et al. ACC inhibitor alone or co-administered with a DGAT2 inhibitor in patients with non-alcoholic fatty liver disease: two parallel, placebo-controlled, randomized phase 2a trials. *Nat Med*. 2021;27:1836-1848.
60. Loomba R, Bedossa P, Grimmer K, et al. Denifanstat for the treatment of metabolic dysfunction-associated steatohepatitis: a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2b trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2024;9:1090-1100.
61. Loomba R, Morgan E, Yousefi K, et al. Antisense oligonucleotide DGAT-2 inhibitor, ION224, for metabolic dysfunction-associated steatohepatitis (ION224-CS2): results of a 51-week, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet*. 2025;406:821-831.
62. Lin J, Huang Y, Xu B, et al. Effect of dapagliflozin on metabolic dysfunction-associated steatohepatitis: multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *BMJ*. 2025;389:e083735.
63. Alkhouri N, Herring R, Kabler H, et al. Safety and efficacy of combination therapy with semaglutide, cilofexor and firsocostat in patients with non-alcoholic steatohepatitis: a randomised, open-label phase II trial. *J Hepatol*. 2022;77:607-618.
64. Harrison SA, Frias JP, Lucas KJ, et al. Safety and efficacy of efruxifermin in combination with a GLP-1 receptor agonist in patients with NASH/MASH and type 2 diabetes in a randomized phase 2 study. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2025;23:103-113.
65. Abad J, Llop E, Arias-Loste MT, et al. Endoscopic sleeve gastroplasty plus lifestyle intervention in patients with metabolic dysfunction-associated steatohepatitis: a multicenter, sham-controlled, randomized trial. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2025;23:1556-1566.e3.

66. Jirapinyo P, Papke D, Zucker S, et al. Effect of endoscopic gastric remodeling on histologic metabolic dysfunction-associated steatohepatitis (MASH) and liver fibrosis: a 12-month prospective observational study. *Gastrointest Endosc.* 2024;99:AB51-AB52.
67. Jirapinyo P, Jaroenlapnopparat A, Zucker SD, et al. Combination therapy of endoscopic gastric remodeling with GLP-1RA for the treatment of MASLD. *Obes Surg.* 2024;34:1471-1478.
68. Lee YM, Low HC, Lim LG, et al. Intra-gastric balloon significantly improves nonalcoholic fatty liver disease activity score in obese patients with nonalcoholic steatohepatitis: a pilot study. *Gastrointest Endosc.* 2012;76:756-760.
69. Vijayaraghavan R, Sarin SK, Bharadwaj A, et al. Intra-gastric balloon in obese compensated nonalcoholic steatohepatitis cirrhosis patients is safe and achieves significant weight reduction at 6 months. *Dig Dis Sci.* 2023;68:1035-1041.
70. Mingrone G, van Baar AC, Deviere J, et al. Safety and efficacy of hydrothermal duodenal mucosal resurfacing in patients with type 2 diabetes: the randomised, double-blind, sham-controlled, multicentre REVITA-2 feasibility trial. *Gut.* 2022;71:254-264.
71. Roehlen N, Laubner K, Nicolaus L, et al. Impact of duodenal-jejunal bypass liner (DJBL) on NAFLD in patients with obesity and type 2 diabetes mellitus. *Nutrition.* 2022;103-104:111806.
72. de Jonge C, Rensen SS, Koek GH, et al. Endoscopic duodenal-jejunal bypass liner rapidly improves plasma parameters of nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2013;11:1517-1520.
73. Jirapinyo P, de Moura DTH, Horton LC, et al. Effect of aspiration therapy on obesity-related comorbidities: systematic review and meta-analysis. *Clin Endosc.* 2020;53:686-697.

Tabla 1. Selección de los pacientes con MASLD para tratamiento con resmetirom.

Definiciones de respuesta y de falta de respuesta al tratamiento

Indicación del tratamiento:

1. Rigidez hepática entre 8 y 15 kPa por elastografía hepática de transición (VCTE).
2. Rigidez hepática entre 3.1 y 4.4 kPa por elastografía por resonancia magnética (MRE).
3. Demostración de MASH con fibrosis F2 ó F3 por biopsia hepática reciente o actual.

Criterios sugeridos para definir respuesta al año de tratamiento:

1. Reducción $\geq 25\%$ en la rigidez hepática medida por elastografía hepática de transición o $\geq 20\%$ por elastografía por resonancia magnética.
2. Normalización de la ALT o un descenso $\geq 30\%$ con respecto al valor basal.

Criterios sugeridos para definir falta de respuesta al año de tratamiento:

1. Incremento $\geq 25\%$ en la rigidez hepática por elastografía hepática de transición o $\geq 20\%$ por elastografía por resonancia magnética.
2. Aumento persistente de la ALT.

Tabla 2. Selección de los pacientes con MASLD para tratamiento con semaglutide.

Definiciones de respuesta y de falta de respuesta al tratamiento

Indicación del tratamiento:

1. Rigidez hepática entre 8 y 15 kPa por elastografía hepática de transición.

2. Rigidez hepática entre 3.1 y 4.4 kPa por elastografía por resonancia magnética.
3. Score de ELF entre 9.2 y 10.5.

Criterios sugeridos para definir respuesta a las 72 semanas de tratamiento:

1. Reducción $\geq 30\%$ en la rigidez hepática medida por elastografía hepática de transición o $\geq 20\%$ por elastografía por resonancia magnética.
2. Reducción de la ALT > 17 UI/L o un descenso $\geq 20\%$ con respecto al valor basal.
3. Reducción del CAP (controlled attenuation parameter) $\geq 30\%$ medido por elastografía hepática de transición con respecto al valor basal.

Criterios sugeridos para definir falta de respuesta a las 72 semanas de tratamiento:

1. Aumento persistente de la ALT.
2. Ausencia de descenso en la rigidez hepática por elastografía hepática de transición.
3. Empeoramiento de los tests no invasivos (VCTE, MRE o score de ELF).

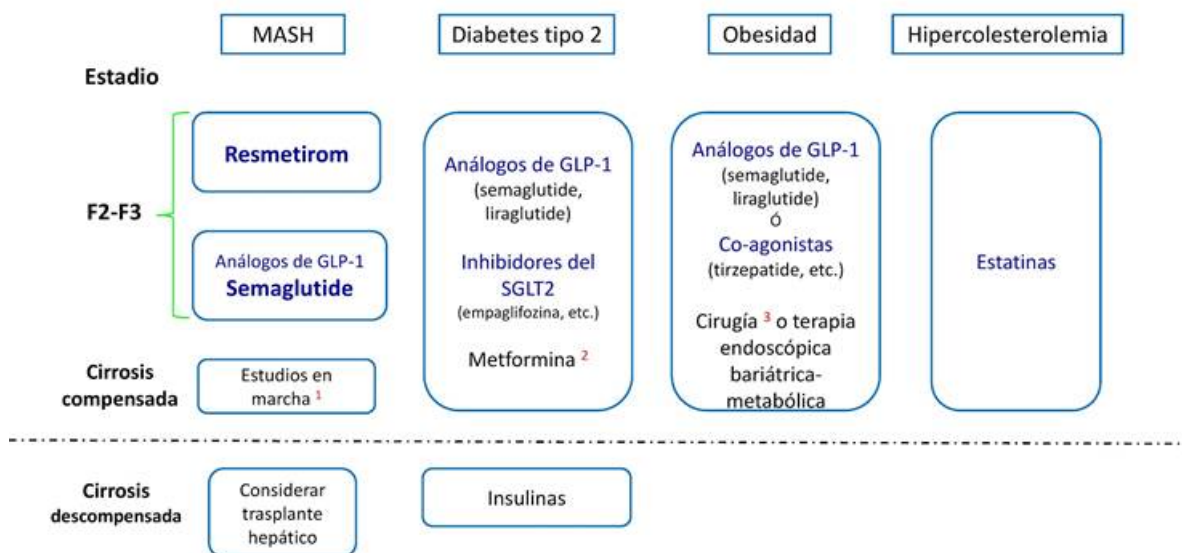
Tabla 3. Fármacos en fase avanzada de investigación con clínicos de relevancia

Fármaco	Mecanismo de Acción	Fase de Estudio	Tiempo de Tratamiento (semanas)	% Resolución MASH	NNT (Resolución MASH)	% Reducción ≥ 1 Estadio de Fibrosis	NNT (Reducción Fibrosis)	Efectos Adversos Principales
Lanifibranor	Agonista pan-PPAR	2b	24	39%	~6	48%	~6	Diarrea, aumento de peso, edemas, náuseas
Saroglitazar	Agonista dual PPAR α/γ	2	16	40.7% (MR-PDF $\geq 30\%$)	-	-	-	Diarrea, dolor abdominal, tos
Pemafibrato	Agonista PPAR α	2a	72	No significativo	-	5.7%-6.2% MRE	-	Bien tolerado, similar. placebo
Aldafermin	Análogo de FGF-19	2	24-48	24%	~7	38%	~5	Hipercolesterolemia, diarrea

Efruxifermin	Análogo de FGF-21	2a/b	16-24-96	76%	~3	29-41%	~6-11	Diarrea, náuseas, vómitos
Efimosfermin	Análogo de FGF-21	2a/2b	24	68%	~3	45%	~4	Diarrea, náuseas, vómitos
Aramchol	Inhibidor de la esteroil CoA desaturasa-1	2a/b	52	16.7%	~6	29.5%	~8	Bien tolerado, efectos gastrointestinales leves
PXL065	Enantiómero R de pioglitazona	2a	36	38-50% (≥2 NAS)	-	31-50%	~3	Bien tolerado, sin retención hídrica
Denifanstat	Inhibidor de FASN	2b	52	26%	~7	No significativo	-	Alopecia
ION 224	Antisentido DGAT2	2a/b	51	35,6 %	~5	28,8%	~7	Eritema en el sitio de aplicación
Dapaglifozina	Inhibidor SGLT2	2b	48	23%	~7	45%	~4	Bien tolerado, similar. placebo

Figura 1. Tratamiento farmacológico del MASH en relación al estadio de la enfermedad hepática.

Terapias que se pueden indicar en las comorbilidades asociadas.



SGLT2, co-transportador de Na y glucosa.

Leyenda:

La disposición en la figura de los tratamientos de la diabetes o de la obesidad no está con relación al estadio de la enfermedad hepática.

En esta guía de la Sociedad Argentina de Hepatología no se sugieren líneas de tratamiento de las comorbilidades.

Entre los tratamientos de la diabetes tipo 2 u obesidad, los análogos de GLP-1, inhibidores del SGLT2 y metformina pueden ser utilizados en pacientes con MASLD y estadios F0 a F3; y con cautela en la cirrosis compensada.

¹ Aunque la eficacia de resmetirom o semaglutide aún no están demostradas en pacientes con cirrosis compensada, se puede utilizar semaglutide con cautela si estuviera indicada por la presencia de diabetes u obesidad.

² Metformina debería evitarse en presencia de insuficiencia renal por el riesgo de acidosis láctica.

En la cirrosis descompensada, los 3 grupos de hipoglucemiantes mencionados están contraindicados.

³ La cirugía bariátrica metabólica debe ser realizada en centros de gran experiencia en presencia de cirrosis compensada con hipertensión portal y está contraindicada en la cirrosis descompensada.

Las estatinas pueden indicarse en pacientes con MASH y cualquier estadio. En la cirrosis descompensada, es recomendable usar las hidrofílicas como pravastatina y en dosis bajas (10 mg/día).