




Hacia una nueva era de la esteatohepatitis asociada al metabolismo: Análisis de las implicaciones clínicas de las nuevas terapias para enfermedades específicas


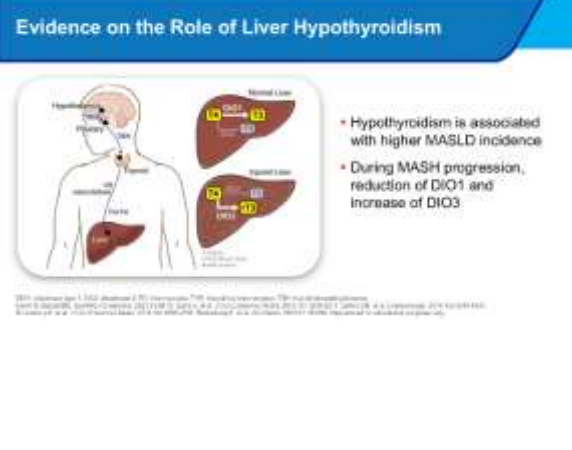

1.		<p>Meena Bansal, MD, FAASLD Es un placer darles la bienvenida en esta mañana tan lluviosa en la que nos adentramos en una nueva era en la esteatohepatitis asociada al metabolismo.</p>
2.		<p>Me llamo Meena Bansal. Soy jefa de la División de Enfermedades Hepáticas del Mount Sinai de Nueva York, y me acompañan mis estimados colegas, el Dr. Quentin Anstee, decano de Investigación e Innovación de Newcastle, y el catedrático Laurent Castera, de la Universidad de París y del Departamento de Hepatología.</p>
3.		<p>Así que me gustaría empezar por rendir un homenaje a nuestro querido amigo. Como muchos de ustedes saben, perdimos al Dr. Harrison a principios de este año. Era un amigo tan generoso con su tiempo, con su apoyo. No estaría bien no incluirlo en esta charla. Muchas de las diapositivas son las clásicas de Stephen Harrison. Creo que lo que la mayoría de la gente sabe de Stephen es que, aunque un competidor feroz, nunca se mostró competitivo, y todos disfrutamos de esa colaboración con él.</p>
4.		<p>Bien, vamos a empezar hablando de la creciente carga de MASLD y MASH, que creo que este público conoce demasiado bien.</p>
5.		<p>Por tanto, la prevalencia mundial de la MASLD no ha dejado de aumentar en los últimos años, en particular en los individuos con diabetes de tipo 2.</p>

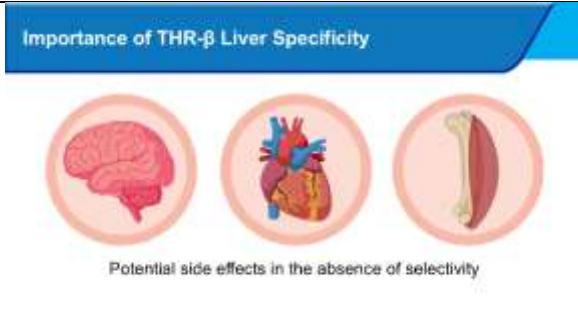

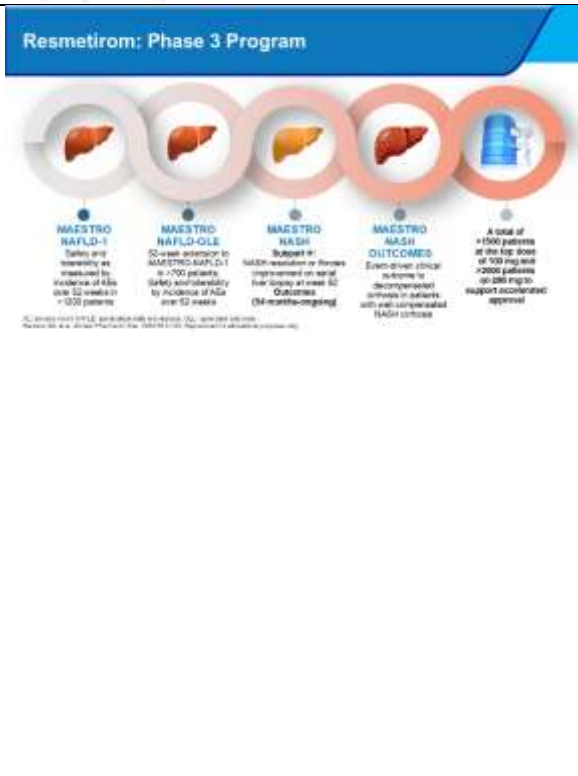
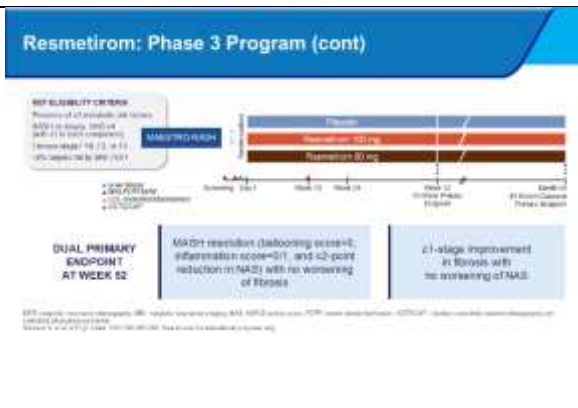
<p>6.</p>	<p>Prospective Prevalence of MASH Among US Middle-Aged Cohorts: Compounding Risks</p> <p>US Middle-Aged Cohort (N=654)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Risk Factor</th> <th>MASH (%)</th> <th>NAFLD (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>All</td> <td>14</td> <td>38</td> </tr> <tr> <td>Female</td> <td>11</td> <td>36</td> </tr> <tr> <td>Male</td> <td>17</td> <td>43</td> </tr> <tr> <td>Latino/Hispanic</td> <td>24</td> <td>58</td> </tr> <tr> <td>BMI ≥30 kg/m²</td> <td>28</td> <td>57</td> </tr> <tr> <td>Diabetes</td> <td>38</td> <td>74</td> </tr> <tr> <td>Arterial Hypertension</td> <td>17</td> <td>47</td> </tr> <tr> <td>Hypercholesterolemia</td> <td>16</td> <td>44</td> </tr> <tr> <td>Diabetes and BMI ≥30 kg/m² and Hypertension</td> <td>46</td> <td>76</td> </tr> </tbody> </table>	Risk Factor	MASH (%)	NAFLD (%)	All	14	38	Female	11	36	Male	17	43	Latino/Hispanic	24	58	BMI ≥30 kg/m²	28	57	Diabetes	38	74	Arterial Hypertension	17	47	Hypercholesterolemia	16	44	Diabetes and BMI ≥30 kg/m² and Hypertension	46	76	<p>Se trata de un estudio de cohortes prospectivo que realizó Stephen Harrison, en el que se analizaron a pacientes remitidos para colonoscopia directa, que presentaban factores de riesgo metabólico y esteatosis en las imágenes. Y les ofrecieron una biopsia de hígado. De esos pacientes, el 14 % tenía MASH. Y si nos fijamos en categorías específicas, se observó una mayor prevalencia entre los latinos o hispanos, los que tenían un IMC superior a 30 kg/m², y los que tenían diabetes. Si la persona era diabética, obesa e hipertensa, y tenía un 46 % de probabilidades de padecer MASH. Y cabe destacar que, de toda esta cohorte, alrededor del 35 % tenía fibrosis F2 o superior. Se puede decir, bueno, eso es lo que le pasó a Stephen, de Texas, pero esto es de Laurent, de Francia.</p>
Risk Factor	MASH (%)	NAFLD (%)																														
All	14	38																														
Female	11	36																														
Male	17	43																														
Latino/Hispanic	24	58																														
BMI ≥30 kg/m²	28	57																														
Diabetes	38	74																														
Arterial Hypertension	17	47																														
Hypercholesterolemia	16	44																														
Diabetes and BMI ≥30 kg/m² and Hypertension	46	76																														
<p>7.</p>	<p>High Prevalence of Advanced Fibrosis in T2D</p> <p>Prospective Prevalence Study of MASH and Advanced Fibrosis in T2D</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Fibrosis Stage</th> <th>Prevalence (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>MASH</td> <td>38%</td> </tr> <tr> <td>F0</td> <td>22%</td> </tr> <tr> <td>F1</td> <td>21%</td> </tr> <tr> <td>F2</td> <td>11%</td> </tr> <tr> <td>F3</td> <td>14%</td> </tr> <tr> <td>F4</td> <td>14%</td> </tr> <tr> <td>Advanced Fibrosis (F2-F4)</td> <td>38%</td> </tr> </tbody> </table> <ul style="list-style-type: none"> 713 patients screened and referred to Hepatology 330 underwent liver biopsy if ALT persistently >30 IU/L in women and >40 IU/L in men 45% eligible for therapy for non-cirrhotic MASH (F2-F3) 	Fibrosis Stage	Prevalence (%)	MASH	38%	F0	22%	F1	21%	F2	11%	F3	14%	F4	14%	Advanced Fibrosis (F2-F4)	38%	<p>Y cuando se asoció con las clínicas de endocrinología, los pacientes eran remitidos a hepatología cuando se sometían a pruebas de endocrinología con enzimas hepáticas elevadas o esteatosis en las imágenes: Se investigó a 713 pacientes y se les remitió a hepatología; 330 se sometieron a biopsia hepática si la ALT era mayor de 20 UI/L de forma persistente en las mujeres y mayor de 30 UI/L en los hombres. Son cifras bastante bajas, ¿verdad? Si viera a sus pacientes con 20 y 30 UI/L, muchos ni siquiera pensarían que eso es anormal. Pero sabemos que cuando se habla de lo que es en realidad normal, estas cifras son mucho, pero que mucho más bajas. De los pacientes que se sometieron a una biopsia de hígado, el 45 % tenía fibrosis F2 o F3, por lo que podrían optar a un tratamiento para el MASH no cirrótico. Es importante destacar que el 38 % tenía fibrosis F3 o F4.</p>														
Fibrosis Stage	Prevalence (%)																															
MASH	38%																															
F0	22%																															
F1	21%																															
F2	11%																															
F3	14%																															
F4	14%																															
Advanced Fibrosis (F2-F4)	38%																															
<p>8.</p>	<p>Leading Causes of Mortality in MASLD</p> <p>PRELIM Study: 619 MASLD Cases (median follow-up 12.6 [0.3-35.1] years)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Cause of Mortality</th> <th>Percentage (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Cardiovascular Disease</td> <td>38%</td> </tr> <tr> <td>Non-Liver Neoplasia</td> <td>19%</td> </tr> <tr> <td>Liver Disease</td> <td>8%</td> </tr> <tr> <td>Hepatocellular Carcinoma</td> <td>7%</td> </tr> <tr> <td>Liver Transplantation</td> <td>7%</td> </tr> <tr> <td>Infections</td> <td>6%</td> </tr> <tr> <td>Other (trauma, fall, road, suicide, etc.)</td> <td>26%</td> </tr> </tbody> </table> <p>Cumulative survival (%) vs Follow-up (years) graph showing survival curves for different groups: Non-MASLD, F0, F1, F2, F3, F4, Cirrhotic, and Control.</p>	Cause of Mortality	Percentage (%)	Cardiovascular Disease	38%	Non-Liver Neoplasia	19%	Liver Disease	8%	Hepatocellular Carcinoma	7%	Liver Transplantation	7%	Infections	6%	Other (trauma, fall, road, suicide, etc.)	26%	<p>Y conviene señalar que la primera causa de muerte en estos pacientes es la ECV, seguida de la neoplasia maligna extrahepática. Por eso, cuando hablamos de cualquier enfoque terapéutico, debemos tener en cuenta que también queremos asegurarnos de que estamos prestando atención a los factores de riesgo cardiovascular.</p>														
Cause of Mortality	Percentage (%)																															
Cardiovascular Disease	38%																															
Non-Liver Neoplasia	19%																															
Liver Disease	8%																															
Hepatocellular Carcinoma	7%																															
Liver Transplantation	7%																															
Infections	6%																															
Other (trauma, fall, road, suicide, etc.)	26%																															

<p>9.</p>	 <p>Lifestyle Recommendations for Treating MASH</p> <p>Treat Each Comorbidity</p> <ul style="list-style-type: none"> • Statins: GLP-1RA or GLP-1RAGP • Diabetes: Prolitazone and/or GLP-1RA • Dyslipidemia: Statin • Hypertension • Sleep apnea <p>Tackle Overweight/Obese Status</p> <ul style="list-style-type: none"> • Weight loss • Exercise • Diet <p>Cofactors: Dietary Modifiers</p> <p>Alcohol, smoking, fructose, coffee, Mediterranean diet</p>	<p>Y esta es una de las imágenes clásicas de Stephen con los pies en movimiento. Tenemos que adoptar un enfoque orientado al paciente y que se centre en abordar el problema del sobrepeso o la obesidad mediante el ejercicio y la pérdida de peso. Es importante destacar que el ejercicio, sea cual sea la pérdida de peso, también es beneficioso: por cada incremento de 1000 pasos en el recuento de pasos, la tasa de mortalidad por todas las causas se reduce en un 15 %. Decimos a nuestros pacientes que no beban ni fumen. Tienen que evitar las bebidas que contengan fructosa. Han de beber de 2 a 3 tazas de café al día y seguir una dieta mediterránea. Y por supuesto, tenemos que tratar con determinación cada comorbilidad, la obesidad con GLP-1s o combinada con diabetes. La dislipidemia es de vital importancia porque a menudo vemos que los pacientes no se les empieza a administrar estatinas, aunque cumplan los criterios de riesgo de ECV, debido a la preocupación de unas enzimas hepáticas anormales de base.</p>
<p>10.</p>	 <p>You Cannot Out-Exercise the Fork!</p>	<p>Pero esta es tal vez otra situación clásica. Se puede hacer mucho ejercicio, pero lo fundamental es que el ejercicio no es suficiente para combatir la enfermedad.</p>
<p>11.</p>	 <p>Need for a Holistic Management Approach for Patients With MASH</p> <p>Insulin Sensitivity, MASH Resolution, Fibrosis Improvement, Lipid Benefits, Holistic Management Approach</p>	<p>Así que necesitamos un enfoque de gestión holístico para los pacientes con MASH. Como hepatólogos, estamos muy preocupados por la resolución del MASH y la mejora de la fibrosis. Pero dado que las ECV son la principal causa de muerte, debemos buscar efectos beneficiosos sobre el perfil lipídico. Y como la resistencia a la insulina es fundamental para la lipotoxicidad en muchos órganos finales, lo ideal es que las terapias también aborden la sensibilidad a la insulina.</p>

Hacia una nueva era de la esteatohepatitis asociada al metabolismo: Análisis de las implicaciones clínicas de las nuevas terapias para enfermedades específicas

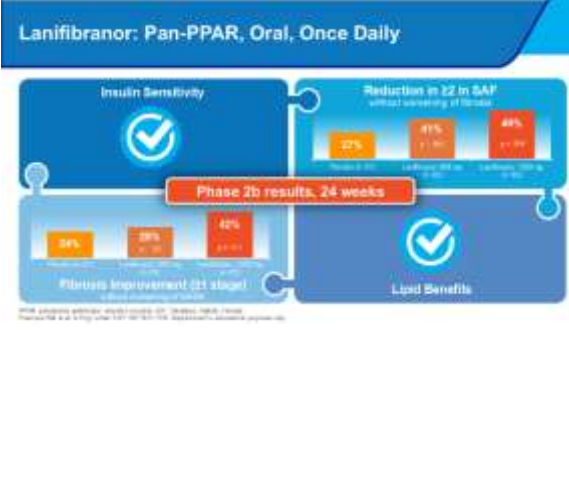
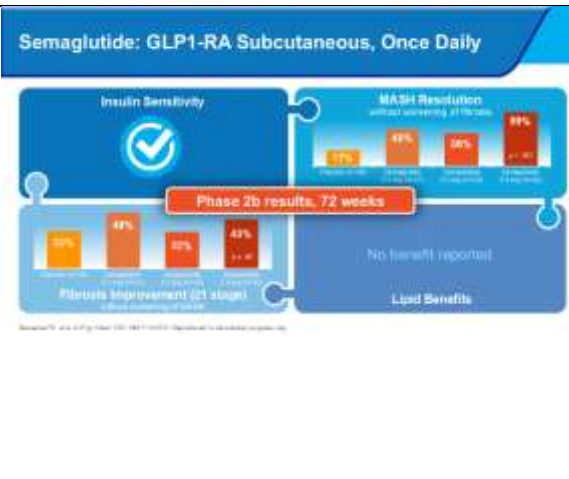
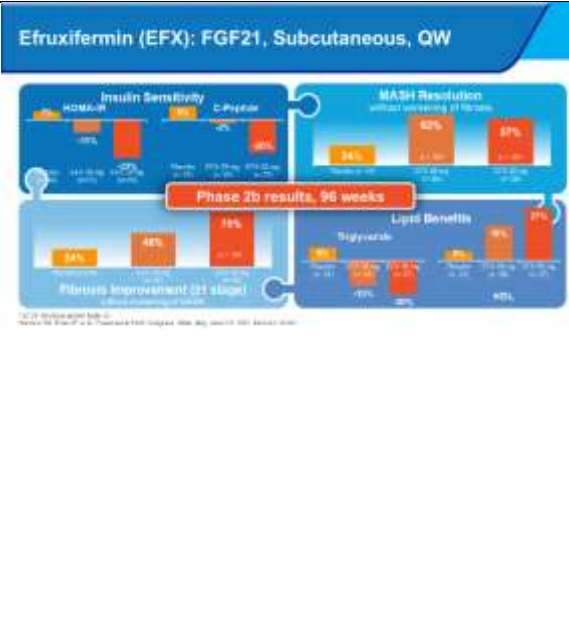
<p>12.</p>	<p>Need for a Holistic Management Approach for Patients With MASH (cont)</p> <p>Liver-targeted therapies allow for a faster and stronger effect on fibrosis</p> 	<p>No obstante, las terapias centradas en el hígado tienen el efecto más rápido y potente sobre la fibrosis.</p>
<p>13.</p>	<p>How to Manage MASLD/MASH</p> 	<p>Por lo tanto, debemos considerarlo como un proceso continuo. Para los que tienen fibrosis mínima F0, F1 la estrategia puede ser más ascendente mediante el uso de agonistas del receptor GLP-1, otras estrategias de pérdida de peso, como la cirugía bariátrica. Sin embargo, a medida que la fibrosis se acumula y se desarrolla una enfermedad más avanzada, F3, F4, es el momento de aplicar una terapia más dirigida al hígado.</p>
<p>14.</p>	<p>THR-β Agonists and Other Disease-Specific Therapies Poised to Change the Paradigm</p> <p>Meena Bansal, MD Professor of Medicine Deputy Chief, Division of Liver Diseases Berman Institute of Biomedical Research Icahn School of Medicine at Mount Sinai</p> 	<p>Hablemos un poco de los agonistas del receptor β de la hormona tiroidea y de otras nuevas terapias en fase de desarrollo.</p>
<p>15.</p>	<p>Regulatory Framework for Drug Approval</p> 	<p>Así que sabemos que para la total aprobación, es necesario disminuir los principales efectos adversos en el hígado. Y estos estudios están en marcha. No obstante, mientras tanto, contamos con la aprobación condicional en base a un criterio de valoración sustitutivo, que podría predecir beneficios clínicos. Y ayer aprendí un nuevo término. RLSE [criterio de valoración sustitutivo de probabilidad razonable]. Así que esa aprobación condicional se basa en marcadores sustitutivos. Y para la FDA se refiere a la resolución del MASH sin que se agrave la fibrosis o al menos a una mejora de un estadio de la fibrosis, sin que empeore el MASH, frente a la EMA, que necesita ambos.</p>

<p>16.</p>		<p>Ha sido un largo recorrido. Muchos de los presentes han participado en un gran número de estos programas. Algunos se han caído, otros se han precipitado por el acantilado. Pero al final del día, nos alegramos de contar con nuestra primera aprobación del resmetirom por parte de la FDA para el 14 de marzo de 2024.</p>
<p>17.</p>		<p>Entonces, ¿qué pruebas hay sobre el papel del hipotiroidismo hepático? Sabemos que el hipotiroidismo general se asocia a una mayor incidencia de MASLD. La T4 es una prohormona. Entra en el hígado y la enzima deiodinasa 1 la convierte en T3 activa. Parte de esa T4 se convierte en T3 inversa, que es inactiva por la deiodinasa 3. Durante la lesión hepática crónica, hay un aumento de la deiodinasa 3, por lo que hay más de esa T4 que se convierte en T3 inversa, que es inerte, y menos T3 que se convierte en la forma activa. Por lo tanto, tiene un hipotiroidismo intrahepático relativo.</p>
<p>18.</p>		<p>Este es un vídeo donde se explica, y podemos hablar más de ello, el mecanismo de acción de los agonistas del receptor-β de la hormona tiroidea.</p> <p>Vídeo</p> <p>Los agonistas del receptor-β de la hormona tiroidea, o agonistas THR-β, son pequeñas moléculas diseñadas para actuar de manera específica en el hígado. Estos agentes entran en el núcleo dentro del hepatocito y se unen a THR-β para activar la expresión de genes diana, que median varias vías metabólicas. En primer lugar, el aumento de la mitofagia elimina las mitocondrias dañadas, mientras que la biogénesis mitocondrial genera nuevos orgánulos. Al mismo tiempo, la reducción de las especies reactivas del oxígeno, o ROS, limita el daño mitocondrial y la acumulación de lípidos tóxicos de cadena larga. Por último, el aumento de la lipofagia genera ácidos grasos libres que se transportan a las mitocondrias para producir ATP mediante β oxidación. En general, el tratamiento con agonistas THR-β es eficaz para reducir el contenido de grasa hepática y la fibrosis.</p>

<p>19.</p>		<p>Meena Bansal, MD, FAASLD Y es importante tener esta selectividad del receptor-β de la hormona tiroidea. El hígado es el órgano en el que los receptores β se expresan mucho más que los receptores α, y los receptores α son en los que se suele pensar, como los efectos secundarios de la tirotoxicosis con taquicardia y pérdida ósea.</p>
<p>20.</p>		<p>Y así, la primera terapia aprobada por la FDA para el MASH, un agonista del receptor-β de la hormona tiroidea, es el resmetirom.</p>
<p>21.</p>		<p>Y hemos visto esta diapositiva, y quiero decir, lo esencial aquí, lo que hay que destacar es que se trata de un programa de fase III muy robusto. En primer lugar, el estudio MAESTRO-NAFLD, que analizó la seguridad y tolerabilidad durante 52 semanas en más de 1200 pacientes. De ese total, 700 pacientes pasaron a un estudio de extensión abierto, en el que también se realizó un seguimiento de la seguridad y la tolerabilidad. El ensayo de registro se emparejó con MAESTRO-NASH, que es el estudio de biopsia hepática, al inicio y a las 52 semanas, que está en marcha, para observar esos resultados relacionados con el hígado. Y, por último, los resultados de MAESTRO-NASH, que son resultados clínicos basados en episodios de pacientes con cirrosis EHNA compensada. Así pues, en total, más de 1500 pacientes han recibido la dosis máxima de 100 mg y más de 2000 han recibido al menos 80 mg, lo que respalda la aprobación acelerada.</p>
<p>22.</p>		<p>Estos son los datos de fase III que respaldaron dicha aprobación. Enriquecieron la población con aquellos que tenían al menos tres factores de riesgo metabólico, al menos un 8 % de grasa hepática por RM-PDF. La aleatorización fue 1:1:1, placebo, 100 u 80 mg, con una biopsia hepática a las 52 semanas en la que se observó la resolución del MASH sin empeoramiento de la fibrosis, o una mejora de al menos un estadio de la fibrosis con NAS.</p>

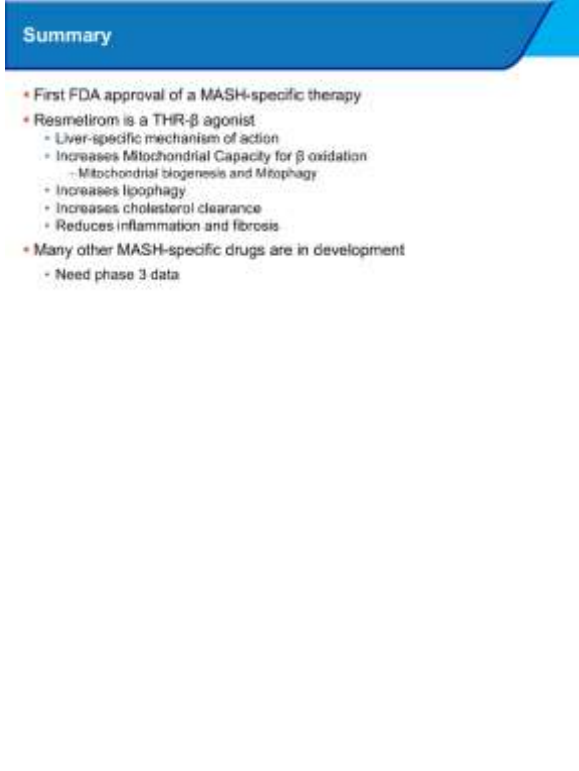

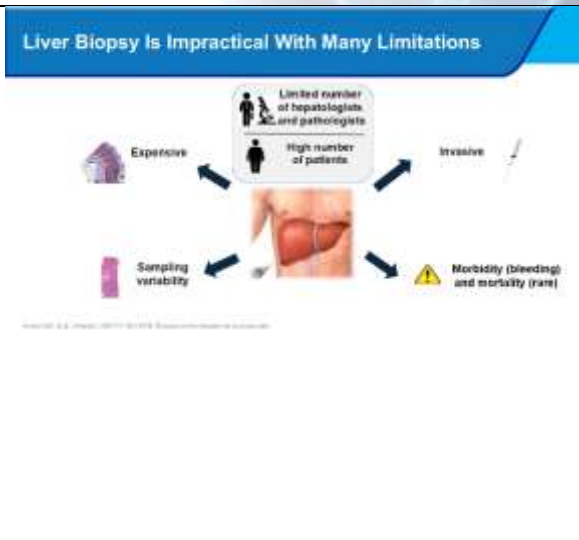
<p>23.</p>	<p>Resmetrom[®]: THR-β, Oral, Once Daily</p> <p>Insulin Sensitivity: No benefit reported</p> <p>MASH Resolution + NAS ≥2 improvement without accounting of fibrosis: 38% (100/265) vs 28% (75/265) vs 33% (87/265)</p> <p>Fibrosis improvement (≥1 stage) without accounting of MASH: 14% (37/265) vs 24% (63/265) vs 26% (68/265)</p> <p>Lipid Benefits: 8% (21/265) vs 14% (37/265) vs 19% (50/265)</p>	<p>Los resultados mostraron que la resolución del MASH sin empeoramiento de la fibrosis se observó en el 30 % de los que recibieron la dosis de 100 mg, en comparación con el placebo. Lo que no se mencionó en el vídeo, pero es de gran importancia, es que el resmetirom también aumenta la expresión de los receptores de LDL en los hepatocitos y, por tanto, reduce las LDL. De nuevo, pensemos en los beneficios lipídicos y los posibles resultados cardiovasculares. Se observó una mejora de la fibrosis de al menos un estadio en el 26 % en comparación con el placebo, y no se informó de ningún beneficio sobre la sensibilidad a la insulina.</p>																																																								
<p>24.</p>	<p>Resmetrom: Phase 3 Safety Results</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Adverse Event</th> <th>Placebo (n=265)</th> <th>Resmetrom 50 mg (n=265)</th> <th>Resmetrom 100 mg (n=265)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>All adverse events</td> <td>265 (100%)</td> <td>265 (100%)</td> <td>265 (100%)</td> </tr> <tr> <td>Diarrhea</td> <td>11 (4.1%)</td> <td>23 (8.7%)</td> <td>48 (18.1%)</td> </tr> <tr> <td>Nausea</td> <td>46 (17.3%)</td> <td>43 (16.2%)</td> <td>47 (17.7%)</td> </tr> <tr> <td>Headache</td> <td>18 (6.8%)</td> <td>20 (7.5%)</td> <td>19 (7.2%)</td> </tr> <tr> <td>Upper respiratory tract infection</td> <td>14 (5.3%)</td> <td>17 (6.4%)</td> <td>20 (7.5%)</td> </tr> <tr> <td>Constipation</td> <td>1 (0.4%)</td> <td>1 (0.4%)</td> <td>1 (0.4%)</td> </tr> <tr> <td>AST/ALT levels 1.5x ULN or higher</td> <td>88 (33.2%)</td> <td>87 (32.8%)</td> <td>88 (33.2%)</td> </tr> <tr> <td>ALT ≥3x ULN</td> <td>46 (17.3%)</td> <td>46 (17.3%)</td> <td>46 (17.3%)</td> </tr> <tr> <td>ALT ≥5x ULN</td> <td>40 (15.1%)</td> <td>40 (15.1%)</td> <td>40 (15.1%)</td> </tr> <tr> <td>AST ≥3x ULN</td> <td>18 (6.8%)</td> <td>18 (6.8%)</td> <td>18 (6.8%)</td> </tr> <tr> <td>AST ≥5x ULN</td> <td>17 (6.4%)</td> <td>17 (6.4%)</td> <td>17 (6.4%)</td> </tr> <tr> <td>ALT/AST ≥2x ULN</td> <td>17 (6.4%)</td> <td>17 (6.4%)</td> <td>17 (6.4%)</td> </tr> <tr> <td>ALT/AST ≥3x ULN</td> <td>17 (6.4%)</td> <td>17 (6.4%)</td> <td>17 (6.4%)</td> </tr> </tbody> </table>	Adverse Event	Placebo (n=265)	Resmetrom 50 mg (n=265)	Resmetrom 100 mg (n=265)	All adverse events	265 (100%)	265 (100%)	265 (100%)	Diarrhea	11 (4.1%)	23 (8.7%)	48 (18.1%)	Nausea	46 (17.3%)	43 (16.2%)	47 (17.7%)	Headache	18 (6.8%)	20 (7.5%)	19 (7.2%)	Upper respiratory tract infection	14 (5.3%)	17 (6.4%)	20 (7.5%)	Constipation	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	AST/ALT levels 1.5x ULN or higher	88 (33.2%)	87 (32.8%)	88 (33.2%)	ALT ≥3x ULN	46 (17.3%)	46 (17.3%)	46 (17.3%)	ALT ≥5x ULN	40 (15.1%)	40 (15.1%)	40 (15.1%)	AST ≥3x ULN	18 (6.8%)	18 (6.8%)	18 (6.8%)	AST ≥5x ULN	17 (6.4%)	17 (6.4%)	17 (6.4%)	ALT/AST ≥2x ULN	17 (6.4%)	17 (6.4%)	17 (6.4%)	ALT/AST ≥3x ULN	17 (6.4%)	17 (6.4%)	17 (6.4%)	<p>Cuando se observan los efectos adversos en el ensayo clínico, se puede ver la fila superior, estaban bastante equilibrados en los tres grupos. Sin embargo, la diarrea y las náuseas fueron más frecuentes en los pacientes tratados con resmetirom. Esto suele ocurrir en las primeras 4 semanas de tratamiento y se resuelve a las 12 semanas.</p>
Adverse Event	Placebo (n=265)	Resmetrom 50 mg (n=265)	Resmetrom 100 mg (n=265)																																																							
All adverse events	265 (100%)	265 (100%)	265 (100%)																																																							
Diarrhea	11 (4.1%)	23 (8.7%)	48 (18.1%)																																																							
Nausea	46 (17.3%)	43 (16.2%)	47 (17.7%)																																																							
Headache	18 (6.8%)	20 (7.5%)	19 (7.2%)																																																							
Upper respiratory tract infection	14 (5.3%)	17 (6.4%)	20 (7.5%)																																																							
Constipation	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)																																																							
AST/ALT levels 1.5x ULN or higher	88 (33.2%)	87 (32.8%)	88 (33.2%)																																																							
ALT ≥3x ULN	46 (17.3%)	46 (17.3%)	46 (17.3%)																																																							
ALT ≥5x ULN	40 (15.1%)	40 (15.1%)	40 (15.1%)																																																							
AST ≥3x ULN	18 (6.8%)	18 (6.8%)	18 (6.8%)																																																							
AST ≥5x ULN	17 (6.4%)	17 (6.4%)	17 (6.4%)																																																							
ALT/AST ≥2x ULN	17 (6.4%)	17 (6.4%)	17 (6.4%)																																																							
ALT/AST ≥3x ULN	17 (6.4%)	17 (6.4%)	17 (6.4%)																																																							
<p>25.</p>	<p>EASL-EASD-EASO Treatment Guidelines</p> <p>MASH/MASH without cirrhosis (F1-F2)</p> <ul style="list-style-type: none"> First-line treatment: Resmetrom (100 mg daily) <p>MASH with compensated cirrhosis (F3)</p> <ul style="list-style-type: none"> Check indicators for liver transplantability in case of decompensation or HCC First-line treatment: Resmetrom (100 mg daily) <p>Preferred pharmacologic options for treating comorbidities:</p> <ul style="list-style-type: none"> T2D: GLP-1RA (e.g., semaglutide, liraglutide, dulaglutide, exenatide), SGLT2 inhibitors (e.g., empagliflozin, canagliflozin, dapagliflozin), Metformin Dyslipidemia: Statins Obesity: GLP-1RA (e.g., semaglutide, liraglutide, dulaglutide, exenatide), SGLT2 inhibitors (e.g., empagliflozin, canagliflozin, dapagliflozin) 	<p>Así que las directrices de tratamiento de la EASL, la EASD y la EASO tienen visión de futuro y, aunque todavía no está aprobado, si se aprueba a nivel local, el resmetirom se considera la terapia dirigida al MASH en la fibrosis F2 y F3, sin olvidar que también queremos centrarnos en las comorbilidades y las opciones farmacológicas, así como en las opciones bariátricas para la obesidad.</p>																																																								
<p>26.</p>	<p>Other THR-β Agonists in Development</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Drug Candidate</th> <th>Study Stage</th> <th>Endpoints</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>VK2809</td> <td>Phase 2 Biopsy-confirmed MASH (N=248)</td> <td>12-week reduction of liver fat content Recruitment completed 52-week biopsy data awaited</td> </tr> <tr> <td>TERN-501</td> <td>Phase 2 Presumed MASH (N=162)</td> <td>12-week reduction of liver fat content Results available</td> </tr> <tr> <td>ALQ-055009</td> <td>Phase 2 Presumed MASH (N=100)</td> <td>12-week reduction of liver fat content Recruitment ongoing</td> </tr> </tbody> </table>	Drug Candidate	Study Stage	Endpoints	VK2809	Phase 2 Biopsy-confirmed MASH (N=248)	12-week reduction of liver fat content Recruitment completed 52-week biopsy data awaited	TERN-501	Phase 2 Presumed MASH (N=162)	12-week reduction of liver fat content Results available	ALQ-055009	Phase 2 Presumed MASH (N=100)	12-week reduction of liver fat content Recruitment ongoing	<p>Hay otros agonistas del receptor-β de la hormona tiroidea en fase de desarrollo. El más avanzado es el fármaco Viking, que mostró una reducción del contenido de grasa hepática durante 12 semanas. Y ahora esperamos los datos de la biopsia de 52 semanas.</p>																																												
Drug Candidate	Study Stage	Endpoints																																																								
VK2809	Phase 2 Biopsy-confirmed MASH (N=248)	12-week reduction of liver fat content Recruitment completed 52-week biopsy data awaited																																																								
TERN-501	Phase 2 Presumed MASH (N=162)	12-week reduction of liver fat content Results available																																																								
ALQ-055009	Phase 2 Presumed MASH (N=100)	12-week reduction of liver fat content Recruitment ongoing																																																								
<p>27.</p>	<p>Drug Candidates in Phase 3</p> <ul style="list-style-type: none"> ORAL AGENTS: Lanifibranor INJECTABLE/INFUSION: Semaglutide, Efruxifermin, Pegzofermin 	<p>Ahora bien, ¿qué ocurre con otros fármacos candidatos en fase III? Disponemos de agentes orales e inyectables.</p>																																																								

Hacia una nueva era de la esteatohepatitis asociada al metabolismo: Análisis de las implicaciones clínicas de las nuevas terapias para enfermedades específicas


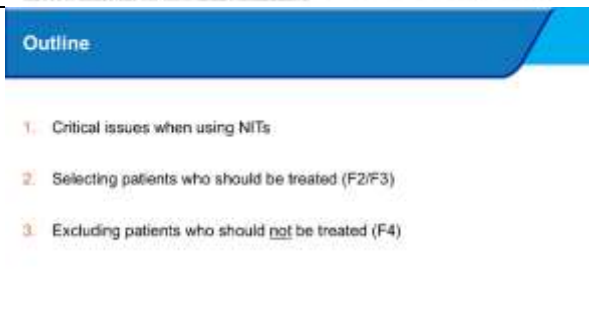
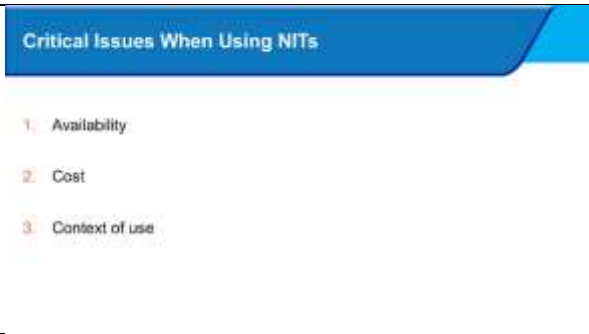

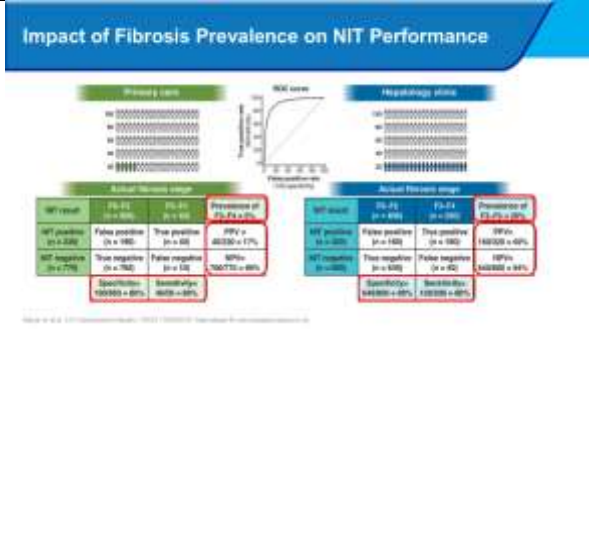
<p>28.</p>		<p>Y repasaremos por encima algunas de ellas. Así que lanifibranor es un pan-PPAR. El α afecta al hepatocito esteatósico. La δ influye en los macrófagos infiltrantes, lo que disminuye la señalización proinflamatoria. Y luego la γ es la célula estrellada directa o efecto antifibrótico. Observaron una reducción de la puntuación SAF sin empeorar la fibrosis con la dosis de 1200 mg, un 49 % frente a un 27 % con placebo. Hay algunas posibles ventajas para los lípidos, mejora de la fibrosis de nuevo en la dosis más alta de 42 semanas en comparación con el 24 % del placebo, y mejoras en la sensibilidad a la insulina.</p>
<p>29.</p>		<p>¿Qué hay de la semaglutida? Esta es la dosis subcutánea diaria. Así que no la dosificación semanal de obesidad. Analizaron la semaglutida 0,1, 0,2 y 0,4 mg. Se demostró que los pacientes con MASH presentaban resolución sin empeoramiento de la fibrosis, pero no se observó un beneficio claro de los lípidos ni una mejoría de la fibrosis, aunque cabe destacar la elevada tasa de respuesta al placebo. Y, por supuesto, se trata de cifras pequeñas. Así que esperamos los datos de la fase III y sin duda la mejora en la sensibilidad a la insulina.</p>
<p>30.</p>		<p>Ahora bien, el FGF21 es una hormona que en realidad tiene una serie de efectos que aumentan el gasto energético, disminuyen la grasa hepática, así como en la periferia. El problema es que tiene una vida media muy corta. Se trata de una dosis subcutánea semanal de FGF21. Y observaron una resolución del MASH en ambas dosis en comparación con el placebo. Observaron un buen efecto sobre los lípidos, con una disminución de los triglicéridos y un aumento de las HDL. Mejora de la fibrosis en un 75 %. Solo 28 pacientes, pero sin embargo muy agradable de ver. Tal vez sea la mayor δ que hemos visto en la fibrosis. Y a las 96 semanas, frente al 24 % con placebo. También observaron mejoras en la sensibilidad a la insulina, según los niveles de HOMA-IR y péptido C.</p>

Hacia una nueva era de la esteatohepatitis asociada al metabolismo: Análisis de las implicaciones clínicas de las nuevas terapias para enfermedades específicas



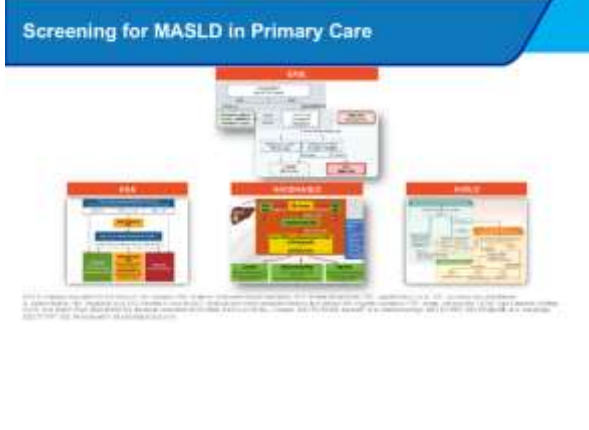


<p>31.</p>		<p>Ahora la pegozafermina es también un FGF21 de acción prolongada. Observaron una resolución del MASH en todas las dosis en comparación con el placebo. Posibles beneficios también para los lípidos, y mejora de la fibrosis en las dos dosis más altas, 26 % y 27 %, de forma respectiva, en comparación con el 7 % de placebo. Así que, de nuevo, esperamos con interés los datos de la fase III y la mejora de la sensibilidad a la insulina.</p>
<p>32.</p>		<p>Así que los candidatos a fármacos con resultados de fase IIb. Pronto los revisaremos.</p>
<p>33.</p>		<p>Por tanto, el denifanstat es un inhibidor de la FASN que demostró tener resolución del MASH sin empeoramiento de la fibrosis en el 36 % en comparación con el 13 % en el grupo placebo, ausencia de beneficio lipídico notificado y mejoría de la fibrosis de al menos un estadio sin empeoramiento del MASH, y ausencia de beneficio notificado sobre la sensibilidad a la insulina. Así que esperamos más datos.</p>
<p>34.</p>		<p>Tirzepatide, el GLP1/GIP dual, demostró la resolución del MASH sin empeoramiento de la fibrosis en todas las dosis. No se notificó ningún beneficio, y la mejora de la fibrosis en al menos un estadio fue del 50 %, frente al 30 % del placebo y la mejora de la sensibilidad a la insulina. De nuevo, esperamos los resultados de la fase III.</p>
<p>35.</p>		<p>Survodutida, que es un agonista del receptor de glucagón junto con un agonista dual del receptor de GLP. Es importante destacar que el receptor del glucagón se encuentra en los hepatocitos. Observaron una resolución del MASH sin empeoramiento de la fibrosis en todas las dosis. No se notificó ningún beneficio lipídico. También observaron una mejora de la fibrosis y de la sensibilidad a la insulina.</p>

<p>36.</p>	 <p>Summary</p> <ul style="list-style-type: none"> • First FDA approval of a MASH-specific therapy • Resmetirom is a THR-β agonist <ul style="list-style-type: none"> • Liver-specific mechanism of action • Increases Mitochondrial Capacity for β oxidation <ul style="list-style-type: none"> - Mitochondrial biogenesis and Mitophagy • Increases lipophagy • Increases cholesterol clearance • Reduces inflammation and fibrosis • Many other MASH-specific drugs are in development <ul style="list-style-type: none"> - Need phase 3 data 	<p>Así que, en resumen, tenemos la primera aprobación de la FDA de una terapia específica para el MASH. Resmetirom es un agonista del receptor-β de la hormona tiroidea con un mecanismo de acción específico para el hígado. Mejora la capacidad mitocondrial para la β oxidación, no solo por la biogénesis mitocondrial o nuevas mitocondrias frescas, sino también mediante la eliminación de las mitocondrias cansadas, lo que aumenta la capacidad de β oxidación de las grasas. Asimismo, aumenta la lipofagia, incrementa la eliminación del colesterol, como acabo de mencionar, y reduce la inflamación y la fibrosis. Con muchos otros fármacos específicos en desarrollo, es un momento muy emocionante para nuestro campo. Hay que tener en cuenta que necesitamos datos de la fase III, y que hay que tener cuidado al comparar los de la fase III con los de la fase II.</p>
<p>37.</p>	 <p>Rising to the Need to Improve Diagnosis in the Era of Disease-Specific Therapy</p> <p>Prof. Laurent Castera, MD, PhD Section of Hepatology Hôpital Beaujon, Paris Université Paris Cité Paris, France</p>	<p>Y con esto, cedo la palabra a mi compañero, el profesor Laurent Castera, que nos hablará de los NIT que nos ayudan a mejorar el diagnóstico en esta época tan apasionante.</p> <p>Laurent Castera, MD, PhD Muchas gracias, Meena. Buenos días a todos.</p>
<p>38.</p>	 <p>Liver Biopsy Is Impractical With Many Limitations</p> <p>Diagram illustrating limitations of liver biopsy:</p> <ul style="list-style-type: none"> Expensive Sampling variability Limited number of hepatologists and pathologists High number of patients Invasive Morbidity (bleeding) and mortality (rare) 	<p>En los próximos 10 minutos intentaré repasar los NIT. Así que, como saben, la biopsia hepática es poco práctica y tiene muchas restricciones. No solo es invasiva, sino que conlleva morbilidad, aunque las complicaciones son raras. La variabilidad del muestreo es cara. Pero lo más importante es que, dada la magnitud de la epidemia, hay un número limitado de hepatólogos. Y lo que es más importante, los patólogos se especializaron en hígado dado el elevado número de pacientes, por lo que nunca podríamos hacer frente a la epidemia con una biopsia hepática. Y es un importante obstáculo para el acceso al tratamiento de la mayoría de los pacientes.</p>



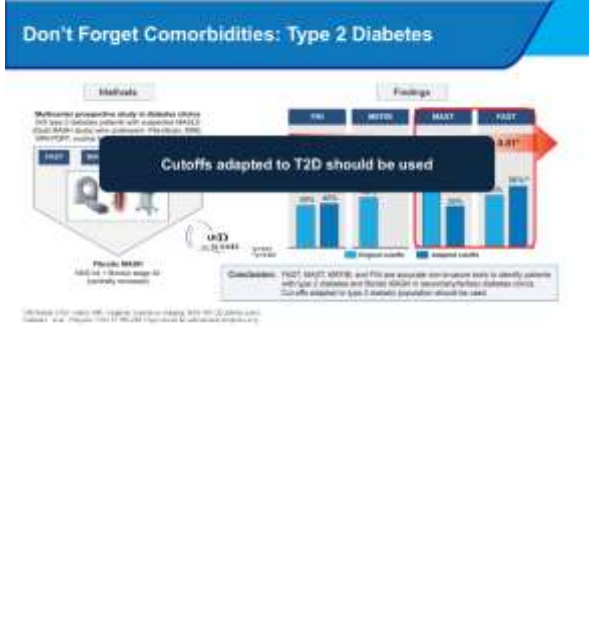
Hacia una nueva era de la esteatohepatitis asociada al metabolismo: Análisis de las implicaciones clínicas de las nuevas terapias para enfermedades específicas

39.		<p>Así que estos son en principio los candidatos disponibles para un biomarcador sérico de NIT (FIB-4, ELF) and (VCTE con una técnica pionera y, en fechas más recientes, elastografía por resonancia magnética).</p>
40.		<p>Este es el esquema. El uso de los NIT plantea problemas críticos.</p>
41.		<p>Disponibilidad del curso. Coste y contexto de uso. Esto puede parecer obvio, pero es fundamental en la práctica, ya que puede tener un AUROC fabuloso. Pero si su prueba es demasiado costosa o no está disponible, no lo conseguiremos.</p>
42.		<p>Y el contexto de uso también. Así que, por supuesto, la disponibilidad, FIB-4 es mucho más disponible que MRE y también menos costoso.</p>
43.		<p>El contexto de uso es muy importante. Quiero dedicar un minuto a esta diapositiva. Supongamos que tiene una prueba con una buena especificidad y sensibilidad, del 80 % cada una. Según la prevalencia, la probabilidad preprueba. Por lo tanto, en atención primaria, donde la prevalencia de la fibrosis avanzada suele ser inferior al 5 %, se obtiene un VPN muy elevado, cercano al 100 %, pero el VPP es escaso. Es el caso, por ejemplo, del FIB-4. Por otra parte, cuando se encuentra en la clínica de patología con una población enriquecida con prevalencia de fibrosis avanzada, en torno al 20 %, se observa que el VPN sigue siendo bueno, pero el VPP aumentó del</p>


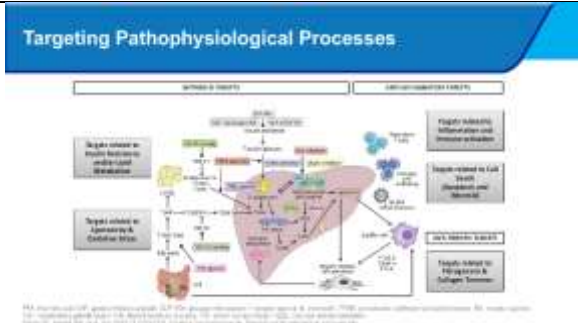

Hacia una nueva era de la esteatohepatitis asociada al metabolismo: Análisis de las implicaciones clínicas de las nuevas terapias para enfermedades específicas

		50 % al 70 %. Así que hay que tener esto en cuenta al utilizar un NIT.
44.		Así, por ejemplo, el FIB-4 es una buena prueba para la atención primaria. Su uso en una población con baja prevalencia no es para atención secundaria. Se puede descartar pero no diagnosticar a los pacientes con F2, F3 y hay que adaptar el punto de corte según la edad cuando se es mayor de 65 años.
45.		Las demás pruebas son para el entorno secundario o terciario.
46.		Ustedes conocen estas diapositivas. No hay tiempo para entrar en detalles, pero tenemos al menos cuatro algoritmos diferentes de EASL, AGA, AACE y AASLD. Y la buena noticia es que todos están alineados. Y la filosofía consiste en comenzar con una prueba muy simple y el candidato es, sin lugar a dudas, FIB-4 y luego seguir con una segunda prueba más específica con mejor VPP. La VCTE es la primera candidata, pero no está disponible en todas partes. Por lo tanto, podría utilizar una alternativa como ELF o MRE.
47.		No tenemos tiempo para hablar del valor de corte, porque vamos a centrarnos en el candidato a los tratamientos. Hace muy poco, en EASL de Milán, hace dos meses, se presentaron las nuevas directrices de EASL, EASD, EASO. Podemos decidir si debe repetir la prueba FIB-4 después de intensificar el tratamiento de las comorbilidades.
48.		Ahora volvamos al esquema.


<p>49.</p>	<p>F2/F3 Population Treated in Resmetirom Phase 3 Trial</p> <p>Eligible Patients: CAP ≥ 280 dB/m and LSM ≥ 8.5 kPa and platelets < 140 kμL.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Baseline</th> <th>Patients (n=888)</th> <th>IQR</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>CAP (dB/m)</td> <td>349</td> <td>(335-378)</td> </tr> <tr> <td>ELF</td> <td>9.7</td> <td>(9.2-10.4)</td> </tr> <tr> <td>LSM/VCTE (kPa)</td> <td>12</td> <td>(10-15)</td> </tr> </tbody> </table>	Baseline	Patients (n=888)	IQR	CAP (dB/m)	349	(335-378)	ELF	9.7	(9.2-10.4)	LSM/VCTE (kPa)	12	(10-15)	<p>¿Cómo seleccionamos a los pacientes que debemos tratar? Permítanme recordarles que en el ensayo de fase III, los pacientes idóneos eran aquellos con PAC superior a 280 dB/m, LSM superior a 8,5 kPa mediante FibroScan y recuento de plaquetas superior a 140 k/μL. Esto ya lo ha mostrado Meena, pero solo quiero recordarles que la mediana de CAP era de unos 350 dB/m, ELF 9,7 y LSM 12 kPa.</p>												
Baseline	Patients (n=888)	IQR																								
CAP (dB/m)	349	(335-378)																								
ELF	9.7	(9.2-10.4)																								
LSM/VCTE (kPa)	12	(10-15)																								
<p>50.</p>	<p>NIT Performance for F2, F3, and F4</p> <p>Meta-analyses</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>NITs</th> <th>Studies (n)</th> <th>Patients (n)</th> <th>AUROC</th> <th>Sensitivity (%)</th> <th>Specificity (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ELF</td> <td>5</td> <td>561</td> <td>0.91</td> <td>66</td> <td>89</td> </tr> <tr> <td>VCTE</td> <td>37</td> <td>2783</td> <td>0.83</td> <td>80</td> <td>73</td> </tr> <tr> <td>MRE</td> <td>6</td> <td>300</td> <td>0.91</td> <td>78</td> <td>89</td> </tr> </tbody> </table>	NITs	Studies (n)	Patients (n)	AUROC	Sensitivity (%)	Specificity (%)	ELF	5	561	0.91	66	89	VCTE	37	2783	0.83	80	73	MRE	6	300	0.91	78	89	<p>Así que esto es solo un resumen de los meta-análisis para diagnosticar F2, F3 y F4 mediante estas tres pruebas. Y en pocas palabras, se puede comprobar con claridad que el VCTE tiene el mayor nivel de evidencia en comparación con el MRE y el ELF.</p>
NITs	Studies (n)	Patients (n)	AUROC	Sensitivity (%)	Specificity (%)																					
ELF	5	561	0.91	66	89																					
VCTE	37	2783	0.83	80	73																					
MRE	6	300	0.91	78	89																					
<p>51.</p>	<p>LSM (VCTE) Confounders With Risk of False-Positive Results</p>	<p>No obstante, existen algunos factores de confusión con riesgo de falsos positivos. Por supuesto, la inflamación. Si las transaminasas superan 5 veces el límite superior de la normalidad, no debe interpretar el resultado. La experiencia del operador también cuenta. En cuanto a la ingesta de alcohol, los pacientes deben estar abstinentes o a punto de estarlo. Por regla general, esto no es un problema en MASLD, y la obesidad ha sido el principal inconveniente durante años.</p>																								
<p>52.</p>	<p>VCTE vs MRE: Advantages and Pitfalls</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>VCTE</th> <th>MRE</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td> <ul style="list-style-type: none"> High (AUC 0.85-0.90) High (thousands) Widespread 2-75 kPa BMI > 40 kg/m² </td> <td> <ul style="list-style-type: none"> Very High (AUC > 0.90) Lower (hundreds) Limited 2-11 kPa ? </td> </tr> </tbody> </table>	VCTE	MRE	<ul style="list-style-type: none"> High (AUC 0.85-0.90) High (thousands) Widespread 2-75 kPa BMI > 40 kg/m² 	<ul style="list-style-type: none"> Very High (AUC > 0.90) Lower (hundreds) Limited 2-11 kPa ? 	<p>Resumamos las ventajas y los inconvenientes de la VCTE y la MRE. La precisión es mayor en el caso de las MRE. Menor nivel de evidencia para MRE. Disponibilidad limitada. Aparte de los Estados Unidos. El intervalo es mucho más estrecho y un IMC superior a 40 kg/m² supone una clara restricción de la rigidez hepática mediante FibroScan. En realidad, no lo sabemos con MRE.</p>																				
VCTE	MRE																									
<ul style="list-style-type: none"> High (AUC 0.85-0.90) High (thousands) Widespread 2-75 kPa BMI > 40 kg/m² 	<ul style="list-style-type: none"> Very High (AUC > 0.90) Lower (hundreds) Limited 2-11 kPa ? 																									
<p>53.</p>	<p>Suggested Cutoffs for F2-F3</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>NIT</th> <th>Suggested Cutoff Values</th> <th>Comments</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ELF</td> <td>9.2-10.4</td> <td> <ul style="list-style-type: none"> ELF 9.2-9.7: An additional NIT should be considered (e.g., Stage 2 or 3 fibrosis) to reduce the risk of misclassifying patients. ELF 8.8-12.8: In the setting of MASLD, it may be used to identify patients for treatment with resmetirom, when TE is not available. ELF 10.5-11.3: additional caution is needed to exclude the presence of cirrhosis (e.g., liver stiffness above threshold values for VCTE or MRE). </td> </tr> <tr> <td>VCTE</td> <td>10-16 kPa</td> <td> <ul style="list-style-type: none"> Due to the variability of the technique, it is recommended to follow the recommended best practices, including but not limited to: <ul style="list-style-type: none"> Obtaining > 10 measurements Achieving an IQR $< 20\%$ Recommending the patient fasts for 23 hours prior to the measurement Checking images to ensure the absence of rib noise </td> </tr> <tr> <td>MRE</td> <td>3.0-4.3 kPa</td> <td>In the absence of laboratory, clinical, or imaging features of cirrhosis (who was patients who should not be treated with resmetirom)</td> </tr> </tbody> </table>	NIT	Suggested Cutoff Values	Comments	ELF	9.2-10.4	<ul style="list-style-type: none"> ELF 9.2-9.7: An additional NIT should be considered (e.g., Stage 2 or 3 fibrosis) to reduce the risk of misclassifying patients. ELF 8.8-12.8: In the setting of MASLD, it may be used to identify patients for treatment with resmetirom, when TE is not available. ELF 10.5-11.3: additional caution is needed to exclude the presence of cirrhosis (e.g., liver stiffness above threshold values for VCTE or MRE). 	VCTE	10-16 kPa	<ul style="list-style-type: none"> Due to the variability of the technique, it is recommended to follow the recommended best practices, including but not limited to: <ul style="list-style-type: none"> Obtaining > 10 measurements Achieving an IQR $< 20\%$ Recommending the patient fasts for 23 hours prior to the measurement Checking images to ensure the absence of rib noise 	MRE	3.0-4.3 kPa	In the absence of laboratory, clinical, or imaging features of cirrhosis (who was patients who should not be treated with resmetirom)	<p>Por lo tanto, el punto de corte aproximado que se puede utilizar en la práctica para la ELF es que, si la puntuación pasa de 9,2 a 9,7, se debe realizar un NIT complementario, quizá en estadio 2 o 3, para reducir el riesgo de clasificar mal a los pacientes. Si el ELF está por encima de 9,8 y por debajo de 10,4, en el entorno de la MASLD, puede utilizarse para identificar pacientes para el tratamiento con resmetirom cuando no se dispone de TE. Si el ELF está por debajo de 10,5 y 11,3, se requiere mayor precaución para excluir la presencia de cirrosis. En cuanto a VCTE, se</p>												
NIT	Suggested Cutoff Values	Comments																								
ELF	9.2-10.4	<ul style="list-style-type: none"> ELF 9.2-9.7: An additional NIT should be considered (e.g., Stage 2 or 3 fibrosis) to reduce the risk of misclassifying patients. ELF 8.8-12.8: In the setting of MASLD, it may be used to identify patients for treatment with resmetirom, when TE is not available. ELF 10.5-11.3: additional caution is needed to exclude the presence of cirrhosis (e.g., liver stiffness above threshold values for VCTE or MRE). 																								
VCTE	10-16 kPa	<ul style="list-style-type: none"> Due to the variability of the technique, it is recommended to follow the recommended best practices, including but not limited to: <ul style="list-style-type: none"> Obtaining > 10 measurements Achieving an IQR $< 20\%$ Recommending the patient fasts for 23 hours prior to the measurement Checking images to ensure the absence of rib noise 																								
MRE	3.0-4.3 kPa	In the absence of laboratory, clinical, or imaging features of cirrhosis (who was patients who should not be treated with resmetirom)																								

		<p>puede ver allí dos puntos de corte, 10 a 15 kPa, situación muy habitual. Y debe asegurarse de que tiene 10 mediciones. La relación IQR sobre la mediana debe ser inferior al 30 %. Es el criterio de calidad más importante. Como todos saben en la práctica, los pacientes deben estar en ayunas. Así que es necesario comprobar la calidad del examen. Si está por encima de 15 y por debajo de 20 kPa, los pacientes podrían recibir tratamiento en ausencia de características de laboratorio, clínicas o de imagen de cirrosis. Por último, para MRE entre 3 y 4,3 kPa. Si la MRE es superior a 4,4 a 4,9 kPa, se requiere más precaución.</p>																																																
<p>54.</p>	 <p>Composite Scores for At-Risk MASH</p> <p>FAST = CAP + AST + LSM (VCTE) - Rule-in: ≥ 0.67 - Rule-out: ≤ 0.35 - Grey-zone: 0.35-0.67</p> <p>MAST = PDFF + AST + LSM (MRE) - Rule-in: ≥ 0.242 - Rule-out: ≤ 0.185 - Grey-zone: 0.185-0.242</p> <p>MEFIB = LSM (MRE) + FIB-4 - Rule-in: MRE ≥ 3.3 kPa + FIB-4 ≥ 1.5 - Rule-out: MRE < 3.3 kPa + FIB-4 < 1.5 - Grey-zone: Neither rule-in nor rule-out.</p>	<p>¿Qué pasa con la puntuación global para MASH de riesgo? Tampoco tenemos tiempo para entrar en detalles, pero incluyen FAST, MAST y MEFIB. Así que combinación de AST rigidez hepática por VCTE o MRE y FIB-4 y MRE.</p>																																																
<p>55.</p>	 <p>Summary of Performance</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Score</th> <th>AUC</th> <th>N</th> <th>At-risk MASH</th> <th>Rule-out Cutoff</th> <th>Sens-itivity</th> <th>SPV</th> <th>Grey-zone</th> <th>Rule-in Cutoff</th> <th>Specific-ity</th> <th>PPV</th> <th>CC</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>FAST</td> <td>0.88</td> <td>108</td> <td>27%</td> <td>< 0.35</td> <td>0.88</td> <td>0.84</td> <td>30%</td> <td>≥ 0.67</td> <td>0.88</td> <td>0.88</td> <td>80.2%</td> </tr> <tr> <td>MAST</td> <td>0.83</td> <td>244</td> <td>11.5%</td> <td>< 0.185</td> <td>0.88</td> <td>0.88</td> <td>16%</td> <td>≥ 0.242</td> <td>0.80</td> <td>0.83</td> <td>72.8%</td> </tr> <tr> <td>MEFIB</td> <td>0.77</td> <td>88</td> <td>31.4%</td> <td>VCTE < 3.3 kPa and FIB-4 < 1.5</td> <td>0.81</td> <td>0.83</td> <td>20%</td> <td>MRE ≥ 3.3 kPa and FIB-4 ≥ 1.5</td> <td>0.76</td> <td>0.83</td> <td>87.4%</td> </tr> </tbody> </table>	Score	AUC	N	At-risk MASH	Rule-out Cutoff	Sens-itivity	SPV	Grey-zone	Rule-in Cutoff	Specific-ity	PPV	CC	FAST	0.88	108	27%	< 0.35	0.88	0.84	30%	≥ 0.67	0.88	0.88	80.2%	MAST	0.83	244	11.5%	< 0.185	0.88	0.88	16%	≥ 0.242	0.80	0.83	72.8%	MEFIB	0.77	88	31.4%	VCTE < 3.3 kPa and FIB-4 < 1.5	0.81	0.83	20%	MRE ≥ 3.3 kPa and FIB-4 ≥ 1.5	0.76	0.83	87.4%	<p>Solo a modo de resumen, se trata de una estrategia con doble valor de corte. Y estamos interesados en el punto de corte de 67 para FAST, 0,242 para MAST. Y MRE no es lineal. Así que es la asociación de un punto de corte para MRE y FIB-4. El PPV no es perfecto, como puede verse, ya que pasa de 0,5 a 0,70. Pero al final, lo que de verdad importa es el porcentaje de pacientes bien clasificados. Así que como pueden ver, entre el 60 % y el 70 %. Este es el estudio original.</p>
Score	AUC	N	At-risk MASH	Rule-out Cutoff	Sens-itivity	SPV	Grey-zone	Rule-in Cutoff	Specific-ity	PPV	CC																																							
FAST	0.88	108	27%	< 0.35	0.88	0.84	30%	≥ 0.67	0.88	0.88	80.2%																																							
MAST	0.83	244	11.5%	< 0.185	0.88	0.88	16%	≥ 0.242	0.80	0.83	72.8%																																							
MEFIB	0.77	88	31.4%	VCTE < 3.3 kPa and FIB-4 < 1.5	0.81	0.83	20%	MRE ≥ 3.3 kPa and FIB-4 ≥ 1.5	0.76	0.83	87.4%																																							
<p>56.</p>	 <p>Don't Forget Comorbidities: Type 2 Diabetes</p> <p>Cutoffs adapted to T2D should be used</p> <p>Findings: FNI, MEFIB, MAST, FAST</p> <p>Conclusion: FAST, MAST, MEFIB, and FNI are accurate non-invasive tests to identify patients with liver fibrosis and should be used in secondary/prevention settings. Cutoffs adjusted for type 2 diabetes population should be used.</p>	<p>Solo quiero llamar la atención. Esto ya lo ha mencionado Meena al principio. No hay que olvidar la comorbilidad, y la diabetes de tipo 2 es una comorbilidad muy común. Se trata de un estudio que hemos realizado en 20 a 45 pacientes que se sometieron a biopsia hepática, pero también a RM y FibroScan. Y comparamos las cuatro pruebas en la misma población. Y se puede ver que MAST y FAST tuvieron un rendimiento similar, pero superaron a MEFIB y FNI. En términos de clasificación correcta, esto era una ventaja para MAST en comparación con FAST si se utilizaba el punto de corte original, pero si se adaptaba el punto de corte a nuestra población, ocurría lo contrario. Así que el mensaje principal es: «Podría ser necesario adaptar el límite al contexto de uso, sobre todo en la diabetes de tipo 2».</p>																																																

<p>57.</p>		<p>Antes de concluir, es necesario excluir a los pacientes para el diagnóstico de cirrosis. Y los puntos de corte que ya he mencionado son 11,3 para ELF, 20 kPa para VCTE y 5 kPa para MRE.</p>
<p>58.</p>		<p>Así que, para resumir, por supuesto, creo que hay que centrarse en la parte correcta. Pacientes que no deben recibir tratamientos porque es posible que padezcan cirrosis. Por lo tanto, VCTE de 20 kPa o superior, MRE de 5 kPa o superior, o ELF por encima de 11,3 no lo traten. Traten la parte verde. Así que no quiero volver a entrar en demasiados detalles. No se olviden del recuento de plaquetas. Debe estar por encima de 140 k/μL. No hay evidencia de hipertensión portal, y podría considerar el tratamiento en una zona intermedia de la caja amarilla. Muchas gracias por su atención.</p>
<p>59.</p>		<p>Permítanme que les presente a mi colega, Quentin Anstee, que va a ir a la práctica clínica y pedirnos nuestra opinión sobre distintos casos.</p> <p>Quentin Anstee, MBBS, PhD, FRCP Muchas gracias, Laurent, y me gustaría dar las gracias a los organizadores. Es un gran placer estar aquí. Entonces, ¿se encuentran bien? Es un momento emocionante en el mundo de la hepatología, ¿no? Porque la producción de fármacos está floreciendo. Y por primera vez, al menos en Norteamérica, existe ahora un fármaco cuya prescripción está autorizada de forma específica para la MASLD o MASH, lo que hace aún más oportuno empezar a pensar en cómo integrar de verdad los tratamientos en nuestra práctica clínica actual.</p>
<p>60.</p>		<p>Hasta ahora, ha habido una serie de obstáculos que han impedido atender de manera eficaz a nuestros pacientes. Hemos tenido problemas de desconocimiento. Sabemos que la MASLD no tiene una sintomatología patognomónica, por lo que carece de síntomas específicos. Ha sido necesario mucho trabajo para empezar a crear vías de atención eficaces, de modo que podamos clasificar a las personas e identificar a las adecuadas para el tratamiento. Hemos tenido barreras en torno</p>

		<p>a las pruebas, la preocupación por las pruebas invasivas como la biopsia hepática que Laurent acaba de explicar y hasta ahora, al menos en Estados Unidos, la falta de un tratamiento autorizado. Esto último ha sido algo que ahora sí tenemos algunas opciones viables a nuestra disposición. Así que poco a poco vamos resolviendo estos problemas.</p>
61.	 <p>Targeting MASLD: Principles of Treatment</p> <ol style="list-style-type: none"> Target Obesity <ul style="list-style-type: none"> Lifestyle: Diet and physical exercise Bariatric surgery Target the Metabolic Syndrome – reduce CVD risk whilst selecting medication with additional ‘liver-directed’ benefits <ul style="list-style-type: none"> Insulin resistance/T2D Hypertension Dyslipidemia Target the liver disease – ameliorate steatohepatitis and prevent progression to fibrosis and cirrhosis <p>Minimize progression to cirrhosis and downstream complications: mortality, MCC, etc.</p>	<p>Por tanto, cuando pensamos en la terapia para la MASLD, hay una serie de principios que creo que debemos tener en cuenta. Tenemos que ser conscientes de las características fisiopatológicas que impulsan esa enfermedad. Tenemos que centrarnos en la obesidad, en el síndrome metabólico. Y luego, una vez abordados esos factores de riesgo, que son de naturaleza cardiometabólica, queremos centrarnos en el propio hígado para asegurarnos de que mejoramos la esteatohepatitis y evitamos la progresión de la fibrosis hacia la cirrosis. Y, con suerte, si conseguimos todo eso, reduciremos el número de pacientes que evolucionan a cirrosis. Mejoraremos su perfil de riesgo cardiovascular y, por tanto, tendremos un impacto positivo tanto en la morbilidad como en la mortalidad de nuestros pacientes. Así que aquí hay una estrategia muy clara. Se trata de ver cómo lo ponemos en práctica.</p>
62.	 <p>Targeting Pathophysiological Processes</p>	<p>Como nos contó Meena, en estos momentos se están evaluando diversos tratamientos. La mayoría de los que han tenido más éxito en los ensayos clínicos suelen dirigirse a objetivos metabólicos. Puede tratarse de la resistencia a la insulina, el metabolismo de los lípidos, fármacos como el resmetirom, que actúa sobre el eje tiroideo, todos ellos muy relacionados con el metabolismo, pero con posibles beneficios también para el hígado.</p>
63.	 <p>Tailored Therapeutic Strategies</p>	<p>Así que... Un momento emocionante en ese sentido. También tenemos que pensar un poco en cómo seleccionamos los tratamientos y cómo podemos utilizarlos a medida que haya más y más disponibles. Esto es muy similar a una de las viñetas que creo que Meena demostró con esta idea de que podemos adaptar los fármacos que seleccionamos a las diferentes etapas de la enfermedad. Así que con una enfermedad muy leve, por supuesto, priorizamos la seguridad en todo momento, pero es aún más importante cuando tenemos una</p>

		<p>enfermedad leve. Y es probable que estemos buscando agentes que puedan ser beneficiosos en términos de pérdida de peso o grasa y efectos metabólicos. Sin embargo, a medida que la enfermedad avanza y la fibrosis se agrava, también buscamos mayores beneficios para el hígado. Y, de hecho, si se dispone de agentes para la cirrosis, es muy posible que modifiquemos nuestra relación riesgo-beneficio para tolerar agentes que tal vez se toleren peor si son muy eficaces. Ese es un punto para la especulación, pero creo que vale la pena considerar cómo vamos a organizar esto.</p>																						
<p>64.</p>	<p>Case 1: Monsieur Hulot</p> <ul style="list-style-type: none"> • 55-year-old man referred by his PCP due to abnormal liver biochemistry • Medical history: T2D for 15 years, dyslipidemia for 2 years • Family history: Mother had diabetes, and father had hypertension and IHD • Social history: <ul style="list-style-type: none"> - He exercises occasionally - Mostly sedentary job - Drinks 1 glass of wine every other night, smokes a pipe • Prior examination: BMI 27 kg/m², BP 130/80 mm Hg • Symptoms: Has some right upper quadrant discomfort • Medications: Gliclazide 80 mg by mouth twice daily and fish oil; PCP stopped statin due to abnormal liver biochemistry 	<p>Por ello, me gustaría dedicar unos minutos a repasar un par de casos. Empecemos con el Monsieur Hulot. Es un hombre de 55 años que su médico de atención primaria le ha remitido debido a unas pruebas de función hepática anormales. Antes de entrar en materia, habrá una votación en un momento o dos, así que no sé si todos escanearon la aplicación Slido al principio cuando Meena mostró el código de barras, pero si no, lo haremos a mano alzada, así que no se preocupen. Aquí hay un elemento de participación del público. Tenemos un hombre de 55 años, diabético y dislipidémico. Tiene un historial familiar muy fuerte de diabetes, hipertensión y cardiopatía isquémica. Hace ejercicio de vez en cuando, bebe un poco de vino, como es lógico en el Monsieur Hulot, fuma en pipa. Tiene sobrepeso, con un IMC de 27 kg/m² y es un poco hipertenso. Sin síntomas específicos reales. Toma gliclazida para la diabetes. Su médico de cabecera suspendió la estatina porque observó que la bioquímica hepática era algo anormal. Y eso es algo que solemos ver en nuestra práctica.</p>																						
<p>65.</p>	<p>Case 1: Monsieur Hulot (cont)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">Laboratory Values</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ALT</td> <td>99 IU/L</td> </tr> <tr> <td>AST</td> <td>72 IU/L</td> </tr> <tr> <td>Total bilirubin</td> <td>13.7 μmol/L (0.8 mg/dL)</td> </tr> <tr> <td>Albumin</td> <td>40 g/L (4.0 g/dL)</td> </tr> <tr> <td>Platelets</td> <td>170,000/uL</td> </tr> <tr> <td>Total cholesterol</td> <td>6.9 mmol/L (265 mg/dL)</td> </tr> <tr> <td>LDL</td> <td>4.75 mmol/L (184 mg/dL)</td> </tr> <tr> <td>HDL</td> <td>0.93 mmol/L (36 mg/dL)</td> </tr> <tr> <td>Triglyceride</td> <td>2.71 mmol/L(240 mg/dL)</td> </tr> <tr> <td>HbA_{1c}</td> <td>52 mmol/mol (6.9%)</td> </tr> </tbody> </table>	Laboratory Values		ALT	99 IU/L	AST	72 IU/L	Total bilirubin	13.7 μmol/L (0.8 mg/dL)	Albumin	40 g/L (4.0 g/dL)	Platelets	170,000/uL	Total cholesterol	6.9 mmol/L (265 mg/dL)	LDL	4.75 mmol/L (184 mg/dL)	HDL	0.93 mmol/L (36 mg/dL)	Triglyceride	2.71 mmol/L(240 mg/dL)	HbA _{1c}	52 mmol/mol (6.9%)	<p>Si nos fijamos en sus análisis de sangre, podemos ver ese desarreglo en la bioquímica del hígado con la ALT en 99 UI/L, AST en 72 UI/L. Su función hepática parece ser bastante buena. Las plaquetas se aproximan a la parte inferior del rango normal, pero todavía muy dentro del rango normal. Su colesterol ha subido un poco, 6,9 mmol/L, y su diabetes está poco controlada, 52 mmol/mol o 6,9 %. Así que si metemos todo eso en la calculadora de la puntuación de riesgo de Framingham, obtendremos un riesgo cardiovascular de alrededor del 25 %. Por lo tanto, se trata, sin lugar a dudas, de alguien en quien debemos</p>
Laboratory Values																								
ALT	99 IU/L																							
AST	72 IU/L																							
Total bilirubin	13.7 μmol/L (0.8 mg/dL)																							
Albumin	40 g/L (4.0 g/dL)																							
Platelets	170,000/uL																							
Total cholesterol	6.9 mmol/L (265 mg/dL)																							
LDL	4.75 mmol/L (184 mg/dL)																							
HDL	0.93 mmol/L (36 mg/dL)																							
Triglyceride	2.71 mmol/L(240 mg/dL)																							
HbA _{1c}	52 mmol/mol (6.9%)																							

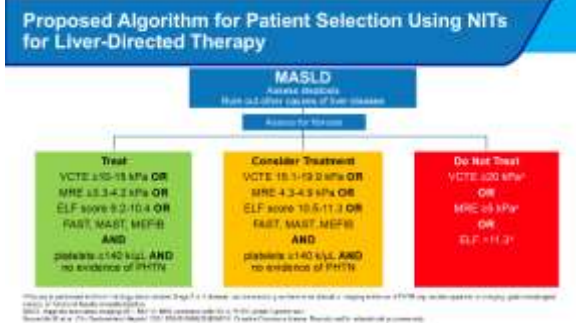

		<p>pensar en términos de perfil de riesgo cardiovascular y abordar ese aspecto de las cosas.</p>
<p>66.</p>	<p>Question</p> <p>• Beyond lifestyle advice, what pharmacologic agents might be added to optimize this patient's cardiovascular risk factors?</p> <p>A. Atorvastatin B. Semaglutide C. Atorvastatin + semaglutide D. No pharmacologic changes are needed at this time</p>	<p>Pasemos a nuestra primera pregunta. Así pues, más allá de los consejos sobre el estilo de vida, ¿qué agentes farmacológicos podrían añadirse para optimizar el perfil de riesgo cardiovascular de este paciente? Entonces, ¿es solo atorvastatina? ¿Propondrían un GLP-1 como la semaglutida? Tal vez optan por ambos o nada en absoluto. Ahora bien, o se trata de un solo voto o es posible que nuestro público sea el más informado con el que me he topado nunca. Oh, no. Un momento, solo disponen de 10 segundos. Después de eso, vamos a levantar la mano, porque creo que solo tenemos dos personas que tienen la aplicación. De acuerdo. Así que podríamos hacerlo de esta manera. ¿Está el público de acuerdo con la mayoría en la votación? Que levante la mano quien esté de acuerdo. Sí. Manos arriba si no están de acuerdo. Maravilloso. Pues bien. Tal vez haya un conflicto de intereses en la primera fila, pero gracias. Muy bien, así que para la mayoría de la audiencia, creo que para mejorar ese perfil de riesgo cardiovascular, tenemos que estar abordando una estatina. Y, por supuesto, esto es algo que vemos muy a menudo, ¿no? A los médicos de atención primaria les preocupa inducir pruebas de función hepática anormales e interrumpen el tratamiento con estatinas en personas que lo necesitan. Y tal vez una de las primeras intervenciones que hago en muchos de los pacientes que veo es reiniciar esa estatina. Luego está la cuestión de mejorar el control diabético, tal vez bajar de peso, y un agente como un GLP-1 podría ser ventajoso en ese sentido. Genial, creo. Creo que todos estamos de acuerdo. Gracias. A ver si puedo avanzar.</p>
<p>67.</p>	<p>Guidelines Consensus</p>  <p>The image shows three flowcharts titled 'Guidelines Consensus' for NASH, MASH, and ALD. Each flowchart outlines treatment strategies based on patient characteristics like fibrosis stage and comorbidities. The NASH flowchart includes options for statins and GLP-1 agonists. The MASH flowchart focuses on statin therapy. The ALD flowchart includes recommendations for alcohol abstinence and statin use.</p>	<p>Una vez abordado el perfil de riesgo cardiovascular, tenemos que pensar un poco más sobre cómo estratificar realmente el riesgo de este individuo porque, por supuesto, somos hepatólogos. Es estupendo que mantengamos el corazón en marcha. Pero todos estamos de acuerdo en que el órgano más importante del cuerpo es el hígado. Y tenemos que mantenerlo en buen funcionamiento. Como hemos oído, existe un gran consenso entre las directrices europeas y norteamericanas sobre cómo</p>


		<p>deberíamos estratificar el riesgo de estos pacientes: FIB-4 y, a menudo, FibroScan, aunque también se recomienda ELF.</p>
68.		<p>Si pensamos en su puntuación FIB-4, la de este paciente es de alrededor de 2,3. Así que están justo en el extremo superior de esa zona indeterminada. Así que tienen al menos una probabilidad de 1 entre 20 solo con el FIB-4 de tener fibrosis avanzada. Tal vez más que eso. Seguimos y hacemos un FibroScan.</p>
69.		<p>Ahora en mi práctica rutinaria no utilizo FAST, solo utilizo el FibroScan de toda la vida, me da la información que necesito. El CAP de este paciente es de 390 dB/m. Su rigidez hepática media sube a 10,5 kPa. Y si hiciéramos un ELF-10,6. Así que este es un individuo que es probable que tenga fibrosis avanzada, pero lo más probable es que no sea cirrótico. Así que es el tipo de individuo para el que pienso en terapia sin lugar a dudas.</p>
70.	<p>Question</p> <p>* Focusing specifically on the liver disease, would this patient be a good candidate for treatment with resmetirom if available?</p> <p>A. No B. Yes C. Unsure</p>	<p>Volvamos a la votación que se centra sobre todo en las enfermedades hepáticas. ¿Sería este paciente un buen candidato para el tratamiento con resmetirom si está disponible en el territorio en el que ustedes ejercen la medicina? Entonces es un sí, un no, o un no estoy seguro. De nuevo, me encanta este público.</p> <p>Meena Bansal, MD, FAASLD Esto es París.</p> <p>Quentin Anstee, MBBS, PhD, FRCP Estupendo. Así que vuelvan a levantar la mano. ¿Están todos de acuerdo con nuestro votante?</p> <p>Meena Bansal, MD, FAASLD Son 14 votos.</p> <p>Quentin Anstee, MBBS, PhD, FRCP Muchas gracias. De acuerdo, en eso estamos de acuerdo. Por tanto, una vez abordados esos factores metabólicos, debemos pensar en qué más podemos hacer. Y este es un individuo con alto riesgo de una esteatohepatitis activa. Tiene fibrosis avanzada. Sin duda tendríamos que buscar terapias dirigidas al hígado. Y si ejercemos en Estados Unidos, el resmetirom está a nuestra disposición. Y es una opción.</p>

<p>71.</p>		<p>Muy bien. Y eso, de nuevo, está muy de acuerdo con las directrices de la EASL. Así que muy adelantada. Aún no tenemos el medicamento, pero si se aprueba a nivel local, este es justo el tipo de paciente a quien se le podría recomendar un medicamento como este para la MASLD o MASH precirrótico.</p>																								
<p>72.</p>	<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="3">Assessment of Baseline Disease Severity</th> <th>Overall (NREER)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">Liver enzymes</td> <td>Alanine aminotransferase (ALT)</td> <td>FF</td> <td>328 (37)</td> </tr> <tr> <td>Aspartate aminotransferase (AST)</td> <td>FS</td> <td>360 (83)</td> </tr> <tr> <td rowspan="4">Other assessments</td> <td>VCTE, kPa, median (Q1, Q3)*</td> <td></td> <td>12 (10, 16)</td> </tr> <tr> <td>CAP, dBm, median (Q1, Q3)*</td> <td></td> <td>349 (320, 376)</td> </tr> <tr> <td>FIB-4, median (Q1, Q3)*</td> <td></td> <td>1.3 (1.0, 1.6)</td> </tr> <tr> <td>ELF, median (Q1, Q3)*</td> <td></td> <td>8.7 (8.2, 9.4)</td> </tr> </tbody> </table>	Assessment of Baseline Disease Severity			Overall (NREER)	Liver enzymes	Alanine aminotransferase (ALT)	FF	328 (37)	Aspartate aminotransferase (AST)	FS	360 (83)	Other assessments	VCTE, kPa, median (Q1, Q3)*		12 (10, 16)	CAP, dBm, median (Q1, Q3)*		349 (320, 376)	FIB-4, median (Q1, Q3)*		1.3 (1.0, 1.6)	ELF, median (Q1, Q3)*		8.7 (8.2, 9.4)	<p>Y si nos fijamos en los datos del ensayo MAESTRO-NASH, podemos ver que este individuo encaja dentro de ese rango en términos de marcadores no invasivos. Así que Monsieur Hulot es alguien que podría haberse incorporado a MAESTRO-NASH.</p>
Assessment of Baseline Disease Severity			Overall (NREER)																							
Liver enzymes	Alanine aminotransferase (ALT)	FF	328 (37)																							
	Aspartate aminotransferase (AST)	FS	360 (83)																							
Other assessments	VCTE, kPa, median (Q1, Q3)*		12 (10, 16)																							
	CAP, dBm, median (Q1, Q3)*		349 (320, 376)																							
	FIB-4, median (Q1, Q3)*		1.3 (1.0, 1.6)																							
	ELF, median (Q1, Q3)*		8.7 (8.2, 9.4)																							
<p>73.</p>	<p>Laboratory Test Values</p> <p>Liver function tests: ALT 110 IU/L, AST 74 IU/L, ALP 89 IU/L, albumin 40 g/L, INR 1.4, PT 14.4 s, PT-INR 1.35, bilirubin 0.35 mg/dL (6.0 μmol/L), BUN 3.57 mmol/L (51 mg/dL), creatinine 0.067 mmol/L (0.80 mg/dL)</p> <p>Lipids: Total cholesterol 7.57 mmol/L (293 mg/dL), HDL 1.47 mmol/L (57 mg/dL), LDL 4.88 mmol/L (188 mg/dL), triglycerides 3.85 mmol/L (370 mg/dL)</p> <p>Blood sugar: Glucose 5.8 mmol/L (105 mg/dL), HbA_{1c} 58.5 mmol/mol (7.5%)</p> <p>CBC: WBC 5.5 × 10⁹/L, hemoglobin 17.8%, platelets 241 kpt/L</p> <p>Medications: Atorvastatin, metformin, spironolactone (50 mg)</p> <p>Viral hepatitis: HCV-, HBsAg-, HBeAg-, HBsAb+</p> <p>Medical history: T2D, sleep apnea</p> <p>Social history: Denies alcohol use and smoking</p> <p>Age: 48 years BMI: 35 kg/m² WC: 100 cm BP: 135/90 mm Hg</p>	<p>Bien, sigamos avanzando. Debo decir que va a haber puntos extra por poner en el Slido, las tres películas o libros de los que se extraen nuestros pacientes de hoy, y preguntaré al comité si me pueden ayudar con esto más tarde. El siguiente es el señor Defarge. Es un hombre de 48 años. Índice de masa corporal 35 kg/m². Aumento leve de la hipertensión. ALT 110 IU/L, AST 74 IU/L. Su colesterol está por las nubes 7,6 mmol/L. Control diabético subóptimo con un HBA_{1c} de 58,5 mmol/mol y 7,5 %. Está tomando algo de metformina, un poco de espironolactona, sus pruebas de hígado por lo demás negativas y aparte de la diabetes y la apnea del sueño, eso es todo. Niega el consumo de alcohol o tabaco, lo que resulta sorprendente porque regenta una tienda de vinos en París.</p>																								
<p>74.</p>	<p>FIB-4 Score: 1.40</p> <p>Low Probability of FIB4 (1.2) Intermediate (1.40) High Probability of FIB4 (2.47)</p> <p>Comorbidities:</p> <ul style="list-style-type: none"> Diabetes and obesity <ul style="list-style-type: none"> HbA_{1c} needs better control Dyslipidemia <ul style="list-style-type: none"> ASCVD Risk Score = 8.4%-9.9% ESC SCORE-2 Diabetes = 11% Hypertension <ul style="list-style-type: none"> Reasonable control Sleep apnea <ul style="list-style-type: none"> Evaluation for CPAP <p>VCTE: CAP = 320 dB/m, 8.0 kPa (IQR 12%) FART = 0.64, ELF = 8.3</p>	<p>Pensemos en las NIT. Si pensamos, en primer lugar, en la puntuación FIB-4, de nuevo, estamos en un nivel intermedio, pero estamos en el extremo inferior de la puntuación intermedia aquí. Solo 1,4 FibroScan. Hay mucha grasa en ese hígado, pero la rigidez hepática solo 8 kPa, puntuación FAST baja, puntuación ELF 8,3. Así que si pensamos en la terapia aquí, está claro que necesitamos mejorar ese control diabético. Tenemos que resolver su perfil de riesgo cardiovascular y su dislipidemia. Y sin duda tenemos que pensar en la CPAP para la apnea obstructiva del sueño, pero ¿qué más podríamos considerar?</p>																								

75.	<p>Question</p> <p>• Should we consider adding any additional therapy at this time?</p> <ul style="list-style-type: none">A. GLP-1RAB. StatinC. GLP-1RA + statinD. SGLT2 inhibitorE. SGLT2 inhibitor + statinF. Resmetrom (if available)	<p>¿Deberíamos considerar añadir alguna de estas terapias en este momento? Tal vez un agonista del receptor de GLP-1, resmetrom, un inhibidor de SGLT2, una estatina, tal vez un GLP-1 y una estatina o un inhibidor de SGLT2 y una estatina. ¿Qué pensamos al respecto? De acuerdo. Oh, oh. Me lo estoy pensando. Echemos un vistazo. Esta vez hay mucho movimiento. Observo un poco. No sabía que podían cambiar el voto. Esto es muy bueno en verdad. Bien, estupendo. De nuevo, ¿están todos de acuerdo? Que levante la mano quien esté de acuerdo. Sí. Estamos muy de acuerdo. Este es un hombre. Tiene una enfermedad leve. Está en una fase muy temprana de la enfermedad. Tiene muchos factores de riesgo cardiometabólico. Así que estoy de acuerdo. Meena, ¿qué opina?</p> <p>Meena Bansal, MD, FAASLD Sí, quiero decir que creo que está claro que necesita tomar estatinas. Así que eso es una obviedad. Necesita un mejor control glucémico, tiene sobrepeso, padece apnea del sueño. Todas esas cosas podrían, ya sabe, verse beneficiadas por un agonista del receptor del GLP-1. Y ahora mismo, por suerte, se encuentra en el extremo inferior del espectro de fibrosis, por lo que no necesita realmente una terapia dirigida al hígado en este momento. Pero eso puede cambiar.</p> <p>Quentin Anstee, MBBS, PhD, FRCP Fantástico. Laurent, ¿está de acuerdo?</p> <p>Laurent Castera, MD, PhD Sí, estoy de acuerdo, pero Meena, ¿seguro que confía en los resultados de FibroScan en un paciente con un IMC de 35 kg/m²?</p> <p>Meena Bansal, MD, FAASLD Creo que tenemos la otra prueba confirmatoria, ¿verdad? Su ELF. Nunca dependemos de una prueba. Y como usted señala, el MRE funcionará mucho mejor en alguien con ese hábito corporal. Pero el hecho es que tenemos otros datos que son de apoyo y, ya sabe, es necesario continuar el seguimiento del paciente a lo largo del tiempo. Si tiene acceso a MRE, sin lugar a dudas eso es lo apropiado.</p> <p>Laurent Castera, MD, PhD</p>
-----	--	--

		<p>Pero creo que en la práctica no hay que dudar en repetir, por supuesto, el FibroScan. Y también hay más falsos positivos que negativos. Así que 8 kPa sería más seguro.</p> <p>Meena Bansal, MD, FAASLD Sí, desde luego.</p> <p>Quentin Anstee, MBBS, PhD, FRCP Muy bien.</p>
76.	<p>Case 3: Mme. Thénardier</p> <ul style="list-style-type: none"> 63-year-old woman with history of diabetes for 20 years, dyslipidemia, and CAD She presents for elevated FIB-4 that was calculated by her PCP <ul style="list-style-type: none"> AST 54 IU/L ALT 47 IU/L Platelets 134 kμL <p>FIB-4 = 3.70 (risk for cirrhosis >3.48) FibroScan LSM 22 kPa (risk for cirrhosis >20) Ultrasound with splenomegaly (14 cm)</p>	<p>Bien, pues un caso más. Esta es Madame Thénardier, esposa de un posadero, de 63 años, con antecedentes de diabetes de tipo 2, dislipidemia y enfermedad coronaria. Presenta una puntuación FIB-4 elevada que ha calculado su médico de cabecera, AST 54 UI/L, ALT 47 UI/L, plaquetas 134 k/μL. Es decir, por debajo del rango normal. Una persona como esta, cuando se calcula la puntuación de FIB-4, es bastante deportivo, 3,7 el FibroScan que está rebotando en el paciente a 22 kPa. Y cuando hacemos la ecografía, vemos algo de esplenomegalia aquí, lo que me hace pensar en hipertensión portal. Laurent, ¿qué opina de alguien así?</p> <p>Laurent Castera, PhD Creo que es bastante coherente. Me refiero a la edad, el cuadro clínico, el recuento de plaquetas, la esplenomegalia. Todo esto sugiere cirrosis.</p>
77.	<p>Question</p> <ul style="list-style-type: none"> Is this patient a good candidate for resmetirom if available? <ul style="list-style-type: none"> A. No B. Yes C. Unsure 	<p>Quentin Anstee, MBBS, PhD, FRCP Muy bien. Muchas gracias. Con esto en mente, ¿sería esta paciente una buena candidata para la terapia con resmetirom si estuviera disponible para recetar en su territorio? ¿Sí, no o no está seguro? Sin votos. Lo cuento como no están seguros. Que levante la mano quien no esté seguro. Ah, allá vamos. Tenemos un voto. Así que algunos no están seguros. Así que creo que es una pregunta justa. Y algunos noes aquí. Muy bien. Creo que es muy útil reflexionar sobre ello. Así que ahora mismo tenemos pruebas para el resmetirom para el MASH precirrótico. Ahí es donde podemos usar ese agente si está disponible para recetar. Y hay ensayos en marcha para ellos. Así que para los resultados MAESTRO-NASH donde empezaremos a mirar eso y también para la cirrosis. Pero hasta que no tengamos los resultados de eso, no creo que podamos usar resmetirom en los pacientes cirróticos. Meena, ¿qué podría opinar de todo esto?</p>

		<p>Meena Bansal, MD, FAASLD Sí, por supuesto que no. Necesitamos los datos del estudio de resultados. Así que ahora mismo esperamos que así sea. Pero ahora mismo no podemos tratar la cirrosis.</p> <p>Quentin Anstee, MBBS, PhD, FRCP Desde luego. Creo que vamos a ser optimistas y esperanzados en que el resultado del ensayo sea el que deseamos. Pero creo que es un punto muy importante sobre el que reflexionar.</p>
<p>78.</p>		<p>Y esto nos lleva muy bien a este algoritmo, que ya hemos visto, esta idea de que tenemos que estratificar a los individuos, identificar ese punto dulce para el tratamiento cuando las personas tienen una enfermedad hepática significativa, pero aún no han llegado a la cirrosis. Y creo que es una herramienta muy útil para orientar nuestra reflexión. Pero, como señaló Laurent, no es invasiva. Es muy útil examinar la coherencia de las lecturas y tener en cuenta las restricciones en términos de IMC y cómo pueden afectar a la sobreestimación de las técnicas de elastografía, entre otras cosas. Bien, bien.</p>
<p>79.</p>		<p>Por supuesto, cuando pensamos en el tratamiento, es esencial recordar que se trata de un proceso de toma de decisiones compartida y que no existe una respuesta única para todos. Es fundamental que trabajemos en colaboración con nuestros pacientes para adaptar el tratamiento a sus necesidades. Sabemos que el cambio de estilo de vida es un aspecto clave de la terapia de la MASLD. También sabemos que es muy difícil iniciarlo y mantenerlo, y que es muy difícil mantenerlo a largo plazo una vez que se ha alcanzado el objetivo de pérdida de peso. Así pues, se trata de un proceso continuo con nuestros pacientes para ayudarles a elegir el estilo de vida adecuado, pero también para adaptar su tratamiento médico a sus necesidades, mediante un enfoque holístico que aborde tanto el riesgo cardiovascular como la terapéutica hepática.</p>

80.	 <p>The slide titled "Take-Home Messages" is divided into three main sections: SCREEN, STAGE, and TREAT. The SCREEN section shows a pyramid of human figures representing "At-Risk Populations". The STAGE section shows a progression of liver images from normal to fibrotic, with a corresponding graph showing liver enzyme levels. The TREAT section shows a pill bottle and a pill, with the text "Numerous Agents in the pipeline".</p>	<p>Mensajes para recordar. Identificar los grupos de riesgo. Los diabéticos de tipo 2 serían un claro ejemplo de ello. Sin embargo, cualquier persona con riesgo cardiovascular debe plantearse si padece una enfermedad hepática avanzada. Muchos de nosotros, sobre todo si no trabajamos en enfermedades hepáticas, sino en otras áreas, nos encontramos día tras día con pacientes con enfermedades hepáticas no diagnosticadas. Tenemos que pensar que cuando examinamos a esas poblaciones de alto riesgo e identificamos a los individuos, luego tenemos que clasificarlos con precisión. Ahí es donde entran en juego los NIT más avanzados. Este es un momento emocionante en el espacio de la MASLD. Muchas oportunidades para terapias. Ya tenemos en Estados Unidos un agente con licencia, que es un comienzo fantástico en ese proceso.</p>
-----	---	---