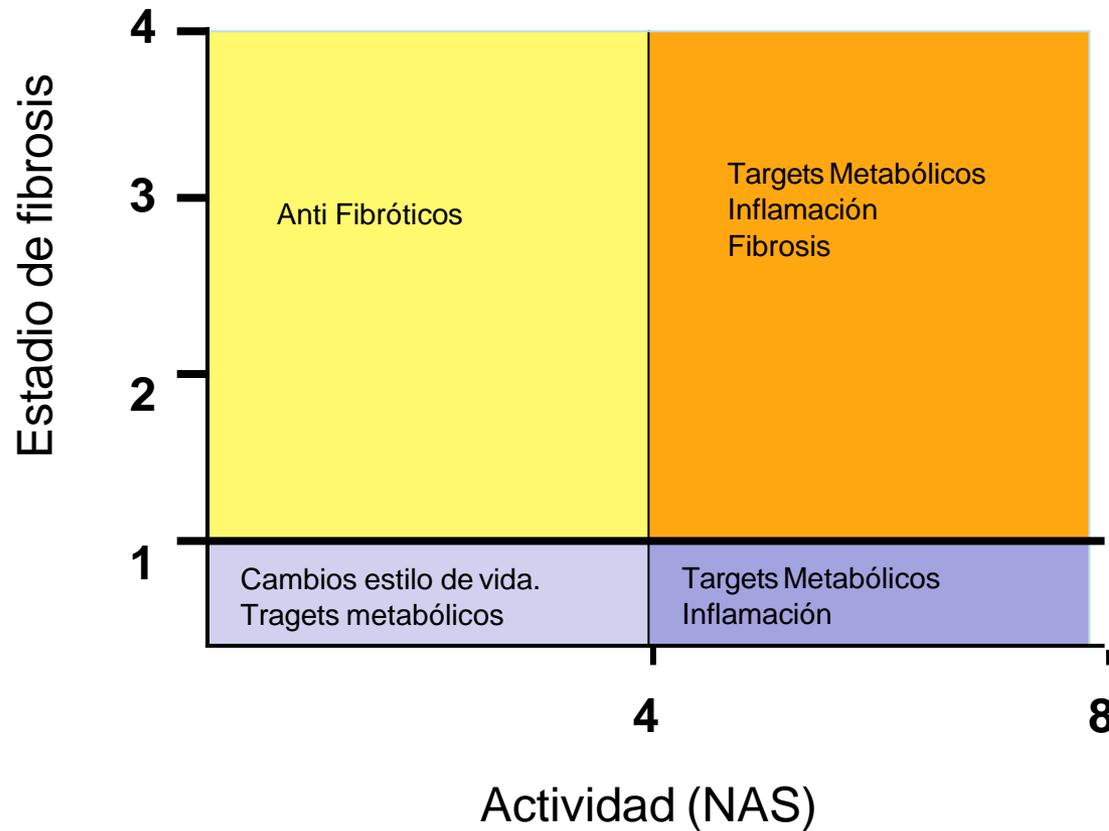


**Simposio Esteatosis Hepática no  
Alcohólica (NAFLD/NASH)  
(FUNDIEH-Novartis-Hospital El Cruce)**

**Tratamiento farmacológico del  
NASH: Mecanismo de acción de las  
principales drogas. Estudios en  
Fase III**

**Fernando Cairo**  
**[fercairo@yahoo.com](mailto:fercairo@yahoo.com)**

# Manejo Racional del Tratamiento del NASH



# Tratamiento General

## NAFLD

Nutrición - act  
física



Hipoglucemiantes  
(IR)



## NASH

Nutrición - act  
física



Hipoglucemiantes  
(IR)



## NASH+DHF

Nutrición - act  
física



Hipoglucemiantes  
(IR)



## NASH+DIOS

Nutrición - act  
física



Hipoglucemiantes  
(IR)



Flebotomía c/15 d  
(50-100mcg)



*Sobrevida*



# ¿Cuánto peso hay que perder para mejorar la EHGNA?

**Pérdida de peso**

**(100%) Reducción NAS**

**(90%) Resolución NASH**

**≥ 10% [3]**

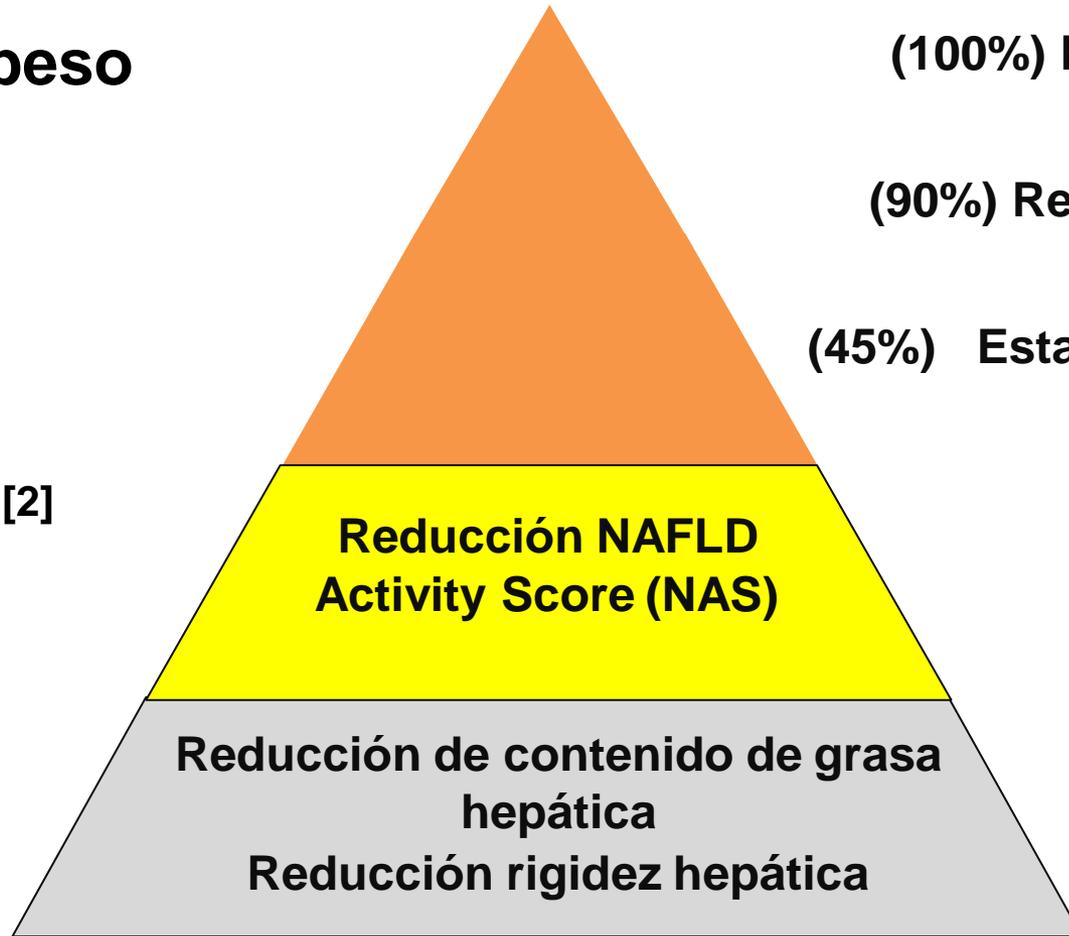
**(45%) Estadio de Fibrosis**

**7 % a 10% [2]**

**Reducción NAFLD  
Activity Score (NAS)**

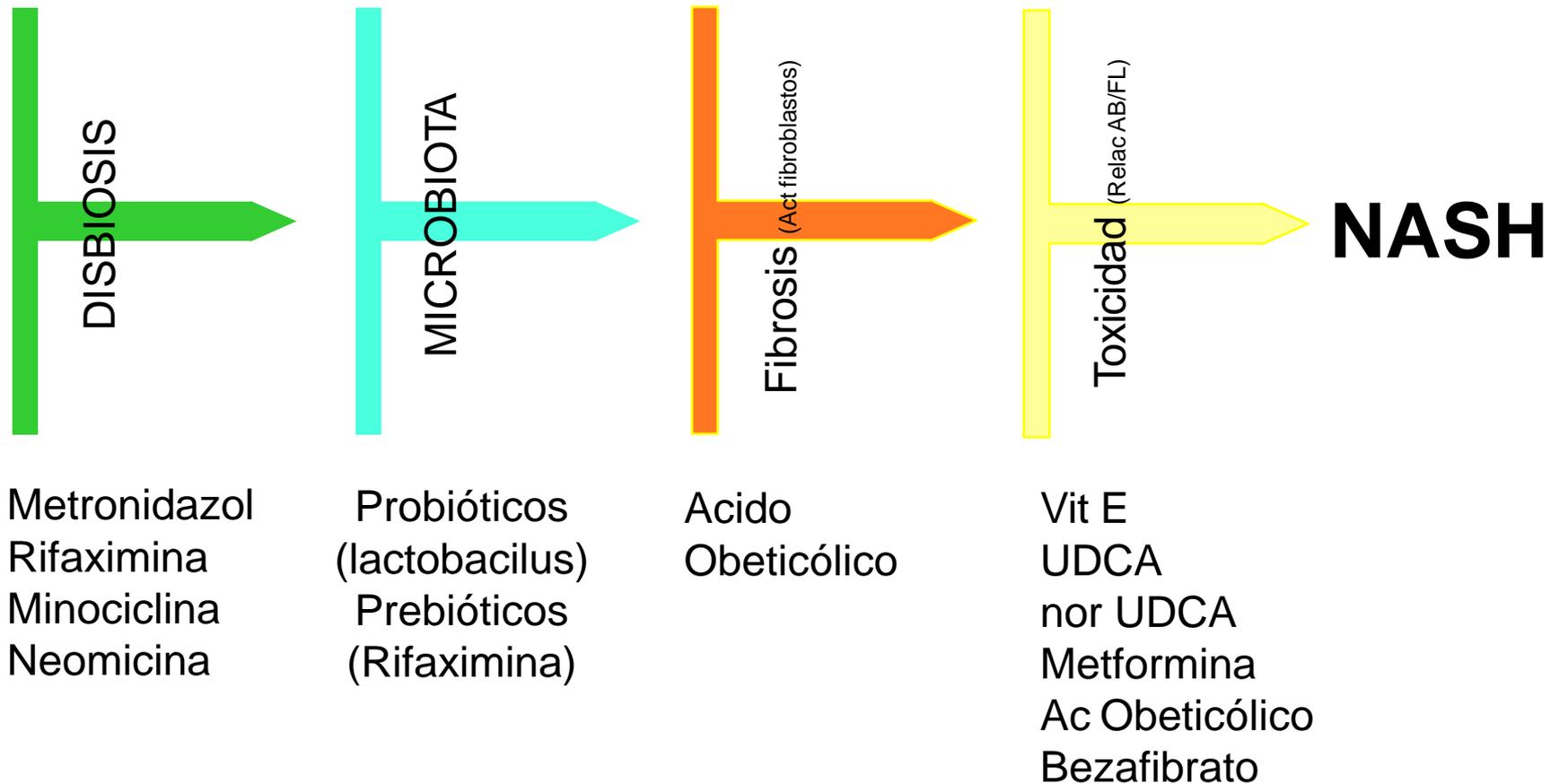
**5 % [1]**

**Reducción de contenido de grasa  
hepática  
Reducción rigidez hepática**



# Tratamiento Específico del NASH

## Esquemas terapéuticos

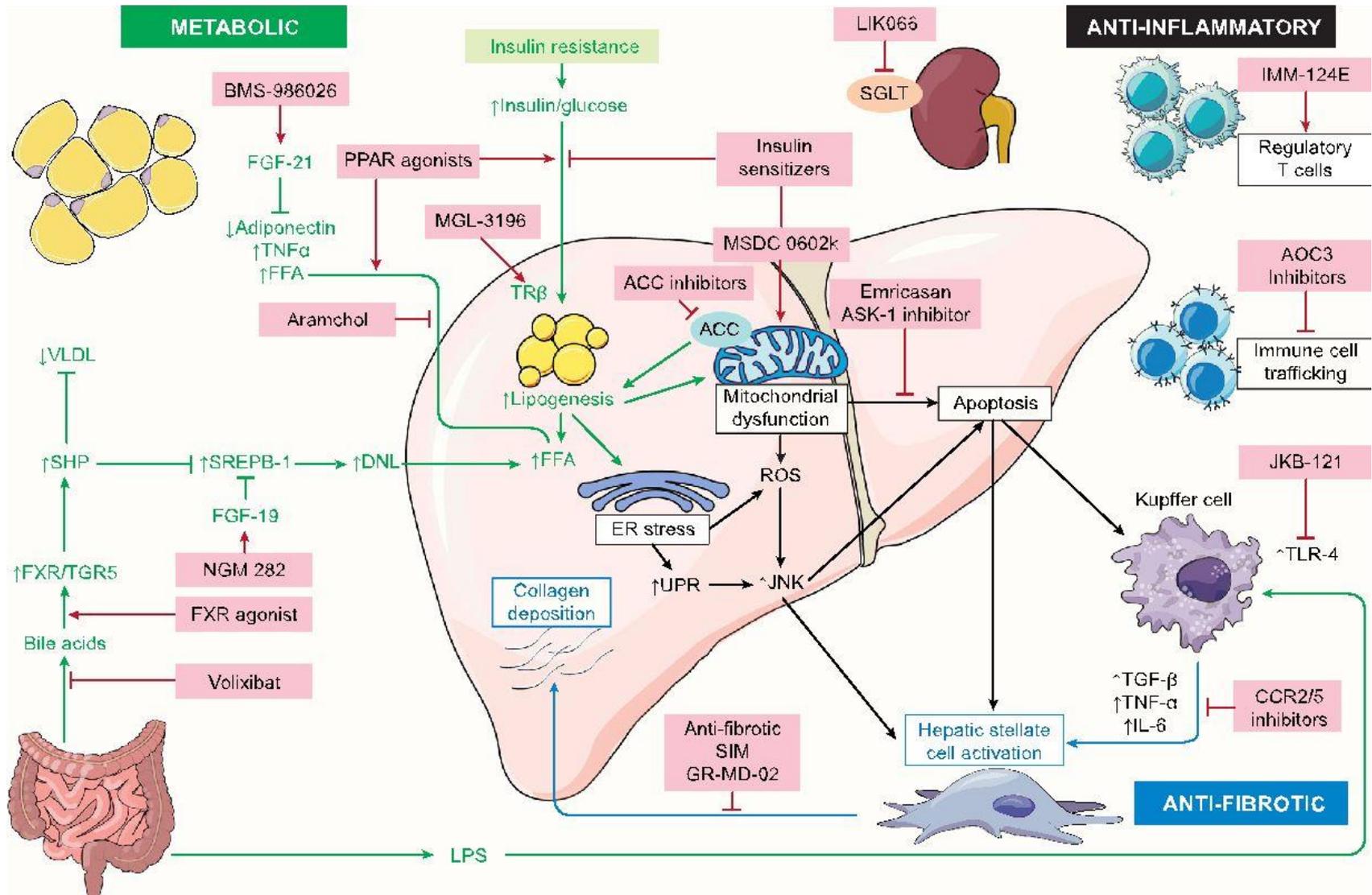


Bashiardes S, Molec Met 2016; Bajaj M, Hepatol 2014.

# Fármacos recomendados en NALFD

	AGA/AASLD (2012)	JSG/JSH (2014)	EASL/EASD/EAO (2016)	AASLD guidance (2017)
Vitamin E	First-line therapy for biopsy-proven NASH without diabetes and cirrhosis (800 mg/day)	Recommended	Not firmly recommended, but could be used	May be considered in biopsy-proven NASH without diabetes and cirrhosis (800 mg/day) Discuss benefit and risk with patients
UDCA	Not recommended	Not recommended	Not mentioned in detail	Not recommended
Pioglitazone	Can be used in patients with biopsy-proven NASH	Recommended in NASH with insulin resistance	Not firmly recommended, but could be used	Can be used in patients with biopsy-proven NASH Discuss benefit and risk with patients
Metformin	Not recommended as a specific treatment for NASH	Not recommended as a specific treatment for NASII	Insufficient evidence	Not recommended as a specific treatment for NASH
Liraglutide	Not mentioned	Not mentioned	Not mentioned	Premature as a specific treatment for NASII
ω3 fatty acid	May be considered in NAFLD with hypertriglyceridemia	Not mentioned	Reduced lipid in plasma and liver, but no evidence related to NASII	Not recommended as a specific treatment for NASH May be considered in NAFLD with hypertriglyceridemia
Statin	Can be used to treat dyslipidemia	Recommended for hypercholesterolemia	Can be used to reduce LDL-C and prevent cardiovascular risk	Can be used to treat dyslipidemia Should be avoided in decompensated cirrhosis
Pentoxifylline	Not mentioned	Recommended, but commercially unavailable in Japan	Not mentioned	Not mentioned
OCA	Not mentioned	Not mentioned	Not mentioned	Off-label use not recommended (approved for PBC in USA)

# Mecanismos de Acción de los Fármacos en NASH





	Mechanism of action	Company (Product name)	Condition and stage	Primary endpoint(s)	N	Duration (wk)
FLINT-J Trial (Obeticolico) INT-767 LMB763 GS9674 MGL-3196	FXR agonist non-bile acid					
		Novartis (LJN452)	NASH, stage 0-3, elevated ALT, OR PDFF >10%, obesity, DM2	Adverse event profile, safety, improvement in ALT	250	12
		Novartis (LMB763)	NASH, stage 0-3, elevated ALT, OR PDFF >10%, obesity, DM2	Adverse event profile, safety, improvement in ALT	100	12
	FXR agonist non-bile acid + ACC inhibitor					
		Gilead (GS-9674)	MRE >2.5 kPa, PDFF >10%	Safety and tolerability	140	24
EMMINENCE (MSDC 0602K) Pemafibrato (K-877) EVIDENCES II (Saroglitazar) GOLDEN 505 (Elafibranor) NATIVE (IVA337)	PPAR- $\alpha$ /y agonist					
		Zydus (saroglitazar)	NAFLD stage 0-3, ALT >1.5 ULN	Percent change in ALT	104	16
	PPAR- $\alpha$ / $\delta$ /y agonist					
		Inventiva Pharma (IVA337)	NASH, SAF fibrosis score <4	Improvement in SAF without worsening fibrosis	225	24
	GLP-1 analogue					
		Novo Nordisk (liraglutide)	NASH, fibrosis 1-4, compensated	Resolution of NASH without worsening of fibrosis	52	48
		Novo Nordisk (semaglutide)	NASH, stage 2-3 fibrosis	Resolution of NASH without worsening of fibrosis	372	72
	ACCI					
		Gilead (GS-0976)	NAFLD OR NASH without cirrhosis	Safety and tolerability	127	12
		Pfizer (PF-05221304)	MRE $\geq$ 2.5 kPa, PDFF $\geq$ 8%, NASH, stage 1-3	Change in hepatic fat	360	16
LEAN Study (Liraglutide) SUSTAIN-6 (Semaglutide) SGLT2 (Canaglifozin)	FGF-19 agonist					
		NGM BIO (NGM282)	NASH, stage 1-3	Change in hepatic fat	140	12
	Recombinant FGF-21					
		BMS (BMS986036)	NASH, stage 1-3	Change in hepatic fat	74	16
	TLR-4 antagonist					
		TAIWAN J (JKB-121)	NASH, stage 1-3	Improvement in ALT and change in hepatic fat	66	24
	Thyroid hormone receptor- $\beta$ agonist					
	Madrigal (MGI-3196)	NASH, stage 1-3	Change in hepatic fat	125	36	
MOZART (Ezetimibe) Pemafibrato Study Aramchol Study GS-0976	ASBT inhibitor					
		Shire (volixibat)	NASH, stage 0-3	Improvement in NAS without fibrosis worsening	266	48
	mTOT modulating insulin sensitizer					
		Cirius (MSDC 0602k)	NASH, stage 1-3	Improvement in NAS without fibrosis worsening	380	48
Sodium glucose cotransporter 1 and 2 inhibitor						
	Novartis (LIK066)	NASH, stage 1-3	Percent change in ALT	110	12	
AOC3 inhibitor						
	Boehringer Ingelheim (BI 1467335)	NASH stage 1-3, OR MRE $\geq$ 3.64 kPa, PDFF $\geq$ 5%	Target enzyme activity relative to baseline in percent, 24 h post dose	150	Up to 16	
Induction of regulatory T cells						
	IMMURON (hyperimmune bovine colostrum)	NASH, stage 0-3	Change in hepatic fat	130	24	

FXR ligando

PPAR-agonista

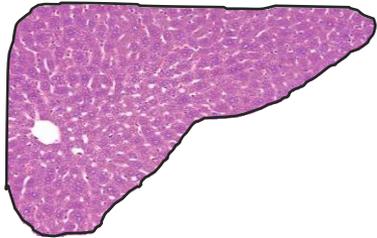
Anti-DBT

Hipolipemiantes

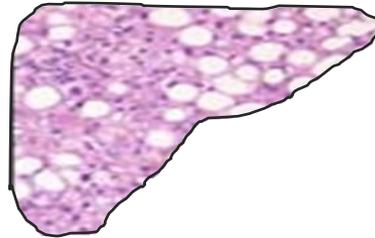
Fase II Trials

# Targets terapéuticos- fase II

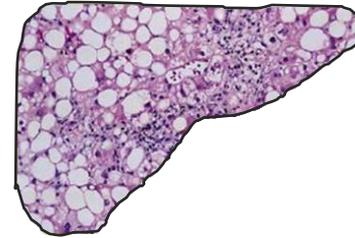
Hígado Normal



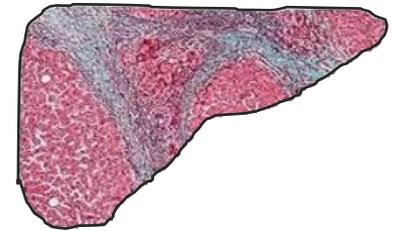
Esteatosis



Esteatohepatitis



Cirrosis



Insulino –  
Resistencia  
Metabolismo  
Lipídico

Lipotoxicidad  
Stress  
Oxidativo

Inflamación  
Activación  
Inmunológica

Apoptosis  
Necrosis  
celular

Fibrogénesis  
Turn Over  
Colágeno

## METABOLISMO

Pioglitazona	Elafibranor
Liraglutide	Amlexanox
Semaglutide	Saroglitazar
GS-0976	MSDC-0602K
PF-05221304	OCA
Aramchol	Tropifexor
LIK066	LMB-763
BMS-986036	Volixibat
MGL-3196	NGM282
	Amlexanox

## INFLAMACIÓN y MUERTE CELULAR

Pentoxifilina	Selonsertib
Selonsertib	Emricasan

### Disbiosis:

IMM-124E(NCT02316717)  
Solithromycin(NCT2510599)  
JKB-121(NCT02442687)

## FIBROSIS

Cenicriviroc  
Simtuzumab  
GR-MD-02  
Selonsertib +  
Simtuzumab  
Tipelukast  
Emricasan\*  
VAP1-inhibit  
MT3995

\* Con HTP

# Fármacos en Fase III

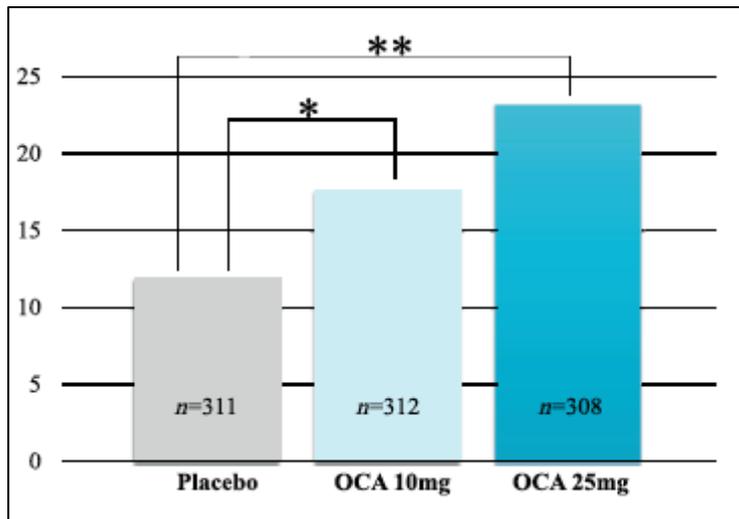
Drug (Alias)	Mechanism	Study Name (ClinicalTrials.gov ID; Sponsor)	Target Completion Date <sup>a</sup>	Target Enrollment	Inclusion Criteria			Primary Outcome Measures
					NAS	Fibrosis Stage	Diagnosis	
Obelicholic acid (OCA)  <b>(REGENERATE)</b>	FXR ligand	REGENERATE (NCT02548351; Intercept Pharmaceuticals, New York, NY, USA)	Oct 2021	2000	≥1, with ≥1 of each component of the score	F1-3	Biopsy	<ul style="list-style-type: none"> <li>Histologic improvement - improvement in liver fibrosis and resolution of NASH at 18 months</li> <li>Composite outcome - death, MELD ≥15, cirrhosis, transplant, HCC, hospitalization, others at 6 years (est.)</li> </ul>
Elafibranor (GFT505)  <b>(RESOLVE-IT)</b>	PPAR- $\alpha/\delta$ agonist	RESOLVE-IT (NCT027704403; Genfit, Loos, France)	Dec 2021	2000	≥1, with ≥1 of each component of the score	F1-3 <sup>†</sup>	Biopsy	<ul style="list-style-type: none"> <li>Histologic improvement - resolution of NASH without worsening of fibrosis at 72 weeks</li> <li>Composite outcome - all cause mortality, cirrhosis, "liver-related clinical outcomes" at 4 years (est.)</li> </ul>
Selonsertib (GS-4997)	ASK-1 inhibitor	STELLAR-3 and STELLAR-4 (NCT03053050 and NCT03053063; Gilead Sciences, Foster City, CA, USA)	Jan 2020	800 (each)	-	F3 (STELLAR-3) F4 (STELLAR-4)	Biopsy	<ul style="list-style-type: none"> <li>Histologic improvement - ≥1 stage improvement in fibrosis without worsening of NASH at 48 weeks</li> <li>Event-free survival at 110 weeks</li> </ul>
Coniciviroc (CVC)  <b>(AURORA)</b>	Dual CCR2/ CCR5 antagonist	AURORA (NCT03078740; Tobira Therapeutics, South San Francisco, CA, USA)	Jul 2019	2000	-	F2-3	Biopsy	<ul style="list-style-type: none"> <li>Histologic improvement - ≥1 stage improvement in fibrosis without worsening of NASH at 12 months</li> <li>Composite outcome - cirrhosis on histology, liver related clinical outcomes, and all cause mortality at 5 years (est.)</li> </ul>
Liraglutide <sup>‡</sup>	GLP-1 analogue	CGH-LINASH (NCT02654665; Changi General Hospital, Singapore)	Sep 2017	36	-	-	Liver chemistries, ultrasound, biopsy	<ul style="list-style-type: none"> <li>Improvement in NASH at 12 months</li> <li>Reduction/normalization in aminotransferases, liver fat at 12 months</li> </ul>
Meladoxine	Antioxidant (glutathione source)	(NCT02541045; Hospital General de Mexico, Mexico City, Mexico)	Aug 2018	108	≥3, with ≥1 of each component of the score	F0-2	Biopsy	<ul style="list-style-type: none"> <li>Improvement in NAS at 6 months</li> </ul>
Hydroxytyrosol and vitamin E <sup>†</sup>	Antioxidant	(NCT02812567; Bambino Gesù Hospital and Research Institute, Rome, Italy)	Apr 2017	80	-	-	Biopsy	<ul style="list-style-type: none"> <li>Laboratory markers of inflammation and oxidative stress at 4 months</li> <li>Laboratory markers of metabolic syndrome at 4 months</li> </ul>

# Mecanismo de acción Fase III

**OCA:** es una variante sintética del ácido biliar natural, ácido quenodesoxicólico. En modelos animales, se ha demostrado que la activación del receptor farnesoide X reduce la glucogénesis, lipogénesis y esteatosis hepáticas. Acción directa sobre fibrogénesis.

# Fármacos en Fase III. Acido Obeticólico

Name	Drug	Mecanismo	Dosis	Paciente	Duración	End-point	Resultado	EAs
<b>Regenerat e</b>	<b>OCA</b>	FXR agonista	25 mg 10 mg Plac	NASH 2/3 (n:2370)	18 meses  7 años	1) Reducción 1 estadio de fibrosis/ No empeoramiento del NASH 2) Resolución del NASH sin progreso de fibrosis  Mortalidad de todas las causas y eventos hepaticos	1) Positivo 2) Negativo  En estudio	Prurito LDL elevación
<b>Reverse</b>	<b>OCA</b>		10 mg 10-25 mg Plac	NASH cirro (n: 540)	12 meses	Reducción 1 estadio de fibrosis/ No empeoramiento del NASH	En estudio	



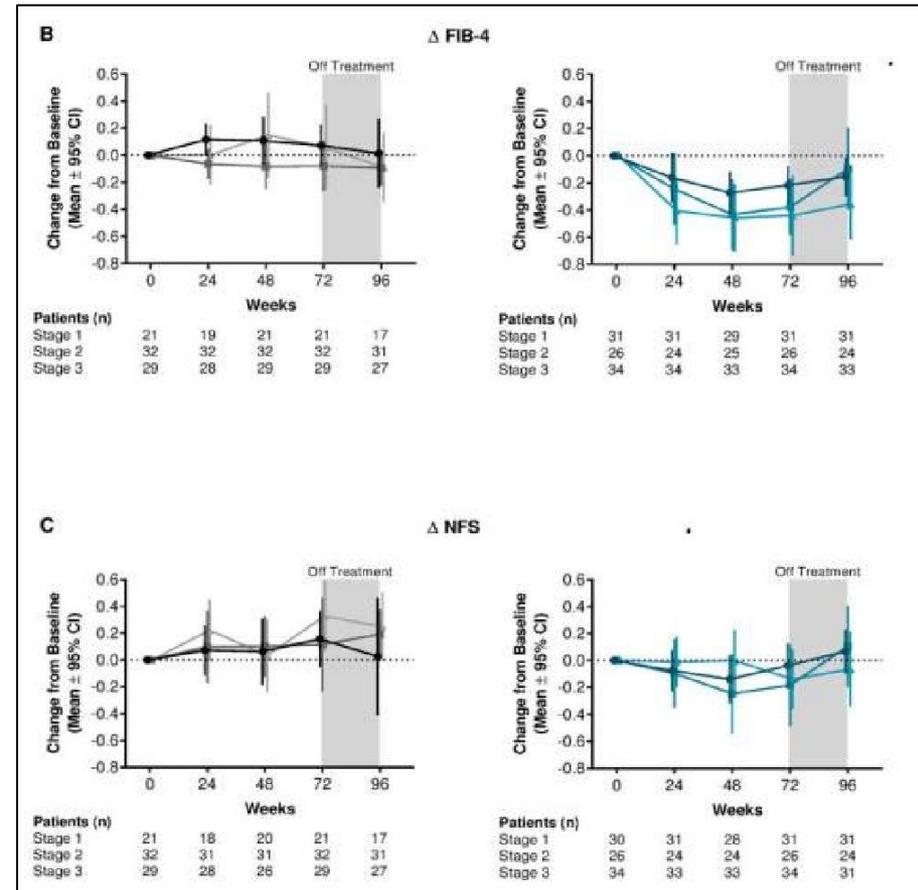
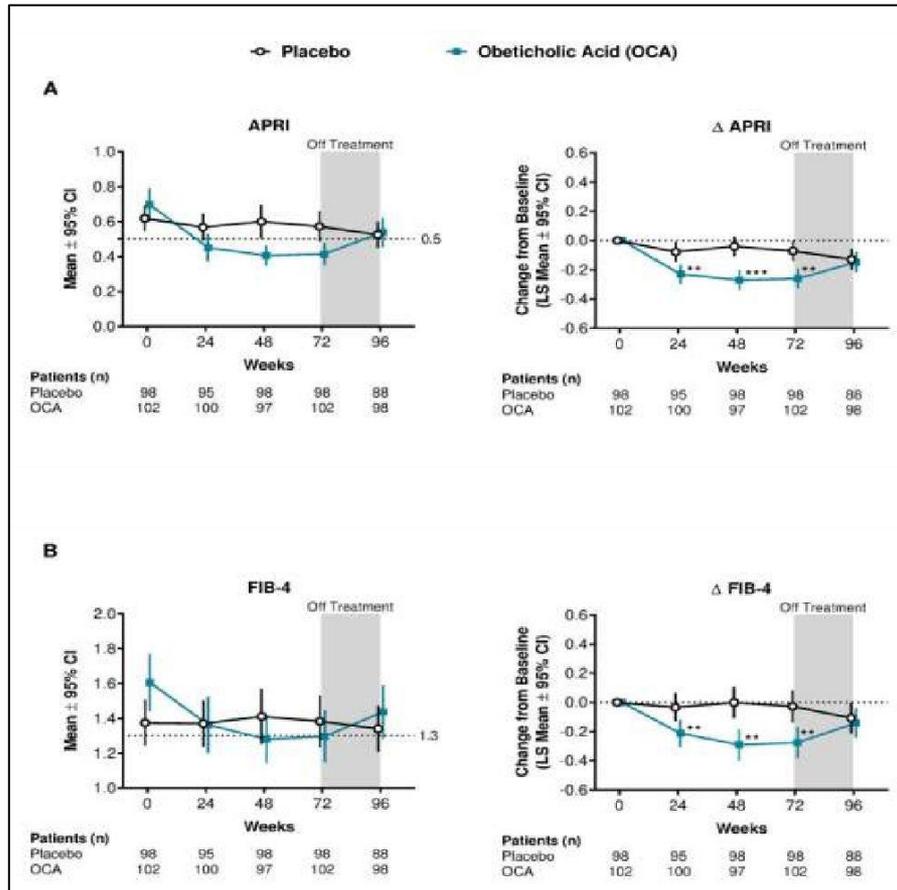
Análisis interino mejoría de mas de un estadio de fibrosis.

\*P = 0.0446 versus placebo

\*\*P = 0.0002 versus placebo

# OCA, Mejoría de Scores Clásicos

## REGENERATE TRIAL

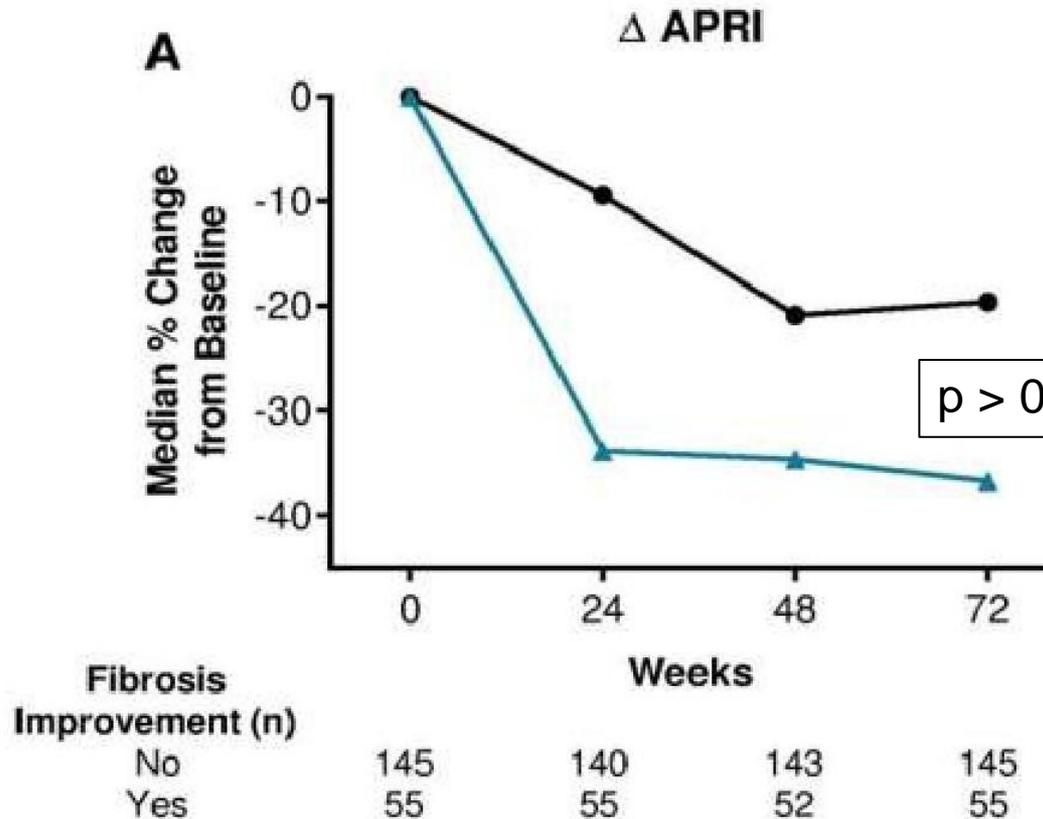


# OCA, Mejoría de Scores Clásicos

## REGENERATE TRIAL

Fibrosis Improvement    ● No    ▲ Yes

Análisis interino (OCA 25mg/d) mejoría de un estadio de fibrosis



# Mecanismo de acción Fase III

**Elafibranor:** los receptores activados por proliferadores de peroxisomas (PPAR) son receptores nucleares que regulan el metabolismo de lípidos e insulina, dos componentes clave en la fisiopatología de NAFLD y NASH. Elafibranor actúa como agonista de PPAR- $\alpha$  y PPAR- $\delta$ .

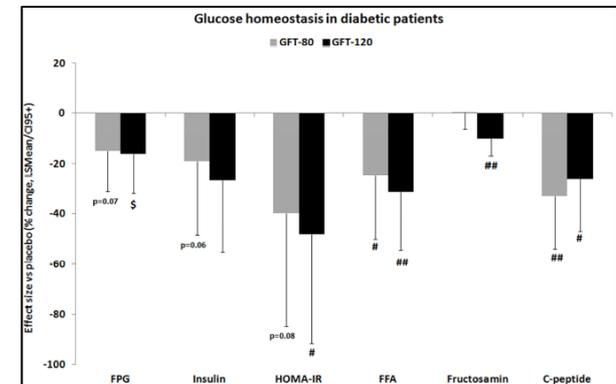
# Fármacos en Fase III. Elafibranor

Name	Drug	Mecanismo	Dosis	Paciente	Duración	End-point	Resultado	EAs
RESOLVE-IT	Elafibranor (GFT-505)	PPAR- $\alpha$ / $\delta$ agonista	120 mg Plac	Estadio 1/2 (n:2000) NAS $\geq$ 4	72 Semanas	Resolución del NASH sin progresión de fibrosis	En estudio	AKI
					4 años	Todas las causas de mortalidad, cirrosis, y evolución clínica	En estudio	

POPULATION (N)	SELECTION	TREATMENT ARM, N			OR [CI 95%]*	p-value*
		Placebo, %	Elafibranor 80mg, %	Elafibranor 120mg, %		
All NAS $\geq$ 4	N=234 <sup>¶</sup>	N=76	N=83	N=75	3.52 [1.32,9.40]	0.013
		9%	13%	19%		
	N=202 <sup>§</sup>	N=63	N=72	N=67	3.26 [1.17, 9.02]	0.024
		11%	15%	21%		
NAS $\geq$ 4 with fibrosis (any stage)	N=204 <sup>¶</sup>	N=66	N=67	N=71	3.75 [1.39,10.12]	0.009
		11%	15%	20%		
	N=176 <sup>§</sup>	N=55	N=58	N=63	3.22 [1.15, 8.99]	0.026
		13%	17%	22%		
NAS $\geq$ 4 with moderate/advanced fibrosis (F2, F3)	N=118 <sup>¶</sup>	N=41	N=39	N=38	18.46 [4.80,70.96]	0.0001
		7%	10%	13%		
	N=99 <sup>§</sup>	N=32	N=33	N=34	10.59 [2.52,44.50]	0.002
		9%	12%	15%		

¶: all patients; §: patients with end of trial liver biopsy; \* 120 mg elafibranor vs. placebo, direct treatment effect

Se observó reducción del NASH, sin progresión de fibrosis en casi todos los pacientes sometidos a 120 mg elafibranor group vs placebo group (19% vs 12%; odds ratio [OR], 2.31; 95% confidence interval [CI], 1.02–5.24; P=.045)



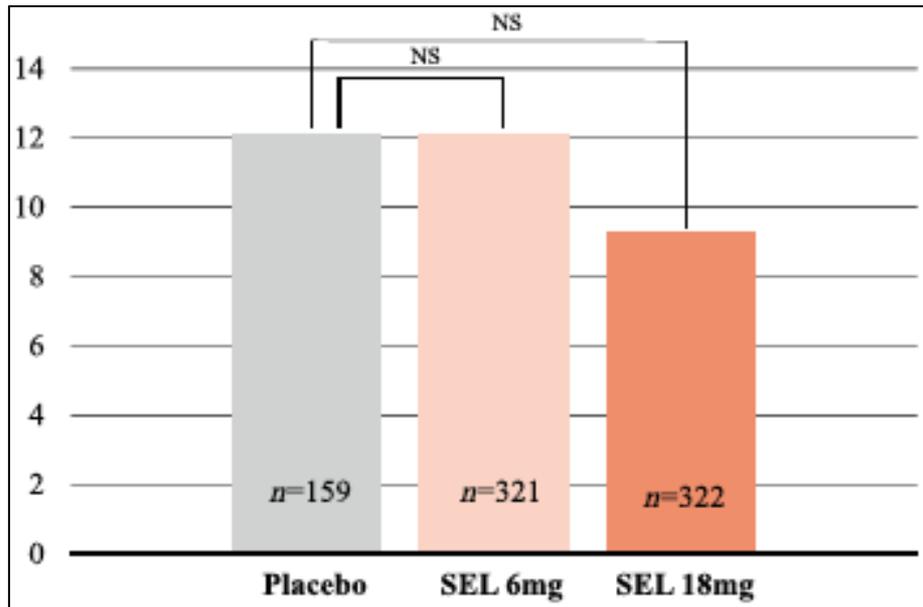
# Mecanismo de acción Fase III

**Selonsertib:** la cinasa 1 regula la señal de apoptosis (ASK1), activada por el TNF $\alpha$  provocado por el estrés oxidativo intracelular del retículo endoplásmico. Esto inicia la vía p38 / JNK, lo que produce apoptosis y fibrosis. Por tanto, se ha propuesto la inhibición de ASK1 como un objetivo para el tratamiento de NASH.

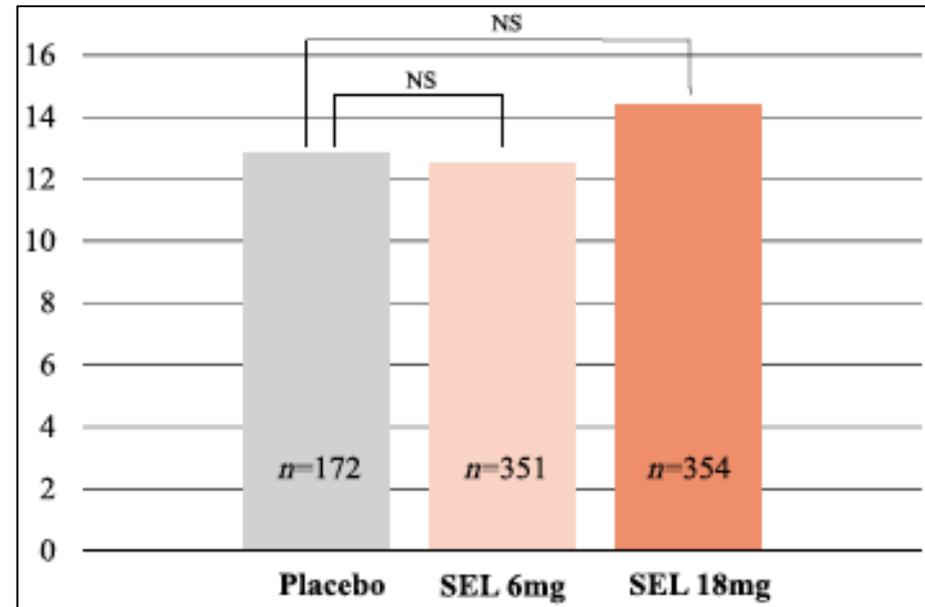
# Fármacos en Fase III. Selonsertib

Name	Drug	Mecanismo	Dosis	Paciente	Duración	End-point	Resultado	EAs
<b>STELLAR PROGRAM</b>	SELONSERTIB (GS-4997)	ASK1 inhibitor	18 mg 6 mg Placebo	NASH stage 3/4 (n = 802/ 877)	48 weeks	Mejoría de al menos un estadio de fibrosis, sin empeoramiento del NASH	Negativo	Cefalea Nauseas Dolor Abdominal
					24 weeks	Tasa de supervivencia libre de eventos	Discontinuado	

## STELLAR-3 (F2-3)

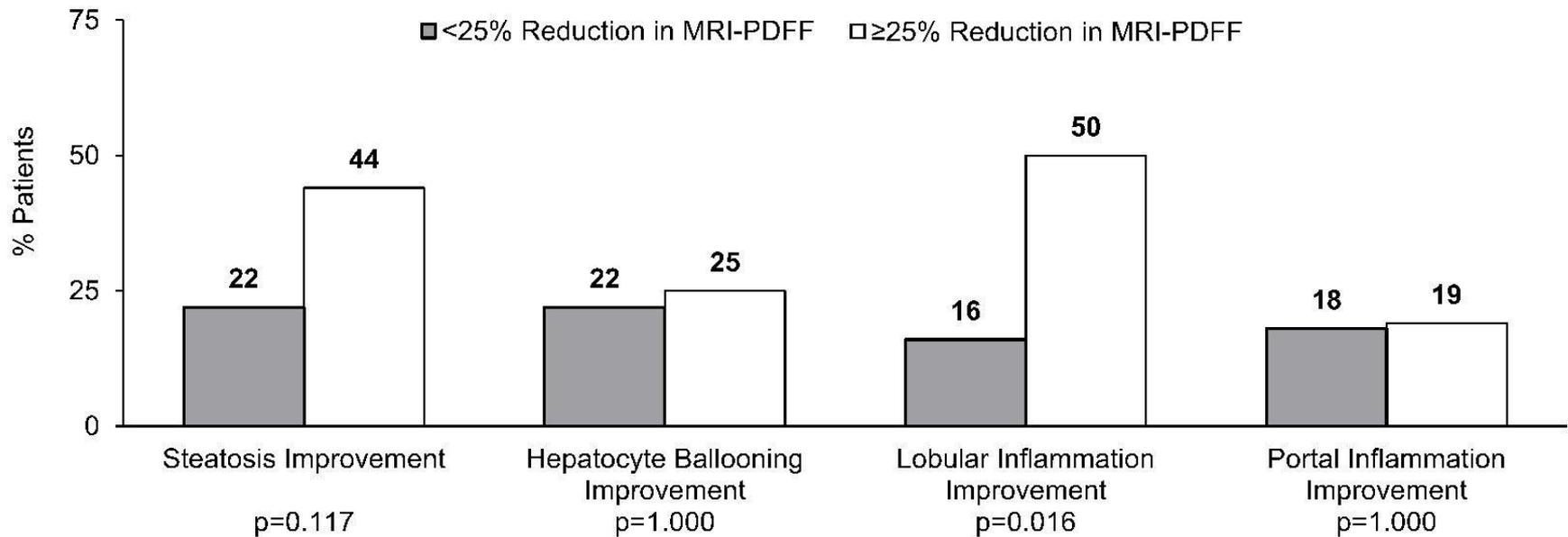


## STELLAR-4 (F4)



# Selonsertib, Cambios Histológicos

STELLAR-3 y STELLAR-4, suspendido en análisis interino por falla en end-point primario



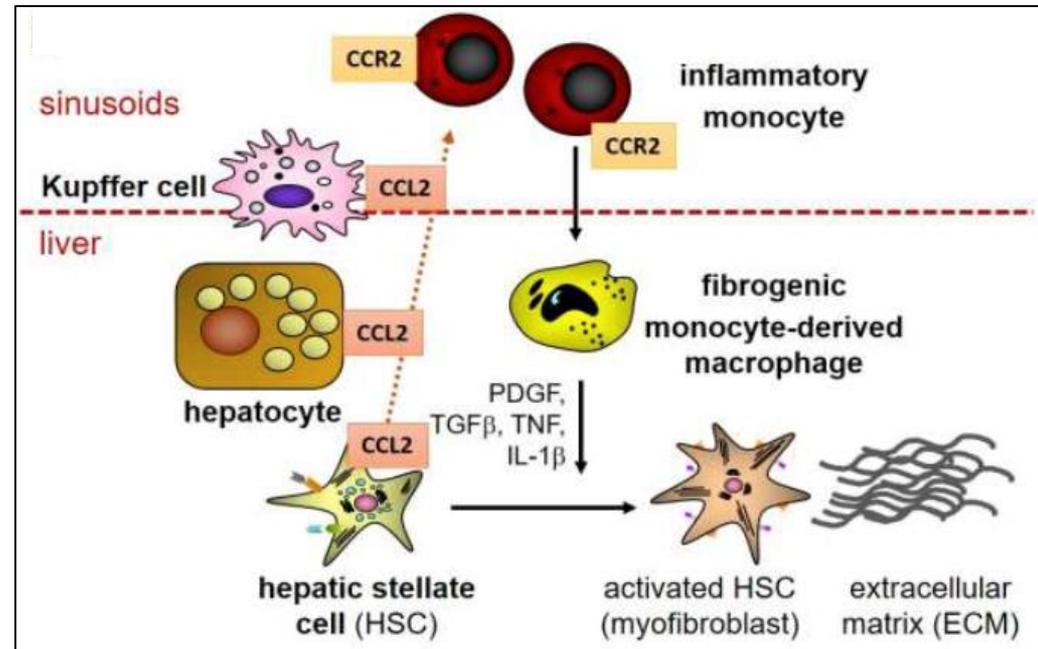
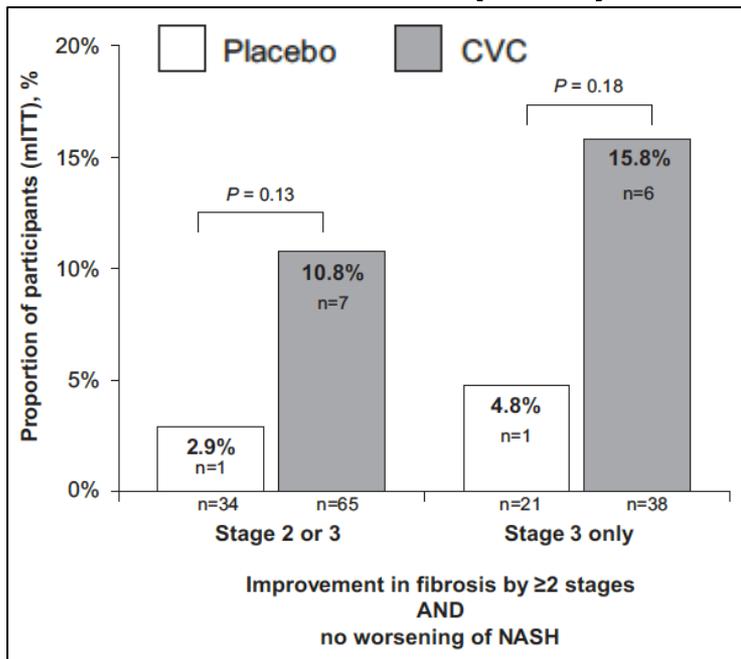
# Mecanismo de acción Fase III

**Cenicriviroc:** un antagonista del receptor CCR2 / 5 desarrollado para atacar principalmente la inflamación. Este agente también tiene efectos antifibróticos y mejora la sensibilidad a la insulina. Se cree que el reclutamiento de macrófagos a través de CCR2 en el tejido adiposo juega un papel en el desarrollo de la resistencia a la insulina y la diabetes tipo 2.

# Fármacos en Fase III. Cenicriviroc

Name	Drug	Mecanismo	Dosis	Paciente	Duración	End-point	Resultado	EAs
AURORA	Cenicriviroc	CCR2/5 antagonista	150 mg Placebo	NASH stage 2/3 (n = 2000)	12 months	Mejoría de al menos un estadio de fibrosis, sin empeoramiento del NASH	En estudio	Fatiga Diarrea
					60 months	Tasa de supervivencia libre de eventos, mortalidad y cirrosis	En estudio	

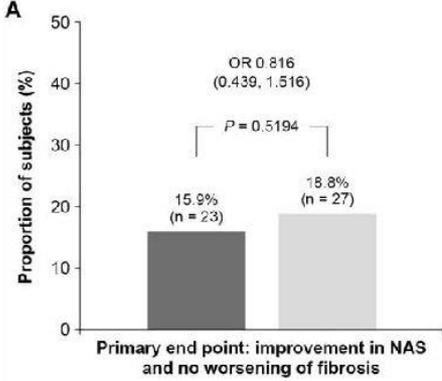
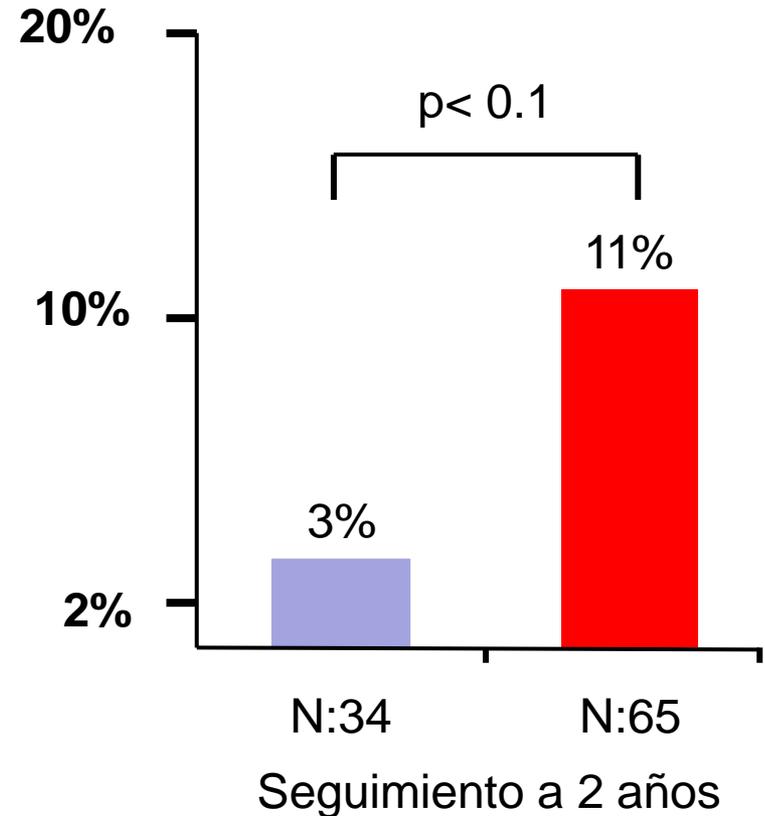
## CENTAUR (F1-3)



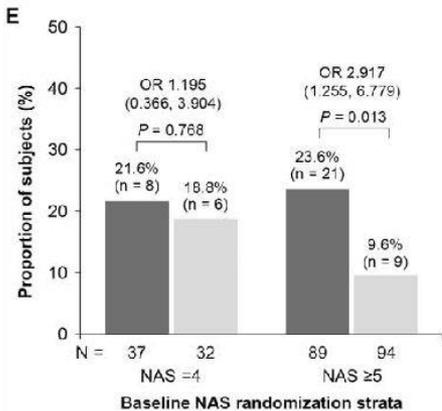
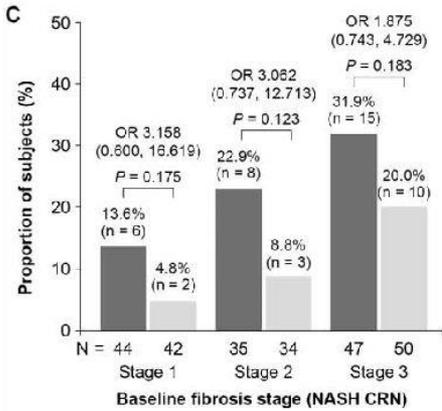
# Cenicriviroc

Fase III-AURORA- Sep. 2020

Mejoría del estadio de fibrosis (>2)  
en el Fase II (CENTAUR)

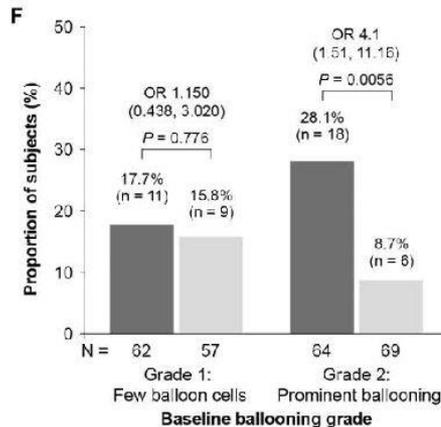
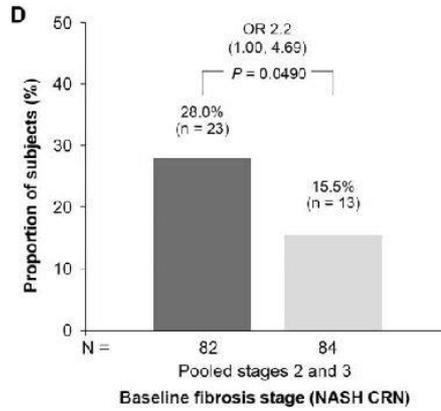
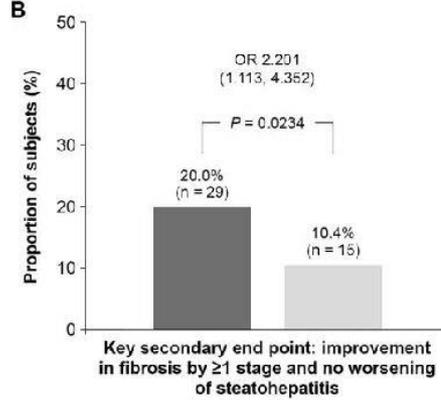


Key secondary end point: Subgroup analyses



■ CVC

■ Placebo

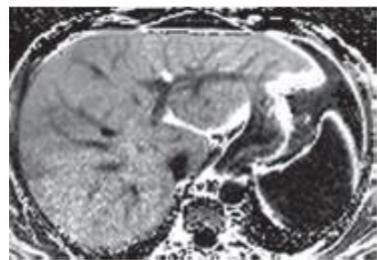


# Mecanismo de acción Fase III

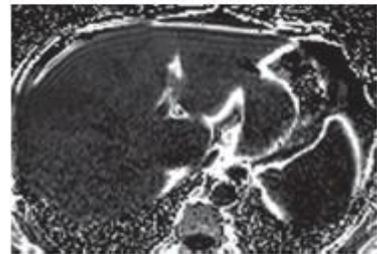
**Resmetirom:** el receptor de hormona  $\beta$  (THR $\beta$ ) es el receptor de tiroxina (T4) hepático predominante, a través del cual aumenta metabolismo y excreción del colesterol a través de la bilis. El Resmetirom es un agonista del receptor  $\beta$  de la hormona tiroidea altamente selectivo para tratar la dislipidemia, pero también se ha demostrado que reduce la esteatosis hepática en ratas alimentadas con grasa. Los ensayos de fase 2 se completaron en pacientes con EHNA comprobada por biopsia y esteatosis hepática  $\geq 10\%$  utilizando el cambio porcentual de la fracción de grasa hepática inicial evaluada mediante resonancia magnética.

# Fármacos en Fase III. Resmetirom

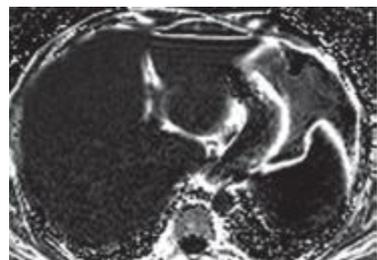
Name	Drug	Mecanismo	Dosis	Paciente	Duración	End-point	Resultado	EAs
NAESTRO-NASH	Resmetirom	THRβ agonista	80 mg 100 mg Placebo	NASH stage 2/3 (n = 2000)	52 semanas	Resolución del NASH	En estudio	Hipotension
					54 meses	Todas las causas de mortalidad, cirrosis y evolución clínica de la enfermedad hepática	En estudio	



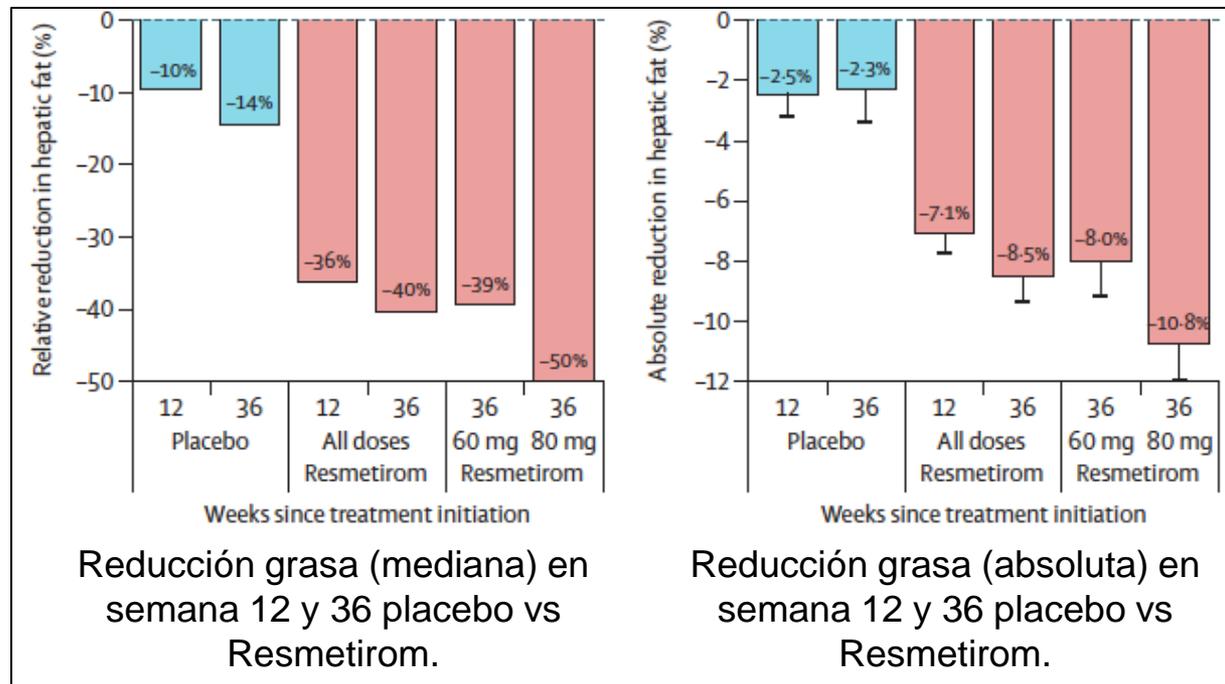
Basal  
26-7%



Semana 12  
7-4%



Semana 36  
4-0%



(MRI-PDFF: MRI-proton density fat fraction)

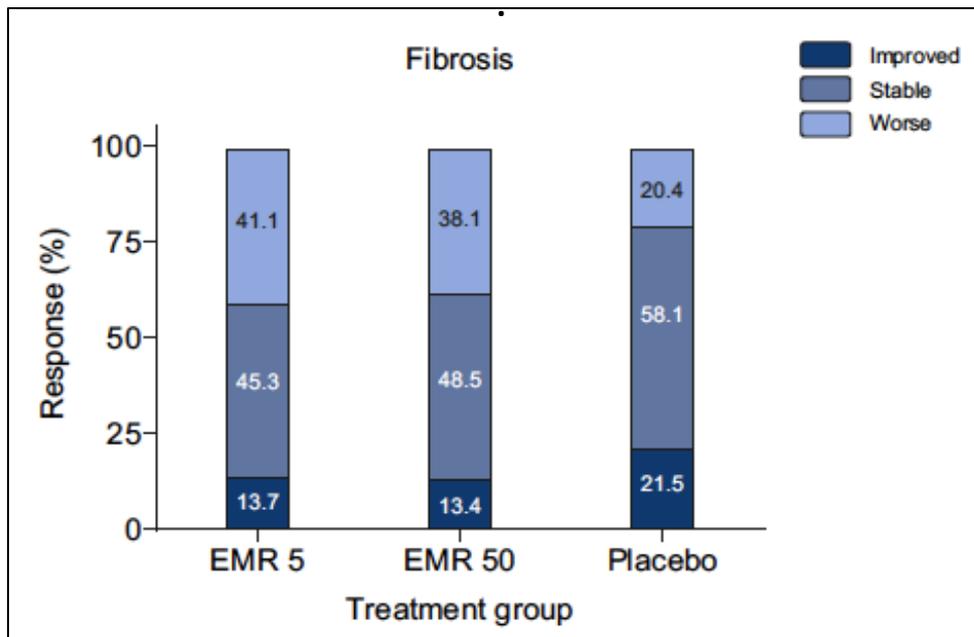
Stephen A Harrison. Lancet 2019

# Mecanismo de acción Fase III

**Emricasan:** La lipotoxicidad activa las caspasas, que provocan apoptosis, citoquinas inflamatorias (IL-1 $\beta$  e IL-18) y producción de fibrosis. Emricasan es un inhibidor de la pan-caspasa que disminuye las aminotransferasas séricas y la activación de la caspasa en pacientes con NASH.

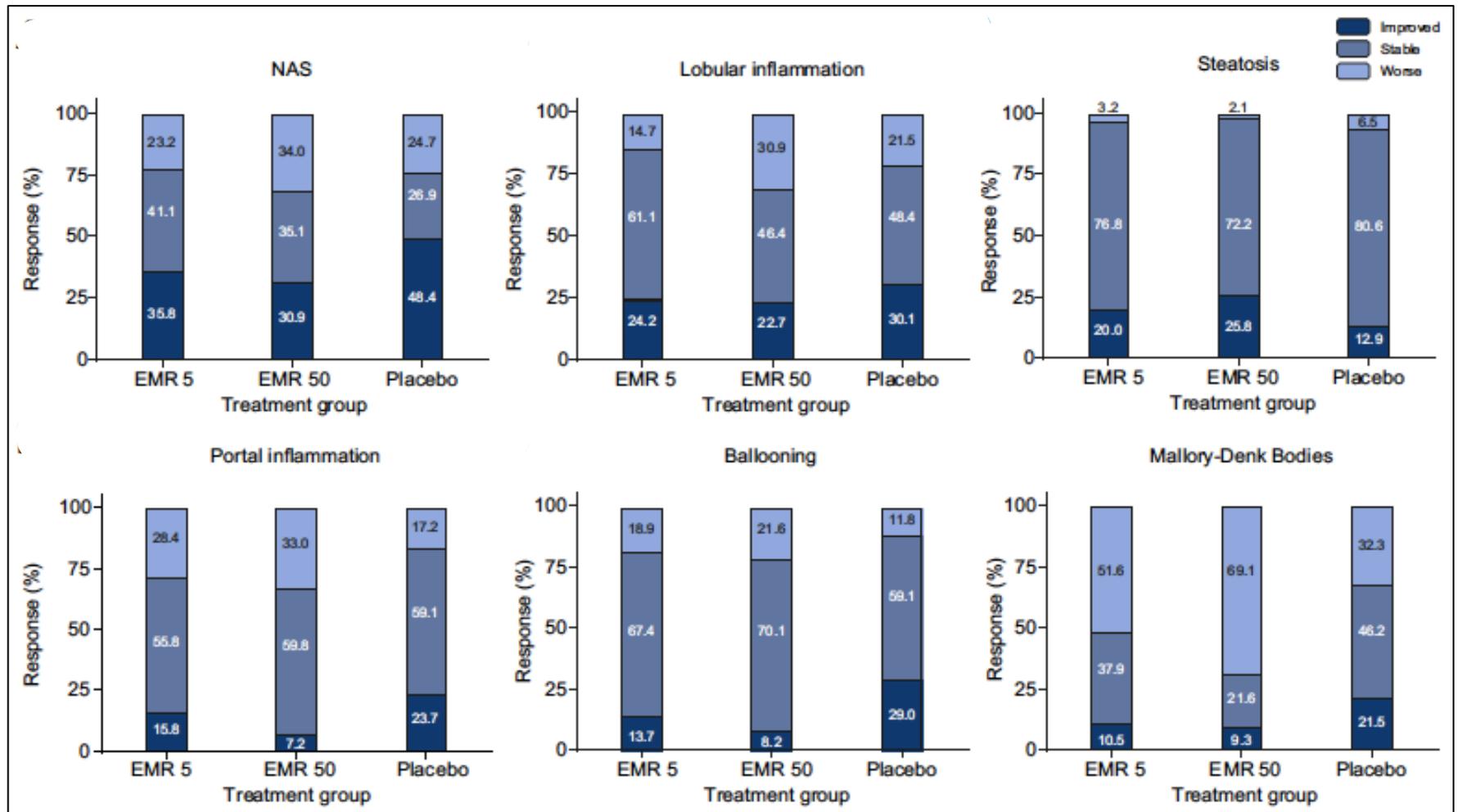
# Fármacos en Fase III. Emricasan

Name	Drug	Mecanismo	Dosis	Paciente	Duración	End-point	Resultado	EAs
<b>CONATUS Trial</b>	Emricasan	Pan caspasa inhibidor	5 mg 50 mg Placebo	NASH Fibrosis stage 1/3 (n = 318)	72 semanas	Mejoría de al menos un estadio de fibrosis, sin empeoramiento del NASH	negativo	Diarrea

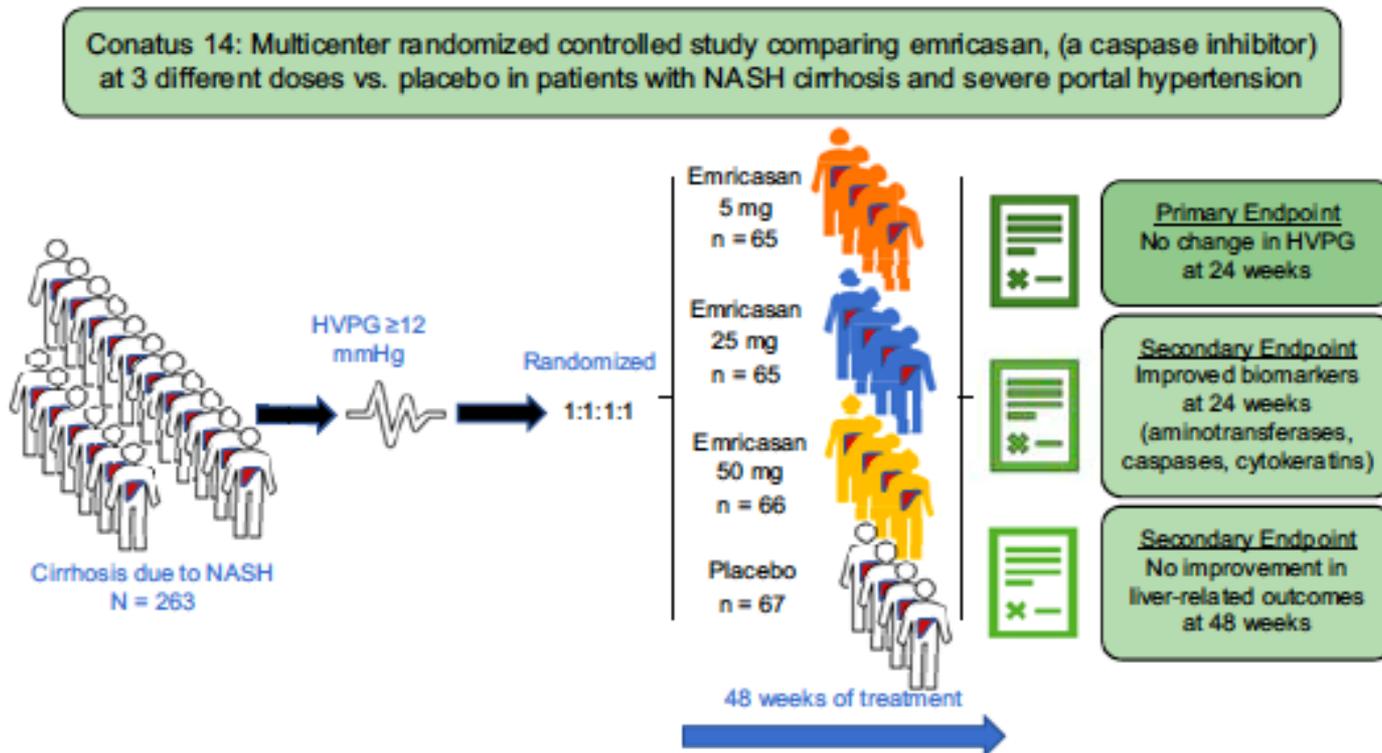


- ⊙ No se observó reducción del estadio de fibrosis vs placebo group
- ⊙ Análisis secundario demostró tendencia a mejorar los scores de NAS

# Fármacos en Fase III. Emricasan

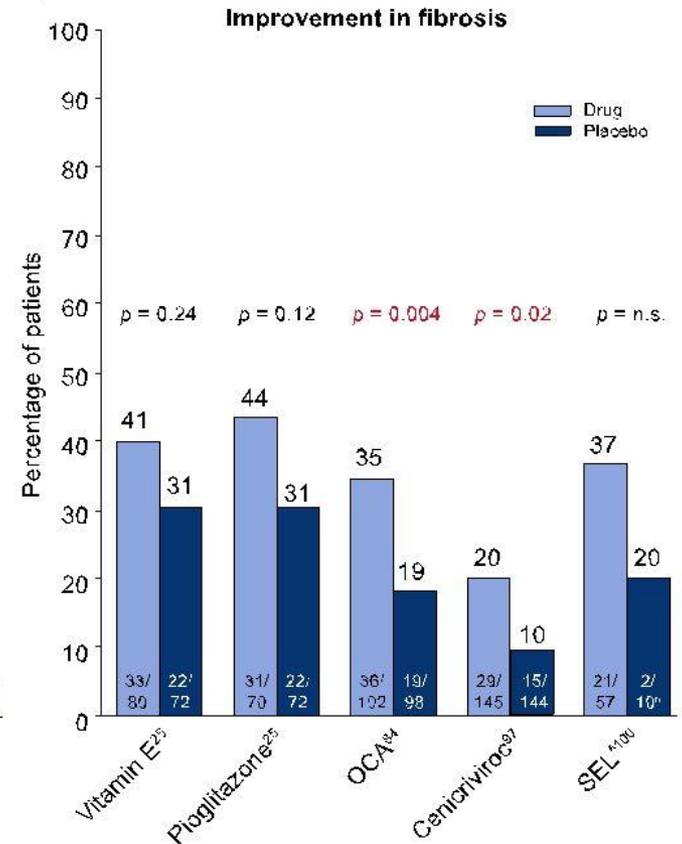
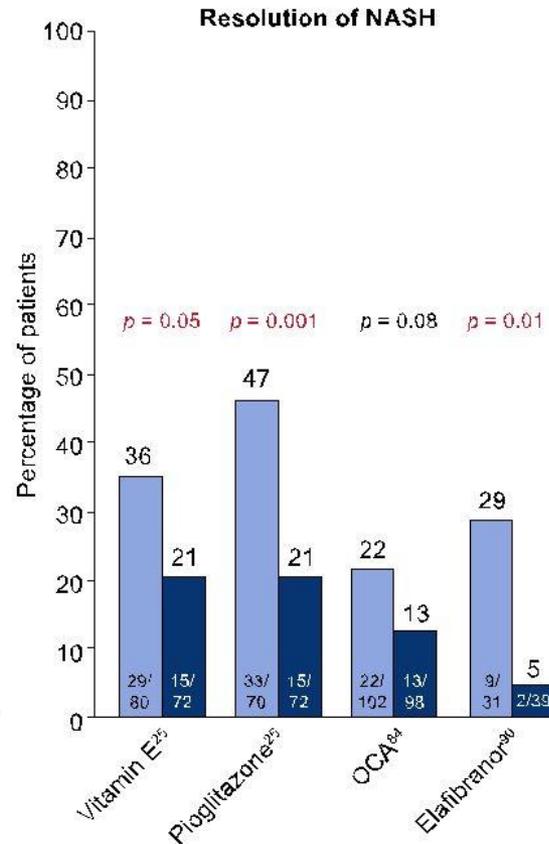
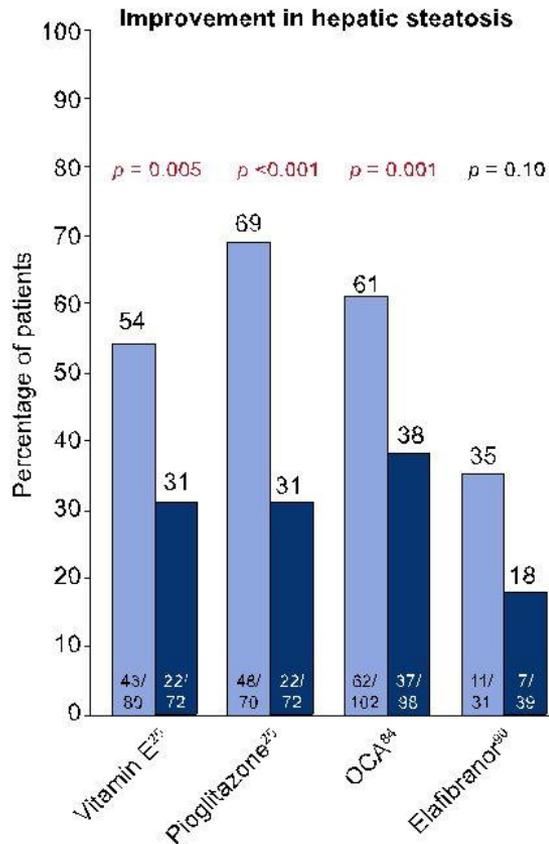


# Ensayo de fase III que compara emricasan versus placebo en pacientes con cirrosis relacionada con NASH e hipertensión portal severa

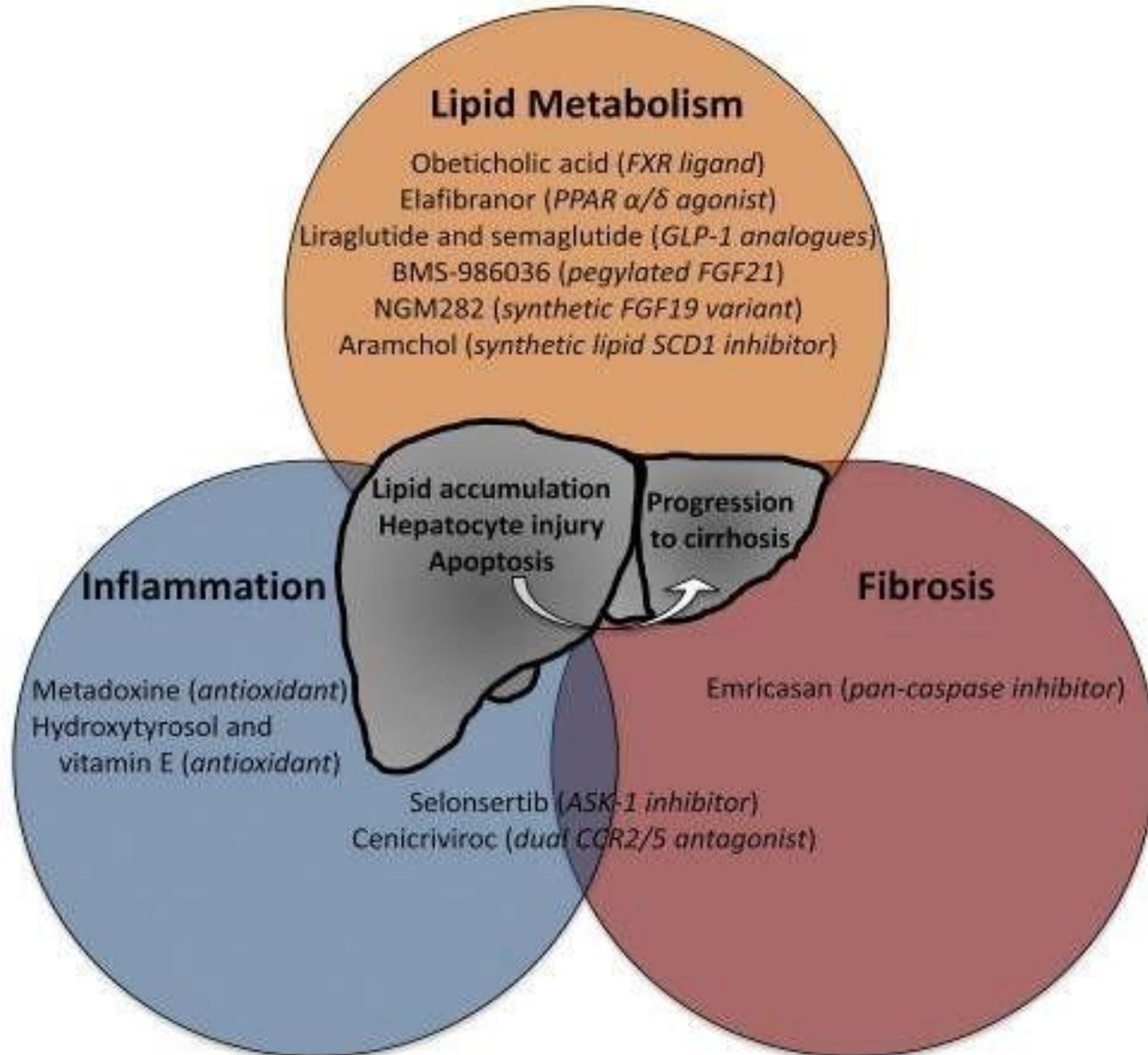


- No logro reducir la hipertensión portal en la población total del estudio.
- El efecto reductor de la presión portal puede ser más evidente en últimas etapas de la HTPP.
- Los eventos adversos emergentes del tratamiento fueron similares entre emricasan y placebo.

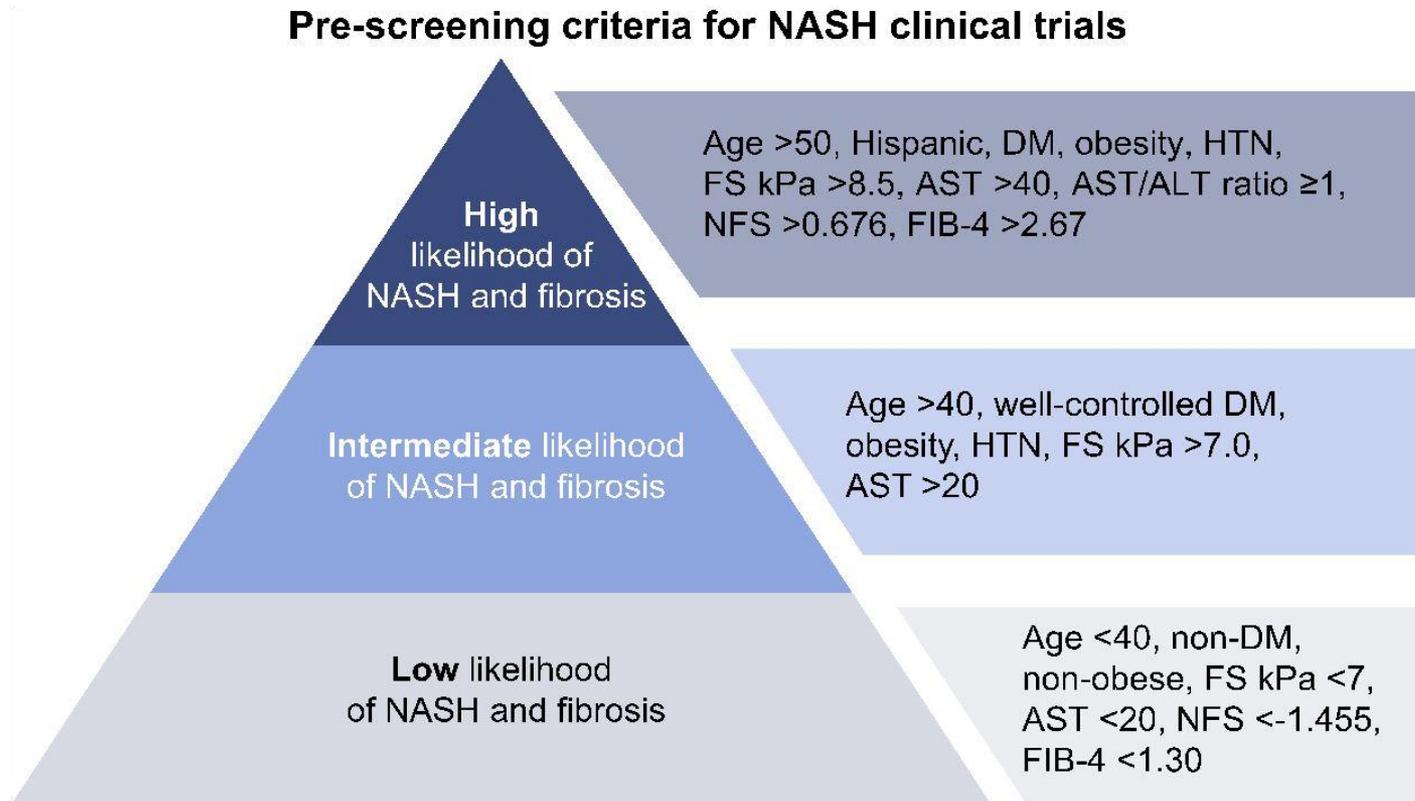
# Efecto Farmacológico en NASH



# Tratamientos Futuros en NASH



# El problema del enrolamiento en los protocolos de investigación



Tasa de screening failure > **65%**.....nos faltan predictores de fibrosis mas sensibles?

# El Efecto Hawthorne

“es una forma de reactividad psicológica por la que los sujetos de un experimento muestran una modificación en algún aspecto de su conducta como consecuencia del hecho de saber que están siendo estudiados, y no en respuesta a ningún tipo de manipulación contemplada en el estudio experimental”

# ¿Qué aprendimos de los estudios de NASH?

- ⊙ Una estratificación adecuada es esencial para asegurar la confiabilidad de los ensayos clínicos
- ⊙ La información estructurada debe reportarse y homogeneizarse en cada ensayo clínico de NAFLD
- ⊙ Explorar la medicación concomitante
- ⊙ Mantener la misma proporción de pacientes con comorbilidad metabólica de los ensayos clínicos de fase II a III
- ⊙ El diseño estándar de los ensayos clínicos podría no considerar la heterogeneidad de la NAFLD
- ⊙ Las mediciones objetivas del estilo de vida deben incorporarse en los ensayos clínicos

# Cofactores a evaluar en cada Trial

## ⊙ Metabolic panel

- Fasting glucose
- Fasting insulin
- Hemoglobin A1c
- Total cholesterol
- LDL-cholesterol
- HDL-cholesterol
- Triglycerides
- TSH

## ⊙ Metabolic conditions

- Impaired fasting glucose
- Type 2 diabetes mellitus
- Arterial hypertension
- Hypercholesterolemia
- Hypertriglyceridemia
- Hypothyroidism
- Metabolic syndrome
- Menopause status
- Body mass index
- Waist circumference

## ⊙ Lifestyle

- Diet pattern
- Total diet calories
- Diet type
- Daily exercise
- Physical activity
- Smoking habit
- Alcohol consumption
- Caffeine intake

## ⊙ Concomitant drugs

- Antidiabetic medications
- Hypolipidemic medications
- Antihypertensive drugs
- Thyroid supplements
- Vitamin E
- Steatogenic drugs

# Comorbilidades incluidas en Fase II y Fase III

Essential metabolic comorbidities and daily lifestyle												
Author	Drug	T2DM	HOMA	AHT	Dyslipidaemia	BMI	Metabolic syndrome	Alcohol	Dietary habits	Smoking	Exercise	
Neuschwander-Tetri, 2014	§ Obeticholic acid	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No	No	No	No	No	
Friedman, 2018	§ Cenicriviroc	Yes	No	No	Yes	Yes	Yes	No	No	No	No	
Ratziu, 2016	§ Elafibranor	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No	No	No	No	No	
Armstrong, 2016	§ Liraglutide	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No	Yes	Yes	Yes	No	
Loomba, 2018	§ Selonsertib	Yes	No	No	No	Yes	No	No	No	No	No	
Sanyal, 2018	Pegbelfermin	Yes	No	No	Yes	Yes	No	No	No	No	No	
Harrison, 2018	NGM282	Yes	No	Yes	Yes	Yes	No	No	No	No	No	
Traussnigg, 2019	norUDCA	Yes	No	Yes	No	Yes	No	No	No	No	No	
Loomba, 2018	GS-0976	Yes	Yes	No	No	Yes	No	No	No	No	No	
Harrison, 2020	§ Emricasan	Yes	No	No	Yes	Yes	Yes	No	No	No	No	
Concomitant drugs												
Author	Drug	T2DM therapy (%)	T2DM therapy (individualised)	AHT therapy (%)	AHT therapy (individualised)	Dyslipidaemia therapy (%)	Dyslipidaemia therapy (individualised)					
Neuschwander-Tetri, 2014	§ Obeticholic acid	Yes	Yes	No	No	Yes	No					
Friedman, 2018	§ Cenicriviroc	No	No	No	No	No	No					
Ratziu, 2016	§ Elafibranor	Yes	Yes	No	No	Yes	Yes					
Armstrong, 2016	§ Liraglutide	Yes	Yes	Yes	No	Yes	No					
Loomba, 2018	§ Selonsertib	No	No	No	No	No	No					
Sanyal, 2018	Pegbelfermin	No	No	No	No	Yes	Yes					
Harrison, 2018	NGM282	Yes	Yes	Yes	No	Yes	Yes					
Traussnigg, 2019	norUDCA	No	No	No	No	No	No					
Loomba, 2018	GS-0976	No	No	No	No	No	No					
Harrison, 2020	§ Emricasan	No	No	No	No	No	No					

El estudio **CENTAUR** (cenicriviroc) demostró mejoría de más de un estadio de fibrosis en un 20% del total de pacientes analizados (OR 2.20; p = 0.023). Sin embargo no fue superior al placebo en los pacientes con DBT (23% [17/74] vs. 18% [10/57]; OR 1.40; 95% CI 0.59–3.35; p = 0.52), y fue muy efectiva en pacientes sin DBT (23% [12/52] vs. 7% [5/69]; OR 3.84; 95% CI 1.26–11.7; p = 0.017).

# Randomizar por comorbilidades

Author	Drug	Type 2 diabetes mellitus		Arterial hypertension		Dyslipidaemia	
		Drug	Placebo	Drug	Placebo	Drug	Placebo
Neuschwander-Tetri, 2014	§ Obeticholic acid	53%	52%	62%	60%	62%	61%
Friedman, 2018	§ Cenicriviroc	57%	44%	Not reported		48%	49%
Ratzliff, 2016	§ Elafibranor	42%	36%	62%	47%	49%	54%
Armstrong, 2016	Liraglutide	35%	31%	58%	54%	35%	27%
Loomba, 2018	§ Selonsertib	66%	80%	Not reported		Not reported	
Sanyal, 2018	Pegbelfermin	33%	42%	Not reported		25%	31%
Harrison, 2018	NGM282	61%	63%	64%	78%	54%	30%
Traussnigg, 2019	norUDCA	6%	16%	39%	41%	Not reported	
Loomba, 2018	GS-0976	65%	58%	Not reported		Not reported	
Harrison, 2020	§ Emricasan	52%	49%	Not reported		56%	61%

En el **estudio FLINT** los autores evaluaron que la hipertriglicéridemia basal (>154 mg/dl) impacta negativamente en el efecto del ácido obético (p = 0.020)

El 58.9% (43/73) de los pacientes que demostraron beneficios histológicos tenían menos de 154 mg/dl (vs. 45.7% 58/127 en pacientes con mayor a 154 mg/dl)

En el mismo Trial el end-point primario fue reducir > 2 puntos en NAS score sin progresión de fibrosis el resultado fue menor que en el Fase II (36% vs. 24%; response rate 1.5; 95% CI 1.2–1.9; p = 0.0012). El mismo objetivo en el Fase II se logró en el 45% de los pac en en rama tto vs 21% en grupo placebo (response rate 1.9; 95% CI 1.3–2.8; p = 0.0002). En este último estudio había mayor población tomando vit E.

# Conclusiones

- El tratamiento se basa en múltiples conductas.
- El descenso de peso y la actividad física son pilares fundamentales del tratamiento.
- Existe evidencia discutida sobre los tratamientos específicos existentes en el mercado.
- El futuro permitirá establecer el mejor tratamiento para cada caso seleccionando el los fármacos mas adecuados.