

UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ
FACULTAD DE MEDICINA
TRABAJO FIN DE GRADO EN MEDICINA



**Nuevos avances en el tratamiento farmacológico de la
Enfermedad Hepática Esteatósica Asociada a Disfunción
Metabólica (MASLD): una revisión sistemática.**

AUTOR: González Martínez, Claudia.

TUTOR: Caparrós Cayuela, Esther

Departamento y Área: Medicina Clínica, Inmunología.

Curso académico 2025- 2026

Convocatoria: Febrero

ÍNDICE

1. RESUMEN/ABSTRACT.....	3
2. INTRODUCCIÓN.....	6
3. HIPÓTESIS.....	10
4. OBJETIVOS.....	10
5. MATERIAL Y MÉTODOS.....	10
6. RESULTADOS.....	14
7. DISCUSIÓN.....	31
8. CONCLUSIONES.....	33
9. BIBLIOGRAFÍA.....	34
10. ANEXO.....	41



1. RESUMEN/ABSTRACT

RESUMEN

INTRODUCCIÓN: La Enfermedad Hepática Esteatósica Asociada a Disfunción Metabólica (MASLD) es una patología caracterizada por el desarrollo de esteatosis hepática en un paciente con factores de riesgo cardiovascular asociados, en ausencia de un consumo de alcohol significativo, que afecta a aproximadamente el 38% de la población mundial. Su evolución es variable, desde esteatosis hepática hasta carcinoma hepatocelular. Hasta ahora su manejo se basaba en el uso de fármacos dirigidos a otras patologías, como los análogos de GLP-1, o medidas higiénico-dietéticas. Sin embargo, en la actualidad está habiendo un interés creciente en el desarrollo de fármacos específicos para MASLD. Realizar una investigación, análisis y síntesis de los principales hallazgos obtenidos es de especial interés para conocer los potenciales tratamientos para la que es la enfermedad hepática más frecuente actualmente.

OBJETIVOS: Identificar estudios recientes que evalúen la eficacia y la seguridad de Resmetirom, análogos de FGF21 y FGF19, Lanifibranor, Denifanstar y el trasplante de microbiota fecal como tratamientos en desarrollo de MASLD.

MATERIAL Y MÉTODOS: Se llevó a cabo una revisión sistemática siguiendo las recomendaciones de la guía PRISMA. Se realizó una búsqueda en las principales bases de datos (PubMed, Embase, Scopus y Cochrane), seleccionando ensayos clínicos realizados en adultos mayores de 18 años diagnosticados de MASLD que evaluarán la eficacia o la seguridad de los fármacos mencionados.

RESULTADOS: Se analizaron ensayos clínicos comparando los tratamientos mencionados con placebo con excepción de dos estudios. En todos ellos se evalúa la eficacia de los diferentes fármacos midiendo como variable alguno de los siguientes parámetros: disminución de la esteatosis, fibrosis o esteohepatitis hepática medidas por pruebas de

imagen o biopsia, mejoría de los parámetros séricos lipídicos, de enzimas hepáticas o marcadores de fibrosis y/o mejoría en la puntuación de escalas sobre la actividad de MASLD. Además, evalúan la seguridad de los fármacos, con excepción de los estudios sobre el trasplante de microbiota fecal.

CONCLUSIÓN: Existe un auge importante de investigación acerca de terapias para MASLD que respalda la eficacia de Resmetirom, análogos de FGF 21 y FGF19, Lanifibranor y Denifanstat, aunque los resultados respecto a Pegbelfermina son negativos, y el trasplante de microbiota fecal muestra resultados contradictorios. Por este motivo, se evidencia la necesidad de más ensayos clínicos que evalúen sus efectos, también a largo plazo.

PALABRAS CLAVE: Enfermedad Hepática Esteatósica Asociada a Disfunción Metabólica , MASLD, Resmetirom, Pegzofermina, Pegbelfermina, FGF21, Aldafermina, FGF19, Lanifibranor, Denifanstat, trasplante de microbiota fecal.

ABSTRACT

INTRODUCTION: Metabolic Dysfunction–Associated Steatotic Liver Disease (MASLD) is a condition characterized by the development of hepatic steatosis in patients with associated cardiovascular risk factors, in the absence of significant alcohol consumption. It affects approximately 38% of the global population. Its clinical course is variable, ranging from simple hepatic steatosis to hepatocellular carcinoma. Until now, its management has been based on the use of drugs targeting other conditions, such as GLP-1 analogues, or on lifestyle and dietary measures. However, there is currently growing interest in the development of drugs specifically targeting MASLD. Conducting research, analysis, and synthesis of the main findings obtained is of particular interest in order to understand potential treatments for what is currently the most prevalent liver disease.

AIMS: To identify recent studies evaluating the efficacy and safety of Resmetirom, FGF21 and FGF19 analogues, Lanifibranor, Denifanstat, and fecal microbiota transplantation as emerging treatments for MASLD.

METHODS: A systematic review has been conducted following the PRISMA guidelines. A search has been performed in the main databases (PubMed, Embase, Scopus, and Cochrane), selecting clinical trials conducted in adults over 18 years of age diagnosed with MASLD that evaluate the efficacy or safety of the aforementioned therapies.

RESULTS: All clinical trials comparing the aforementioned treatments with placebo were analysed, with the exception of two studies. In all of them, treatment efficacy was assessed by measuring one or more of the following parameters: reduction in hepatic steatosis, fibrosis, or steatohepatitis assessed by imaging techniques or biopsy; improvement in serum lipid parameters, liver enzyme levels, or fibrosis markers; and/or improvement in MASLD activity scores. In addition, drug safety was evaluated in all studies except those involving fecal microbiota transplantation.

CONCLUSION: There is an important increase in research on therapies for MASLD supporting the efficacy of Resmetirom, FGF21 and FGF19 analogues, Lanifibranor, and Denifanstat. However, results regarding Regbelfermin are negative, and fecal microbiota transplantation shows contradictory outcomes. Therefore, there is a clear need for further clinical trials to evaluate their effects, including long-term outcomes.

KEY WORDS: Metabolic Dysfunction–Associated Steatotic Liver Disease, MASLD, Resmetirom, Pegozafermin, Pegbelfermin, FGF21, Aldafermin, FGF19, Lanifibranor, Denifanstat, Fecal microbiota transplantation.

2. INTRODUCCIÓN

La Enfermedad Hepática Esteatósica Asociada a Disfunción Metabólica (MASLD) es la nueva nomenclatura para la anteriormente conocida como Enfermedad de Hígado Graso no Alcohólico, que se caracteriza por la presencia de esteatosis hepática en el contexto de un paciente con factores de riesgo cardiovascular asociados, que no presenten antecedentes de un consumo enólico significativo (1). Constituye la patología hepática más frecuente, con una prevalencia global de aproximadamente 38%, siendo más prevalente en regiones como Latinoamérica (44,4%), mientras que en Europa Occidental la incidencia, aunque significativa, es menor (25,1%) (2).

Se caracteriza por la presencia de esteatosis hepática, estrechamente relacionada con el perfil de un paciente con síndrome metabólico, que condiciona un estado de inflamación lobulillar, con riesgo de progresión a fibrosis y, en última instancia, a cirrosis hepática. Como consecuencia, esta patología en estadios avanzados puede derivar en carcinoma hepatocelular (3).

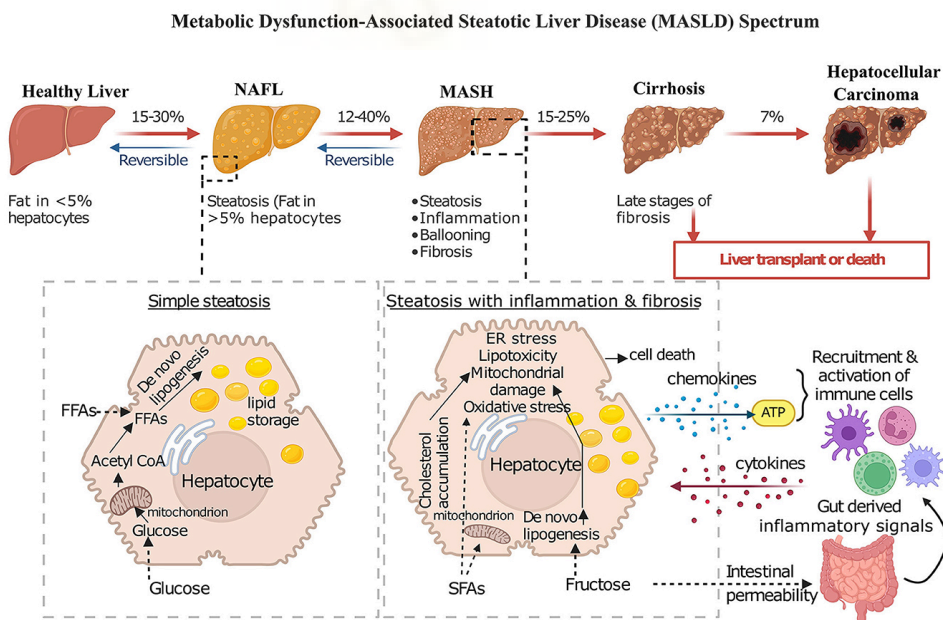


Figura 1. Estadios y fisiopatología de la progresión desde esteatosis a cirrosis hepática, pudiendo derivar en carcinoma hepatocelular. Imagen extraída de (3).

Actualmente, se están desarrollando terapias para el manejo de esta enfermedad, motivado en cierta manera por su alta prevalencia como se ha comentado anteriormente. No fue hasta el año 2024, que se aprobó Resmetirom por parte de la *Food and Drug Administration* de Estados Unidos, no existían fármacos dirigidos y específicos para MASLD (4). Hasta ese momento, se manejaba con tratamientos dirigidos a otras entidades, como agonistas del receptor GLP1, o medidas generales como una dieta saludable y baja en grasas (5).

En este Trabajo de Fin de Grado se desarrollará una revisión sistemática con el fin de sintetizar la información más relevante y actualizada sobre la evidencia publicada acerca de las nuevas terapias desarrolladas para MASLD, incluyendo los siguientes grupos de fármacos: Resmetirom, como primer fármaco específico aprobado para MASLD, Lanifibranor, agonistas de FGF21, agonistas de FGF19 y Denifanstat, así como acerca del trasplante de microbiota fecal (TMF).

Resmetirom es un agonista del receptor β de hormona tiroidea (THR- β). Este receptor pertenece a la familia de receptores nucleares para hormona tiroidea que permite la acción de esta hormona en tejidos como el hígado. La unión de este receptor con T3 activa genes relacionados con el metabolismo de colesterol, lípidos e hidratos de carbono, así como con la función mitocondrial y la proliferación de hepatocitos. La acción de Resmetirom favorece el metabolismo lipídico y disminuye la esteatosis y fibrosis hepáticas, que son elementos centrales en la patogenia de MASLD (6).

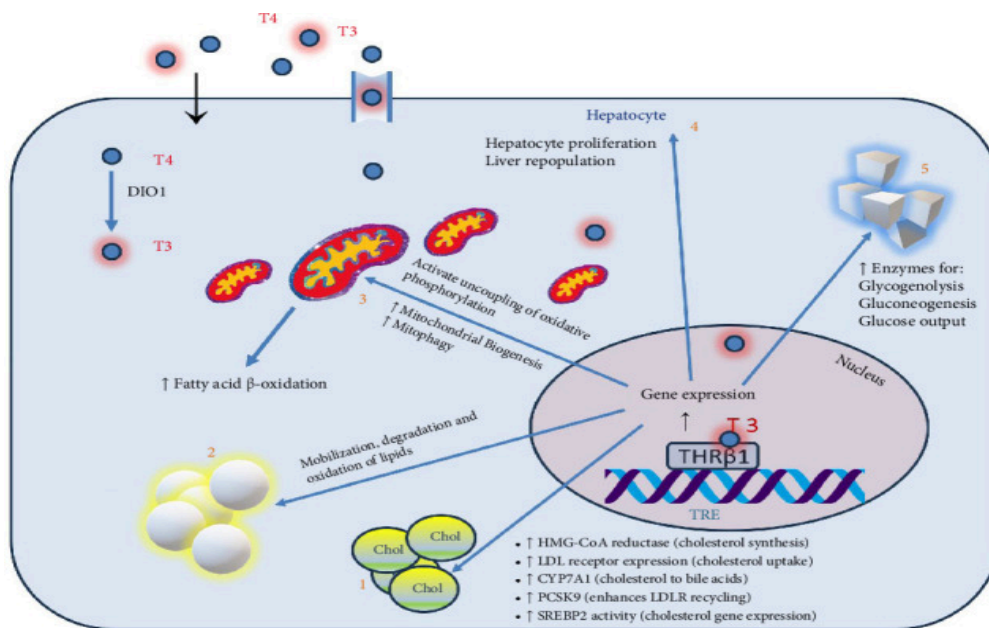


Figura 2. Efecto de la hormona tiroidea a nivel de los hepatocitos. Extraído de (6).

Por otro lado, el factor de crecimiento de fibroblastos 21 (FGF21) es una proteína producida por el hígado que tiene un papel importante en la regulación del metabolismo glucémico y lipídico, relacionándose con la patogénesis de MASLD. Tanto la expresión del gen FGF21 como la concentración sérica de FGF21 se encuentran aumentadas en personas con MASLD (7). Tiene múltiples efectos a nivel hepático: disminuye la lipogénesis y la producción de VLDL, favorece la beta-oxidación de ácidos grasos, aumenta la sensibilidad a la insulina, pudiendo modular el estrés oxidativo y los niveles de citocinas proinflamatorias, lo que podría resultar en una mejoría del estado de hígado graso y del perfil lipídicos (8). Se analizarán los tres fármacos principales de este grupo: Pegzofermina, Pegbelfermina y Efruxifermina.

Dentro del grupo de los análogos factor de crecimiento de fibroblastos 19 (FGF19), se hablará sobre Aldafermina, que se ha relacionado con el metabolismo de los ácidos biliares y el eje intestino-hígado. A través de la inhibición de la enzima colesterol 7 α -hidroxilasa

puede enlentecer la síntesis de ácidos biliares que se ha visto que sus niveles se encuentran elevados en pacientes con MASLD (9).

Lanifibranor actúa sobre el receptor activado por el proliferador de peroxisomas, concretamente sobre los tres subtipos: PPAR α , PPAR γ y PPAR δ . Cada uno de ellos se expresa en un lugar diferente, con distinta funcionalidad y ligandos. Se relacionan con efectos antiinflamatorios, una mejoría del metabolismo lipídico y glucémico y modulación de la fibrosis (10).

Denifanstat es un fármaco inhibidor de la enzima FASN, que participa en la lipogénesis de novo, que se encuentra aumentada en pacientes con MASLD, favoreciendo la producción de lípidos y, en consecuencia, de esteatosis. También se produce palmitato, que se emplea en la síntesis de lipotoxinas que favorecen la inflamación y la fibrosis hepáticas (11).

Por último, una de las nuevas terapias que se contemplan para MASLD es el trasplante de microbiota fecal (TMF). Se ha visto que el desarrollo de esta enfermedad puede estar relacionado con la disbiosis intestinal, con un mayor número de bacterias *Firmicutes* y *Proteobacteria* y un menor número de *Bacteroides*, así como una menor diversidad microbiana. Todos estos cambios provocan un aumento de la permeabilidad intestinal, endotoxemia y un estado de inflamación sistémica (12). Asimismo, se cree que estos cambios influyen en el hígado a través del eje intestino-hígado, que produce, esteatosis, inflamación y fibrosis, a través de la activación de los receptores TRL del hígado (13).

A continuación, se realizará una revisión sistemática exhaustiva de la evidencia actual acerca de los fármacos comentados.

3. HIPÓTESIS

Las terapias farmacológicas actualmente en desarrollo para MASLD, concretamente, Resmetirom, los agonistas de FGF21, los agonistas de FGF19, Lanifibranor, Denifanstat y el TMF, son eficaces y seguras para el tratamiento de esta patología.

4. OBJETIVOS

El objetivo primario fue evaluar la eficacia de Resmetirom, los agonistas de FGF21, los agonistas de FGF19, Lanifibranor, Denifanstat y el TMF, para el tratamiento de MASLD, a través de la medición de la fracción de grasa hepática, por pruebas invasivas o no invasivas.

Se plantearon dos objetivos secundarios:

- Evaluar el impacto de dichas terapias en el perfil lipídico de los pacientes, y otros parámetros enzimáticos relacionados con el hígado y otros marcadores de fibrosis hepática.
- Evaluar la seguridad de dichas terapias a través de los efectos adversos reportados.

5. MATERIAL Y MÉTODOS

Se realiza una Revisión Sistemática siguiendo las recomendaciones de la guía PRISMA (1) para garantizar una búsqueda rigurosa, objetiva, transparente y reproducible de los resultados obtenidos. Esta revisión cuenta con la autorización de la COIR, que se incluye en el anexo (anexo 1).

En primer lugar, se plantea una pregunta de investigación siguiendo el esquema PICOT que guiará la búsqueda de información y constituirá los criterios de inclusión:

- Población (P) definida como adultos mayores de 18 años, de ambos sexos, diagnosticados de MASLD a través de cualquier método.
- Intervención (I) definida como la administración de Resmetirom, los agonistas de FGF21, los agonistas de FGF19, Lanifibranor, Denifanstat, o la realización de un trasplante de microbiota fecal.
- Comparación (C) definida como la administración de placebo o la ausencia de tratamiento.
- Resultados (O) definidos como el informe de eficacia (disminución de la grasa hepática medida por biopsia o por pruebas no invasivas, y parámetros relacionados como los niveles de enzimas hepáticas o parámetros de fibrosis hepática o el perfil lipídico) y seguridad de dichas terapias.
- El tipo de estudio (T) incluyó únicamente ensayos clínicos aleatorizados.

La metodología seguida fue la siguiente: se realizó una primera búsqueda, seleccionando únicamente aquellos que cumplían los criterios de inclusión que se basan en el esquema PICOT, evaluando el título y el resumen disponibles. Se empleó la herramienta Rayyan para la eliminación de duplicados y para la realización de un cribado. Posteriormente, se realizó una lectura minuciosa de los artículos seleccionados, seleccionando de manera definitiva los artículos que formarían parte de la presente revisión.

La búsqueda se realizó a través de cuatro bases de datos diferentes (PubMed, Embase, Scopus y Cochrane). Se estableció como límite temporal el año 2020 para reportar únicamente información actualizada. Excepcionalmente, se decidió incluir un ensayo clínico sobre Resmetirom, publicado en The Lancet, una revista con alto prestigio, por aportar información que se consideró valiosa para la presente revisión. La búsqueda se realizó entre el periodo comprendido entre el 7 de enero de 2026 y el 7 de enero de 2026. Las ecuaciones de búsqueda empleadas se incluyen en la siguiente tabla (tabla 1).

Tabla 1. Ecuaciones de búsqueda en las diferentes bases de datos.

Resmetirom	PUBMED	MeSH: ("Non-alcoholic Fatty Liver Disease"[Mesh]) AND "Resmetirom" [Supplementary Concept]
	EMBASE	('nonalcoholic fatty liver'/exp OR 'nonalcoholic fatty liver') AND ('resmetirom'/exp OR 'Resmetirom')
	SCOPUS	NAFLD AND FGF21
	COCHRANE	Búsqueda avanzada: NAFLD en Título Resumen Palabra clave AND Resmetirom en Título Resumen Palabra clave.
Análogos de FGF21	PUBMED	MeSH: ("Non-alcoholic Fatty Liver Disease"[Mesh]) AND "fibroblast growth factor 21" [Supplementary Concept]
	EMBASE	('nonalcoholic fatty liver'/exp OR 'nonalcoholic fatty liver') AND ('fibroblast growth factor 21'/exp OR 'fibroblast growth factor 21')
	SCOPUS	NAFLD AND FGF21
	COCHRANE	Búsqueda avanzada: NAFLD en Título Resumen Palabra clave AND FGF21 en Título Resumen Palabra clave
Análogos de FGF19	PUBMED	MeSH: ("Non-alcoholic Fatty Liver Disease"[Mesh]) AND "FGF19 protein, human" [Supplementary Concept]
	EMBASE	("Non-alcoholic Fatty Liver Disease"[Mesh]) AND "FGF19 protein, human" [Supplementary Concept]
	SCOPUS	NAFLD AND Aldafermin
	COCHRANE	Búsqueda avanzada: NAFLD en Título Resumen Palabra clave AND Aldafermin en Título Resumen Palabra clave
Lanifibranor	PUBMED	MeSH: ("Non-alcoholic Fatty Liver Disease"[Mesh]) AND "Lanifibranor" [Supplementary Concept]
	EMBASE	('nonalcoholic fatty liver'/exp OR 'nonalcoholic fatty liver') AND ('Lanifibranor'/exp OR 'Lanifibranor')
	SCOPUS	NAFLD AND Lanifibranor
	COCHRANE	Búsqueda avanzada: NAFLD en Título Resumen Palabra clave AND Lanifibranor en Título Resumen Palabra clave
	PUBMED	No se recopilaron publicaciones de PubMed por ausencia de MeSH que se adaptaran.

	SCOPUS	NAFLD AND Denifanstat
	COCHRANE	Búsqueda avanzada: NAFLD en Título Resumen Palabra clave AND Denifanstat en Título Resumen Palabra clave
Trasplante de microbiota fecal	PUBMED	("Non-alcoholic Fatty Liver Disease"[Mesh]) AND "Fecal Microbiota Transplantation"[Mesh]
	EMBASE	('nonalcoholic fatty liver'/exp OR 'nonalcoholic fatty liver') AND ('fecal microbiota transplantation'/exp OR 'fecal microbiota transplantation')
	SCOPUS	NAFLD AND fecal microbiota transplantation
	COCHRANE	NAFLD en Título Resumen Palabra clave AND fecal microbiota transplantation en Título Resumen Palabra clave



6. RESULTADOS

Tras la primera búsqueda en bases de datos, se obtuvieron 3558 resultados, de los cuales se eliminaron 1016 por estar duplicados. Posteriormente, se realizó un primer cribado a partir del título y el resumen, que permitió eliminar 2454 por no cumplir los criterios de inclusión. De las 88 publicaciones restantes, se seleccionaron 16 (figura 3).

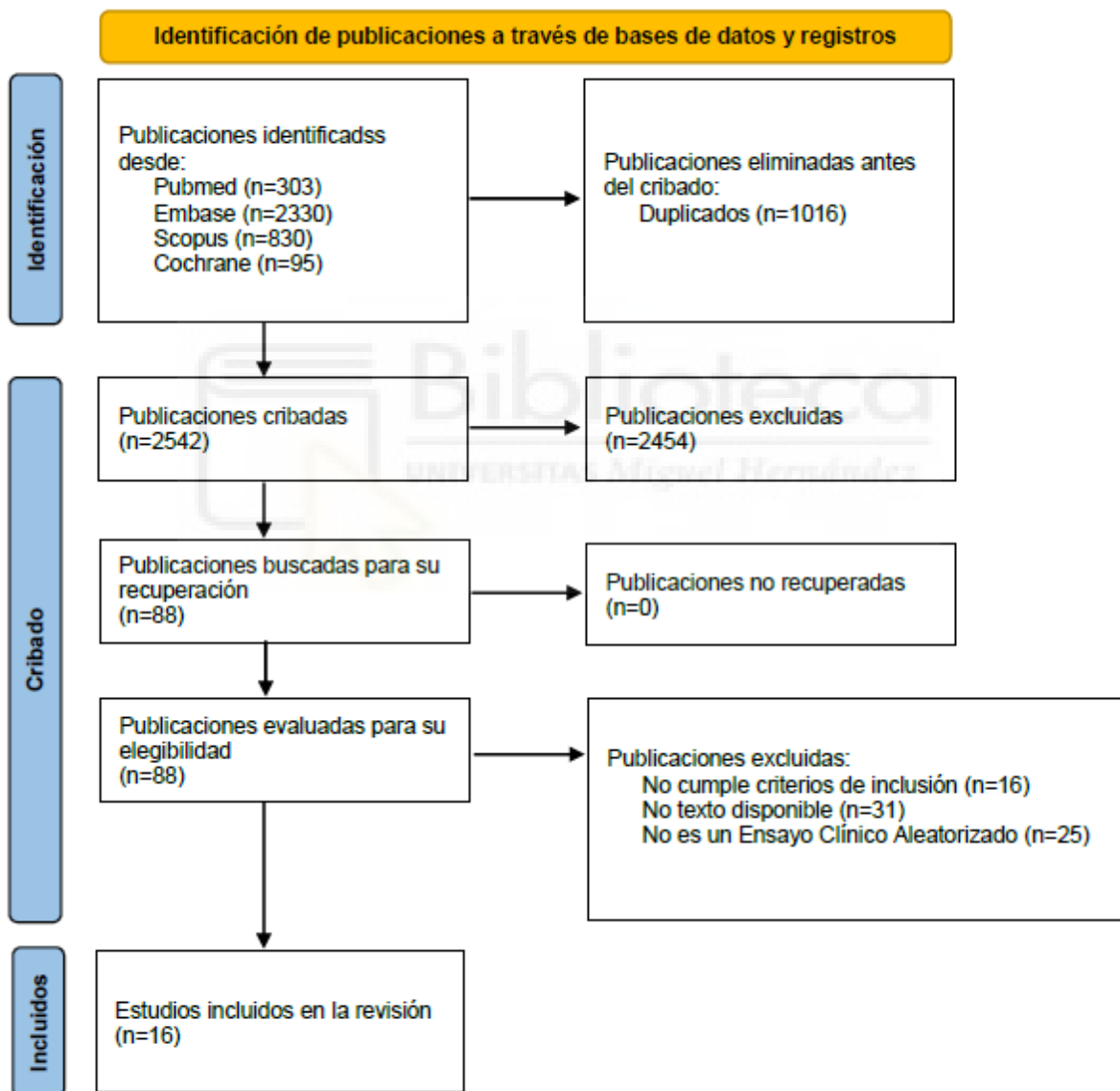


Figura 3. Diagrama de flujo PRISMA para la búsqueda de publicaciones.

Las características de cada estudio incluido se incluyen en la siguiente tabla (tabla 2).

Tabla 2. Resultados obtenidos tras la búsqueda, características de los estudios y resultados principales.

	MAESTRO-NASH (16)	MAESTRO-NAFLD-1 (17)	RESMETIROM-FASE 2 (14)	RESMETIROM-OLE (15)	NATIVE (18)	ENLIVEN (19)
Población	Edad media: 56.6 ± 10.9 años Varones: 46,9% IMC: 35,7 ± 6,8	Edad media: 56 años Varones: 43% IMC: 35	Edad media: 50,3 ± 11,0 años Varones: 49,6% IMC: 35,1 ± 6,1	Edad media: 48,2±12,3 años Varones: 51,6% IMC: 35.3 ± 5.2.	Edad media: 53,6 ± 12,5 años Varones: 42% IMC: 32,9 ± 5,4	Edad media: 55,6 ± 10,4 años Varones: 39% IMC: 36,6 ± 5,9
Duración	54 meses	52 semanas	36 semanas	36 semanas	24 semanas	24 semanas
N incluida	966	972	125	31	247	222
Características	Ensayo de fase 3, doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo.	Ensayo de fase 3, doble ciego y etiqueta abierta (OL), aleatorizado y controlado con placebo.	Ensayo de fase 2, doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo.	Ensayo de fase 2, doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo.	Ensayo de fase 2b, doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo.	Ensayo de fase 2b, doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo.
Intervención	Resmetirom oral 80 mg/100 mg/placebo 1 vez al día.	Resmetirom oral 80 mg/100 mg/100 mg OL/placebo 1 vez al día	Resmetirom oral 60 mg/80 mg/placebo 1 vez al día.	Resmetirom oral 80 mg/100 mg 1 vez al día.	Lanifibranor oral 1200 mg/800 mg/placebo 1 vez al día.	Pegozafermina (PGF) 15 mg/30mg/placebo 1 vez/semana o 44 mg/placebo 1 vez/2 semanas.
Resultados (eficacia)	25,9% (Resmetirom 80 mg) y 29,9% (Resmetirom 100 mg) de los pacientes tratados mostraron resolución de NASH sin empeoramiento de fibrosis (respecto a placebo 9,7%). 24,2% (Resmetirom 80 mg) y 25,9% (Resmetirom 100 mg) de los pacientes tratados mostraron mejoría de la fibrosis sin empeoramiento de NAFLD (respecto a placebo 10,2%). Ambos con p<0,001.	Los grupos tratados con Resmetirom mostraron una disminución de la esteatosis hepática y de los parámetros lipídicos séricos mayor que el grupo tratado con placebo.	A las 12 semanas, Resmetirom mostró una reducción de -32,9% respecto a -10,4% del placebo (diferencia -22,5% p<0,0001). A las 36 semanas, Resmetirom mostró una reducción de -37.3% respecto a -8,9% del placebo (diferencia -28,4%,p<0,0001). El grupo Resmetirom también mostró mejoría de los parámetros bioquímicos lipídicos y de enzimas hepáticas.	Se produjo una disminución relativa de grasa de -47% y -64% en los grupos Resmetirom 80 mg y 100 mg respectivamente, respecto a -55% en el estudio primario, así como una disminución estadísticamente significativa de los parámetros séricos lipídicos y enzimas hepáticas.	El 55% y el 48% de los pacientes que recibieron Lanifibranor 1200 mg y 800 mg, respectivamente, mostraron una mejoría de la puntuación SAF, respecto al 33% del grupo placebo, únicamente siendo significativo para el grupo con dosis 1200 mg (RR 1,69, IC 95%: 1,22 a 2,34, p=0,007), no así para el grupo 800 mg (RR 1,45, IC 95% 1,00 a 2,10, p=0,07).	El 26% (PGF 30 mg) y el 27% (PGF 44 mg) mostraron una mejoría significativa de la fibrosis hepática respecto a placebo.
Resultados (seguridad)	91,9% (Resmetirom 80 mg) y 91,6% (Resmetirom 100 mg) mostraron algún efecto adverso (respecto a placebo 92,8%).	Entre el 86,1 % y el 88,4% (Resmetirom) y el 81,8% (placebo) notificaron un efecto adverso.	El 86,9% de los pacientes tratados con Resmetirom mostraron algún efecto adverso (respecto al 68% en el grupo placebo).	El 58% (Resmetirom) mostraron algún efecto adverso (respecto al 68% en el grupo placebo del estudio principal).	Entre el 75% y el 71% (Lanifibranor) y el 62% (placebo) notificaron un efecto adverso.	Entre el 67% y el 95% (Pegozafermina) y el 68% (placebo) notificaron un efecto adverso.

	PEGOZAFERMINA 1B/2A (20)	FALCON 1 (21)	FALCON 2 (22)	HARMONY (23)	ALDAFERMINA-FASE 2 (24)
Población	Edad media: 54.8 ± 9.1 años Varones: 25% IMC: 37,0 ± 4,7	Edad media: 56.9 ± 9.5 años Varones: 44.1 % IMC: 35,6 ± 6,9	Edad media: 59,4 ± 8,8 años Varones: 36,7% IMC: 35,6 ± 6,1	Edad media: 54,6 ± 10,4 años Varones: 38,3% IMC: 38.1 ± 7.1	Edad media: 53,5 ± 11,3 años Varones: 46% IMC: 36,1 ± 7,3
Duración	20 semanas + 4 seguimiento	48 semanas + 4 seguimiento	48 semanas + 4 seguimiento	96 semanas	24 semanas
N incluida	20	197	154	128	78
Características	Ensayo de fase 1b/2a.	Ensayo de fase 2b aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo.	Ensayo de fase 2b, doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo.	Ensayo de fase 2b, doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo.	Ensayo de fase 2b, doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo.
Intervención	Pegozafermina 27 mg/semana.	Pegbelfermina 10 mg/20 mg/40mg/placebo vía subcutánea una vez por semana	Pegbelfermina 10 mg/20 mg/40mg/placebo vía subcutánea una vez por semana	Efruxifermina 28 mg/50 mg/placebo vía subcutánea una vez por semana.	Aldafermina oral 1mg/placebo una vez al día
Resultados (eficacia)	El 74% de los pacientes mostraron una mejoría de al menos 2 puntos de de la esteatosis hepática con al menos un punto de mejoría de la inflamación lobulillar, un 32% mostró una resolución de la esteatohepatitis sin empeoramiento de la fibrosis y el 26% mostró una mejoría de la fibrosis sin empeoramiento de la esteatohepatitis. Mejoraron también los parámetros lipídicos y se redujo significativamente el peso corporal.	Ninguno de los grupos tratados con Pegbelfermina alcanzó la significación estadística en el objetivo primario de mejoría de la fibrosis sin empeoramiento de la esteatohepatitis, ni para la mejoría de la esteatohepatitis sin empeoramiento de la fibrosis. Tampoco se alcanzó para el resto de criterios histológicos secundarios.	Ninguno de los grupos tratados con Pegbelfermina alcanzó la significación estadística en el objetivo primario de mejoría de la fibrosis sin empeoramiento de la esteatohepatitis. Tampoco se alcanzó para el resto de criterios histológicos secundarios.	El grupo Efruxifermina 50 mg mostró un porcentaje mayor y estadísticamente significativo de pacientes con una mejoría de la fibrosis sin empeoramiento de la esteatohepatitis (49% respecto a 19% del grupo placebo, diferencia de 31 puntos porcentuales, CI a 95%:12 a 49, p=0,003), no siendo así para el grupo Efruxifermina 28 mg (30% en Efruxifermina 20 mg frente 19% en el grupo placebo (diferencia de 12 puntos porcentuales, CI a 95%:-6 a 31, p=0,19).	El grupo tratado con Aldafermina mostró un a reducción significativa de la grasa hepática medida por MRI-PDFF de -7,8% respecto a -2,6% del grupo placebo (diferencia -5,0% (IC 95%: -8,0% a -1,9%, p=0,002). Se produjeron además mejorías significativas en los niveles de enzimas hepáticas y de marcadores séricos de fibrosis hepática.
Resultados (seguridad)	El 90% de los pacientes notificó algún efecto adverso.	Entre el 88% y el 93,9% (Pegbelfermina) y el 85,7% (placebo) notificaron algún efecto adverso.	Entre el 87,9% y el 97,3% (Pegbelfermina) y el 87,9% (placebo) notificaron algún efecto adverso.	Entre el 95% y el 100% (Efruxifermina) y el 98% (placebo) notificaron algún efecto adverso.	El 87% de los pacientes tratados con Aldafermina notificaron algún efecto adverso, respecto al 88% en el grupo placebo.

*TMF: trasplante de microbiota fecal.

	ALPINE-4 (25)	FASCINATE-1 (26)	FASCINATE- 2 (27)	TMF (28)	TMF (29)
Población	Edad media: 59.6 ± 8.15 años Varones: 36,6% IMC: 34,9 ± 6,6	Edad media: 55 años Varones: 54 %	Edad media: 57,0 ± 11 años Varones: 41% IMC: 35,0 ± 6,1	Edad media: 62,75 ± 4,89 años Varones: 40% IMC: 33,9 ± 6,4	Edad media: 58,4 ± 11,8 años Varones: 52% IMC: 27,8 ± 4,7
Duración	48 semanas + 6 seguimiento	12 semanas	52 semanas	12 semanas	4 semanas
N incluida	160	99	168	20	75
Características	Ensayo de fase 2b aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo.	Ensayo de fase 2a, aleatorizado, simple ciego, controlado con placebo.	Ensayo de fase 2b, doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo.	Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo.	Ensayo clínico aleatorizado y controlado.
Intervención	Aldafermina oral 0,3 mg/1mg/3mg/placebo una vez al día	Denifanstat 25 mg/50 mg/placebo vía oral una vez al día	Denifanstat 50 mg/placebo vía oral una vez al día	TMF autólogo o alogénico al inicio y a la 3ª y 6ª semanas.	TMF heterólogo por colonoscopia y enemas o probióticos orales (grupo control).
Resultados (eficacia)	El grupo Aldafermina 3 mg mostró una disminución de la puntuación ELF de 0,1 respecto a 0,3 del grupo placebo (la diferencia fue una disminución de 0,5, IC del 95 %, -0,7 a -0,2; p = 0,0003). No fue estadísticamente significativa para el grupo Aldafermina 1 mg (diferencia respecto a placebo de -0,1, IC del 95 %, -0,4 a 0,1; p = 0,31).	En el grupo 25 mg, se observó una reducción relativa de la grasa hepática del 9,6% ± 29,1% (p=0,053) y del 28,1% ± 28,0% (p=0,001) para el grupo 50 mg, respecto a un aumento del 4,5%± 35,9% en el grupo placebo. En el grupo 25 mg, se observó una reducción absoluta de la grasa hepática del 1,8% y del 5,1% (p=0,001) para el grupo 50 mg, respecto a un aumento del 0,3% en el grupo placebo.	El 38% de los pacientes tratados con Denifanstat respecto al 16% del grupo placebo (diferencia de riesgo: 21%, IC 95%: 8,1% a 33,9%, p=0,0035), consiguieron una mejoría de la esteatosis sin empeoramiento de la fibrosis hepática. El 26% de los pacientes del grupo Denifanstat respecto al 11% del grupo placebo (diferencia de riesgo: 13,0%, IC 95%: 0,7% a 25,3%, p=0,0173) mostró resolución de la esteatohepatitis sin empeoramiento de la fibrosis.	Diferencia relativa en la grasa hepática medida por MRI-PDFF entre grupos de -6,13% con el alogénico y -0,79% con el autólogo (IC 95%: -11,14 a 21,80%, p=0,5). Tampoco fueron significativos otros parámetros lipídicos, metabólicos o de enzimas hepáticas. Se observó una modificación de la microbiota intestinal tras el trasplante pero sin firmas claras demostradas que se traduzcan en mejorías debidas al tratamiento.	El grupo que recibió TMF mostró una rigidez hepática tras el tratamiento de 263,9 ± 34,3 db/m respecto al grupo que no recibió el trasplante, 282,5 ± 47,5 db/m (p<0,01). No hubo cambios significativos respecto a parámetros lipídicos o de enzimas hepáticas.
Resultados (seguridad)	Entre el 71% y el 98% (Aldafermina) y el 88% (placebo) notificaron algún efecto adverso.	En general, el 63% de los pacientes notificaron algún efecto adverso.	El 88% (Denifanstat) y el 82% (placebo) mostraron algún efecto adverso.	No evaluado.	No reportado.

Resmetirom

El ensayo en fase 2 de Harrison SA *et al* (14), observó que a las 12 semanas, el grupo tratado con Resmetirom mostró una reducción de grasa estadísticamente significativa (tabla 2) que se mantuvo a lo largo del estudio, hasta la semana 36. Además, un mayor número de pacientes tratados con Resmetirom (67,6% vs 29,4% tratado con placebo) mostraron una reducción $\geq 30\%$ de la grasa hepática. Por otro lado, se observaron reducciones estadísticamente significativas para parámetros lipídicos (LDL-c, Lp(a), Apo B, triglicéridos y Apo CIII) respecto al placebo, así como de las enzimas hepáticas (tabla 3). Los resultados en cuanto a seguridad se incluyen en la figura 5.

Parámetro	Cambio Resmetirom vs Placebo	Diferencia	95% CI (diferencia)	p-valor	Interpretación
LDL-c	-11,2% vs 6,2%	-17,3%	(-24,8 a -9,9)	< 0.0001	Hay una reducción estadísticamente significativa
HDL-c	6,0% vs 2,2%	3,8 %	(-4,4 a 12,0)	0,36	No hay una reducción estadísticamente significativa
Lp (a)	-22,7% vs 15,3%	-37,9%	(-59,7 a -16,2%)	0,0009	Hay una reducción estadísticamente significativa
Apo B	-20,2 vs 7,4%	-27,6%	(-36% a 19,1%)	<0.0001	Hay una reducción estadísticamente significativa
Triglicéridos	-15,4% vs 20,5%	-36,0%	(-49,2% a -22,7%)	<0.0001	Hay una reducción estadísticamente significativa
Apo CIII	-12,0% vs 24,5%	-36,5%	(49,6% a -23,5%)	<0.0001	Hay una reducción estadísticamente significativa
ALT	-15,4% vs 11,0%	-26,4%	(-42,8 a -9,9%)	0,0019	Hay una reducción estadísticamente significativa
AST	-7,4% vs 3,6%	-11,1%	(-17,8 a -4,3%)	0,0016	Hay una reducción estadísticamente significativa

Tabla 3. Cambios en los parámetros lipídicos y enzimáticos hepáticos con Resmetirom y placebo. Elaboración propia, basado en (14).

Este grupo de trabajo realizó un estudio de extensión abierta (15) del ensayo clínico en fase 2 (14), con pacientes con respuesta incompleta al tratamiento que fueron sometidos a un aumento de dosis, a un incremento del tiempo de exposición o al cambio de tratamiento de placebo a Resmetirom. Se observa una reducción absoluta y relativa de la grasa hepática

estadísticamente significativas (tabla 2) medidas por imagen. En cuanto a los parámetros lipídicos, se observan disminuciones estadísticamente significativas de LDL-c (-26,1% $p < 0,0001$), ApoB (-23,8% $p < 0,0001$), triglicéridos (-19,6% $p = 0,0012$) y ApoCIII (-21,6% $p < 0,0001$), no siendo así para HDL-c. De igual manera, se produjo una reducción de las enzimas de daño hepático: se observa una reducción de ALT de -23,3% ($p = 0,0016$) sin cambios significativos para AST. Se redujeron significativamente, además, los marcadores de fibrosis hepática, concretamente PRO-C3 se redujo un 7,32% ($p < 0,0005$) y una disminución de la ratio PRO-C3/C3M de 0,76 ($p = 0,0044$). Por último, el grupo Resmetirom mostró una disminución de la rigidez hepática medida con FibroScan (-2,1% con $p = 0,015$).

Actualmente existen cuatro ensayos en fase 3 para Resmetirom: MAESTRO-NASH, MAESTRO-NAFLD-1, MAESTRO-NASH-OUTCOMES Y MAESTRO-NAFLD-OLE. Se comentarán los dos primeros, por ser los únicos cuyos resultados han sido publicados.

El ensayo MAESTRO-NASH (16) observó que Resmetirom producía una resolución de la esteatohepatitis sin empeoramiento de la fibrosis y reducción de la fibrosis en al menos un estadio sin empeoramiento de la actividad de la esteatohepatitis de manera estadísticamente significativa superior a lo que lo hizo el placebo (tabla 2). Los resultados en cuanto a seguridad se incluyen en la figura 5.

El ensayo MAESTRO-NAFLD-1, realizado también por Harrison et al (17), introduce un nuevo grupo que fue tratado con Resmetirom 100 mg no cegado (OL). El objetivo primario fue la valoración de la seguridad del fármaco. Los efectos adversos más frecuentemente reportados, de manera global, fueron la aparición de diarrea (23,5-31,2% de los pacientes tratados con Resmetirom, respecto a 13,8% del grupo placebo), náuseas (11,9-18,2% de los pacientes tratados con Resmetirom, respecto a 7,9% del grupo placebo), artralgias (7,3-9,4% de los pacientes tratados con Resmetirom, respecto a 6,6% del grupo placebo).

Otros menos frecuentes fueron: dolor abdominal, fatiga, cefalea, infección del tracto urinario, sin acusadas diferencias entre Resmetirom y placebo. Los resultados en cuanto a seguridad se incluyen en la figura 5.

Por otro lado, su objetivo secundario fue valorar su eficacia a través de medidas no invasivas, utilizando marcadores lipídicos y de daño hepático. Se resumen los hallazgos en la siguiente figura (figura 4).

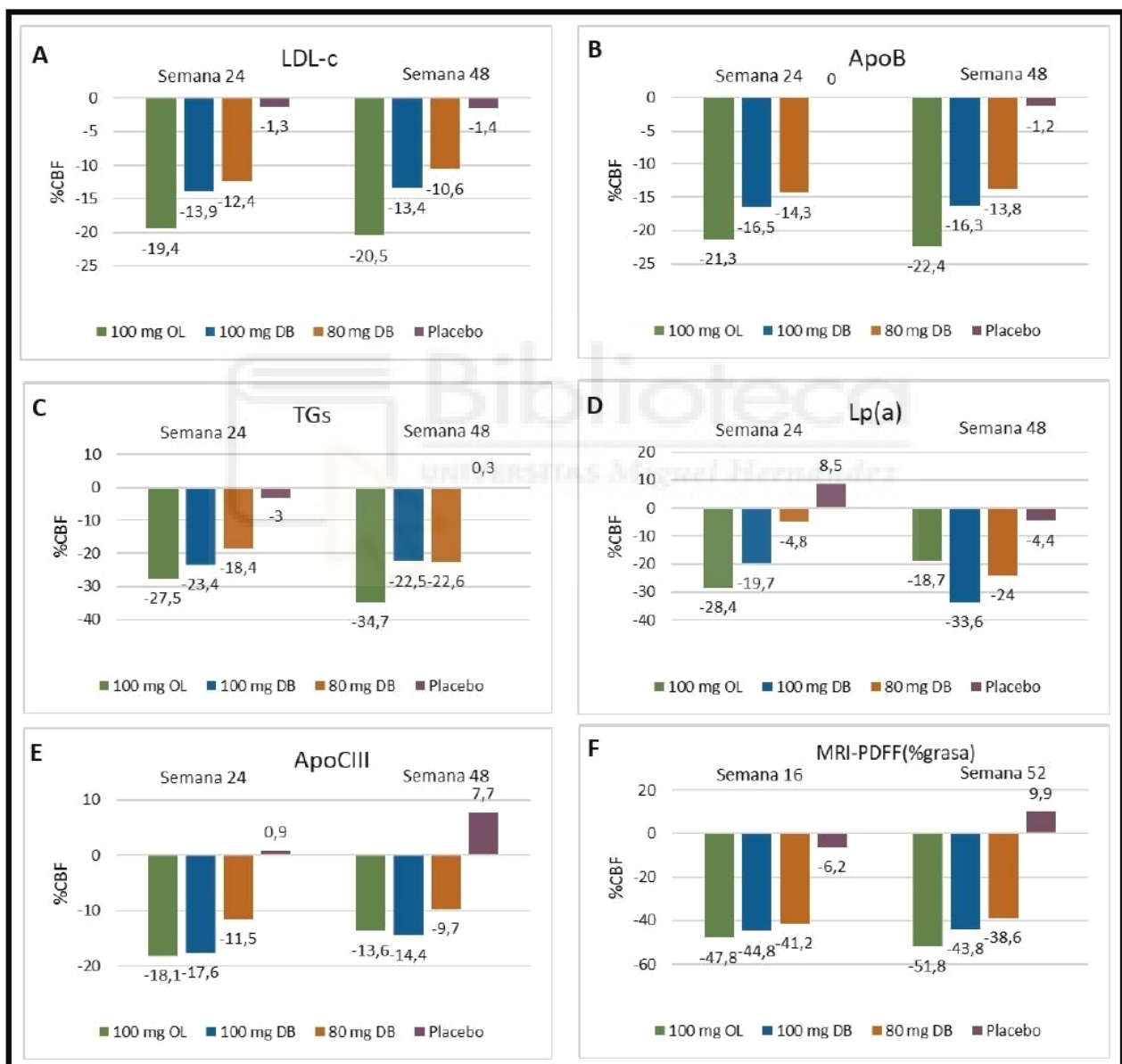


Figura 4. Cambios respecto a los valores de LDL-colesterol (A), ApoB (B), triglicéridos (C), Lipoproteína (a) (D), Apo CIII (E), y porcentaje de grasa hepática medido a través de MRI-PDFF (F). Elaboración propia, basado en (17).

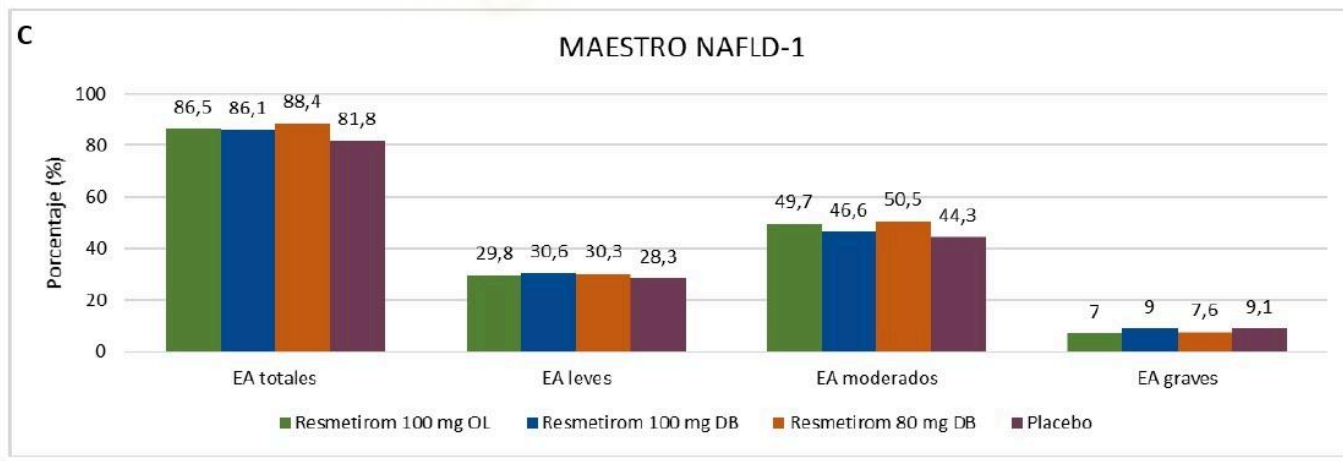
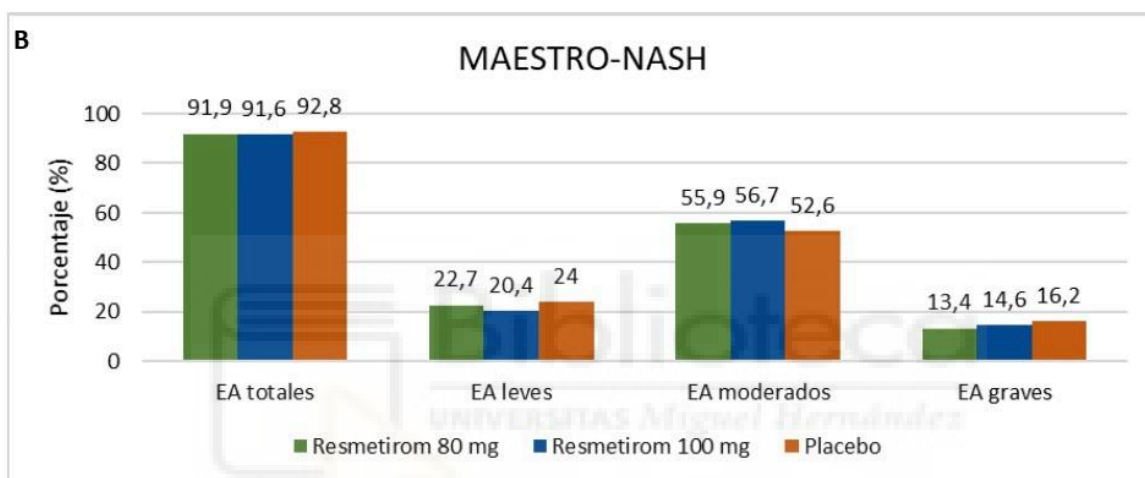
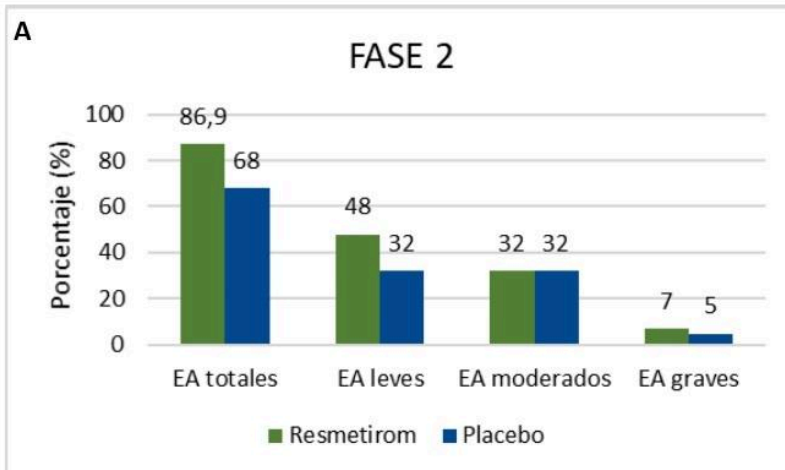


Figura 5. Efectos adversos reportados clasificados como totales, leves, moderados y graves, para cada brazo de tratamiento en los diferentes estudios expuestos: ensayo en fase 2 (14), MAESTRO-NASH (16) y MAESTRO NAFLD-1 (17).

Lanifibranor

En el ensayo NATIVE (18), el grupo tratado con Lanifibranor 1200 mg alcanzó el objetivo primario (mejora de la puntuación SAF descrita como disminución de al menos 2 puntos sin empeoramiento de la fibrosis) de manera estadísticamente superior respecto al grupo placebo, no siendo así para el grupo Lanifibranor 800 mg (tabla 2). Entre los objetivos secundarios, se observó una resolución de NASH sin empeoramiento de la fibrosis en el 39% de los pacientes tratados con 800 mg y 49% en el grupo 1200 mg (respecto al 22% del grupo placebo), con RR 1,70 (IC 95% 1,07 a 2,71) y 2,2 (IC 95% 1,49 a 3,26), respectivamente. En cuanto a la mejoría de la fibrosis sin empeoramiento de NASH, se alcanzó en el 34% de los pacientes tratados con 800 mg y 48% en el grupo 1200 mg (respecto al 29% del grupo placebo), con RR 1,15 (IC 95% 0,72 a 1,85) y 1,68 (IC 95% 1,15 a 2,46), respectivamente. En definitiva, se observaron mejores resultados en aquellos pacientes tratados con Lanifibranor. Además, se muestra una mejoría de los parámetros lipídicos, de fibrosis y de daño hepático en los grupos tratados con Lanifibranor respecto a placebo.

En este estudio se evalúa, asimismo, la seguridad del fármaco (tabla 2). Los efectos adversos más frecuentes fueron diarrea, náuseas, fatiga, aumento de peso, cefalea, dolor abdominal, mareo y edema periférico, entre otros reportados.

Análogos de FGF21

► Pegzofermina:

En un ensayo clínico (19) llevado a cabo por Loomba *et al.*, se observa una diferencia significativa de la mejoría fibrosis hepática sin empeoramiento de la esteatohepatitis (tabla 4A) en los grupos Pegzofermina 30 mg y 44 mg. Los datos obtenidos de la medición de la resolución de la esteatohepatitis sin empeoramiento de la fibrosis se incluyen en la tabla (tabla 4B).

A. Mejoría de la fibrosis hepática en al menos un estadio sin empeoramiento de la esteatohepatitis.

	Pegozafermina 15 mg cada semana n= 14	Pegozafermina 30 mg cada semana n=66	Pegozafermina 44 mg cada 2 semanas n=51	Placebo n=61
Porcentaje de pacientes	22	26	27	7
Diferencia respecto a placebo	14	19	20	—
CI 95%	-9 a 38	5 a 32	5 a 35	—
p-valor	No reportado	0,009	0,008	—

B. Resolución de la esteatohepatitis sin empeoramiento de la fibrosis.

	Pegozafermina 15 mg cada semana n= 14	Pegozafermina 30 mg cada semana n=66	Pegozafermina 44 mg cada 2 semanas n=51	Placebo n=61
Porcentaje de pacientes	37	23	26	2
Diferencia respecto a placebo	35	21	24	—
CI 95%	10 a 59	9 a 33	10 a 37	—
p-valor				—

Tabla 4. Resultados comparativos de la administración de Pegozafermina con distintas dosis y placebo. Elaboración propia, basada en (19).

Por otro lado, la reducción de la puntuación de la actividad de la esteatohepatitis de al menos dos puntos fue sustancialmente mayor en los pacientes tratados con Pegozafermina (37 %, 65% y 62% para Pegozafermina 15 mg, 30 mg y 44 mg, respectivamente, y del 24 % en el grupo placebo). Asimismo, se midió la esteatosis a través de pruebas de imagen, que mostró, de nuevo, una reducción sustancial en aquellos grupos tratados con Pegozafermina (-27,1 %, -48,2 %, -41,9 %, para Pegozafermina 15 mg, 30 mg y 44 mg, respectivamente,

en comparación con -5,0 % en el grupo placebo, medido como el cambio porcentual medio de diferencia de mínimos cuadrados). El tratamiento se asocia, también, con una mejoría del perfil lipídico y una reducción de las enzimas de daño hepático en los pacientes tratados con Pegzofermina.

Se realiza otro ensayo clínico con Pegzofermina (20) en el que se evalúa el efecto de Pegzofermina 27 mg durante 20 semanas, no controlado con placebo, cuyos resultados se exponen en la tabla 2. También se observaron reducciones estadísticamente significativas de los marcadores lipídicos y de las enzimas de daño hepático.

Los resultados en cuanto a seguridad se reflejan en la figura. Los efectos adversos más frecuentes fueron gastrointestinales (náuseas, diarrea, vómitos). Al compararlo con placebo, se presentaron más frecuentemente en pacientes que recibieron Pegzofermina.

► Pegbelfermina:

El efecto de Pegbelfermina se evaluó a través del programa FALON, que incluye dos ensayos clínicos aleatorizados. Por un lado, FALCON 1 (21), que incluye pacientes con MASLD y fibrosis en estadio 3, mientras que FALCON 2 (22) incluye pacientes con fibrosis compensada. Su objetivo principal fue la mejoría de la fibrosis sin empeoramiento de la esteatohepatitis. Los resultados del objetivo primario de ambos estudios se incluyen en la siguiente figura (figura 6).

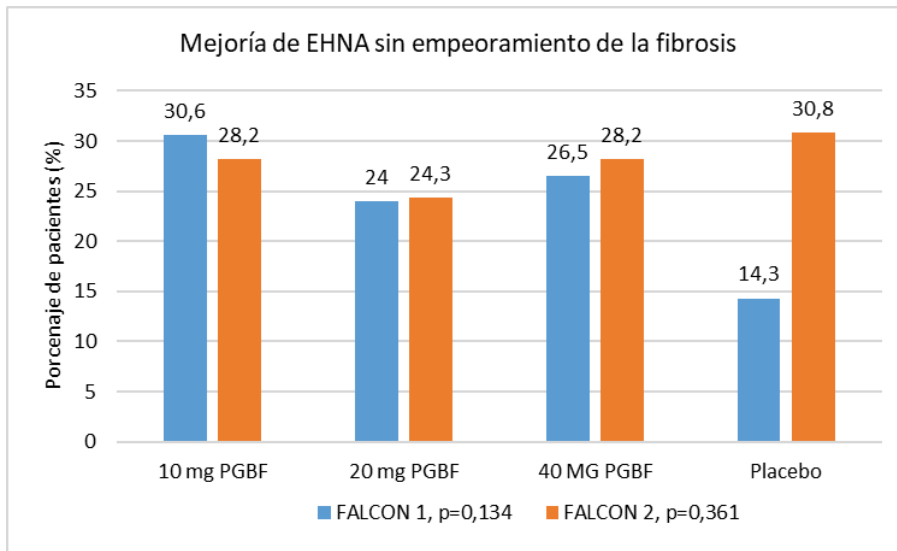


Figura 6. Resultados comparativos de los estudios FALCON 1 y FALCON 2 , representando el porcentaje de pacientes que ha logrado una mejoría de la EHNA sin empeoramiento de la fibrosis en cada brazo de tratamiento con Pegbelfermina. Elaboración propia, basada en (21) (22).

Pegbelfermina no ha logrado alcanzar los objetivos primarios, sino que tampoco ha logrado alcanzar los objetivos secundarios propuestos en los ensayos FALCON (tabla 5).

En cuanto a la seguridad, fue un fármaco bien tolerado, cuyos principales efectos adversos se dan a nivel intestinal. Dado que no se alcanzaron los objetivos, no se realizaron más estudios con este fármaco.

Tabla 5. Resultados de los objetivos secundarios de Pegbfermina. Elaboración propia, basada en (21) (22).

	FALCON 1 (21)				FALCON 2 (22)			
	Placebo	PGBF 10 mg	PGBF 20 mg	PGBF 40 mg	Placebo	PGBF 10 mg	PGBF 20 mg	PGBF 40 mg
Mejora de la puntuación de Ishak modificada (%)	12,2	22,4 <i>P</i> = 0,180	16,0 <i>P</i> = 0,612	26,5 <i>P</i> = 0,079	35,9	38,5 <i>P</i> = 0,836	32,4 <i>P</i> = 0,763	33,3 <i>P</i> = 0,821
Mejora de ≥1 etapa en la puntuación de fibrosis (%)	8,2	16,3 <i>P</i> = 0,214	14,0 <i>P</i> = 0,381	20,4 <i>P</i> = 0,079	33,3	35,9 <i>P</i> = 0,864	29,7 <i>P</i> = 0,743	28,2 <i>P</i> = 0,630
Mejora de ≥1 etapa en la puntuación de fibrosis sin empeoramiento de NASH (%)	8,2	16,3 <i>P</i> = 0,214	14,0 <i>P</i> = 0,381	6,3 <i>P</i> = 0,214	30,8	33,3 <i>P</i> = 0,837	40,5 <i>P</i> = 0,359	35,9 <i>P</i> = 0,627
Cualquier disminución en el área proporcional de colágeno (%)	65,9	42,9 <i>P</i> = 0,038	53,5 <i>P</i> = 0,256	55,8 <i>P</i> = 0,296	53,1	61,8 <i>P</i> = 0,477	54,2 <i>P</i> = 0,814	41,9 <i>P</i> = 0,367
Resolución de NASH (%)	6,1	8,2 <i>P</i> = 0,718	4,0 <i>P</i> = 0,632	2,0 <i>P</i> = 0,293	0	2,6 <i>P</i> = 0,309	5,4 <i>P</i> = 0,146	2,6 <i>P</i> = 0,317
Mejora de la EHNA (%)	10,2	24,5 <i>P</i> = 0,060	18,0 <i>P</i> = 0,276	16,3 <i>P</i> = 0,371	2,6	15,4 <i>P</i> = 0,054	24,3 <i>P</i> = 0,004	12,8 <i>P</i> = 0,087
Mejora de la EHNA sin empeoramiento de la fibrosis (%)	10,2	22,4 <i>P</i> = 0,101	14,0 <i>P</i> = 0,587	16,3 <i>P</i> = 0,371	No reportado	No reportado	No reportado	No reportado
Progresión a cirrosis (%)	20,4	30,6 <i>P</i> = 0,242	22,0 <i>P</i> = 0,803	28,6 <i>P</i> = 0,350	No reportado	No reportado	No reportado	No reportado

► Efruxifermina:

Para evaluar el efecto de Efruxifermina, se realiza el ensayo HARMONY (23), en el que se observó una mejoría estadísticamente significativa de la fibrosis hepática en al menos un estadio sin empeoramiento de la esteatohepatitis a favor de Efruxifermina 50 mg frente a placebo, pero no para Efruxifermina 28 mg (tabla 2). Se analizaron otros efectos secundarios, que se incluyen en la tabla 6.

	Placebo	Efruxifermina 28 mg	Efruxifermina 50 mg
Resolución de NASH sin empeoramiento de la fibrosis	19%	40% Diferencia: 23 pp CI 95%: 5 a 42 p=0,002	37% Diferencia: 20 pp CI 95%: 2 a 37 p=0,039
Mejoría de la fibrosis (en al menos 1 estadio) y resolución de NASH	7%	28% Diferencia: 22 pp CI 95%: 7 a 38 p=0,0065	35% Diferencia: 28 pp CI 95%: 13 a 44 p=0,0013
Contenido de grasa hepática (MRI-PDFF)	-9,9%	-33,7% Diferencia: -23,8 pp CI 95%: -42,2 a -5,5 p=0.011	-40,8% Diferencia: -30,9 pp CI 95%: -48,9 a -12,9 p=0.0009
Puntuación prueba ELF	-0,1%	-0,7% Diferencia: -0,6 pp CI 95%: -1,0 a -0,2 p=0.0049	-0,8% Diferencia: -0,7 pp CI 95%: -1,1 a -0,3 p=0.0014
Rigidez hepática (kPa)	-0,6%	-4,0% Diferencia: -3,4 pp CI 95%: -6,2 a -0,5 p=0.021	-7,2% Diferencia: -6,6 pp CI 95%: -9,4 a -3,7 p<0,0001
ProC3	-5,7%	-22,8% Diferencia: -17,1 pp CI 95%: -35,3 a -1,1 p=0.066	-33,5% Diferencia: -27,9 pp CI 95%: -46,0 a -9,7 p=0.0029
Triglicéridos	8,4%	-14,7% Diferencia: -23,2 pp CI 95%: -36,1 a -10,2 p=0.0006	-19,8% Diferencia: -28,3 pp CI 95%: 41,1 a -15,4 p<0,0001
Colesterol no HDL	3,3%	-1,8% Diferencia: -5,1 pp CI 95%: -17,2 a 7,0 p=0.4	-2,0% Diferencia: -5,4 pp CI 95%: -17,4 a 6,6 p=0.38
Colesterol LDL	4,0%	-3,3% Diferencia: -0,7 pp CI 95%: -15,5 a 14,1 p=0.93	-4,6% Diferencia: 0,6 pp CI 95%: -14,1 a 15,3 p=0.93

Colesterol HDL	4,7%	17,5% Diferencia: 12,8 pp CI 95%: 2,6 a 23,0 p=0.014	27,4% Diferencia: 22,7 pp CI 95%: 12,6 a 32,9 p<0,0001
----------------	------	---	---

Tabla 6. Tabla resumen de los hallazgos del estudio, comparando Efruxifermina y placebo. Elaboración propia, basada en (23). **pp: puntos porcentuales

Los resultados secundarios obtenidos respaldan el objetivo principal: se observa una mejoría de la grasa y la rigidez hepáticas significativas medidas con pruebas no invasivas, que apoyan los resultados del objetivo principal. También se observa una mejoría significativa de los parámetros lipídicos (triglicéridos y colesterol HDL).

Los resultados en cuanto a seguridad se reflejan en la tabla. Los eventos adversos más frecuentes fueron gastrointestinales, náuseas, diarrea y vómitos, siendo más frecuentes en el grupo Efruxifermina (con incidencia similar en ambos grupos de tratamiento).

Análogos de FGF19

En un ensayo realizado por Harrison et al (24), el grupo tratado con Aldafermina mostró una reducción significativa de la grasa hepática medida por MRI-PDFF cuyos resultados se muestran en la tabla 2 .

Se realiza el ensayo ALPINE-4 (25) cuyos resultados se describen en la tabla 7. Se observaron mejorías significativas en la puntuación de ELF, que fue el criterio principal, que fueron dependientes de dosis.

En ambos estudios se observaron reducciones significativas de las enzimas hepáticas y los marcadores séricos de fibrosis, no siendo así para los marcadores lipídicos, ni en cuanto a las medidas histológicas. Los resultados de ambos ensayos clínicos se exponen en la tabla 7.

Tabla 7. Resultados de los ensayos clínicos realizados con Aldafermina. Elaboración propia, basada en (24) (25)

	Harrison et al. (24)			ALPINE-4 (25)					
	Aldafermina 1 mg			Aldafermina 1 mg			Aldafermina 3 mg		
	Diferencia	IC 95%	p-valor	Diferencia	IC 95%	p-valor	Diferencia	IC 95%	p-valor
Puntuación ELF	P: 0 A: -0,2 Dif: -0,2	-0,5 a 0,1	0,15	P: 0,3 A: 0,2 Dif: -0,1	-0,4 a 0,1	0,31	P: 0,3 A: -0,1 Dif: -0,5	-0,7 a -0,2	0,0003
Cambio de ALT (U/l) desde el inicio	P: -7,4 A: -41,3 Dif: -20,7	-29,3 a -12,1	<0,001	P: -5,7 A: -19,2 Dif: -13,5	—	0,0001	P: -5,7 A: -22,7 Dif: -17,0	—	<0,0001
Cambio de AST (U/l) desde el inicio	P: -3,7% A: -21,7% Dif: -10,5	-19,1 a -1,8	0,018	P: -2,4 A: -9,7 Dif: -7,3	—	0,018	P: -2,4 A: -13,9 Dif: -11,6	—	0,0001
Pro-C3 (ng/ml)	P: -1,2 A: -5,4 Dif: -4,5	-7,2 a -1,9	0,001	P: 12,7 A: -9,3 Dif: -22,1	—	0,017	P: 12,7 A: -13,1 Dif: -25,9	—	0,0034
Mejoría de fibrosis (≥ 1 estadio) sin empeoramiento de EHNA (%)	P: 18% A: 38% Dif: 20%	-1 a 41	0,1	P: 13% A: 16% Dif: 4%	-11 a 20	0,54	P: 13% A: 20% Dif: 7%	-8 a 22	0,37
Colesterol total (mg/dl en estudio 13, mmol/l en estudio 14)	P: -21,3 A: -26,8 Dif: -3,3	-16,7 a 10,1	0,63	P: -0,91 A: -0,35 Dif: —	—	—	P: -0,91 A: 0,05 Dif: —	—	—
HDL-c (mg/dl en estudio 13, mmol/l en estudio 14)	P: -0,7 A: 1,9 Dif: 2,0	-2,8 a 6,8	0,42	P: 0,07 A: 0,13 Dif: —	—	—	P: 0,07 A: 0,10 Dif: —	—	—
LDL-c (mg/dl en estudio 13, mmol/l en estudio 14)	P: -16,0 A: -19,0 Dif: -2,3	-16,3 a 11,6	0,74	P: -0,99 A: -0,34 Dif: —	—	—	P: -0,99 A: -0,01 Dif: —	—	—
Triglicéridos (mg/dl en estudio 13, mmol/l en estudio 14)	P: -28,5 A: -62,2 Dif: -13,1	-36,1, 10,0	0,26	P: 0,09 A: -0,30 Dif: —	—	—	P: 0,09 A: -0,09 Dif: —	—	—

La incidencia de efectos adversos se refleja en la figura 7. En ambos estudios, los efectos adversos más frecuentes fueron gastrointestinales.

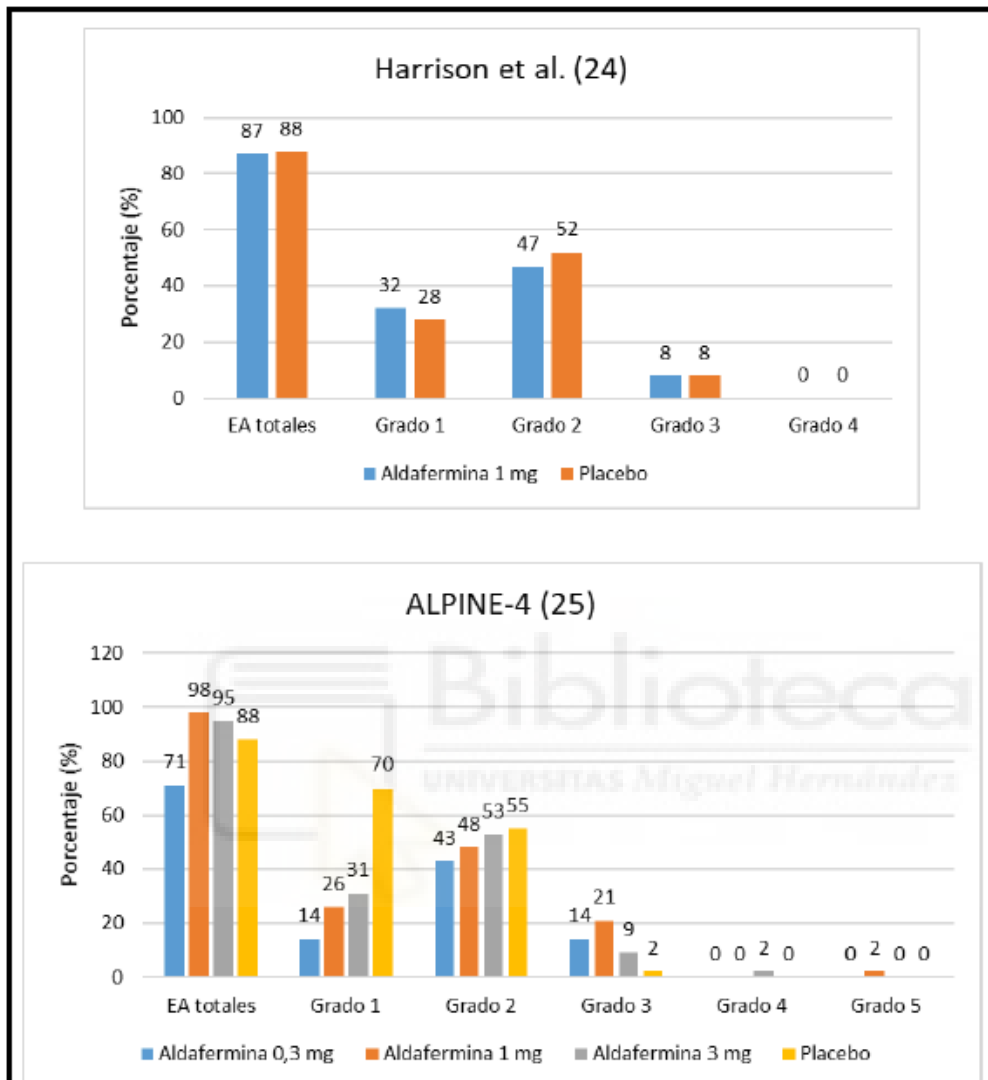


Figura 7. Reporte de seguridad presentada como efectos adversos (EA) totales, grado 1, grado 2, grado 3, grado 4 y grado 5 en cada brazo de tratamiento, comparado con placebo, en ambos estudios con Aldafermina. Elaboración propia, basada en (24) (25).

Denifanstat

El ensayo FASCINATE-1 (26) evalúa el cambio relativo y absoluto de grasa hepática medido mediante MRI-PDFF que únicamente es significativo para el grupo 50 mg (tabla 2).

El ensayo FASCINATE-2 (27) tuvo dos objetivos primarios: la mejoría de la esteatosis sin empeoramiento de la fibrosis hepática, y la resolución de la esteatohepatitis sin empeoramiento de la fibrosis. En ambos casos se mostraron mejoras estadísticamente significativas a favor del grupo tratado con Denifanstat (tabla 2). Los resultados en cuanto a seguridad se muestran en la tabla 2. Algunos de los efectos adversos más frecuentes fueron alopecia, ojo seco e infección por COVID-19.

Trasplante de microbiota fecal

En un estudio realizado por Groenewegen B *et al.* (28) en el que se compararon el trasplante autólogo respecto al alogénico, no se encontraron diferencias significativas, como se muestra en la tabla 2. Sin embargo, en un estudio realizado por Xue L *et al.* (29), cuyos resultados se muestran también en la tabla 2, el grupo que recibió el TMF mostró una reducción significativa de la rigidez hepática.

7. DISCUSIÓN

MASLD es una patología cuyo interés crece exponencialmente por su elevada prevalencia y la ausencia de tratamientos dirigidos para abordarla, hasta la aprobación de Resmetirom. Todo ello justifica el interés actual acerca del desarrollo de terapias alternativas que permitan abordar de manera eficaz y segura esta enfermedad. En esta revisión sistemática se ha analizado la evidencia actual sobre dichos tratamientos.

Los hallazgos reportados acerca de Resmetirom justifican su aprobación por parte de la FDA. Resmetirom es un fármaco eficaz y seguro. Los estudios en fase 2 (14)(15) y también los más recientes en fase 3 (16)(17), han demostrado reducir de manera significativa la grasa hepática, la fibrosis y los parámetros bioquímicos séricos relacionados. A pesar de ello, serán necesarios más ensayos clínicos a mayor escala basados en la práctica clínica real y para la farmacovigilancia que aporten datos sobre su seguridad a largo plazo.

El resto de los fármacos presentados, salvo Pegbelfermina, han demostrado reducir la grasa y/o la fibrosis hepática. A pesar del número reducido de ensayos clínicos registrados para cada fármaco por separado, la calidad de la evidencia, en general, ha sido buena. Se han seleccionado ensayos clínicos aleatorizados, salvo para Pegzofermina (20) y, doble ciego, salvo para algunos estudios como el FASCINATE-1 (26), lo que disminuye el riesgo de sesgo. En cuanto a la población incluida, hay una mayor proporción de mujeres, con una edad media alrededor de los cincuenta y los sesenta años.

Se ha observado que algunos de los fármacos, como Lanifibranor en el estudio NATIVE (18) o Aldafermina en el estudio ALPINE-4 (25), muestran eficacia para los parámetros establecidos de manera dependiente de dosis, sin haberse reportado efectos adversos notablemente superiores a pesar del aumento de la dosis, respecto al placebo o dosis inferiores.

Los resultados sugieren que los fármacos tienen efectos a nivel global. Lanifibranor y Pegzofermina mejoran la esteatosis y la fibrosis hepática, y parámetros séricos lipídicos. Efruxifermina ofrece resultados positivos: mejora la fibrosis detectada por pruebas no invasivas (puntuación ELF y FibroScan) y marcadores séricos, y una disminución de triglicéridos sin disminuir el colesterol. Aldafermina no mostró una mejoría de la histología hepática, pero sí mejoró la puntuación ELF y las enzimas hepáticas. Los ensayos FASCINATE (26)(27) sugieren que los efectos beneficiosos de Denifanstat son

dependientes de dosis y que se observan mejoras principalmente con dosis de 50 mg. Se produjo un aumento de triglicéridos por la inhibición de la enzima FANS, aunque en general eran poliinsaturados. El trasplante de microbiota fecal no aportó beneficios respecto a los niveles séricos de lípidos o enzimas hepáticas, pero el ensayo llevado a cabo por *Xue et al.* (29) mostró una disminución de la rigidez hepática en aquellos que recibieron el trasplante, aunque estos resultados deberían interpretarse con cautela por la posibilidad de ciertos sesgos por la ausencia de cegamiento.

En cuanto a las limitaciones principales, se puede destacar el número reducido de participantes y la corta duración de algunos de los estudios, como es el caso de los ensayos clínicos con trasplante de microbiota fecal. Por otro lado, la mayoría de los ensayos incluidos reportan una baja heterogeneidad étnica, incluyendo principalmente participantes blancos. Además, la prevalencia de MASLD es notablemente superior en algunas regiones como América del Sur, Asia o el norte de África (2), lo que justifica el interés por realizar estudios que incluyan una mayor variabilidad étnica y el comportamiento de estos individuos ante estas terapias.

Con estos resultados la perspectiva debería orientarse a realizar ensayos clínicos con un número poblacional con potencia estadística para detectar los efectos de los fármacos, con largos periodos de seguimiento para detectar sus efectos a largo plazo.

8. CONCLUSIONES

1. Resmetirom, los análogos de FGF21, salvo Pegbelfermina, y FGF19, Lanifibranor y Denifanstat son eficaces para el manejo de MASLD, entendiendo como eficaz una mejoría histológica, aunque con ciertas limitaciones: algunos de ellos ejercen un efecto dependiente de dosis. Los efectos del trasplante de microbiota fecal son controvertidos.

2. Resmetirom, los análogos de FGF21, salvo Pegbelfermina, y FGF19, Lanifibranor y Denifanstat, tienen un efecto positivo en el metabolismo hepático y lipídico, aunque con ciertas limitaciones: Efruxifermina no disminuye significativamente el colesterol sérico o Aldafermina no mejora el perfil lipídico. El trasplante de microbiota fecal no modificó estos parámetros.
3. Dichos fármacos tienen buen perfil de seguridad, con incidencias de efectos adversos similares a placebo, siendo la mayoría de ellos leves y de origen gastrointestinal.

9. BIBLIOGRAFÍA

1. Rinella ME, Lazarus JV, Ratziu V, Francque SM, Sanyal AJ, Kanwal F, Romero D, Abdelmalek MF, Anstee QM, Arab JP, Arrese M, Bataller R, Beuers U, Boursier J, Bugianesi E, Byrne CD, Castro Narro GE, Chowdhury A, Cortez-Pinto H, Cryer DR, Cusi K, El-Kassas M, Klein S, Eskridge W, Fan J, Gawrieh S, Guy CD, Harrison SA, Kim SU, Koot BG, Korenjak M, Kowdley KV, Lacaille F, Loomba R, Mitchell-Thain R, Morgan TR, Powell EE, Roden M, Romero-Gómez M, Silva M, Singh SP, Sookoian SC, Spearman CW, Tiniakos D, Valenti L, Vos MB, Wong VW, Xanthakos S, Yilmaz Y, Younossi Z, Hobbs A, Villota-Rivas M, Newsome PN; NAFLD Nomenclature consensus group. A multisociety Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature. *Hepatology*. 2023 Dec 1;78(6):1966-1986. doi: 10.1097/HEP.0000000000000520. Epub 2023 Jun 24. PMID: 37363821; PMCID: PMC10653297.
2. Younossi ZM, Golabi P, Paik JM, Henry A, Van Dongen C, Henry L. The global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and nonalcoholic steatohepatitis (NASH): a systematic review. *Hepatology*. 2023 Apr

- 1;77(4):1335-1347. doi: 10.1097/HEP.0000000000000004. Epub 2023 Jan 3. PMID: 36626630; PMCID: PMC10026948.
3. Dua A, Kumari R, Singh M, Kumar R, Pradeep S, Ojesina AI, Kumar R. Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease (MASLD): the interplay of gut microbiome, insulin resistance, and diabetes. *Front Med (Lausanne)*. 2025 Aug 14;12:1618275. doi: 10.3389/fmed.2025.1618275. PMID: 40893881; PMCID: PMC12392282.
 4. Bhushan S, Sohal A, Nouredin M, Kowdley KV. Resmetirom: the first approved therapy for treating metabolic dysfunction associated steatohepatitis. *Expert Opin Pharmacother*. 2025 Apr;26(6):663-675. doi: 10.1080/14656566.2025.2478917. Epub 2025 Mar 19. PMID: 40100944.
 5. Wang D, Miao J, Zhang L, Zhang L. Research advances in the diagnosis and treatment of MASLD/MASH. *Ann Med*. 2025 Dec;57(1):2445780. doi: 10.1080/07853890.2024.2445780. Epub 2024 Dec 31. PMID: 41421798; PMCID: PMC11703476.
 6. Mousa AM, Mahmoud M, AlShuraiaan GM. Resmetirom: The First Disease-Specific Treatment for MASH. *Int J Endocrinol*. 2025 Feb 26;2025:6430023. doi: 10.1155/ije/6430023. PMID: 40212963; PMCID: PMC11985219.
 7. Gallego-Durán R, Ampuero J, Maya-Miles D, Pastor-Ramírez H, Montero-Vallejo R, Rivera-Esteban J, Álvarez-Amor L, Pareja MJ, Rico MC, Millán R, Robles-Frías MJ, Aller R, Rojas Á, Muñoz-Hernández R, Gil-Gómez A, Gato S, García-Lozano M, Arias-Loste MT, Abad J, Calleja JL, Andrade RJ, Crespo J, González-Rodríguez Á, García-Monzón C, Andreola F, Pericás JM, Jalan R, Martín-Bermudo F, Romero-Gómez M. Fibroblast growth factor 21 is a hepatokine involved in MASLD progression. *United European Gastroenterol J*. 2024 Oct;12(8):1056-1068. doi: 10.1002/ueg2.12534. Epub 2024 Jun 18. PMID: 38894596; PMCID: PMC11485537.
 8. Falamarzi K, Malekpour M, Tafti MF, Azarpira N, Behboodi M, Zarei M. The role of FGF21 and its analogs on liver associated diseases. *Front Med (Lausanne)*. 2022

- Nov 15;9:967375. doi: 10.3389/fmed.2022.967375. PMID: 36457562; PMCID: PMC9705724.
9. Sanyal AJ, Ling L, Beuers U, DePaoli AM, Lieu HD, Harrison SA, Hirschfield GM. Potent suppression of hydrophobic bile acids by aldafermin, an FGF19 analogue, across metabolic and cholestatic liver diseases. *JHEP Rep.* 2021 Feb 19;3(3):100255. doi: 10.1016/j.jhepr.2021.100255. PMID: 33898959; PMCID: PMC8056274.
 10. Gul F, Parvaiz N, Azam SS. Deciphering the relational dynamics of AF-2 domain of PAN PPAR through drug repurposing and comparative simulations. *PLoS One.* 2023 Mar 31;18(3):e0283743. doi: 10.1371/journal.pone.0283743. PMID: 37000796; PMCID: PMC10065303.
 11. O'Farrell M, Duke G, Crowley R, Buckley D, Martins EB, Bhattacharya D, Friedman SL, Kemble G. FASN inhibition targets multiple drivers of NASH by reducing steatosis, inflammation and fibrosis in preclinical models. *Sci Rep.* 2022 Sep 19;12(1):15661. doi: 10.1038/s41598-022-19459-z. PMID: 36123383; PMCID: PMC9485253.
 12. Singh LP, Agrawal R, Nigotia P, Agrawal R. Association of gut microbiota dysbiosis with non-alcoholic fatty liver disease: A cross-sectional study. *Bioinformation.* 2025 Aug 31;21(8):2477-2480. doi: 10.6026/973206300212477. PMID: 41393468; PMCID: PMC12697481.
 13. Perumpail BJ, Li AA, John N, Sallam S, Shah ND, Kwong W, Cholankeril G, Kim D, Ahmed A. The Therapeutic Implications of the Gut Microbiome and Probiotics in Patients with NAFLD. *Diseases.* 2019 Feb 25;7(1):27. doi: 10.3390/diseases7010027. PMID: 30823570; PMCID: PMC6473757.
 14. Harrison SA, Bashir MR, Guy CD, Zhou R, Moylan CA, Frias JP, Alkhouri N, Bansal MB, Baum S, Neuschwander-Tetri BA, Taub R, Moussa SE. Resmetirom (MGL-3196) for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet.* 2019 Nov

- 30;394(10213):2012-2024. doi: 10.1016/S0140-6736(19)32517-6. Epub 2019 Nov 11. PMID: 31727409.
15. Harrison SA, Bashir M, Moussa SE, McCarty K, Pablo Frias J, Taub R, Alkhouri N. Effects of Resmetirom on Noninvasive Endpoints in a 36-Week Phase 2 Active Treatment Extension Study in Patients With NASH. *Hepatol Commun*. 2021 Jan 4;5(4):573-588. doi: 10.1002/hep4.1657. PMID: 33860116; PMCID: PMC8034581.
16. Harrison SA, et al; MAESTRO-NASH Investigators. A Phase 3, Randomized, Controlled Trial of Resmetirom in NASH with Liver Fibrosis. *N Engl J Med*. 2024 Feb 8;390(6):497-509. doi: 10.1056/NEJMoa2309000. PMID: 38324483.
17. Harrison SA, Taub R, Neff GW, Lucas KJ, Labriola D, Moussa SE, Alkhouri N, Bashir MR. Resmetirom for nonalcoholic fatty liver disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Nat Med*. 2023 Nov;29(11):2919-2928. doi: 10.1038/s41591-023-02603-1. Epub 2023 Oct 16. PMID: 37845512; PMCID: PMC10667098.
18. Francque SM, Bedossa P, Ratziu V, Anstee QM, Bugianesi E, Sanyal AJ, Loomba R, Harrison SA, Balabanska R, Mateva L, Lanthier N, Alkhouri N, Moreno C, Schattenberg JM, Stefanova-Petrova D, Vonghia L, Rouzier R, Guillaume M, Hodge A, Romero-Gómez M, Huot-Marchand P, Baudin M, Richard MP, Abitbol JL, Broqua P, Junien JL, Abdelmalek MF; NATIVE Study Group. A Randomized, Controlled Trial of the Pan-PPAR Agonist Lanifibranor in NASH. *N Engl J Med*. 2021 Oct 21;385(17):1547-1558. doi: 10.1056/NEJMoa2036205. PMID: 34670042.
19. Loomba R, Sanyal AJ, Kowdley KV, Bhatt DL, Alkhouri N, Frias JP, Bedossa P, Harrison SA, Lazas D, Barish R, Gottwald MD, Feng S, Agollah GD, Hartsfield CL, Mansbach H, Margalit M, Abdelmalek MF. Randomized, Controlled Trial of the FGF21 Analogue Pegzofermin in NASH. *N Engl J Med*. 2023 Sep 14;389(11):998-1008. doi: 10.1056/NEJMoa2304286. Epub 2023 Jun 24. PMID: 37356033; PMCID: PMC10718287.

20. Alkhoury N, Lazas D, Loomba R, Frias JP, Feng S, Tseng L, Balic K, Agollah GD, Kwan T, Iyer JS, Morrow L, Mansbach H, Margalit M, Harrison SA. Clinical trial: Effects of pegozafermin on the liver and on metabolic comorbidities in subjects with biopsy-confirmed nonalcoholic steatohepatitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2023 Nov;58(10):1005-1015. doi: 10.1111/apt.17709. Epub 2023 Sep 18. PMID: 37718721.
21. Loomba R, Sanyal AJ, Nakajima A, Neuschwander-Tetri BA, Goodman ZD, Harrison SA, Lawitz EJ, Gunn N, Imajo K, Ravendhran N, Akahane T, Boone B, Yamaguchi M, Chatterjee A, Tirucherai GS, Shevell DE, Du S, Charles ED, Abdelmalek MF. Pegbelfermin in Patients With Nonalcoholic Steatohepatitis and Stage 3 Fibrosis (FALCON 1): A Randomized Phase 2b Study. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2024 Jan;22(1):102-112.e9. doi: 10.1016/j.cgh.2023.04.011. Epub 2023 Apr 23. PMID: 37088457
22. Abdelmalek MF, Sanyal AJ, Nakajima A, Neuschwander-Tetri BA, Goodman ZD, Lawitz EJ, Harrison SA, Jacobson IM, Imajo K, Gunn N, Haleboua-DeMarzio D, Akahane T, Boone B, Yamaguchi M, Chatterjee A, Tirucherai GS, Shevell DE, Du S, Charles ED, Loomba R. Pegbelfermin in Patients With Nonalcoholic Steatohepatitis and Compensated Cirrhosis (FALCON 2): A Randomized Phase 2b Study. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2024 Jan;22(1):113-123.e9. doi: 10.1016/j.cgh.2023.04.012. Epub 2023 Apr 23. PMID: 37088458.
23. Nouredin M, Frias JP, Neff GW, Lucas KJ, Behling C, Bedossa P, Dubourg J, Chan D, Burch M, Fong E, de Temple B, Minerva M, Barrett K, Shringarpure R, Tillman EJ, Rolph T, Cheng A, Yale K. 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 Aug 16;406(10504):719-730. doi: 10.1016/S0140-6736(25)01073-6. PMID: 40818852.
24. Harrison SA, Neff G, Guy CD, Bashir MR, Paredes AH, Frias JP, Younes Z, Trotter JF, Gunn NT, Moussa SE, Kohli A, Nelson K, Gottwald M, Chang WCG, Yan AZ,

- DePaoli AM, Ling L, Lieu HD. Efficacy and Safety of Aldafermin, an Engineered FGF19 Analog, in a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Patients With Nonalcoholic Steatohepatitis. *Gastroenterology*. 2021 Jan;160(1):219-231.e1. doi: 10.1053/j.gastro.2020.08.004. Epub 2020 Aug 8. PMID: 32781086.
25. Rinella ME, Lieu HD, Kowdley KV, Goodman ZD, Alkhoury N, Lawitz E, Ratziu V, Abdelmalek MF, Wong VW, Younes ZH, Sheikh AM, Brannan D, Freilich B, Membreno F, Sinclair M, Melchor-Khan L, Sanyal AJ, Ling L, Harrison SA. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of aldafermin in patients with NASH and compensated cirrhosis. *Hepatology*. 2024 Mar 1;79(3):674-689. doi: 10.1097/HEP.0000000000000607. Epub 2023 Sep 21. PMID: 37732990; PMCID: PMC10871650.
26. Loomba R, Mohseni R, Lucas KJ, Gutierrez JA, Perry RG, Trotter JF, Rahimi RS, Harrison SA, Ajmera V, Wayne JD, O'Farrell M, McCulloch W, Grimmer K, Rinella M, Wai-Sun Wong V, Ratziu V, Gores GJ, Neuschwander-Tetri BA, Kemble G. TVB-2640 (FASN Inhibitor) for the Treatment of Nonalcoholic Steatohepatitis: FASCINATE-1, a Randomized, Placebo-Controlled Phase 2a Trial. *Gastroenterology*. 2021 Nov;161(5):1475-1486. doi: 10.1053/j.gastro.2021.07.025. Epub 2021 Jul 23. PMID: 34310978.
27. Loomba R, Bedossa P, Grimmer K, Kemble G, Bruno Martins E, McCulloch W, O'Farrell M, Tsai WW, Cobiella J, Lawitz E, Rudraraju M, Harrison SA. Denifanstat for the treatment of metabolic dysfunction-associated steatohepatitis: a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2b trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2024 Dec;9(12):1090-1100. doi: 10.1016/S2468-1253(24)00246-2. Epub 2024 Oct 11. PMID: 39396529.
28. Groenewegen B, Ruissen MM, Crossette E, Menon R, Prince AL, Norman JM, Ballieux BEPB, Lamb HJ, Terveer EM, Keller JJ, Tushuizen ME. Consecutive fecal microbiota transplantation for metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease: a randomized controlled trial. *Gut Microbes*. 2025 Dec;17(1):2541035. doi:

10.1080/19490976.2025.2541035. Epub 2025 Aug 4. PMID: 40755230; PMCID: PMC12323438.

29. Xue L, Deng Z, Luo W, He X, Chen Y. Effect of Fecal Microbiota Transplantation on Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: A Randomized Clinical Trial. *Front Cell Infect Microbiol.* 2022 Jul 4;12:759306. doi: 10.3389/fcimb.2022.759306. PMID: 35860380; PMCID: PMC9289257.

