

MI-08. EFICACIA Y SEGURIDAD DEL PEGBELFERMIN Y DEL ALDAFERMIN, ANÁLOGOS DEL FACTOR DEL CRECIMIENTO DE FIBROBLASTOS (FGF) 21 Y 19, EN COMPARACIÓN CON EL PLACEBO PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES ADULTOS CON ESTEATOHEPATITIS NO ALCOHÓLICA: REVISIÓN SISTEMÁTICA DE LA LITERATURA. (Efficacy and safety of Pegbelfermin and Aldafermin, Fibroblast Growth Factor (FGF) 21 and 19 analogues, compared with placebo for the treatment of adult patients with non-alcoholic steatohepatitis: A systematic review of the literature)

Silvia C. Muñoz-Cobos, Gabriel A. Zalamea-Pulgarín, Carem F. Prieto-Fuenmayor.

Universidad Católica de Cuenca
silviacarolina1702@gmail.com

Resumen

El objetivo de este estudio es identificar la eficacia y seguridad del Pegbelfermin y Aldafermin, análogos FGF 21 y 19 respectivamente, en comparación con el placebo para el tratamiento de pacientes adultos con NASH. Los criterios de inclusión fueron: ensayos clínicos, controlados, de campo, comunitarios, de intervención aleatorizados y artículos originales, que sean realizados en adultos entre 18 y 75 años, comparados con placebo y con diagnóstico de NASH confirmado por imagen o biopsia; los criterios de exclusión fueron: investigaciones en pacientes embarazadas, modelos animales, que comparen con otro fármaco, pacientes con patologías mal controladas y que consuman drogas o alcohol. Se realizó la pesquisa de datos en: PubMed, SCOPUS, Taylor and Francis, Web of Science y Scielo, hasta el 03/11/2022. Se evaluó el sesgo mediante la herramienta ROB 2.0 de Cochrane para ECA. Se presentaron los datos en función de las variables mediante tablas. En total se seleccionaron 7 ECA con una mues-

tra de n=878. Entre las limitaciones están: las de estudios elegibles y muestra pequeña con las pérdidas que generan sesgo, la heterogeneidad entre los diferentes estudios seleccionados, así como la limitación para valorar la eficacia de los resultados. En conclusión, Pegbelfermin y Aldafermin resultaron ser efectivos en las pruebas con imagen, sin embargo, el método ideal de evaluación es la biopsia; de igual manera, ambos fármacos demostraron ser seguros y bien tolerados, aunque se requiere más tiempo para establecer resultados más precisos, por lo tanto, es necesario evaluar los resultados. El protocolo fue registrado en PROSPERO (#CRD42022366988).

Palabras clave: hígado graso, NAFLD, tratamiento, fármacos, FGF.

Abstract

The objective of this study is to identify the efficacy and safety of Pegbelfermin and Aldafermin, FGF 21 and 19 analogues respectively, compared to placebo for the treatment of adult patients with NASH. The inclusion criteria were: randomized clinical, controlled, field, intervention community trials and original articles, conducted in adults between 18 and 75 years of age, compared with placebo and with a diagnosis of NASH confirmed by imaging or biopsy; The exclusion criteria were: investigations in pregnant patients, animal models, that are compared with another drug, patients with poorly controlled pathologies and who consume drugs or alcohol. The data search was carried out in: PubMed, SCOPUS, Taylor and Francis, Web of Science and Scielo, until 03/11/2022. Bias was assessed using the Cochrane ROB 2.0 tool for RCTs. The data was presented according to the variables using tables. In total, 7 RCTs were selected with a sample of n=878. Among the limitations are: those of eligible studies and a small sample with the losses that generate bias, the heterogeneity between the different selected studies, as well as the limita-

tion to assess the efficacy of the results. In conclusion, Pegbelfermin and Aldafermin turned out to be effective in imaging tests, however, the ideal evaluation method is biopsy; In the same way, both drugs proved to be safe and well tolerated, although more time is required to establish more precise results, therefore, it is necessary to evaluate the results. The protocol was registered in PROSPERO (#CRD42022366988).

Keywords: fatty liver, NAFLD, treatment, drugs, FGF.

INTRODUCCIÓN

La esteatosis hepática no alcohólica (NAFLD), por sus siglas en inglés (1,2), es una patología multisistémica compleja caracterizada por la acumulación de lípidos hepáticos, lipotoxicidad, inflamación, disbiosis intestinal y resistencia a la insulina (RI) (3), además es descrita como un proceso de esteatosis hepática con compromiso celular de más del 5% en ausencia de otro tipo de factor etiológico como virus, medicamentos como el tamoxifeno y la amiodarona, hemocromatosis, enfermedad de Wilson, patología autoinmune, o consumo significativo de alcohol (hombres: >21 tragos/semana, mujeres > 14 t/s) (4).

La historia natural de la enfermedad incluye formas histopatogénicas que van desde la esteatosis hepatocelular sin inflamación (NAFLD) hasta una forma progresiva de necrosis e inflamación conocida como esteatohepatitis no alcohólica (NASH), por sus siglas en inglés, caracterizada por esteatosis, inflamación (5–7), lesión hepatocelular (8), y diferentes grados de fibrosis capaces de evolucionar a cirrosis (5–8). Dentro de la fisiopatogenia de la enfermedad se describen factores exógenos que intervienen como: el tejido adiposo y el sistema gastrointestinal, y endógenos como: la lipotoxicidad, respuestas innatas inmunitarias, vías de apoptosis, disfunción mitocondrial y estrés a nivel del RE (9).

Aunque tanto las cifras epidemiológicas como las características demográficas de la NAFLD varían a nivel mundial debido a sus factores de riesgo modificables (10), se ha podido determinar una prevalencia mundial del 25% (4,7) y 24% para América latina (11), una de las más altas en el mundo solo después de medio oriente, y seguido por África, mientras que NASH cuenta con cifras de entre el 3% y 5% a nivel mundial (13).

NAFLD es la causa más común de hepatopatía crónica en el mundo (7), además, aproximadamente el 10% de los pacientes progresan a cirrosis y carcinoma hepatocelular (HCC) luego de 10-20 años, siendo una de sus principales etiologías, y en Europa el 8,4% de los trasplantes hepáticos son consecuencia de alguna de las formas o complicaciones de esta patología (7). También se ha registrado que un 20% de las pacientes con NASH evolucionan a fibrosis f3 o f4 (13). En EEUU, la NASH es una de las principales causas de cirrosis y la segunda indicación para trasplante hepático (4). Aunque la incidencia de HCC por NASH es menor a la provocada por virus, el incremento de la prevalencia en cada uno de los factores asociados a NAFLD, contribuye a elevar las cifras de este cáncer (14).

La NAFLD concomitante a alguno de los componentes del síndrome metabólico (SM) es muy prevalente, sobre todo en pacientes con RI, dislipidemia, obesidad, hipertrigliceridemia e HTA, tomando en consideración que también forman parte de los factores cardiovasculares (3,4,8,15). Otros factores de riesgo son la edad, la raza (15), el síndrome de ovario poliquístico (16), las alteraciones genéticas como la mutación en el gen PNPLA3, más frecuente en hispanos, incrementa el riesgo de desarrollar NAFLD y fibrosis, la mutación en el gen GCKR presente en pacientes con obesidad y sobrepeso está relacionado directamente con los niveles de AST (1,12,17), otros genes relacionados son: HSD17B13, MBOAT7, TM6SF2,

NAFLD, PNPLA3 y GCKR; y factores ambientales como: el alcohol, el café, la fructosa, el colesterol, y el ejercicio (7). Estos factores aumentan la morbimortalidad en la enfermedad, lo que incrementa la presión sobre los sistemas de salud (10). La NASH afecta al 6% de estadounidenses y se espera que aumente en los próximos años por su asociación a la dislipidemia, obesidad, DMT2 y SM (6), representando un problema socioeconómico, al relacionarse directamente las etapas avanzadas con el aumento del riesgo de mortalidad y costos para las familias, principalmente en los países en vías de desarrollo (11).

Entre los principales enfoques terapéuticos se encuentran: los quirúrgicos, del microbioma intestinal, y agentes farmacológicos en estudio (6). A pesar de no existir fármacos aprobados en el tratamiento de la NASH existen varios agentes en estudio: los agentes sensibilizadores a la insulina, los miméticos de hormona tiroidea, antioxidantes, fármacos reductores de colesterol, incretinas y citoquinas (18). Además, actualmente hay varios estudios controlados aleatorizados (ECA) que han probado ser análogos de los factores de crecimiento de fibroblastos que muestran mejoras histológicas en NASH, sin embargo, aún no hay una terapia eficaz y falta más evidencia (19–21).

Los factores de crecimiento de fibroblastos (FGF) son una familia de 23 proteínas clasificadas en 7 subfamilias, en los adultos tienen funciones metabólicas, de reparación, mantenimiento y regeneración celular (22), se caracterizan por tener efectos pleiotrópicos en el crecimiento celular, organogénesis, desarrollo, supervivencia, diferenciación y metabolismo (22). Los FGF tienen función paracrina o autocrina, se unen y señalan a los receptores tirosina quinasa, y tres de sus miembros son endocrinos (22). La subclase FGF19 incluye a FGF23, FGF21 y FGF19 (23) que tienen función endocrina y carecen del dominio de unión a la hepari-

na extracelular, lo que les permite entrar en la circulación sistémica y cumplir funciones hormonales (23–25). El FGF 19 y el FGF 21 están asociados a la hemostasis metabólica gracias a su capacidad endocrina para la regulación de ácidos biliares por medio de la circulación enterohepática, fosfato, vitamina D3 y del metabolismo de los lípidos y la glucosa, además, también mantienen el peso corporal (23,25). FGF 21 es un factor protector de la desregulación metabólica, la hipertrofia y la activación de la inflamación, aunque también puede tener función autocrina (23).

Se ha observado que FGF19 aumenta su síntesis luego de las comidas ricas en grasas, y tanto el incremento de la expresión como la administración de forma exógena elevan la síntesis de péptidos hepáticos y glucógeno, aumentando la sensibilidad de los tejidos hacia la insulina y la tolerancia a la glucosa, y es parte de la retroalimentación negativa del proceso de síntesis y secreción de los ácidos biliares (23). Por su parte, FGF21 es sintetizado y liberado desde el hígado, sobre todo durante la inanición, y promueve la oxidación de los ácidos grasos a nivel de la mitocondrial, la lipólisis, la conversión de tejido adiposo blanco en pardo y su activación; es por esto que, su administración exógena induce la expresión de genes termogénicos, por lo que serían de gran utilidad para la terapia de la obesidad (23,26).

Debido a que, la modificación del estilo de vida y los métodos quirúrgicos no son factibles o efectivas en la totalidad de los pacientes (27), y que en la actualidad la Administración de Drogas y Alimentos (FDA), por sus siglas en inglés, no ha aprobado ninguna terapia para la NASH ni tampoco existe un consenso que establezca una terapéutica farmacológica efectiva que le haga frente a esta enfermedad (28), es necesario concentrar la atención tanto de políticas de salud como del personal de atención primaria y

especialistas, a la espera de nuevas alternativas terapéuticas (10,29).

En este estudio se realizó una revisión sistemática para identificar la eficacia y seguridad del Pegbelfermin y del Aldafermin, análogos del FGF 21 y 19, en comparación con el placebo como tratamiento de pacientes adultos con NASH, en la que se reconoció el estado inicial de los pacientes, se evaluó los cambios en la fracción de grasa hepática media, la rigidez hepática media y los cambios en los biomarcadores metabólicos (PRO-C3, ALT, AST, C4); y se identificó la seguridad mediante el análisis del nivel de anticuerpos antifármaco, eventos adversos, grado de la densidad mineral ósea y biopsia hepática, según corresponda.

MATERIALES Y MÉTODOS

En este estudio se desarrolló una revisión sistemática de la literatura, en la que a través del modelo PICO se procedió a formular las preguntas de interés, posterior a ello se siguieron las directrices de la metodología para revisiones sistemáticas y metaanálisis PRISMA (30) y se procedió aplicar las estrategias de búsqueda, los criterios de inclusión y exclusión, los procedimientos para la extracción y síntesis de datos, y la evaluación de la calidad de estudio. A continuación, se detalla cada una de las fases que se siguieron:

Protocolo

El protocolo para la revisión sistemática fue registrado en PROSPERO (número CRD42022366988).

Criterios inclusión

- Ensayos clínicos, ensayos controlados, ensayos de campo y ensayos comunitarios de intervención aleatorizados.
- Tipos de publicación, artículos originales, comunicaciones breves.

- Publicaciones en idioma inglés.
- Estudios realizados en adultos de entre 21 y 75 años.
- Investigaciones realizadas en comparación con placebo.
- Estudios realizados en pacientes con diagnóstico de NASH confirmado MRI-PDFF, MRE o biopsia hepática.

Criterios de exclusión

- Investigaciones en pacientes embarazadas.
- Trabajos realizados en comparación con otro tipo de fármaco.
- Estudios en pacientes con patologías mal controladas que contribuyan a la enfermedad hepática crónica distinta a la NASH.
- Investigaciones que incluyan pacientes con consumo de drogas o alcohol.
- Trabajos realizados en modelos animales.

Estrategia de búsqueda

La ecuación de búsqueda se construyó a partir de palabras claves que se seleccionaron en el tesoro Medical Subject Headings (MeSH), conjuntamente con la utilización de operadores booleanos “OR” y “AND”, aplicados según conviniera en las bases de datos preseleccionadas, además, se refinó la búsqueda con la inclusión de sinónimos y otras alternativas terminológicas encontradas en MeSH, para la identificación de artículos potencialmente relevantes.

Bases de datos

Las bases de datos que fueron utilizadas para la búsqueda de información fueron: PubMed, SCOPUS, Taylor and Francis, Web of Science y Scielo, a las que se aplicaron los términos preseleccionados en MeSH en conjunto con operadores booleanos.

Términos de la búsqueda o palabras clave

El resultado fue un total de 14 términos:

- Efficacy
- Effectiveness
- Safety
- “Pegbelfermin”
- “BMS-986036”
- “Aldafermin”
- “NGM282”
- Compared
- Placebo
- Treatment of adult patients
- Non-alcoholic steatohepatitis
- NASH
- Clinical trial
- Randomized.

Selección de Estudios

En primer lugar, se aplicaron los términos preseleccionados en cada uno de los buscadores:

- PubMed: Efficacy OR effectiveness AND safety AND “Pegbelfermin” OR “BMS-986036” AND “Aldafermin” OR “NGM282” AND compared with placebo AND treatment of adult patients AND non-alcoholic steatohepatitis OR NASH AND clinical trial AND randomized.

- SCOPUS, Web of Science y Taylor and Francis: “Pegbelfermin” OR “BMS-986036”, y posteriormente “Aldafermin” OR “NGM282”.

Posterior a ello, se aplicaron filtros para disminuir el número de artículos a revisar, volviendo más preciso el número final de artículos, en el caso de Pubmed se aplicaron los filtros de tiempo (2018-2022) y tipo de publicación (Ensayos clínicos y ensayos aleatorizados), y para SCOPUS, Web of Science

y Taylor and Francis se aplicó (2018-2022) y tipo de publicación (artículo). Debido a que no se logró encontrar ningún artículo relacionado al tema principal del estudio en el motor de búsqueda Scielo se decidió eliminarlo de la revisión sistemática.

Proceso de búsqueda

La primera búsqueda en las bases de datos preseleccionadas (PubMed, SCOPUS, Taylor and Francis, Web of Science y Scielo), fue realizada en 3 noviembre del 2022 con los términos de búsqueda y criterios de elegibilidad, con el objetivo de asegurar la reproducibilidad del estudio, además de comparar los hallazgos y refinar los resultados.

Como resultado de esto se obtuvo el siguiente proceso:

En primera instancia se aplicaron los términos de búsqueda en PubMed: Efficacy OR effectiveness AND safety AND “Pegbelfermin” OR “BMS-986036” AND “Aldafermin” OR “NGM282” AND compared with placebo AND treatment of adult patients AND non-alcoholic steatohepatitis OR NASH AND clinical trial AND randomized, encontrándose 1642 artículos para posteriormente proceder a aplicar los filtros de tiempo (2018-2022) y tipo de publicación (Ensayos clínicos y ensayos aleatorizados), dando como resultado un total de 549 estudios de los cuales se procedió a revisar mediante los títulos y palabras clave: “Pegbelfermin”, “BMS-986036”, “FGF21”, “Aldafermin”, “NGM282”, “FGF19”, recopilando un total de 8 artículos.

En el caso de SCOPUS, Web of Science y Taylor and Francis, se aplicaron términos de búsqueda por separado para cada uno de los fármacos: “Pegbelfermin” OR “BMS-986036”, y posteriormente “Aldafermin” OR “NGM282”, con el objetivo de obtener resultados más precisos. Aplicando esta sentencia de términos se obtuvo en SCOPUS un total de 93 artículos en la primera búsqueda y 122 en la segunda, reduciéndose a 17 y

23 tras aplicar los filtros de tiempo (2018-2022) y tipo de publicación (artículo), seleccionándose un total de 15 estudios tras la lectura de títulos y palabras clave, mientras que en Web of Science se encontró para la primera y segunda búsqueda un total de 35 y 79 artículos respectivamente, y tras aplicar los mismos filtros el número se redujo a 10 y 13, de los cuales se eligieron 13.

En Taylor and Francis la sentencia de búsqueda y la aplicación de filtros fue la misma, recuperando un total de 7 artículos de los cuales se seleccionó 1 estudio. No se logró encontrar ningún artículo relacionado con el tema principal del estudio en el motor de búsqueda Scielo, motivo por el cual se decidió eliminarlo de la revisión sistemática.

Dos revisores realizaron un proceso de selección de artículos al examinar los títulos de forma independiente para asegurar la reproducibilidad del estudio y posteriormente compararon los resultados resolviendo cualquier desacuerdo mediante discusión. Tras seleccionar la lista de estudios se examinaron los resúmenes y mediante una base de datos en Excel se eliminaron los artículos duplicados y se eligieron aquellos artículos de texto completo que cumplían con los criterios de inclusión y de exclusión, para el proceso de inclusión un tercer investigador intervino para validar los artículos que formarían parte de los resultados de la revisión sistemática.

Síntesis y presentación de los resultados y cuadro de síntesis

En el proceso de recopilación de datos se utilizaron tablas comparativas en las que se fueron registrando los hallazgos de cada estudio seleccionado, de acuerdo a las variables planteadas en los objetivos del artículo, que evalúan tanto el estado inicial del paciente como la eficacia y seguridad del Pegbelfermin y Aldafermin, además al momento de agrupar los datos en las tablas se verificó que en cada estudio se utilizaran métodos

estadísticos similares para evitar errores de interpretación.

Análisis de Sesgo

Cada estudio seleccionado en la investigación se evaluó mediante la herramienta Cochrane de riesgo de sesgo para ensayos aleatorizados (RoB2), mismo que está estructurado mediante un conjunto de 6 dominios (dominio 1: proceso de aleatorización, dominio 2: sesgo de periodo y arrastre, dominio 3: desviaciones de las intervenciones previstas, dominio 4: sesgo de falta de datos de resultados, dominio 5: medición del resultado, dominio 6: selección del resultado informado), mismos que se centran en distintos aspectos acerca de la realización, diseño e informe del ensayo, mediante una serie de preguntas de señalización y algoritmos que generan juicios expresados como riesgo de sesgo “alto” o “bajo”, y “algunas preocupaciones”.

RESULTADOS

El total de artículos recopilados fue de 37, de los cuales se eliminaron 19 duplicados, para posteriormente revisar los resúmenes y metodologías de los 18 restantes con el objetivo de verificar los criterios de inclusión y exclusión, dando como resultado un total de 6 artículos para la elaboración de la revisión sistemática. Además, uno de estos fue un protocolo de dos estudios diferentes, que cumplió con los criterios de elegibilidad, pero cuyos artículos con los resultados aún no habían sido publicados, razón por la cual se extrajeron los informes publicados en ClinicalTrials.gov con los códigos NCT03486899 y NCT03486912, para el proceso de extracción de datos.

Características del estudio

Todos los estudios incluidos en esta revisión sistemática fueron estudios controlados aleatorizados (ECA), cuatro estudios analizaron eficacia y seguridad del pegbe-

fermin (PGBF), también denominado con el código BMS-986036, administrado por vía subcutánea, y tres del Aldafermin o NGM282 también administrado por vía subcutánea; sus características específicas se detallan en las Tablas I y II. Todos los estudios utilizaron controles con placebo, mientras que, para la administración de los fármacos, tanto las dosis como los intervalos de tiempo y la duración de cada estudio, tuvieron amplias variaciones.

De los siete artículos seleccionados, de acuerdo a las directrices de Journal Citation Reports (JRC) se encontraron 5 artículos pertenecientes al cuartil 1 y 2 de cuartil 2, todos publicados entre los años 2018 y 2022, pertenecientes a revistas estadounidenses o inglesas, como se puede analizar en la Tabla III.

Evaluación de la calidad

El riesgo de sesgo de los estudios se realizó mediante la herramienta Cochrane de riesgo de sesgo (A test version for crossover trials 8 December 2020, revised 18 March 2021) y que califica cada dominio como riesgo “alto”, “bajo” o con “algunas preocupaciones”. El primer dominio (Proceso de aleatorización) 5 estudios tuvieron un algoritmo de bajo riesgo y 2 dieron un algoritmo que mostraba algunas preocupaciones debido a que las pérdidas de la muestra posterior a la aleatorización superaban el 5%; el dominio S (Sesgo derivado de los efectos de período y arrastre) todos tuvieron un algoritmo bajo, 6 artículos tuvieron una proporción de asignación (1:1), y solo 1 estudio tuvo una secuencia de asignación (2:1), sin embargo, si se tomaron en cuenta los efectos del periodo de análisis.

El segundo dominio (Desviaciones de las intervenciones previstas) dio un algoritmo de riesgo bajo debido a que todos los estudios eran cegados (doble, triple y cuádruple). En el tercer dominio (Falta de datos de resultados) se obtuvo un algoritmo de

alto riesgo dado que en 5 ECAs la muestra no completaba el ensayo y hubo una pérdida que superara el 5%.

El cuarto dominio (Medición del resultado) tuvo un algoritmo bajo esto debido a que el método de análisis era ideal (análisis por intención a tratar “ITT”). Finalmente, para el quinto dominio se obtuvo un algoritmo de bajo riesgo para 4 ensayos cuyos resultados se forjaron de acuerdo a un plan de análisis (protocolo) y se accedieron a estos, mientras que en 3 ensayos no hubo acceso (no identificado) al protocolo y plan de análisis lo que dio un algoritmo incierto, como se puede analizar en las Figs. 1 y 2. El total de ensayos elegibles para los resultados fue menor a 10, por lo que no se utilizó el gráfico en embudo (funnel plot) que evalúa el sesgo de publicación.

RESULTADOS

En los estudios acerca del PGBF se incluyeron pacientes con DM2 e IMC ≥ 25 Kg/m², quienes en primer lugar, fueron sometidos a biopsia hepática para confirmar el diagnóstico y evaluar su estado inicial utilizando escalas como la escala Nonalcoholic Steatohepatitis Clinical Research Network (NASH CRN) empleada en el estudio Sanyal y cols. (32), en donde se obtuvo puntuaciones que iban entre 4,0 y 4,4 para NAS, además, se registró un 30% de pacientes con fibrosis etapa 1, un 26% en etapa 2 y un 20% en etapa 3; también, se determinó la fracción grasa hepática media mediante la fracción de grasa de densidad de protones estimada por imágenes de resonancia magnética (MRI-PDFF) en cada grupo de estudio, obteniéndose un 18% en el grupo a ser tratado con 10 mg, un 20% con 20 mg y un 21% con placebo (32). Por su parte, en el estudio Charles y cols. (33) se utilizó la Nonalcoholic Fatty Liver Disease Fibrosis Score (NFS) con la que se registró un 21% de pacientes con puntuaciones para fibrosis NA-

Tabla I
Características de los estudios incluidos para el Pegbelfermin.

Estudio	Clinical Trials	Diseño del estudio y brazo de control	Muestra	Fármaco	Dosis	Control	Tiempo de tratamiento
Abdelmalek y cols. (2021) FALCON 1 (31)	NCT03486899	Multicéntrico, ECA, doble ciego, controlado con placebo.	197 (49 con dosis de 10 mg QW, 50 con dosis de 20 mg QW, 49 con dosis de 40 mg QW, 49 controles con placebo).	PGBF	10, 20 ó 40 mg QW, VS.	Placebo	24 semanas
Abdelmalek y cols. (2021) FALCON 2 (31)	NCT03486912	Multicéntrico, ECA, doble ciego, controlado con placebo.	155 (39 con dosis de 10 mg QW, 38 con dosis de 20 mg QW, 39 con dosis de 40 mg QW, 39 controles con placebo).	PGBF	10, 20 ó 40 mg QW, VS.	Placebo	48 semanas
Sanyal y cols. (2018) (32)	NCT02413372	Multicéntrico, ECA, doble ciego, controlado con placebo.	75 (25 con dosis de 10 mg QD, 24 con dosis de 20 mg QW, 26 con placebo).	PGBF	10 mg QD, 20 mg QW, VS.	Placebo	16 semanas
Charles y cols. (2019) (33)	NCT02097277	ECA, doble ciego, controlado con placebo.	120 (24 con dosis de 1 mg QD, 24 con dosis de 5 mg QD, 24 con dosis de 20 mg QD, 24 con dosis de 20 mg QW, 24 con placebo).	PGBF	1 mg QD, 5 mg QD, 20 mg QD, 20 mg QW, VS.	Placebo	12 semanas

ECA, ensayo controlado aleatorizado; QW, cada semana; QD, cada día; VS, Vía subcutánea; PGBF, Pegbelfermin.

Tabla II
Características de los estudios incluidos para el Aldafermin.

Estudio	Clinical Trials	Diseño del estudio y brazo de control	Muestra	Fármaco	Dosis	Control	Tiempo de tratamiento
Harrison y cols. (2018) (34)	NCT02443116	Multicéntrico, ECA, doble ciego, controlado con placebo.-	82 (27 con dosis de 3 mg QD, 28 con dosis de 6 mg QD y 27 controles con placebo).	NGM282	3 mg, 6 mg QD, VS.	Placebo	12 semanas
Harrison y cols. (2021) (35)	-	Multicéntrico, ECA, doble ciego, controlado con placebo.	78 (53 con dosis de 1 mg QD y 25 controles con placebo).	NGM282	1 mg QD, VS.	Placebo	24 semanas
Harrison y cols. (2022) (36)	NCT03912532	ECA, doble ciego, controlado con placebo	171 (43 con dosis de 0,3 mg QD, 42 con dosis de 1 mg QD, 43 con dosis de 3 QD mg y 43 controles con placebo).	NGM282	0,3 mg, 1 mg, 3,0 mg QD, VS.	Placebo	24 semanas

ECA, ensayo controlado aleatorizado; QW, cada semana; QD, cada día; VS, Vía subcutánea; NGM282, Aldafermin.

Tabla III
Índices de impacto JCR de los artículos incluidos en la revisión.

Estudio	Año	Revista	País	Cuartil
Abdelmalek y cols. (FALCON 1) (31)	2021	Contemporary Clinical Trials	EEUU	Q2
Abdelmalek y cols. (FALCON 2) (31)	2021	Contemporary Clinical Trials	EEUU	Q2
Sanyal y cols. (32)	2018	Lancet	Reino Unido	Q1
Charles y cols. (33)	2019	Obesity	EEUU	Q1
Harrison y cols. (34)	2018	Lancet	Reino Unido	Q1
Harrison y cols. (35)	2021	Gastroenterology	Reino Unido	Q1
Harrison y cols. (36)	2022	Lancet Gastroenterology and Hepatology	Reino Unido	Q1

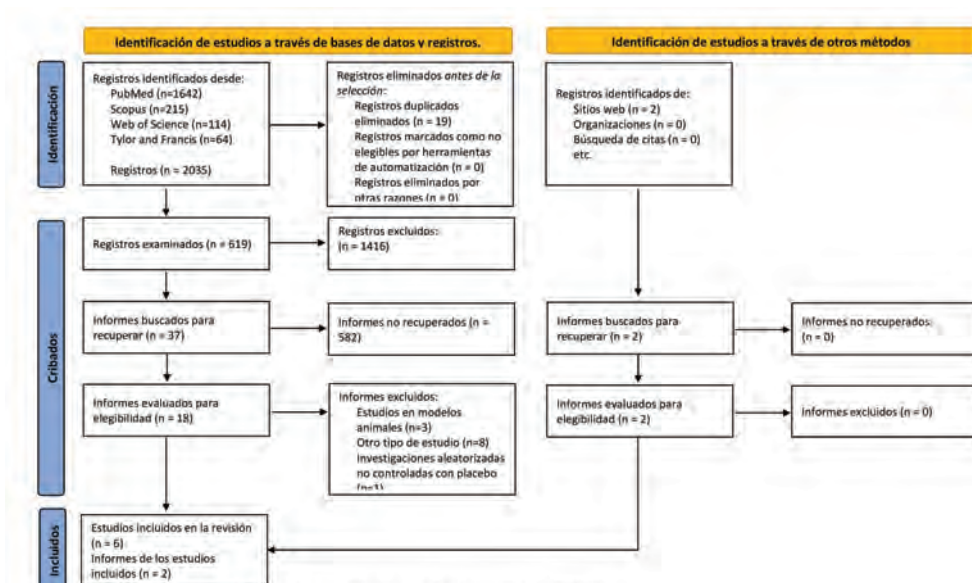


Fig. 1. Flujo del proceso de búsqueda sistemática de acuerdo a la metodología PRISMA.

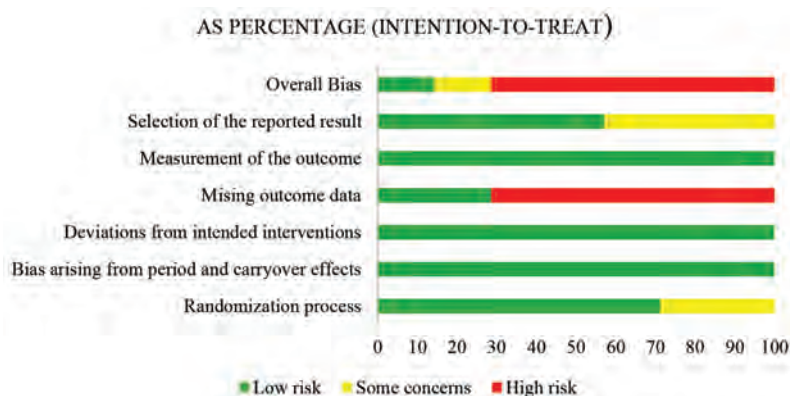


Fig. 2. Resumen del riesgo de sesgo: juicio de autores para cada estudio.

FLD $>0,68$ [valor predictivo positivo para fibrosis avanzada (37)] y un 4% con fibrosis - 4 $> 2,67$ (33).

Las concentraciones iniciales de ALT y AST fueron mayores a los límites superiores normales (LSN) en un 48% de los pacientes en Charles y cols. (33), mientras que, en Sanyal y cols. (32) se determinaron niveles medios para ALT de 66 U/L, 70 U/L y 80 U/L, y niveles para AST de 48 U/L, 52 U/L y 58 U/L en los grupos de 10 mg, 20 mg y placebo, respectivamente (32).

Tras culminar las 16 semanas de tratamiento en Sanyal y cols. (32) hubo una reducción de la fracción de grasa hepática media por MRI-PDFF significativamente mayor con dosis de 10 mg y 20 mg en comparación con el placebo ($p=0,0004$; $p=0,008$, respectivamente) (32), además se observó una reducción del 15% en la rigidez hepática media con dosis de 10 mg y 20 mg, aunque los resultados fueron significativamente mayores con placebo en comparación con el fármaco.

En Charles y cols. (33) las concentraciones de ALT y AST postratamiento tuvieron elevaciones basales en un 20% y un 8% de los pacientes, respectivamente (33), por otro lado, en Sanyal y cols. (32) hubo una reducción de las concentraciones de ALT y AST significativamente mayor con 10 mg y 20 mg, mientras que con el placebo no hubo un cambio sustancial (32). Además, se evidenció una reducción significativa en la concentración de propéptido de colágeno tipo III N-terminal (Pro-C3) en comparación con el placebo en ambos estudios (32,33).

La seguridad en Sanyal y cols. (32) fue evaluada mediante el conteo de pacientes con anticuerpos anti-pegbelfermin y anti-FGF21 positivos con valores de 92% y 63% en dosis de 10 mg y 20 mg, respectivamente, registrándose menos de 64 títulos al final del tratamiento y menos de 50 seis meses después (32). Además, se registraron eventos adversos en ambos estudios, entre los que se destacaron los gastrointestinales,

principalmente diarrea y náuseas (32,33). También se evaluó el cambio en la densidad mineral ósea por DXA en Sanyal y cols. (32), sin embargo, no hubo resultados clínicamente significativos en ningún grupo (32), como se puede observar en la Tabla IV.

Los estudios Abdelmalek y cols. (31) (FALCON 1 y 2) cuyos informes fueron publicados en ClinicalTrials.gov con los códigos: NCT03486899 y NCT03486899, respectivamente, no tuvieron resultados estadísticamente significativos (31), como se evidencia en la Tabla V.

En los estudios acerca del BMS-986036 se incluyeron pacientes con puntuaciones NASH CRN de NAS ≥ 4 (≥ 1 punto en cada componente de esteatosis, inflamación lobulillar y balonización hepatocelular), fibrosis en etapa 1, 2 ó 3, contenido de grasa hepática por MRI-PDFF $\geq 8\%$ y concentraciones de ALT ≥ 19 UI/L en mujeres y ≥ 30 UI/L en hombres (34–36).

Mediante MRI-PDFF se observó en todos los estudios una reducción clínicamente significativa ($\geq 30\%$) en el contenido absoluto de grasa hepática en todos los grupos con BMS-986036 en comparación con el placebo, destacando que a mayor dosis mayor porcentaje de pacientes con mejoría (34–36). También se observó una reducción estadísticamente significativa de los niveles de biomarcadores ALT, AST, Pro-C3 y C4 en todos los estudios en comparación con los grupos de placebo, como se puede analizar en la Tabla VI.

La seguridad fue evaluada en Harrison y cols. (34) mediante el porcentaje de paciente con anticuerpos antidroga positivos al término del estudio con porcentajes del 22% y 25% para dosis de 3 mg y 6 mg, respectivamente (34). Además, también se registraron eventos adversos en valores superiores al 80% de los pacientes en todos los estudios, entre los que se destacaron principalmente los gastrointestinales con diarrea y náuseas como los más prevalentes (Tabla 6) (34–36).

Tabla IV
Resultados obtenidos del Pegbelfermin.

	Variable	Charles y cols. (2019) (33)	Sanyal y cols. (2018) (32)
Estado Inicial	Grado de esteatohepatitis y fibrosis por biopsia hepática.	-	Puntuación NASH CRN: NAS: 4,0-4,4. Fibrosis 1: 30%. Fibrosis 2: 26%. Fibrosis 3: 20%.
Estado Inicial	Grado de fibrosis por variables clínicas y de laboratorio.	Puntuación NFS: Fibrosis NAFLD > 0,68: 21% Fibrosis 4 > 2,67: 4%	-
Estado Inicial	IHG \geq 60 (compatible con NAFLD), determinado por: IMC, PC, triglicéridos y GGT.	97% de los pacientes.	-
Estado Inicial	Fracción de grasa hepática media por MRI-PDFF	-	10mg: 18% 20 mg: 20% placebo: 21%
Estado Inicial	IMC medio	35 Kg/m ²	\geq 25 Kg/m ²
Estado Inicial	DM2	100% de los pacientes.	37% de los pacientes.
Estado Inicial	Concentraciones de ALT	48% > (LSN).	10 mg: 66 U/L. 20 mg: 70 U/L. placebo: 80 U/L.
Estado Inicial	Concentraciones de AST	48% > (LSN).	10 mg: 48 U/L. 20 mg: 52 U/L. placebo: 58 U/L.
Estado Inicial	Concentraciones de Pro-C3	-	10 mg: 419 ng/mL. 20 mg: 23 ng/mL. placebo: 19 ng/mL.
Estado Inicial	Rigidez hepática media por MRE (FibroScam).	-	3.1-3.5 kPa
Eficacia	Reducción de la fracción de grasa hepática media por MRI-PDFF	-	Significativamente mayor con 10 mg (p=0,0004) o 20 mg (p=0,008) comparado con el placebo.
Eficacia	Reducción relativa de la fracción de grasa hepática por MRI-PDFF	-	56% con 10 mg (p=0,0318) y 54% con 20 mg (p=0,0219), se redujo el 30% comparado con el 24% del grupo con placebo.
Eficacia	Reducción de la rigidez hepática media por MRI-PDFF	-	Significativamente mayor con placebo comparado con 10 mg (aunque disminuyó un 15% con 10 mg y 20 mg).

Tabla IV. CONTINUACIÓN

	Variable	Charles y cols. (2019) (33)	Sanyal y cols. (2018) (32)
Eficacia	Reducción de las concentraciones de ALT	20% presentaron elevaciones basales (Hombres: >44 U/L, Mujeres: >32 U/L). No hubo diferencia entre PGBF y placebo.	Significativamente mayor con 10 mg y 20 mg, con el placebo no cambió sustancialmente el valor.
Eficacia	Reducción de las concentraciones de AST	8% presentaron con elevaciones basales (> 40 U/L) No hubo diferencia entre PGBF y placebo.	Significativamente mayor con 10 mg y 20 mg, con el placebo no cambió sustancialmente el valor.
Eficacia	Reducción de la concentración Pro-C3	Significativamente mayor con 20 mg.	Significativamente mayor con 10 mg (p<0,0001) y 20 mg (p=0,0093), comparado con placebo.
Seguridad	Títulos de anticuerpos anti-pegbelfermin	-	<64 en la mayoría de los pacientes.
Seguridad	Pacientes con anticuerpos anti-pegbelfermin positivos.	-	10 mg: 92%. 20 mg: 63%.
Seguridad	Títulos de anticuerpos anti-pegbelfermin 6 meses postratamiento.	-	<50% tenía anticuerpos positivos
Seguridad	Títulos de anticuerpos anti-FGF21	-	<64 en la mayoría de pacientes.
Seguridad	Pacientes con anticuerpos anti-FGF21 positivos	-	10 mg: 92%. 20 mg: 63%.
Seguridad	Títulos de anticuerpos anti-FGF21 6 meses postratamiento	-	<50% tenía anticuerpos positivos
Seguridad	Reacciones en el lugar de la inyección	4%	8% con 10 mg y 20 mg. 0% con placebo.
Seguridad	Tipos más frecuentes de eventos adversos	Diarrea: 14%. Náuseas: 6%. Dispepsia: 5%. Nasofaringitis: 7%.	Diarrea: 16% con 10 mg y 20 mg, 8% con placebo. Náuseas 14% con 10 mg y 20 mg, 8% con placebo. Movimientos intestinales frecuentes: 10% con 10 mg y 20 mg, 0% con placebo.
Seguridad	Cambio en la densidad mineral ósea por DXA	-	Clínicamente no significativo.

NFS, Nonalcoholic Fatty Liver Disease Fibrosis Score; NASH CRN, Nonalcoholic Steatohepatitis Clinical Research Network; IHG, Índice de hígado graso; IMC, índice de masa corporal; PC, perímetro de cintura; NAFLD, Nonalcoholic Fatty Liver Disease; GGT, Gamma-glutamyl transferasa; ULN, upper limit of normal; Pro-C3, propéptido de colágeno tipo III N-terminal; DM2, diabetes mellitus 2; MRI-PDFF, fracción de grasa de densidad de protones estimada por imágenes de resonancia magnética; ALT, alanina aminotransferasa; AST, aspartato aminotransferasa; MRE, Magnetic Resonance Elastography; PGBF, pegbelfermin; anti-FGF21, antibody fibroblast growth factor 21; DXA, dual X-ray absorptiometry.

Tabla V
Resultados obtenidos del Pegbelfermin, estudios Falcon.

	Variable	Abdelmalek y cols. (2021) FALCON 1 (31)	Abdelmalek y cols. (2021) FALCON 2 (31)
Estado Inicial	Puntuación NASH CRN:	Fibrosis etapa 3: 100%	Fibrosis etapa 4: 100%
Estado Inicial	Esofagogastro-duodenoscopia	Pacientes sin antecedentes de vórices gástroesofágicas	Pacientes con o sin varices gástroesofágicas (Grado 1)
Estado Inicial	Rigidez hepática media por MRE (FibroScan)	-	≥25 kPa
Eficacia	Mejoría en la fibrosis por biopsia. (NASH CRN: disminución de ≥2 etapas en la actividad de la enfermedad) sin empeoramiento (aumento de la de actividad ≥1 punto).	30,6% con 10 mg (p=0,05). 24% con 20 mg (p=0,245). 26,5% con 40 mg (p=0,129). 14,3% con placebo.	28,2% con 10 mg (p=0,773). 24,3% con 20 mg (p=0,544). 28,2% con 40 mg (p=0,811). 30,8% con placebo.
Eficacia	Mejoría en la fibrosis (disminución de ≥ 1 etapa de fibrosis NASH CRN en la biopsia).	16,3% con 10 mg (p=0,214). 14% con 20 mg (p=0,381). 20,4% con 40 mg (p=0,079). 8,2% con placebo.	35,9% con 10 mg (p=0,864). 29,7% con 20 mg (p=0,743). 28,2% con 40 mg (p=0,630). 33,3% con placebo.
Eficacia	Mejoría de ≥ 1 etapa de fibrosis de Ishak.	22,4% con 10 mg (p=0,180). 16% con 20 mg (p=0,612). 26,5% con 40 mg (p=0,079). 12,2% con placebo.	38,5% con 10 mg (p=0,836). 32,4% con 20 mg (p=0,763). 33,3% con 40 mg (p=0,821). 35,9% con placebo.
Eficacia	Mejoría en el área proporcional de colágeno (CPA).	42,9% con 10 mg (p=0,038). 53,5% con 20 mg (p=0,256). 55,8% con 40 mg (p=0,0296). 65,9% con placebo.	61,8% con 10 mg (p=0,477). 54,2% con 20 mg (p=0,814). 41,9% con 40 mg (p=0,367). 53,1% con placebo.
Eficacia	Resolución de la esteatohepatitis no alcohólica (NAS: balonización = 0 e inflamación = 0 -1 en la semana final).	8,3% con 10 mg (p=0,718). 4% con 20 mg (p=0,632). 2,0% con 40 mg (p=0,293). 6,1% con placebo.	2,6% con 10 mg (p=0,309). 5,4% con 20 mg (p=0,146). 2,6% con 40 mg (p=0,317). 0% con placebo.
Eficacia	Progresión a Fibrosis etapa 4	30,6% 10 mg (p=0,242). 22% con 20 mg (p=0,803). 28,6% con 40 mg (p=0,350). 20,4% con placebo.	
Seguridad	Anticuerpos anti-pegbelfermin	No especificado	No especificado
Seguridad	Anticuerpos anti-FGF21	No especificado	No especificado
Seguridad	Reacciones en el lugar de la inyección	Prurito: 0% con 10 mg y placebo, 4% con 20 mg, 8% con 40 mg. Eritema: 4% con 10 mg, 6% con 20 mg, 14% con 40 mg, y 0% con placebo.	Eritema: 2,56% con 10 mg, 2% con 20 mg, 12% con 40 mg, y 5% con placebo.

Tabla V. CONTINUACIÓN

Variable		Abdelmalek y cols. (2021) FALCON 1 (31)	Abdelmalek y cols. (2021) FALCON 2 (31)
Seguridad	Eventos adversos	Diarrea: 22% con 10 mg, 20% con 20 mg, 22% con 40 mg y 12% con placebo. Nauseas: 26% con 10 mg, 22% con 20 mg, 14% con 40 mg, y 16% con placebo. Nasofaringitis: 4% con 10 mg, 8% con 20 mg, 6% con 40 mg, y 4% con placebo. Prurito: 6% con 10 mg, 8% con 20 mg, 6% con 40 mg y 4% con placebo. Erupección: 2% con 10 mg, 4% con 20 mg, 12% con 40 mg 2% con placebo,	Diarrea: 5% con 10 mg, 43% con 20 mg, 28% con 40 mg y 15% con placebo. Nauseas: 2% con 10 mg, 29% con 20 mg 17% con 40 mg, y 12% con placebo. Nasofaringitis: 5% con 10 mg, 10% con 20 mg, 12% con 40 mg, y 5% con placebo.
Seguridad	Cambio en la densidad mineral ósea por DXA	No especificado	

NFS, Nonalcoholic Fatty Liver Disease Fibrosis Score; NASH CRN, Nonalcoholic Steatohepatitis Clinical Research Network; IHG, Índice de hígado graso; IMC, índice de masa corporal; PC, perímetro de cintura; NAFLD, Nonalcoholic Fatty Liver Disease; GGT, Gamma-glutamyl transferasa; ULN, upper limit of normal; DM2, diabetes mellitus 2; MRI-PDF, fracción de grasa de densidad de protones estimada por imágenes de resonancia magnética; ALT, alanina aminotransferasa; AST, aspartato aminotransferasa; MRE, Magnetic Resonance Elastography; PGBF, pegbelfermin; anti-FGF21, antibody fibroblast growth factor 21; DXA, dual X-ray absorptiometry.

DISCUSIÓN

En este estudio se ha realizado una revisión sistemática al identificar en varios ECA la eficacia y seguridad del Pegbelfermin y del Aldafermin comparado con placebo en pacientes con NASH. El PGBF es un análogo FGF21 por pegilación, con una vida media y tiempo de acción prologados por el aumento del tamaño y la solubilidad, y por la reducción de su proteólisis (27). Los resultados mostraron que, comparado con placebo, el PGBF a dosis de 10 mg y 20 mg, redujo significativamente la fracción de grasa hepática en más de 50% de los pacientes, independientemente de la dosis, además es importante mencionar que, aunque la rigidez hepática media inicial de 3,1-3,5 kPa se haya reducido en un 15% con dosis de 10 y 20 mg, hubo mayor significancia con el placebo (32).

Los niveles de ALT y AST son marcadores de daño hepático y Pro-C3 es un marcador para fibrosis (27), a pesar de esto las concentraciones de ALT y AST al final de los estudios fueron variables, yendo desde concentraciones disminuidas, elevadas o sin diferencia clara entre el PGBF y el placebo (32,33), mientras que, las concentraciones de Pro-C3 se redujeron significativamente tanto en dosis de 10 mg como en dosis de 20 mg (32,33).

Dado que, la PGBF es un mimético del FGF21 humano pegilado, es posible que se desarrollen respuestas inmunogénicas en algunos pacientes (32). El nivel de anticuerpos anti-pegbelfermin y anti-FGF21 fue positivo en un 92% de los pacientes con dosis de 10 mg y un 63% con 20 mg, con <64 títulos en la mayoría de los pacientes, reduciéndose a menos del 50% de los pacientes

Tabla VI
Resultados obtenidos del Aldafermin.

	Variable	Harrison y cols. (2018) (34)	Harrison y cols. (2021) (35)	Harrison y cols. (2022) (36)
Estado Inicial	Puntuación NASH CRN por Biopsia hepática	NAS: ≥ 4 (≥ 1 punto en cada componente) Fibrosis en etapa 1, 2 ó 3.	NAS: ≥ 4 (≥ 1 punto en cada componente). Fibrosis etapa 2 ó 3.	NAS: ≥ 4 (≥ 1 punto en cada componente). Fibrosis en etapa 1, 2 ó 3.
Estado Inicial	Contenido de grasa hepática por MRI-PDFF	$\geq 8\%$	$\geq 8\%$	$\geq 8\%$
Estado Inicial	Concentraciones de ALT	Mujeres: ≥ 19 UI/L Hombres: ≥ 30 UI/L	Mujeres: ≥ 19 UI/L Hombres: ≥ 30 UI/L	Mujeres: ≥ 19 UI/L Hombres: ≥ 30 UI/L
Eficacia	Reducción del $\geq 5\%$ en el contenido absoluto de grasa hepática por MRI-PDFF	74% con 3 mg ($p < 0,0001$). 79% con 6 mg ($p < 0,0001$). 7% con placebo.	68% con 1 mg ($p < 0,001$). 24% con placebo ($P < 0,001$).	57% con 0,3 mg ($p = 0,0034$). 64% con 1 mg ($p = 0,0012$). 81% con 3 mg ($p < 0,0001$). 27% con placebo.
Eficacia	Reducción del contenido absoluto de grasa hepática por MRI-PDFF	Significativamente mayor con 3 mg ($p < 0,0001$) y 6 mg ($p < 0,0001$) en comparación con el placebo.	Significativamente mayor con 1 mg ($p < 0,002$) en comparación con el placebo.	Significativamente mayor con 1 mg ($p = 0,0031$) y 3 mg ($p < 0,0001$) en comparación con el placebo. No es significativo con 0,3 mg ($p = 0,42$).
Eficacia	Reducción relativa del contenido de grasa hepática por MRI-PDFF	Significativamente mayor con 3 mg ($p < 0,0001$) o 6 mg ($p < 0,0001$) en comparación con el placebo.	Significativamente mayor con 1 mg ($p < 0,008$) en comparación con el placebo.	Significativamente mayor con 1 mg ($p = 0,0010$) y 3 mg ($p < 0,0001$) en comparación con el placebo. No es significativo con 0,3 mg ($p = 0,072$),
Eficacia	Cambio relativo clínicamente significativo en el contenido de grasa hepática (reducción $\geq 30\%$) por MRI-PDFF	85% con 3 mg ($p < 0,0001$). 86% con 6 mg ($p < 0,0001$).	66% con 1 mg ($p = 0,004$). 29% con placebo ($p = 0,004$).	49% con 0,3 mg ($p = 0,046$). 61% con 1 mg ($p = 0,0057$). 86% con 3 mg ($p < 0,0001$).
Eficacia	Normalización del contenido de grasa hepática (disminución a $< 5\%$) por MRI-PDFF	26% con 3 mg. 39% con 6 mg. 0% con placebo.	22% con 1 mg. 5% con placebo.	-

Tabla VI. CONTINUACIÓN

	Variable	Harrison y cols. (2018) (34)	Harrison y cols. (2021) (35)	Harrison y cols. (2022) (36)
Eficacia	Reducción de las concentraciones de ALT	Significativamente mayor con 3 mg ($p < 0,0001$) y 6 mg ($p < 0,0001$) en comparación con el placebo.	Significativamente mayor con 1 mg ($p = < 0,001$) en comparación con el placebo.	Significativamente mayor con 1 mg ($p = 0,0004$) y 3 mg ($p < 0,000$) en comparación con el placebo. <i>No es significativo con 0,3 mg ($p = 0,17$).</i>
Eficacia	Reducción de las concentraciones de AST	Significativamente mayor con 3 mg ($p < 0,0001$) y 6 mg ($p < 0,0001$) en comparación con el placebo.	Significativamente mayor con 1 mg ($p = 0,018$) en comparación con el placebo.	Significativamente mayor con 1 mg ($p = 0,0018$) y 3 mg ($p = 0,0001$) en comparación con el placebo. <i>No es significativo con 0,3 mg ($p = 0,20$).</i>
Eficacia	Reducción de la concentración Pro-C3	Significativamente mayor con 6 mg ($p < 0,03$) en comparación con el placebo.	Significativamente mayor con 1 mg ($p = 0,001$) en comparación con el placebo.	Significativamente mayor con 1 mg ($p = 0,020$) y 3 mg ($p = 0,0001$) en comparación con el placebo. <i>No es significativo con 0,3 mg ($p = 0,34$).</i>
Eficacia	Reducción de la concentración de C4	Significativamente mayor con 3 mg ($p < 0,0001$) y 6 mg ($p < 0,0001$) en comparación con el placebo.	Significativamente mayor en el 65% con 1 mg ($p < 0,001$) en comparación con el placebo en el que hubo un aumento del 1%.	Significativamente mayor con 1 mg ($p = 0,0057$) y 3 mg ($p < 0,0001$) en comparación con el placebo. <i>No es significativo con 0,3 mg ($p < 0,056$),</i>
Seguridad	Positividad para anticuerpos antidrogas	22% de los pacientes con 3 mg. 25% de los pacientes con 6 mg.	-	-
Seguridad	Eventos adversos	93% informaron al menos un evento adverso.	87% con 1 mg. 88% con placebo.	70% con 0,3 mg. 83% con 1 mg. 88% con 3 mg. 84% con placebo.
Seguridad	Reacciones en el lugar de la inyección	34%	4%	0% con 0,3 mg y placebo. 10% con 1 mg. 14% con 3 mg.

Tabla VI. CONTINUACIÓN

Variable	Harrison y cols. (2018) (34)	Harrison y cols. (2021) (35)	Harrison y cols. (2022) (36)
Seguridad Tipos más frecuentes de eventos adversos.	Diarrea: 33%. Dolor abdominal: 18%. Náuseas: 17%.	Diarrea: 28%. Náuseas: 9%. Vómitos: 6%.	Diarrea: 14% con placebo, 7% con 0,3 mg, 12% con 1 mg y 23% con 3 mg. Náuseas: 19% con placebo, 12% con 0,3 mg, 20% con 1 mg y 16% con 3 mg.

NASH CRN, Nonalcoholic Steatohepatitis Clinical Research Network; MRI-PDFF, fracción de grasa de densidad de protones estimada por imágenes de resonancia magnética; ALT, alanina aminotransferasa; AST, aspartato aminotransferasa; Pro-C3, propéptido de colágeno tipo III N-terminal; C4, 7 α -hidroxi-4-colesten-3-ona.

6 meses después (32). Los efectos adversos más frecuentes fueron molestias gastrointestinales leves a moderadas con diarrea y náuseas, entre otros (32,33).

En Luo Y y cols. (38), otro estudio en el que se amplió la investigación del nivel de ácidos biliares en respuesta al PGBF a partir de dos ECAs en pacientes con NAFLD (NCT02413372) y pacientes con sobrepeso/obesidad (NCT03198182), se demostró que este fármaco está asociado a reducciones secundarias del nivel de ácidos biliares al disminuir la expresión del gen encargado de codificar la hidrolasa de coloilglicina, en ambos tipos de pacientes, en comparación con los grupos de control con placebo. También se observó una disminución significativa de las concentraciones séricas de conjugados y ácido desoxicólico (DCA). Estas observaciones vinculan al fármaco con el nivel de ácidos biliares y el microbioma intestinal, sin embargo, se necesitan más investigaciones para evaluar la importancia clínica de estos resultados (38).

El FGF21 es un bioactivo regulador del metabolismo recientemente descubierto y analizado en modelos animales con efectos beneficiosos, razón por la cual se ha desarrollado otra molécula análoga, la LY2405319 (LY). En un ECA controlado

con placebo, Gaich y cols. (39), se sugirió que el bioactivo FGF21 puede ser efectivo para el tratamiento de trastornos del metabolismo energético y lipídico, al analizar la variante LY en distintas dosis por 28 días con mejorías significativas en los indicadores de dislipidemia, reducciones del nivel de triglicéridos y LDL, aumento de HDL, y modificaciones potencialmente menos aterogénicas en las concentraciones de apolipoproteínas (39).

El NGM282 es un análogo FGF 19, un tipo de hormona endócrina gastrointestinal, encargada de la regulación y la homeostasis de los ácidos biliares, carbohidratos y metabolismo energético (40). Esta hormona se encuentra reducida en pacientes con esteatohepatitis no alcohólica (41). En los resultados de este estudio se observó que este fármaco redujo significativamente el contenido de grasa hepática medido por MRI-PDFF, mostrando una relación dosis dependiente en comparación con el placebo; por otro lado, se observó que las concentraciones de ALT, AST, Pro-C3 y C4 mejoraron significativamente; los efectos adversos se reportaron en los grupos de intervención y control, en su mayoría fueron de tipo gastrointestinal y no hubo una diferencia significativa para ambos grupos (34–36).

En otro ECA, en el que se estudió la eficacia del NGM282 en la fibrosis hepática en 12 semanas, sin grupos de control, se observó que hubo una mejora en las puntuaciones NASH CRN, disminuyendo de 5,4 a 3,5 en el 75% de los pacientes con dosis de 1 mg y de 5,7 a 3,5 en el 84% de los pacientes con 3 mg, las puntuaciones de fibrosis, también disminuyeron en un 25% de los pacientes con 1 mg de 2,3 a 2,2 y en el 42% de los pacientes con 3 mg pasando de un 2,5 a una puntuación de 2. También se vio que en un 12% y 10% de pacientes con dosis de 1 mg y 3 mg, respectivamente, hubo una resolución de NASH sin empeoramiento de la fibrosis en la semana 12 (puntuación de 0 a 1 para inflamación, 0 para distensión abdominal y cualquier valor para esteatosis) (42).

Asimismo, el nivel de grasa hepática se redujo de forma clínicamente significativa en un 92% y 100% de los pacientes con 1 mg y 3 mg, respectivamente, mientras que el nivel de biomarcadores ALT, AST, Pro-C3 y C4 también disminuyó. Los efectos adversos que se registraron fueron, al igual que los artículos de este estudio, principalmente gastrointestinales, presentando diarrea, náuseas y dolor abdominal (42).

El FGF 19 es un potencial modulador del metabolismo hepático (19), de acuerdo a esto en Sanyal A, y cols. (43) ampliaron dos investigaciones (NCT03912532) y (NCT02704364) para evaluar la fibrogénesis mediante biomarcadores, hallándose reducciones significativas de ácidos biliares séricos dosis dependiente, principalmente los de hidrofobicidad alto como: ácido litocólico, ácido desoxicólico, ácido glucoqueno-desoxicólico, ácido glucodesoxicólico y ácido glucocólico, y los conjugados con glicina, a su vez estos cambios se correlacionaron a los de Pro-C3 (43).

La microbiota intestinal puede perturbarse por enfermedades como la esteatohepatitis no alcohólica (NASH) (44). *Veillonella* es una bacteria que puede ser sensible a

los cambios de los ácidos biliares; se realizó un subestudio de un ECA (NCT02443116) que evaluó la interacción que existe entre el microbioma – huésped, y la administración de aldafermin; la composición del microbioma intestinal se determinó mediante secuencia y amplificación de genes (16 rRNA) de las heces, de manera sorprendente el género *Veillonella* fue el único fenotipo alterado significativamente dependiente de la dosis con el aldafermin enriqueciendo la microbiota (45). Este género bacteriano degrada el lactato (46). El microbioma enriquecido parece favorecer la fermentación del lactato produciendo energía adicional y beneficiando al huésped con el efecto de eliminar el lactato tóxico, cuya acumulación se asocia con la mortalidad en pacientes con cirrosis (47).

Esta investigación tiene algunas limitaciones que deben de reconocerse. La primera y más importante es el limitado número de estudios elegibles y el tamaño pequeño de la muestra de cada estudio individual, la segunda limitante es la integración de diferentes ensayos clínicos aleatorizados (ECAs) con amplia heterogeneidad clínica en cuanto a la duración, dosis del fármaco, concomitantes y comorbilidades asociadas a la esteatohepatitis y coadyuvancia con otro tipo de fármacos (asociación de rosuvastatina y aldafermin y antidiabéticos orales). El tercer punto es la limitación de los estudios para valorar la eficacia de los fármacos mediante biopsia hepática (método gold estándar), ya que solo se basó en resonancia magnética (MRI-PDF y MRE) y biomarcadores de fibrosis y daño hepático.

Los futuros estudios que evalúen el Pegbelfermin deben valorar los cambios en la densidad mineral ósea, ya que se ha demostrado que el FGF 21 tiene un importante papel en la regulación del homeostasis esquelética ocasionando cambios en la densidad mineral ósea (DMO) (48). Sin embargo, un estudio realizado en monos con esqueleto

maduro, el análogo FGF 21 (Pegbelfermin) no se relacionó con efectos en los biomarcadores óseos, densitometría, radiografía o fuerza después de 1 año de exposición continúa farmacológicamente activa clínicamente relevante (49). De igual forma, debido a que Pegbelfermin es un mimético del FGF 21 humano pegilado, es posible que provoque una respuesta inmunogénica en algunos pacientes, por lo tanto, debe evaluarse (3 de los 4 estudios no lo considera en sus análisis) (32).

CONCLUSIONES

El tratamiento con Pegbelfermin (análogo del FGF 21) es eficaz y se observan cambios favorecedores en las evaluaciones realizadas con imágenes y biomarcadores de fibrosis, sin embargo, los estudios FALCON 1 y 2 que evaluaron mediante biopsia hepática, los cambios fueron no significativos estadísticamente por lo tanto “pegbelfermin” no es eficaz en el tratamiento de la esteatohepatitis no alcohólica, en cuanto a la seguridad el fármaco es bien tolerado, no obstante, se debe valorar las posibles afectaciones óseas y de inmunogenicidad en un lapso de tiempo mayor.

Por otra parte, Aldafermin (análogo del FGF 19) es eficaz en los estudios no invasivos realizados con imagen, y se observó cambios en los biomarcadores de fibrosis, sin embargo, se debe medir mediante biopsia para obtener un resultado más específico; en cuanto a la seguridad, aldafermin demostró ser bien tolerado; además, se debe considerar que el fármaco está asociado a la elevación de LDL colesterol, motivo por el cual se asoció al Aldafermin con rosuvastatina.

REFERENCIAS

1. **Jennings J, Faselis C, Yao MD.** NAFLD-NASH: An Under-Recognized Epidemic. *Curr Vasc Pharmacol.* 2018;16(3):209-213. <http://dx.doi.org/10.2174/1570161115666170622074007>.
2. **Watt MJ, Miotto PM, De Nardo W, Montgomery MK.** The Liver as an Endocrine Organ-Linking NAFLD and Insulin Resistance. *Endocr Rev.* 2019;40(5):1367-1393. <http://dx.doi.org/10.1210/er.2019-00034>.
3. **Tilg H, Adolph TE, Dudek M, Knolle P.** Non-alcoholic fatty liver disease: the interplay between metabolism, microbes and immunity. *Nat Metab.* 2021;3(12):1596-1607. <http://dx.doi.org/10.1038/s42255-021-00501-9>.
4. **Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, Fazel Y, Henry L, Wymer M.** Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology.* 2016;64(1):73-84. <http://dx.doi.org/10.1002/hep.28431>.
5. **Araújo AR, Rosso N, Bedogni G, Tiribelli C, Bellentani S.** Global epidemiology of non-alcoholic fatty liver disease/non-alcoholic steatohepatitis: What we need in the future. *Liver Int.* 2018;38 (Suppl 1):47-51. <http://dx.doi.org/10.1111/liv.13643>.
6. **Roeb E, Geier A.** Nonalcoholic steatohepatitis (NASH) - current treatment recommendations and future developments. *Z Gastroenterol.* 2019;57(4):508-517. English. <http://dx.doi.org/10.1055/a-0784-8827>.
7. **Powell EE, Wong VW, Rinella M.** Non-alcoholic fatty liver disease. *Lancet.* 2021;397(10290):2212-2224. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32511-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32511-3).
8. **Kleiner DE.** Histopathology, grading and staging of nonalcoholic fatty liver disease. *Minerva Gastroenterol Dietol.* 2018;64(1):28-38. <http://dx.doi.org/10.23736/S1121-421X.17.02445-X>.
9. **Schuster S, Cabrera D, Arrese M, Feldstein AE.** Triggering and resolution of inflammation in NASH. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2018;15(6):349-364. <http://dx.doi.org/10.1038/s41575-018-0009-6>.
10. **Younossi Z, Anstee QM, Marietti M, Hardy T, Henry L, Eslam M, George J, Bugianesi E.** Global burden of NAFLD and NASH: trends, predictions, risk factors and prevention. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2018;15(1):11-20. <http://dx.doi.org/10.1038/nrgastro.2017.109>.
11. **Rojas YAO, Cuellar CLV, Barrón KMA, Arab JP, Miranda AL.** Non-alcoholic fatty

- liver disease prevalence in Latin America: A systematic review and meta-analysis. *Ann Hepatol.* 2022;27(6):100706. <http://dx.doi.org/10.1016/j.aohp.2022.100706>.
12. Mendez-Sanchez N, Arrese M, Gadano A, Oliveira CP, Fassio E, Arab JP, Chávez-Tapia NC, Dirchwolf M, Torre A, Ridruejo E, Pinchemel-Cotrim H, Castellanos Fernández MI, Uribe M, Giralda M, Diaz-Ferrer J, Restrepo JC, Padilla-Machaca M, Dağher L, Gatica M, Olaechea B, Pessôa MG, Silva M. The Latin American Association for the Study of the Liver (ALEH) position statement on the redefinition of fatty liver disease. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2021;6(1):65-72. [http://dx.doi.org/10.1016/S2468-1253\(20\)30340-X](http://dx.doi.org/10.1016/S2468-1253(20)30340-X).
 13. Povsic M, Wong OY, Perry R, Bottomley J. A Structured Literature Review of the Epidemiology and Disease Burden of Non-Alcoholic Steatohepatitis (NASH). *Adv Ther.* 2019;36(7):1574-1594. <http://dx.doi.org/10.1007/s12325-019-00960-3>.
 14. Sadler EM, Mehta N, Bhat M, Ghanekar A, Greig PD, Grant DR, Yao F, Sapisochin G. Liver Transplantation for NASH-Related Hepatocellular Carcinoma Versus Non-NASH Etiologies of Hepatocellular Carcinoma. *Transplantation.* 2018;102(4):640-647. <http://dx.doi.org/10.1097/TP.0000000000002043>.
 15. Cusi K, Isaacs S, Barb D, Basu R, Caprio S, Garvey WT, Kashyap S, Mechanick JI, Mouzaki M, Nadolsky K, Rinella ME, Vos MB, Younossi Z. American Association of Clinical Endocrinology Clinical Practice Guideline for the Diagnosis and Management of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Primary Care and Endocrinology Clinical Settings: Co-Sponsored by the American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD). *Endocr Pract.* 2022;28(5):528-562. <http://dx.doi.org/10.1016/j.eprac.2022.03.010>.
 16. Kumarendran B, O'Reilly MW, Manolopoulos KN, Toulis KA, Gokhale KM, Sitch AJ, Wijeyaratne CN, Coomarasamy A, Arlt W, Nirantharakumar K. Polycystic ovary syndrome, androgen excess, and the risk of nonalcoholic fatty liver disease in women: A longitudinal study based on a United Kingdom primary care database. *PLoS Med.* 2018;15(3):e1002542 <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pmed.1002542>.
 17. Sakurai Y, Kubota N, Yamauchi T, Kadowaki T. Role of Insulin Resistance in MAFLD. *Int J Mol Sci.* 2021;22(8):4156. <http://dx.doi.org/10.3390/ijms22084156>.
 18. Raza S, Rajak S, Upadhyay A, Tewari A, Anthony Sinha R. Current treatment paradigms and emerging therapies for NAFLD/NASH. *Front Biosci (Landmark Ed).* 2021;26(2):206-237. <http://dx.doi.org/10.2741/4892>.
 19. Sciarrillo CM, Keirns BH, Koemel NA, Anderson KL, Emerson SR. Fibroblast Growth Factor 19: Potential modulation of hepatic metabolism for the treatment of non-alcoholic fatty liver disease. *Liver Int.* 2021;41(5):894-904. <http://dx.doi.org/10.1111/liv.14802>.
 20. 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;3(3):100255. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhepr.2021.100255>.
 21. Roberts SK, Majeed A. A short report on NGM282/aldafermin for the treatment of nonalcoholic steatohepatitis (NASH). *Expert Opin Ther Targets.* 2021;25(10):889-895. <http://dx.doi.org/10.1080/14728222.2021.1999416>.
 22. Ornitz DM, Itoh N. The Fibroblast Growth Factor signaling pathway. *Wiley Interdiscip Rev Dev Biol.* 2015;4(3):215-66. <http://dx.doi.org/10.1002/wdev.176>.
 23. Dolegowska K, Marchelek-Mysliwiec M, Nowosiad-Magda M, Slawinski M, Dolegowska B. FGF19 subfamily members: FGF19 and FGF21. *J Physiol Biochem.* 2019;75(2):229-240. <http://dx.doi.org/10.1007/s13105-019-00675-7>.
 24. Luo Y, Ye S, Li X, Lu W. Emerging Structure-Function Paradigm of Endocrine FGFs in Metabolic Diseases. *Trends Pharmacol Sci.* 2019;40(2):142-153. <http://dx.doi.org/10.1016/j.tips.2018.12.002>.
 25. Goetz R, Beenken A, Ibrahim OA, Kalinina J, Olsen SK, Eliseenkova AV, Xu C, Neubert TA, Zhang F, Linhardt RJ, Yu X, White KE, Inagaki T, Kliewer SA, Yamamoto M, Kurosu H, Ogawa Y, Kuro-o M, Lanske B, Razzaque MS, Mohammadi M. Molecular insights into the klotho-dependen-

- dent, endocrine mode of action of fibroblast growth factor 19 subfamily members. *Mol Cell Biol.* 2007;27(9):3417-28. <http://dx.doi.org/10.1128/MCB.02249-06>.
26. Alonge KM, Meares GP, Hillgartner FB. Glucagon and Insulin Cooperatively Stimulate Fibroblast Growth Factor 21 Gene Transcription by Increasing the Expression of Activating Transcription Factor 4. *J Biol Chem.* 2017;292(13):5239-5252. <http://dx.doi.org/10.1074/jbc.M116.762922>.
 27. Verzijl CRC, Van De Peppel IP, Struik D, Jonker JW. Pegbelfermin (BMS-986036): an investigational PEGylated fibroblast growth factor 21 analogue for the treatment of nonalcoholic steatohepatitis. *Expert Opin Investig Drugs.* 2020;29(2):125-133. <http://dx.doi.org/10.1080/13543784.2020.1708898>.
 28. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Charlton M, Cusi K, Rinella M, Harrison SA, Brunt EM, Sanyal AJ. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology.* 2018;67(1):328-357. <http://dx.doi.org/10.1002/hep.29367>.
 29. Sheka AC, Adeyi O, Thompson J, Hameed B, Crawford PA, Ikramuddin S. Nonalcoholic Steatohepatitis: A Review. *JAMA.* 2020;323(12):1175-1183. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2020.2298>.
 30. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, Shamseer L, Tetzlaff JM, Akl EA, Brennan SE, Chou R, Glanville J, Grimshaw JM, Hróbjartsson A, Lalu MM, Li T, Loder EW, Mayo-Wilson E, McDonald S, McGuinness LA, Stewart LA, Thomas J, Tricco AC, Welch VA, Whiting P, Moher D. The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. *J Clin Epidemiol.* 2021; 134:178-189. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jclinepi.2021.03.001>.
 31. Abdelmalek MF, Charles ED, Sanyal AJ, Harrison SA, Neuschwander-Tetri BA, Goodman Z, Ehman RA, Karsdal M, Nakajima A, Du S, Tirucherai GS, Klingler GH, Mora J, Yamaguchi M, Shevell DE, Loomba R. The FALCON program: Two phase 2b randomized, double-blind, placebo-controlled studies to assess the efficacy and safety of pegbelfermin in the treatment of patients with nonalcoholic steatohepatitis and bridging fibrosis or compensated cirrhosis. *Contemp Clin Trials.* 2021; 104:106335. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cct.2021.106335>.
 32. Sanyal A, Charles ED, Neuschwander-Tetri BA, Loomba R, Harrison SA, Abdelmalek MF, Lawitz EJ, Halegoua-DeMarzio D, Kundu S, Noviello S, Luo Y, Christian R. Pegbelfermin (BMS-986036), a PEGylated fibroblast growth factor 21 analogue, in patients with non-alcoholic steatohepatitis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2a trial. *Lancet.* 2019;392(10165):2705-2717. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31785-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31785-9).
 33. Charles ED, Neuschwander-Tetri BA, Pablo Frias J, Kundu S, Luo Y, Tirucherai GS, Christian R. Pegbelfermin (BMS-986036), PEGylated FGF21, in Patients with Obesity and Type 2 Diabetes: Results from a Randomized Phase 2 Study. *Obesity (Silver Spring).* 2019;27(1):41-49. <http://dx.doi.org/10.1002/oby.22344>.
 34. Harrison SA, Rinella ME, Abdelmalek MF, Trotter JF, Paredes AH, Arnold HL, Kugelmas M, Bashir MR, Jaros MJ, Ling L, Rossi SJ, DePaoli AM, Loomba R. NGM282 for treatment of non-alcoholic steatohepatitis: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet.* 2018;391(10126):1174-1185. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)30474-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30474-4).
 35. Harrison SA, Neff G, Guy CD, Bashir MR, Paredes AH, Frias JP. Efficacy and Safety of Aldafermin, an Engineered FGF19 Analog, in a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Patients With Nonalcoholic Steatohepatitis. *Gastroenterology.* 2021; 160(1):219-231.
 36. Harrison SA, Abdelmalek MF, Neff G, Gunn N, Guy CD, Alkhoury N, Bashir MR, Freilich B, Kohli A, Khazanchi A, Sheikh MY, Leibowitz M, Rinella ME, Siddiqui MS, Kipnes M, Moussa SE, Younes ZH, Bansal M, Baum SJ, Borg B, Ruane PJ, Thuluvath PJ, Gottwald M, Khan M, Chen C, Melchor-Khan L, Chang W, DePaoli AM, Ling L, Lieu HD. Aldafermin in patients with non-

- alcoholic steatohepatitis (ALPINE 2/3): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2b trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2022;7(7):603-616. [http://dx.doi.org/10.1016/S2468-1253\(22\)00017-6](http://dx.doi.org/10.1016/S2468-1253(22)00017-6).
37. **Angulo P, Hui JM, Marchesini G, Bugianesi E, George J, Farrell GC, Enders F, Saksena S, Burt AD, Bida JP, Lindor K, Sanderson SO, Lenzi M, Adams LA, Kench J, Therneau TM, Day CP.** The NAFLD fibrosis score: a noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD. *Hepatology.* 2007;45(4):846-54. <http://dx.doi.org/10.1002/hep.21496>.
 38. **Luo Y, Decato BE, Charles ED, Shevell DE, McNaney C, Shipkova P, Apfel A, Tiruchurai GS, Sanyal AJ.** Pegbelfermin selectively reduces secondary bile acid concentrations in patients with non-alcoholic steatohepatitis. *JHEP Rep.* 2021;4(1):100392. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhepr.2021.100392>.
 39. **Gaich G, Chien JY, Fu H, Glass LC, Deeg MA, Holland WL, Kharitonov A, Bumol T, Schilke HK, Moller DE.** The effects of LY2405319, an FGF21 analog, in obese human subjects with type 2 diabetes. *Cell Metab.* 2013;18(3):333-40. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cmet.2013.08.005>.
 40. **Kliwer SA, Mangelsdorf DJ.** Bile Acids as Hormones: The FXR-FGF15/19 Pathway. *Dig Dis.* 2015;33(3):327-31. <http://dx.doi.org/10.1159/000371670>.
 41. **Wojcik M, Janus D, Dolezal-Oltarzewska K, Kalicka-Kasperczyk A, Poplawska K, Drozd D, Sztelfko K, Starzyk JB.** A decrease in fasting FGF19 levels is associated with the development of non-alcoholic fatty liver disease in obese adolescents. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2012;25(11-12):1089-93. <http://dx.doi.org/10.1515/jpem-2012-0253>.
 42. **Harrison SA, Rossi SJ, Paredes AH, Trotter JF, Bashir MR, Guy CD, Banerjee R, Jaros MJ, Owers S, Baxter BA, Ling L, DePaoli AM.** NGM282 Improves Liver Fibrosis and Histology in 12 Weeks in Patients With Nonalcoholic Steatohepatitis. *Hepatology.* 2020;71(4):1198-1212. <http://dx.doi.org/10.1002/hep.30590>.
 43. **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;3(3):100255. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhepr.2021.100255>.
 44. **Sharpton SR, Ajmera V, Loomba R.** Emerging Role of the Gut Microbiome in Nonalcoholic Fatty Liver Disease: From Composition to Function. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2019;17(2):296-306. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cgh.2018.08.065>.
 45. **Loomba R, Ling L, Dinh DM, DePaoli AM, Lieu HD, Harrison SA, Sanyal AJ.** The Commensal Microbe *Veillonella* as a Marker for Response to an FGF19 Analog in NASH. *Hepatology.* 2021;73(1):126-143. <http://dx.doi.org/10.1002/hep.31523>.
 46. **Scheiman J, Luber JM, Chavkin TA, MacDonald T, Tung A, Pham LD, Wibowo MC, Wurth RC, Punthambaker S, Tierney BT, Yang Z, Hattab MW, Avila-Pacheco J, Clish CB, Lessard S, Church GM, Kostic AD.** Meta-omics analysis of elite athletes identifies a performance-enhancing microbe that functions via lactate metabolism. *Nat Med.* 2019;25(7):1104-1109. <http://dx.doi.org/10.1038/s41591-019-0485-4>.
 47. **Schwartz CC, Almond HR, Vlahcevic ZR, Swell L.** Bile acid metabolism in cirrhosis. V. Determination of biliary lipid secretion rates in patients with advanced cirrhosis. *Gastroenterology.* 1979;77(6):1177-82.
 48. **Wei W, Dutchak PA, Wang X, Ding X, Wang X, Bookout AL, Goetz R, Mohammadi M, Gerard RD, Dechow PC, Mangelsdorf DJ, Kliwer SA, Wan Y.** Fibroblast growth factor 21 promotes bone loss by potentiating the effects of peroxisome proliferator-activated receptor γ . *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2012;109(8):3143-3148. <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.1200797109>.
 49. **Thompson KE, Guillot M, Graziano MJ, Mangipudy RS, Chadwick KD.** Pegbelfermin, a PEGylated FGF21 analogue, has pharmacology without bone toxicity after 1-year dosing in skeletally-mature monkeys. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2021; 428:115673. <http://dx.doi.org/10.1016/j.taap.2021.115673>.