

de la hormona tiroidea de los hepatocitos, y ayuda a regular el metabolismo de los lípidos y la glucosa. Los pacientes enrolados en el estudio recibieron resmetirom a las dosis de 80 mg/día (n= 322) o 100 mg/día (n= 323) o un placebo equivalente (n= 321) y fueron sometidos a una biopsia hepática al inicio y otra tras un año de tratamiento.

Los resultados preliminares revelan que hasta un 26-30 % de los pacientes tratados con el fármaco tenían resolución de la actividad de su enfermedad –sin empeoramiento de la fibrosis– frente a un 9,7 % con placebo ($p < 0,001$). Con respecto a la fibrosis, esta se reducía en el 24-26 % de quienes recibieron el fármaco, frente al 14 % en el grupo control ($p < 0,001$). Además, mejoró el perfil lipídico en sangre, con una reducción de los niveles de LDL del 14-16 % tras 6 meses de tratamiento (vs. 0,1 % con el placebo; $p < 0,001$). Todo ello con un perfil de seguridad relativamente benigno: se vio que los efectos adversos relacionados con el fármaco eran mayoritariamente leves-moderados en severidad, siendo los trastornos gastrointestinales (diarrea y náuseas, sobre todo) los más frecuentes, en mayor medida que con placebo. La incidencia de eventos adversos severos fue muy similar en todos los grupos (11-13 % con resmetirom vs. 12 % con placebo).

Conviene subrayar que se trata de resultados intermedios, por lo que debe esperarse hasta el final del periodo de tratamiento (estimado en 4,5 años) para tener resultados definitivos. En cualquier caso, se trata de una positiva incorporación, que puede reducir el riesgo de progresión de la hepatopatía y de complicaciones cardiovasculares asociadas al hígado graso, aunque parece aportar un beneficio clínico moderado. Puede favorecer el desarrollo de mejores tratamientos y optimizar los sistemas de diagnóstico y detección precoz de la enfermedad.

Harrison SA, Bedossa P, Guy CD, Schattenberg JM, Loomba R, Taub R et al. A Phase 3, Randomized, Controlled Trial of Resmetirom in NASH with Liver Fibrosis. *N Engl J Med*. 2024; 390(6): 497-509. DOI: 10.1056/NEJMoa2309000.

¿SE NECESITAN MÁS EVIDENCIAS PARA DEFENDER LA CESACIÓN TABÁQUICA?

El consumo de tabaco es una de las principales causas de muerte y enfermedad a nivel mundial. La Organización Mundial de la Salud estima que cada año mueren 8 millones de personas como consecuencia del consumo de tabaco, de los cuales 1,3 millones son personas no fumadoras expuestas al humo ajeno. Entre los principales efectos perjudiciales para la salud del tabaquismo, ampliamente constatados, podemos mencionar el aumento del riesgo de cáncer –de pulmón, de vejiga, orofaríngeo o de colon y recto, entre muchos otros–, el aumento del riesgo de accidente cardiovascular y cerebrovascular, daño pulmonar que acaba provocando enfermedad pulmonar obstructiva crónica y agrava enfermedades respiratorias como el asma, o el empeoramiento del control de enfermedades crónicas como la diabetes.

A esta larga lista de efectos nocivos podría sumarse una disminución del estado de inmunidad como consecuencia de una alteración persistente sobre el sistema inmunitario adaptativo, esto es, la funcionalidad de linfocitos y anticuerpos. Este es uno de los principales hallazgos de un estudio epidemiológico observacional recientemente publicado, en el que se han estudiado decenas de variables (hasta 136) que afectan al funcionamiento del sistema inmunitario en una cohorte de 1000 individuos, encontrándose que uno de los factores más claramente asociados a esta alteración inmunitaria es el hábito tabáquico –junto con la infección latente por citomegalovirus y el índice de masa corporal–.

Concretamente, el consumo de tabaco afecta en fumadores tanto a la inmunidad innata como a la adaptativa; en cambio, la eficacia de los mecanismos de la inmunidad innata tiende a recuperarse en los exfumadores, asemejándose a la de los no fumadores, pero los

efectos perjudiciales sobre la producción de anticuerpos y de determinadas citocinas, como la IL-2 o la IL-13, se mantuvieron durante entre 10 y 15 años en aquellas personas que habían dejado de fumar. El mecanismo por el que esto se produce parece estar relacionado con cambios epigenéticos inducidos por el humo del tabaco, especialmente con una hipometilación en determinadas secuencias de ADN que modifican la expresión de genes relacionados con la respuesta inmunitaria adaptativa. Dicho efecto nocivo es directamente proporcional al nivel de consumo y al número de años durante los que se ha sido fumador.

Este hallazgo constituye un motivo más para impulsar los esfuerzos para la cesación tabáquica, una tarea para la que actualmente disponemos de un arsenal de herramientas, tanto farmacológicas como no farmacológicas, y que cuenta con la implicación de los farmacéuticos como agentes de promoción de hábitos saludables.

Saint-André V, Charbit B, Biton A, Rouilly V, Possémé C, Bertrand A E et al. Smoking changes adaptive immunity with persistent effects. *Nature*. 2024; 626(8000): 827-35. DOI: 10.1038/s41586-023-06968-8.