


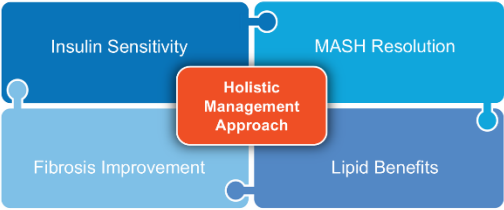
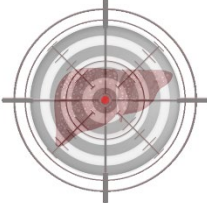
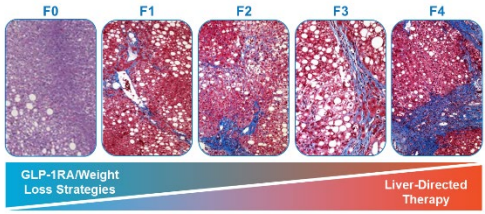

Una nueva era en la esteatohepatitis asociada a la disfunción metabólica: Análisis de las implicaciones clínicas de las nuevas terapias para enfermedades específicas

<p>1.</p>		<p>Meena Bansal, MD, FAASLD Me complace darles la bienvenida a <i>Una nueva era en MASH: Análisis de las implicaciones clínicas de las nuevas terapias para enfermedades específicas</i>.</p>										
<p>2.</p>	<p>Faculty</p>  <p>Meena Bansal, MD, FAASLD Course Director Professor of Medicine System Chief, Division of Liver Diseases Director, MASLD/MASH Center of Excellence Icahn School of Medicine at Mount Sinai New York, NY</p> <p>Juan M. Pericàs, MD, MPH, PhD Staff, Liver Unit and Leader of the Liver, Metabolism and Infection (LIM) team Vall d'Hebron University Hospital-VHIR Universitat Autònoma de Barcelona IRIH-Red Barcelona, Spain</p> <p>Prof. Dr. Michael Roden, MD Scientific Executive Officer German Diabetes Center (DZD) Leibniz Center for Diabetes Research at Heinrich Heine University Düsseldorf Chair-Professor, Endocrinology and Metabolic Diseases Medical Faculty, Heinrich Heine University Düsseldorf Director, Department of Endocrinology and Diabetology University Hospital Düsseldorf Düsseldorf, Germany</p>	<p>Soy Meena Bansal, jefe de la División de Enfermedades Hepáticas en Mount Sinai, Nueva York. Y es un placer para mí estar acompañada por el Dr. Pericàs, hepatólogo y jefe del equipo de Hígado, Metabolismo e Infecciones de Barcelona, y el Prof. Roden, presidente y profesor de Endocrinología y Enfermedades Metabólicas y director del Departamento de Endocrinología y Diabetología de Düsseldorf.</p>										
<p>3.</p>	<p>Honoring Stephen A. Harrison, MD, FAASLD</p>  <p>We extend our deepest condolences to Dr. Harrison's family and colleagues during this difficult time.</p>	<p>Además, me gustaría hacer una pausa para enviar nuestras condolencias a la familia del Dr. Stephen Harrison. Era un amigo íntimo y colega de muchos de nosotros y lo echamos mucho de menos.</p>										
<p>4.</p>		<p>Bueno, así que voy a empezar.</p>										
<p>5.</p>	<p>Global Prevalence of MASLD: On the Rise</p>  <p>The Global Prevalence of MASLD</p> <p>Pooled Prevalence of MASLD: 30.05% (95% confidence interval 27.88 to 32.32%) (1990-2019)</p> <p>The Global Prevalence of MASLD Over Time</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Survey Year (Middle Year of Data Collection)</th> <th>Prevalence (95% CI)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1990-2006</td> <td>26.26% (21.59-29.37%)</td> </tr> <tr> <td>2007-2010</td> <td>28.46% (25.48-31.96%)</td> </tr> <tr> <td>2011-2015</td> <td>27.79% (23.88-32.07%)</td> </tr> <tr> <td>2016-2019</td> <td>38.20% (33.77-42.89%)</td> </tr> </tbody> </table>	Survey Year (Middle Year of Data Collection)	Prevalence (95% CI)	1990-2006	26.26% (21.59-29.37%)	2007-2010	28.46% (25.48-31.96%)	2011-2015	27.79% (23.88-32.07%)	2016-2019	38.20% (33.77-42.89%)	<p>Creo que, como muchos de nosotros sabemos, la prevalencia mundial del MASLD sigue aumentando, y ahora se acerca a casi el 38 %.</p>
Survey Year (Middle Year of Data Collection)	Prevalence (95% CI)											
1990-2006	26.26% (21.59-29.37%)											
2007-2010	28.46% (25.48-31.96%)											
2011-2015	27.79% (23.88-32.07%)											
2016-2019	38.20% (33.77-42.89%)											
<p>6.</p>	<p>Obesity and Metabolic Syndrome Are Major Drivers of the Increased Prevalence of MASLD</p> <p>Obesity Prevalence in Adults</p> 	<p>Y sabemos que esto va unido a las epidemias crecientes de obesidad y síndrome metabólico.</p>										



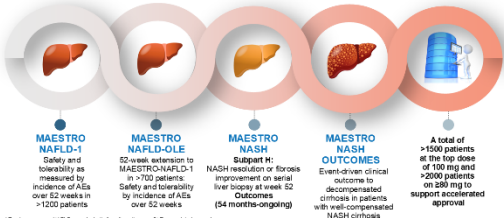
<p>7.</p>	<h3>Global Prevalence of MASLD Among Those With T2D</h3> <p>The Global Prevalence of MASLD: T2D</p> <p>The Global Prevalence of MASLD Over Time: T2D</p> <p>55.9% (1990-2004), 61.7% (2005-2009), 64.7% (2010-2015), 68.8% (2016-2021)</p>	<p>Y si nos fijamos específicamente en las personas con diabetes, podemos ver que la prevalencia del MASLD a lo largo del tiempo sigue aumentando en este grupo de alto riesgo, acercándose a casi el 70 %.</p>
<p>8.</p>	<h3>Fibrosis Drives Outcomes in MASLD</h3> <p>Liver-Related Mortality</p> <p>Liver-Related Mortality Rate Ratio</p> <p>F2-F3: ~10-17x higher risk of liver-related mortality</p>	<p>Pero lo fundamental es que el factor predictivo más importante de la mortalidad relacionada con el hígado es la fibrosis. Cuando logra una fibrosis en estadio 2 o una fibrosis F2, el riesgo de mortalidad relacionada con el hígado se multiplica por 10, lo que aumenta a 17 veces en el caso de la fibrosis F3 y a 42 en la cirrosis.</p>
<p>9.</p>	<h3>Global Prevalence of Advanced Fibrosis Among Those With T2D</h3> <p>Advanced Fibrosis in MASLD Population</p> <p>Advanced Fibrosis in MASH Population</p>	<p>Cuando analizamos la prevalencia mediante biopsias, este fue un metaanálisis sistemático reciente. En el panel de la derecha se puede ver que entre los que tienen MASH histológico, el 18 % tiene fibrosis F3 o F4.</p>
<p>10.</p>	<h3>Prospective Prevalence of MASH Among US Middle-Aged Cohorts: Compounding Risks</h3> <p>US Middle-Aged Cohort (N=664)</p> <p>Prevalence (%)</p> <p>MASLD (blue), MASH (red)</p>	<p>Ahora bien, en términos de estudios prospectivos, este fue un estudio realizado por el Dr. Harrison, en el que los pacientes acudieron para someterse a una colonoscopia de acceso directo; si presentaban esteatosis y factores de riesgo metabólico, se les ofreció una biopsia hepática. Seiscientos sesenta y cuatro pacientes accedieron a ello, y pueden ver que, en general, la prevalencia en la población total fue del 14 % de MASH. Pero si observamos subgrupos como pacientes latinos e hispanos, los que tienen un IMC superior a 30 kg/m² y los que padecen diabetes, se aprecia un aumento de la prevalencia. Y si nos fijamos en las personas con diabetes, IMC elevado e hipertensión, la prevalencia del MASH se aproxima al 46 %. Ahora podrían decir, bueno, esto es en Texas. ¿Es esto realmente aplicable a otras poblaciones?</p>
<p>11.</p>	<h3>High Prevalence of Advanced Fibrosis in T2D</h3> <p>Prospective Prevalence Study of MASH and Advanced Fibrosis in T2D</p> <p>MASH: 39%</p> <p>F3-F4: 38%</p>	<p>Este fue un estudio realizado por Laurent Castéra y sus colegas en Francia. Los pacientes fueron seleccionados en clínicas de endocrinología. Los que tenían esteatosis o enzimas hepáticas anormales se derivaron a hepatología. De los 713 pacientes, 330 se sometieron a biopsia de hígado si la ALT era persistentemente más alta que 20 UI/l en mujeres y más alta que 30 UI/l en hombres. Es importante señalar que esos números, creo que para la mayoría</p>

		<p>de nosotros, pensaríamos, sí, es una ALT realmente baja. Pero, de hecho, eso es anormal. Y a medida que la población se ha vuelto cada vez más obesa, ese límite superior de normalidad para la AST y la ALT también se ha desplazado hacia arriba. Por lo tanto, desde la perspectiva del hepatólogo, una ALT superior a 20 UI/l y una ALT superior a 30 UI/l se consideran anormales. Cuando estos pacientes se sometieron a una biopsia hepática, el 45 % presentaba fibrosis F2 o F3 y el 38 %, fibrosis F3 o F4.</p>
<p>12.</p>	<p>Leading Causes of Mortality in MASLD</p> <p>PRELHIN Study: 619 MASLD Cases (median follow-up 12.6 [range, 0.3-35.1] y)</p> <p><small>Fig. 1006a Kawada T, et al. Gastroenterology. 2015;149:393-397 e10. Reprinted for educational purposes only.</small></p>	<p>Ahora bien, aunque estamos hablando aquí de las enfermedades hepáticas, es importante reconocer que la causa número 1 de muerte en los pacientes con MASLD es la enfermedad cardiovascular, seguida de las neoplasias malignas extrahepáticas, por lo que es fundamental en cualquier estrategia terapéutica asegurarnos de que además estamos abordando estas comorbilidades y no estamos aumentando el riesgo de ninguno de estos otros factores.</p>
<p>13.</p>	<p>Lifestyle Recommendations for Treating MASH</p> <p><small>CV medications: SGLT, GLP-1 RA or GLP-1 RA/GIP, Pioglitazone and/or GLP-1 RA, Statin, Hypertension, Sleep apnea</small></p> <p><small>CV medications: SGLT, GLP-1 RA or GLP-1 RA/GIP, Pioglitazone and/or GLP-1 RA, Statin, Hypertension, Sleep apnea</small></p> <p><small>CV medications: SGLT, GLP-1 RA or GLP-1 RA/GIP, Pioglitazone and/or GLP-1 RA, Statin, Hypertension, Sleep apnea</small></p>	<p>Así que, obviamente, sabemos que las recomendaciones sobre el estilo de vida son fundamentales para tratar el MASH. Queremos hacer frente a la situación de sobrepeso y obesidad mediante la pérdida de peso y el ejercicio. Es importante señalar que el ejercicio, incluso en ausencia de pérdida de peso, se asoció a una mejoría de la mortalidad por todas las causas así como a una disminución de la mortalidad cardiovascular. En cuanto a los modificadores de la dieta, es evidente que recomendamos un bajo consumo de alcohol, dejar de fumar, no tomar bebidas que contengan fructosa, tomar de 2 a 3 tazas de café al día e intentar seguir una dieta mediterránea. Y, lo que es más importante, queremos tratar enérgicamente cada comorbilidad, incluida la obesidad, ya sea farmacológica o quirúrgica; la diabetes y la dislipidemia son muy importantes porque, a menudo, como hepatóloga, veo que la gente no quiere empezar a tomar estatinas cuando las enzimas hepáticas subyacentes son anormales, pero es absolutamente crítico que empecemos a tomar las estatinas y son muy seguras; la hipertensión y la apnea del sueño.</p>

Una nueva era en la esteatohepatitis asociada a la disfunción metabólica: Análisis de las implicaciones clínicas de las nuevas terapias para enfermedades específicas

<p>14.</p>	<p>You Cannot Out-Exercise the Fork!</p> 	<p>Pero la clave es que, a pesar del ejercicio, la realidad es que las calorías importan y no se puede hacer más ejercicio que el tenedor.</p>
<p>15.</p>	<p>Need for a Holistic Management Approach for Patients With MASH</p> 	<p>Por lo tanto, cuando observamos a estos pacientes, realmente necesitamos una estrategia de tratamiento integral. Como hepatóloga, me centro en la resolución del MASH y la mejoría de la fibrosis. Pero quiero asegurarme de que también estamos abordando la dislipidemia y cualquier estrategia terapéutica, si tiene efectos beneficiosos adicionales sobre los lípidos, sería una ventaja. Y, por supuesto, sabemos que la resistencia a la insulina y la lipotoxicidad son un factor esencial para el MASLD y el MASH. Y, por lo tanto, de nuevo, cualquier estrategia, si también mejora la sensibilidad a la insulina, es un plus.</p>
<p>16.</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>Pero los tratamientos dirigidos al hígado van a ser necesarios cuando se necesite un efecto antifibrótico más fuerte.</p>
<p>17.</p>	<p>How to Manage MASLD/MASH</p> 	<p>Así que cuando se piensa en el espectro continuo, cuando los pacientes tienen una fibrosis mínima, F0, F1, realmente queremos centrarnos en estrategias de pérdida de peso, ya sean de nuevo farmacológicas o quirúrgicas. Pero a medida que la fibrosis aumenta acercándose a F3 y F4, vamos a necesitar más terapia dirigida al hígado.</p>
<p>18.</p>	<p>THR-β Agonists and Other Disease-Specific Therapies Poised to Change the Paradigm</p>  <p><small>Meena B. Bansal, MD Professor of Medicine System Chief, Division of Liver Diseases Director, MASLD/MASH Center of Excellence Icahn School of Medicine at Mount Sinai Health New York, NY</small></p>	<p>Y ahora voy a centrarme en los agonistas del receptor β de la hormona tiroidea y en otros tratamientos específicos de la enfermedad que están utilizando en este momento.</p>

<p>19.</p>	<p>Regulatory Framework for Drug Approval</p> <p>Full Approval Based on major adverse liver outcomes</p> <p>Conditional Approval Based on surrogate endpoint reasonably likely to predict clinical benefits</p> <p>MASH resolution with no worsening of fibrosis OR/AND ≥1 stage fibrosis improvement with no worsening of MASH</p> <p>MASH resolution with no worsening of fibrosis AND ≥1 stage fibrosis improvement with no worsening of MASH</p>	<p>Como muchos de ustedes saben, el marco regulatorio para la aprobación del fármaco para el MASH, la aprobación completa está supeditada al cumplimiento del criterio de valoración de la disminución de los principales resultados hepáticos adversos. Sin embargo, la aprobación condicional se basa en un criterio de valoración indirecto que tenga una probabilidad razonable de predecir los beneficios clínicos; para la FDA esto incluye la resolución del MASH sin empeoramiento de la fibrosis o al menos 1 estadio de mejoría de la fibrosis sin empeoramiento del MASH. La EMA, sin embargo, ha puesto el listón más alto y hay que tener ambas cosas para conseguir la aprobación.</p>
<p>20.</p>	<p>MASH Development A Climb to the Goal</p> <p>FDA Approval MARCH 14, 2024</p>	<p>Y este ha sido un largo camino para muchos de ustedes que han estado siguiendo el campo. Ha habido una serie de medicamentos que han intentado conseguir esa aprobación de la FDA. Algunos han saltado del acantilado, otros han caído por él. Pero por fin, tenemos la aprobación de nuestro primer medicamento, el resmetirom, al menos en los Estados Unidos, el 14 de marzo de 2024, de nuevo, aprobación condicional.</p>
<p>21.</p>	<p>Evidence on the Role of Liver Hypothyroidism</p> <p>Hypothyroidism is associated with higher MASLD incidence</p> <p>During MASH progression, reduction of DIO1 and increase of DIO3</p>	<p>Entonces, ¿qué pruebas hay sobre el papel del hipotiroidismo hepático en la conducción de MASLD? Sabemos que el hipotiroidismo se asocia a una mayor incidencia de MASLD. Y normalmente, como creo que esta audiencia sabe, incluso más que yo, la T4 es la prohormona. Entra en el órgano diana y la enzima deiodinasa 1 la convierte en T3 activa en el hígado. Hay cierta deiodinasa 3 que la convierte en T3 inversa o la forma inactiva inerte. Sin embargo, con la lesión hepática crónica hay una regulación al alza de la deiodinasa 3, lo que causa un tipo de derivación hacia la T3 inversa o la forma inerte que causa un hipotiroidismo intrahepático relativo.</p>
<p>22.</p>	<p>THR-β Agonists: Mechanism of Action</p> <p>THR-β agonist hormone receptor</p>	<p>Y este es un vídeo que comparte el mecanismo de acción de los β-agonistas del receptor 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</p>

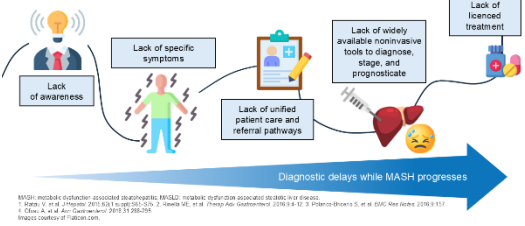
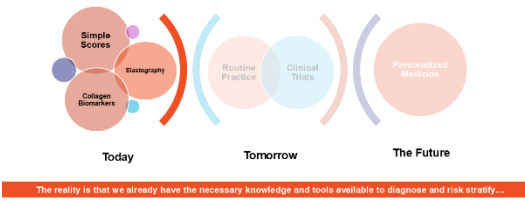
		<p>oxígeno, o ROS, limita el daño mitocondrial y la acumulación de lípidos tóxicos de cadena larga. Por último, el aumento de la lipofagia genera ácidos grasos libres que se transportan a las mitocondrias para producir ATP mediante β oxidación. En general, el tratamiento con agonistas THR-β es eficaz para reducir el contenido de grasa hepática y la fibrosis.</p> <p>Meena Bansal, MD, FAASLD</p> <p>Por lo tanto, la característica clave es que, en el MASLD o el MASH, se subraya la capacidad mitocondrial de β-oxidar los ácidos grasos y, por lo tanto, el mecanismo por el que actúan los agonistas del receptor β de la hormona tiroidea consiste en eliminar las mitocondrias cansadas a través de un proceso celular natural denominado mitofagia y permitir la reposición de nuevas mitocondrias frescas. Por lo tanto, la fábrica para la quema de grasa se renueva.</p>
<p>23.</p>	<p>Importance of THR-β Liver Specificity</p>  <p>Potential side effects in the absence of selectivity</p>	<p>La clave es que sabemos que las hormonas tiroideas tienen diversos efectos en diferentes órganos. Por este motivo, la importancia de tener esa selectividad β es evitar algunos de los efectos inespecíficos, como en el músculo cardíaco o esquelético.</p>
<p>24.</p>	<p>First FDA-Approved Therapy for MASH,^a a THR-β Agonist</p>  <p><small>^a FDA-approved safety data that resmetirom is approved for the treatment of metabolic NASH.</small></p>	<p>Así que repasaremos un poco los datos del primer tratamiento aprobado por la FDA para el MASH, el resmetirom.</p>
<p>25.</p>	<p>Resmetirom: Phase 3 Program</p>  <p><small>18F-1800000-0001, SAFD, 1800000-0001, 1800000-0001, 1800000-0001, 1800000-0001. © 2024, All rights reserved. Reproduced for educational purposes only.</small></p>	<p>Por lo tanto, los datos que respaldan la aprobación de la FDA en EE. UU. se basaron en un programa de fase III muy extenso. El primero fue el programa MAESTRO NAFLD, que incluyó a más de 12 000 pacientes y analizó la seguridad y tolerabilidad. De esos pacientes, 700 pasaron a un estudio de extensión abierto, en el que nuevamente se recopilaron datos de seguridad y tolerabilidad durante otras 52 semanas. El ensayo de registro que condujo a la aprobación acelerada precoz fue el estudio MAESTRO-NASH, en el que los pacientes se sometieron a biopsias basales y, posteriormente, a biopsias a las 52 semanas. Este estudio está en curso, por lo que podemos hacer un seguimiento de los resultados relacionados con el hígado para obtener la</p>

		<p>aprobación completa. Y luego está el ensayo MAESTRO NASH OUTCOMES, que es un estudio basado en eventos que ha reclutado pacientes con cirrosis bien compensados. Por lo tanto, en total, 15 000 pacientes han recibido la dosis de 100 mg y más de 2000 han recibido al menos la dosis de 80 mg.</p>																																																																
<p>26.</p>	<p>Resmetirom: Phase 3 Program (cont)</p> <p>KEY ELIGIBILITY CRITERIA Presence of ≥3 metabolic risk factors MASH on biopsy (NASH or AIH) with ≥1 in each compartment Fibrosis stage 1, 2, or 3 No hepatic encephalopathy (HE) or ascites</p> <p>DUAL PRIMARY ENDPOINT AT WEEK 52 MASH resolution (ballooning score=0, inflammation score=0/1, and ≥2-point reduction in NAS) with no worsening of fibrosis ≥1-stage improvement in fibrosis with no worsening of NAS</p> <p><small>GLP, controlled laboratory parameter; LL, low-density lipoprotein; MAGIC, magnetic resonance elastography; MASH, major histiocytic steatosis; NASH, non-alcoholic steatohepatitis; PBO, placebo; R100, resmetirom 100 mg; R80, resmetirom 80 mg; S1, Safety Questionnaire; Primary Endpoint.</small></p>	<p>Así que, al repasar el ensayo de registro, los pacientes tenían que tener al menos 3 factores de riesgo metabólico. Muy enriquecido con pacientes de alto riesgo, al menos un 8 % de grasa hepática mediante RM-PDFY y luego NASH en la biopsia y luego diversos estadios de fibrosis hasta F3. Se aleatorizó a los pacientes para recibir 80 mg, 100 mg o placebo. Y luego quedó el criterio de valoración doble, que es la biopsia de resolución del MASH sin empeoramiento de la fibrosis o una mejoría en al menos 1 estadio de fibrosis sin empeoramiento de la NASH.</p>																																																																
<p>27.</p>	<p>Resmetirom[®]: THR-β, Oral, Once Daily</p> <p>Phase 3 results, 52 weeks</p> <p>Insulin Sensitivity No benefit reported</p> <p>MASH Resolution + NAS ≥2 Improvement without worsening of fibrosis Placebo (n=176): 10% Resmetirom 80 mg (n=176): 26% (p < .0001) Resmetirom 100 mg (n=176): 30% (p < .0001)</p> <p>Fibrosis Improvement (≥1 stage) Placebo (n=176): 14% Resmetirom 80 mg (n=176): 24% (p < .0001) Resmetirom 100 mg (n=176): 25% (p < .0001)</p> <p>Lipid Benefits Placebo (n=176): 0% Resmetirom 80 mg (n=176): -14% (p < .0001) Resmetirom 100 mg (n=176): -18% (p < .0001)</p> <p><small>FDA-approved labeling states that resmetirom is approved for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis (NASH) in patients with liver fibrosis (F2 or F3). Harrison S, et al. // <i>Exp J Med</i>. 2024;35(4):497-509. Reproduced for educational purposes only.</small></p>	<p>Por lo tanto, los resultados publicados en el <i>New England Journal of Medicine</i>, los resultados de la fase III, pueden ver que el 30 % de los pacientes tratados con la dosis más alta de 100 mg lograron la resolución del MASH en comparación con el 10 % del placebo. No mencioné que el receptor-β de la hormona tiroidea también aumenta los receptores de LDL en los hepatocitos, por lo que se observa una reducción de las LDL. Una vez más, los posibles efectos beneficiosos lipídicos también, con una reducción del 16 % de las LDL en los pacientes tratados con la dosis de 100 mg. La fibrosis mejoró alrededor de un 26 % en comparación con el 14 % con placebo y no se informaron beneficios en la sensibilidad a la insulina.</p>																																																																
<p>28.</p>	<p>Resmetirom: Phase 3 Safety Results</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Patients (%)</th> <th>Placebo (n=521)</th> <th>Resmetirom 80 mg (n=522)</th> <th>Resmetirom 100 mg (n=523)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>AE</td> <td>298 (57.2)</td> <td>296 (56.7)</td> <td>296 (56.6)</td> </tr> <tr> <td>Grade 1, mild</td> <td>77 (14.8)</td> <td>73 (14.0)</td> <td>66 (12.6)</td> </tr> <tr> <td>Grade 2, moderate</td> <td>149 (28.6)</td> <td>139 (26.6)</td> <td>153 (29.3)</td> </tr> <tr> <td>Grade 3, severe</td> <td>52 (10.0)</td> <td>43 (8.2)</td> <td>47 (9.0)</td> </tr> <tr> <td>AE leading to discontinuation</td> <td>29 (5.6)</td> <td>24 (4.6)</td> <td>19 (3.6)</td> </tr> <tr> <td>AE leading to death</td> <td>1 (0.2)</td> <td>1 (0.2)</td> <td>2 (0.4)</td> </tr> <tr> <td>AEs affecting >10% of patients in any group</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Diarrhea</td> <td>50 (9.6)</td> <td>87 (16.7)</td> <td>108 (20.6)</td> </tr> <tr> <td>Headache</td> <td>68 (13.1)</td> <td>69 (13.2)</td> <td>54 (10.3)</td> </tr> <tr> <td>Nausea</td> <td>40 (7.7)</td> <td>71 (13.6)</td> <td>61 (11.7)</td> </tr> <tr> <td>Abdominal pain</td> <td>10 (1.9)</td> <td>18 (3.4)</td> <td>35 (6.7)</td> </tr> <tr> <td>Back pain</td> <td>38 (7.3)</td> <td>35 (6.7)</td> <td>27 (5.2)</td> </tr> <tr> <td>Upper respiratory tract infection</td> <td>27 (5.2)</td> <td>35 (6.7)</td> <td>27 (5.2)</td> </tr> <tr> <td>Fatigue</td> <td>28 (5.4)</td> <td>35 (6.7)</td> <td>26 (5.0)</td> </tr> <tr> <td>Pruritus</td> <td>22 (4.2)</td> <td>25 (4.8)</td> <td>37 (7.1)</td> </tr> </tbody> </table> <p><small>Harrison S, et al. // <i>Exp J Med</i>. 2024;35(4):497-509. Reproduced for educational purposes only.</small></p>	Patients (%)	Placebo (n=521)	Resmetirom 80 mg (n=522)	Resmetirom 100 mg (n=523)	AE	298 (57.2)	296 (56.7)	296 (56.6)	Grade 1, mild	77 (14.8)	73 (14.0)	66 (12.6)	Grade 2, moderate	149 (28.6)	139 (26.6)	153 (29.3)	Grade 3, severe	52 (10.0)	43 (8.2)	47 (9.0)	AE leading to discontinuation	29 (5.6)	24 (4.6)	19 (3.6)	AE leading to death	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.4)	AEs affecting >10% of patients in any group				Diarrhea	50 (9.6)	87 (16.7)	108 (20.6)	Headache	68 (13.1)	69 (13.2)	54 (10.3)	Nausea	40 (7.7)	71 (13.6)	61 (11.7)	Abdominal pain	10 (1.9)	18 (3.4)	35 (6.7)	Back pain	38 (7.3)	35 (6.7)	27 (5.2)	Upper respiratory tract infection	27 (5.2)	35 (6.7)	27 (5.2)	Fatigue	28 (5.4)	35 (6.7)	26 (5.0)	Pruritus	22 (4.2)	25 (4.8)	37 (7.1)	<p>En cuanto a los efectos secundarios, los más frecuentes fueron diarrea y náuseas. Suelen aparecer en las primeras 2 a 4 semanas de tratamiento y, en general, se resuelven a las 12 semanas.</p>
Patients (%)	Placebo (n=521)	Resmetirom 80 mg (n=522)	Resmetirom 100 mg (n=523)																																																															
AE	298 (57.2)	296 (56.7)	296 (56.6)																																																															
Grade 1, mild	77 (14.8)	73 (14.0)	66 (12.6)																																																															
Grade 2, moderate	149 (28.6)	139 (26.6)	153 (29.3)																																																															
Grade 3, severe	52 (10.0)	43 (8.2)	47 (9.0)																																																															
AE leading to discontinuation	29 (5.6)	24 (4.6)	19 (3.6)																																																															
AE leading to death	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.4)																																																															
AEs affecting >10% of patients in any group																																																																		
Diarrhea	50 (9.6)	87 (16.7)	108 (20.6)																																																															
Headache	68 (13.1)	69 (13.2)	54 (10.3)																																																															
Nausea	40 (7.7)	71 (13.6)	61 (11.7)																																																															
Abdominal pain	10 (1.9)	18 (3.4)	35 (6.7)																																																															
Back pain	38 (7.3)	35 (6.7)	27 (5.2)																																																															
Upper respiratory tract infection	27 (5.2)	35 (6.7)	27 (5.2)																																																															
Fatigue	28 (5.4)	35 (6.7)	26 (5.0)																																																															
Pruritus	22 (4.2)	25 (4.8)	37 (7.1)																																																															
<p>29.</p>	<p>EASL-EASD-EASO Treatment Guidelines</p> <p>Preferred pharmacologic options for treating comorbidities</p> <p>MASLD/MASH without cirrhosis (F0-F3) Resmetirom (if F2/F3 fibrosis)</p> <p>MASLD/MASH with compensated cirrhosis (F4) Resmetirom (if F2/F3 fibrosis) Check indication for liver transplantation in case of decompensation or HCC</p> <p>T2D GLP-1RA (eg, semaglutide, tirzepatide) and coagonists (eg, tirzepatide) SGLT2 inhibitors (eg, empagliflozin, dapagliflozin) Metformin (in case of disease progression)</p> <p>Dyslipidemia Statins</p> <p>Obesity GLP-1RA (eg, semaglutide, tirzepatide) and coagonists (eg, tirzepatide) Bariatric interventions (special caution in case of compensated cirrhosis)</p> <p><small>Harrison S, et al. // <i>Exp J Med</i>. 2024;35(4):497-509. Reproduced for educational purposes only.</small></p>	<p>Por lo tanto, la EASL-EASD-EASO adoptó un enfoque muy orientado al futuro. Todavía no está aprobado en Europa, pero sí señalan en sus directrices que, si se aprueba localmente, el resmetirom sería el primer tratamiento dirigido al hígado con MASH para la fibrosis F2 y F3. Pero es importante señalar que, además, debemos tratar de manera intensiva las enfermedades concomitantes, como la diabetes de tipo 2, la dislipidemia con estatinas y la obesidad con intervenciones farmacológicas o quirúrgicas. Por el momento no está indicado en pacientes con cirrosis.</p>																																																																

<p>30.</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>ALG-055009</td> <td>Phase 2 Presumed MASH (N=100)</td> <td>12-week reduction of liver fat content Recruitment ongoing</td> </tr> </tbody> </table> <p><small>ClinicalTrials.gov: NCT0417206; ClinicalTrials.gov: NCT0415172; ClinicalTrials.gov: NCT0426241</small></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	ALG-055009	Phase 2 Presumed MASH (N=100)	12-week reduction of liver fat content Recruitment ongoing	<p>Este estudio está en curso, como ya he mencionado en el ensayo de resultados del MASH.</p> <p>Por lo tanto, hay otros agonistas del receptor β de la hormona tiroidea que también están en desarrollo. Lo más avanzado es el fármaco Viking, que produce una reducción de 12 semanas de la grasa hepática, y esperamos los datos de la biopsia a las 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												
ALG-055009	Phase 2 Presumed MASH (N=100)	12-week reduction of liver fat content Recruitment ongoing												
<p>31.</p>	<p>Drug Candidates in Phase 3</p> <div style="display: flex; justify-content: space-around;"> <div style="text-align: center;"> <p>ORAL AGENTS</p> <p>Lanifibranor</p> </div> <div style="text-align: center;"> <p>INJECTABLE/INFUSION</p> <p>Semaglutide</p> <p>Efruxifermin</p> <p>Pegozafermin</p> </div> </div>	<p>Ahora bien, ¿qué ocurre con otros fármacos que se encuentran en la fase III? Repasaremos brevemente el lanifibranor, así como algunos de los tratamientos inyectables: semaglutida, efruxifermina y pegozafermina.</p>												
<p>32.</p>	<p>Lanifibranor: Pan-PPAR, Oral, Once Daily</p> <p><small>PPAR, pan-receptor of the retinoid acid; SAF, Steatosis Activity; Phase 2b; François SM, et al. Dig J World J Hepatol 2021;13(1):147-158. Reproduced for educational purposes only.</small></p>	<p>El lanifibranor es un agonista pan-PPAR. Por lo tanto, tiene actividad α, δ y γ. La actividad α afecta al hepatocito esteatósico. La actividad δ se centra en infiltrar macrófagos y disminuir la señalización proinflamatoria. Y luego el efecto γ es más el efecto antifibrótico de las células estrelladas. Observaron una reducción del 49 % de la puntuación de la PAS, que es otra puntuación de actividad de la esteatosis, en comparación con placebo. El aumento de las HDL y la disminución de los triglicéridos tienen efectos beneficiosos sobre los lípidos. Mejoría de la fibrosis en al menos un estadio del 42 % con la dosis de 1200 mg y, por supuesto, mayor mejoría de la sensibilidad a la insulina.</p>												
<p>33.</p>	<p>Semaglutide: GLP1-RA Subcutaneous, Once Daily</p> <p><small>Roche/Novo PI, et al. Dig J World J Hepatol 2021;13(1):112-124. Reproduced for educational purposes only.</small></p>	<p>Así que semaglutida, creo que la volverá a estudiar el Dr. Roden, pero brevemente vieron al MASH en su estudio en fase IIb de 72 semanas. Obsérvese que esta es la dosis subcutánea diaria de 0,4 mg; el 59 % presentó resolución del MASH sin empeoramiento de la fibrosis en comparación con placebo. No se notificó ningún beneficio lipídico. No se logró la mejoría de la fibrosis, pero se observó una tasa de respuesta al placebo muy alta, del 33 %. Esperamos el ensayo fundamental en fase III y, por supuesto, la mejoría de la sensibilidad a la insulina.</p>												

<p>34.</p>	<p>Efruxifermin (EFX): FGF21, Subcutaneous, QW</p> <p>Phase 2b results, 96 weeks</p> <p><small>EFX21: Double-blind, parallel, 2:1, Phase 2b, randomized, controlled trial of EFX in patients with MASH. NCT04111111. Efruxifermin (EFX) is a FGF21 analog. © 2024 AstraZeneca. All rights reserved.</small></p>	<p>Ahora, el FGF21 es una hormona metabólica que tiene efectos realmente sobresalientes en el gasto energético, el metabolismo de los lípidos. Además, regula al alza la adiponectina, que es un potente antifibrótico en las células estrelladas. El problema es que tiene una semivida muy corta de menos de 2 horas. Por lo tanto, son moléculas de FGF21 de acción prolongada. Se administra por vía subcutánea una vez por semana. Y lo que vieron fue una resolución del MASH sin empeoramiento de la fibrosis en las dosis de 28 y 50 mg, disminución de los triglicéridos y mejoría del HDL. Mejoría de la fibrosis del 75 % en comparación con el 24 % con placebo — pero obsérvese el pequeño tamaño de la muestra de solo 28 pacientes, por lo que tenemos que esperar a los datos de fase III— y mejoría de la sensibilidad a la insulina, con una disminución del HOMA-IR y del péptido C.</p>
<p>35.</p>	<p>Pegozafermin: FGF21, Subcutaneous, Once Weekly</p> <p>Phase 2b results, 24 weeks</p> <p><small>Pegozafermin (PEG) is a FGF21 analog. © 2024 AstraZeneca. All rights reserved.</small></p>	<p>Ahora, la pegozafermina es un FGF21 pegilado, un tipo de datos similares en los que se observa la resolución del MASH sin empeoramiento de la fibrosis con todas las dosis evaluadas. La mejoría del perfil lipídico y la mejoría de la fibrosis también se vieron afectadas por las dosis de 30 mg una vez a la semana y 44 mg cada 2 semanas y por la mejoría de la sensibilidad a la insulina. Este es el estudio en fase IIb de 24 semanas. Y esperamos los datos de la fase III.</p>
<p>36.</p>	<p>Drugs Candidates With Phase 2b Results</p> <p>ORAL AGENTS Denifanstat</p> <p>INJECTABLE/INFUSION Tirzepatide Surovudutide</p>	<p>¿Y qué pasa con otros medicamentos que están en fase de desarrollo? Agente oral denifanstat y después tirzepatida y survodutida.</p>
<p>37.</p>	<p>Denifanstat: FASN Inhibitor, Oral, Once Daily</p> <p>Phase 2b results, 52 weeks</p> <p><small>Denifanstat (DEN) is a FASN inhibitor. © 2024 AstraZeneca. All rights reserved.</small></p>	<p>El denifanstat es un inhibidor de la FASN, es oral una vez al día. Y en su estudio de fase IIb, vieron una resolución del MASH del 36 % sin empeoramiento de la fibrosis. No se comunicaron efectos beneficiosos sobre los lípidos y una mejoría de la fibrosis del 41 % en comparación con el 18 % con placebo, así como tampoco efectos beneficiosos sobre la sensibilidad a la insulina.</p>

<p>38.</p>	<p>Tirzepatide: GLP-1/GIP, Subcutaneous, Once Weekly</p> <p>Phase 2b results, 52 weeks</p> <p><small>Fried RP, et al. Clin Gastroenterol Hepatol. 2024;12(1):176-177; Lombo R, et al. N Engl J Med. 2024;391:229-239.</small></p>	<p>Ahora, tirzepatida, que es el doble GLP-1/GIP, por vía subcutánea, una vez a la semana. Esto se ha publicado recientemente en el <i>New England Journal of Medicine</i> y se puede ver que en todas las dosis de tirzepatida se produjo la resolución del MASH sin empeoramiento de la fibrosis, no se comunicaron efectos beneficiosos sobre los lípidos y hubo tendencias a una mejoría de la fibrosis, aunque no estadísticamente significativas. Y por supuesto la mejora de la sensibilidad a la insulina. De nuevo, esperamos más datos de la fase III.</p>
<p>39.</p>	<p>Survodutide: Glucagon/GLP-1 Receptor Dual Agonist, Subcutaneous, Once Weekly</p> <p>Phase 2b results, 48 weeks</p> <p><small>de Naze CK, et al. Lancet Diabetes Endocrinol. 2024;12(1):152-173; Sanyal A, et al. Hepatology. 2024;79(1):311-319.</small></p>	<p>La survodutida es un agonista del receptor del glucagón y un GLP-1, por vía subcutánea, una vez a la semana. Hay que señalar que los receptores del glucagón se expresan en los hepatocitos, por lo que puede haber un efecto dirigido al hígado en este caso. Se observó resolución del MASH sin empeoramiento de la fibrosis en todos los grupos de tratamiento, no se comunicaron beneficios en los lípidos y la mejoría de la fibrosis con todas las dosis volvió a mostrar una tendencia hacia quizá un poco —necesitamos disponer de conjuntos de datos más amplios— y la mejora de la sensibilidad a la insulina. Esperamos de nuevo su estudio en fase III.</p>
<p>40.</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. Esperemos que también lo tengamos para la EMA. Resmetirom es un agonista del receptor β de la hormona tiroidea, que tiene un mecanismo de acción específico del hígado. Aumenta la capacidad mitocondrial de β oxidación ya sea a través de la biogénesis o de la mitofagia, aumenta la lipofagia, aumenta el aclaramiento del colesterol y, por lo tanto, disminuye la inflamación y la fibrosis. Pero estamos en una situación muy esperanzadora con muchos otros medicamentos específicos del MASH en desarrollo. Pero necesitamos los datos de la fase III. No puede comparar los datos de la fase II con los de la fase III: 28 pacientes frente a 2000 pacientes. Así que esperamos ansiosamente disponer de un arsenal completo para tratar a estos pacientes.</p>
<p>41.</p>	<p>Rising to the Need to Improve Diagnosis in the Era of Disease-Specific Therapy</p> <p>Juan M. Pericàs, MD, PhD, MPH Liver Unit and Advanced Chronic Liver Disease Group Vall d'Hebron University Hospital and Institute for Research Autonomous University of Barcelona CIBERSAM Barcelona, Spain</p>	<p>Así que muchas gracias. Voy a presentar a mi colega, el Dr. Pericàs, que hablará sobre la creciente necesidad de mejorar nuestro diagnóstico o las evaluaciones no invasivas de la fibrosis hepática en esta era del tratamiento específico de la enfermedad.</p> <p>Juan M. Pericàs, MD, PhD, MPH Buenas tardes, y gracias, profesora Bansal, por la presentación. Sumerjémonos de lleno en ello.</p>

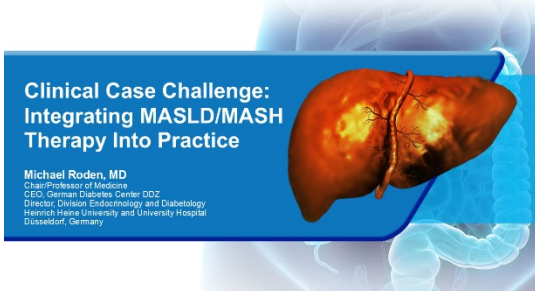
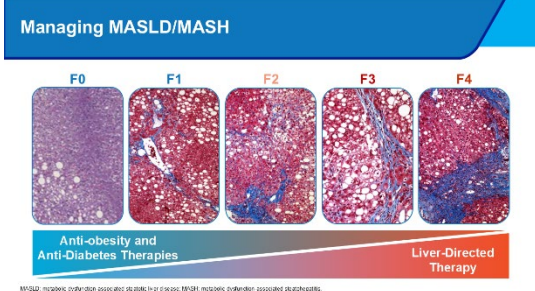
<p>42.</p>	<p>Barriers to Effective MASLD Patient Care¹⁻⁴</p>  <p><small>MASLD: metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease; MASLD: metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease. ¹ Sanyal AJ, et al. <i>J Hepatol</i>. 2011;55(5):1013-1024. ² Davis MI, et al. <i>Prog Liver Dis</i>. 2019;9(4):10. ³ Paterlini S, et al. <i>J Hepatol</i>. 2019;71(5):1177-1187. ⁴ Cohen JA, et al. <i>Gastroenterology</i>. 2013;135(2):505-512. MASLD created by National Center for Chronic Disease Prevention and Control.</small></p>	<p>Entre las barreras más destacadas a las que nos enfrentamos al tratar de prestar una asistencia adecuada a nuestros pacientes con MASLD, probablemente la más importante es el diagnóstico. Diagnóstico que también significa estadificación y pronóstico. Y es que nuestras herramientas de diagnóstico actúan como una bisagra entre nuestros problemas epidemiológicos de salud pública y los relacionados con el tratamiento y los retos clínicos. Por lo tanto, carecemos de herramientas no invasivas ampliamente disponibles para diagnosticar, estadificar y pronosticar el MASLD/MASH en la asistencia clínica real.</p>
<p>43.</p>	<p>Diagnosis: Burning Questions</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ How does diagnosis relate to staging, prognostication, and assessment of treatment response? ▪ Can staging, prognostication, and assessment of treatment response be evaluated all with the same tool? ▪ Is liver biopsy necessary? ▪ What is the treatment priority—steatosis, steatohepatitis, or fibrosis? ▪ Is baseline information enough or is repeat testing necessary? If so, how often? 	<p>Y esto genera una serie de preguntas, como la relación de los diagnósticos con el pronóstico de la estadificación y la evaluación de la respuesta al tratamiento. ¿Podemos hacerlo con una sola herramienta? ¿Necesitamos un conjunto de herramientas distintas? ¿Siguiendo siendo necesaria la biopsia hepática en la asistencia clínica real para llevar a cabo esta tarea? ¿Podemos dejarlo de lado un tiempo, mientras tratamos de encontrar a nuestros pacientes y ofrecerles una atención precisa? ¿Y cuál es ahora la prioridad del tratamiento si dejamos biopsias hepáticas? ¿Siguiendo siendo fibrosis? ¿Tenemos que combinarlo con la esteatohepatitis? ¿La esteatosis sigue siendo significativa? ¿Y solo necesitamos información basal o tenemos que repetir las pruebas para vigilar la respuesta al tratamiento? Si es así, ¿con qué frecuencia? Estas son algunas de las preguntas aún no resueltas.</p>
<p>44.</p>	<p>Diagnostic Strategies for...</p> 	<p>Esta perspectiva podría ser el mundo ideal, cuando disponemos de un conjunto de herramientas que están claramente alineadas con lo que hacemos en la práctica real. Esto coincide en gran medida con la forma en que se diseñan y realizan los ensayos clínicos y, al final, hemos diseñado cuidadosamente vías clínicas y tratamientos personalizados. Sin embargo, esta no es la situación actual. Tenemos una desconexión entre cómo diseñamos y realizamos los ensayos, como ha explicado la profesora Bansal. Dependemos en gran medida de la biopsia hepática para definir nuestros criterios de valoración y para diagnosticar y supervisar la respuesta al tratamiento en ensayos clínicos en los que no sea viable en la asistencia clínica real. Por lo tanto, necesitamos desarrollar mejores estrategias no invasivas para encontrar y tratar a nuestros pacientes. Y aunque tenemos un gran conocimiento de estas NIT y de que algunas de esas herramientas están disponibles,</p>

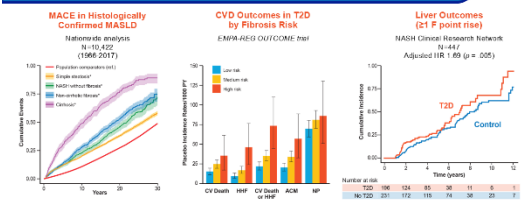
		<p>todavía no sabemos cómo hacerlo exactamente en cada contexto epidemiológico y clínico.</p>												
<p>45.</p>	<p>Defining the Target Condition: High-Risk MASH</p> <p>Mortality: 1.05x, 2.53x, 6.65x, 11.13x</p> <p>Diagnostic: F0, F1, F2, F3, F4</p> <p>Prognostic: MASH, High-Risk MASH</p> <p><small>MASLD, mortality: liver-related mortality; MASLD, mortality: liver-related mortality; MASLD, mortality: liver-related mortality; Taylor NQ, et al. Gastroenterology. 2022;161:1611-1621. Reproduced by permission of Elsevier.</small></p>	<p>Sin embargo, no sabemos cuál es nuestra principal prioridad. Necesitamos encontrar a estos pacientes de alto riesgo con MASH, a saber, aquellos con una esteatohepatitis suficiente, lo que significa una esteatohepatitis moderada o grave, así como fibrosis significativa. Porque, como ya ha explicado la profesora Bansal, la fibrosis guarda una estrecha relación con el pronóstico, no solo los acontecimientos relacionados con el hígado, sino también los cardiovasculares, las neoplasias y la mortalidad global.</p>												
<p>46.</p>	<p>Setting and Goal of Diagnostic Test</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Primary Care</th> <th>Secondary/Tertiary Care</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Population</td> <td>Low prevalence of advanced (≥3-f) disease</td> <td>Increasing prevalence of advanced (≥3-f) disease</td> </tr> <tr> <td>Goal</td> <td>Exclude serious disease</td> <td>Identify patients with ≥2 for referral and therapy</td> </tr> <tr> <td>Desirable performance</td> <td>Higher NPV</td> <td>Higher PPV</td> </tr> </tbody> </table> <p><small>NPV: test statistic $\frac{TN}{TN+FN}$; PPV: test statistic $\frac{TP}{TP+FP}$; NPV: negative predictive value; PPV: positive predictive value.</small></p>		Primary Care	Secondary/Tertiary Care	Population	Low prevalence of advanced (≥3-f) disease	Increasing prevalence of advanced (≥3-f) disease	Goal	Exclude serious disease	Identify patients with ≥2 for referral and therapy	Desirable performance	Higher NPV	Higher PPV	<p>Por supuesto, el tipo de herramientas que vamos a utilizar variará en función de nuestras prioridades. No es lo mismo intentar diagnosticar con un objetivo de cribado en un entorno de baja prevalencia, como la atención primaria, donde necesitamos herramientas muy sensibles con alto valor predictivo negativo para descartar una enfermedad grave. Mientras que en el otro lado del espectro, por ejemplo, en las consultas de hepatología, intentaremos encontrar a los pacientes con fibrosis avanzada para priorizar su tratamiento. Por lo tanto, necesitamos herramientas específicas y de alto valor predictivo positivo.</p>
	Primary Care	Secondary/Tertiary Care												
Population	Low prevalence of advanced (≥3-f) disease	Increasing prevalence of advanced (≥3-f) disease												
Goal	Exclude serious disease	Identify patients with ≥2 for referral and therapy												
Desirable performance	Higher NPV	Higher PPV												
<p>47.</p>	<p>Guidelines Consensus</p> <p>EASL NIT Guideline 2021 AGA MASLD Guideline 2021 AASLD MASLD Guideline 2022</p> <p>FIB-4 + VCTE FIB-4 + VCTE FIB-4 + VCTE (or ELF)</p> <p><small>AASLD: American Association for the Study of Liver Diseases; AGA: American Gastroenterological Association; ALT: alanine aminotransferase; AST: aspartate aminotransferase; GGT: gamma-glutamyl transaminase; HCV: hepatitis C virus; ICG: indocyanine green; MRE: magnetic resonance elastography; NIT: non-invasive test; VCTE: vibration-controlled transient elastography; ELF: elastography with shear wave elastography; Reproduced by permission of Elsevier.</small></p>	<p>Así que la mayoría de las sociedades internacionales están de acuerdo en una cosa, que es el cribado. Espacio de cribado en 2 pasos principales para descartar fibrosis avanzada. Después de identificar a nuestros pacientes con factores de riesgo metabólicos que podrían tener grasa en el hígado según otras herramientas de diagnóstico por imagen. A continuación, damos un primer paso en el que utilizamos el FIB-4 en todos los casos. En caso de que el FIB-4 sea bajo, habrá que repetir la evaluación del FIB-4 quizá una vez al año, en otros casos cada 2 o 3 años, eso depende de la directriz. Si es intermedia, debe realizarse una segunda prueba, ya sea elastografía transitoria o ELF en la mayoría de las directrices. Si el FIB-4 es suficientemente alto, por encima de 2,67, algunas directrices recomiendan remitir directamente al paciente al especialista en el hígado. ¿Cuál es la función de la diabetes de tipo 2 en estas directrices? Como puede ver, por ejemplo, en las directrices de la AGA, la diabetes de tipo 2 se destaca como uno de los factores de riesgo independientes para ayudar a identificar a los pacientes en riesgo. En el caso de la directriz 2022 de la AASLD, afecta a la frecuencia con la que se supone que debemos repetir el FIB-4 en caso de que sea bajo en el primer caso.</p>												

<p>48. Guidelines Consensus: AACE</p> <p>AACE/AASLD Fibrosis Risk Stratification</p> <p>Low Risk (FIB-4 < 1.31) → No further testing</p> <p>Indeterminate Risk (FIB-4 1.31-2.47) → Obtain second test: Liver Stiffness Measurement (LSM) by Elastography or ELF Blood Test</p> <p>High Risk (FIB-4 > 2.47) → Obtain second test: Liver Stiffness Measurement (LSM) by Elastography or ELF Blood Test</p> <p><small>AACE: American Association of Clinical Endocrinology. AASLD: American Association for the Study of Liver Diseases. FIB-4: fibrosis index, AST: aspartate aminotransferase, ALT: alanine aminotransferase, GGT: gamma-glutamyl transaminase, ALP: alkaline phosphatase, TBL: total bilirubin, HbA1c: hemoglobin A1c, LDL-C: low-density lipoprotein cholesterol, HDL-C: high-density lipoprotein cholesterol, TG: triglycerides, T2DM: type 2 diabetes, CKD: chronic kidney disease.</small></p>	<p>En otras directrices, como las de la American Association of Clinical Endocrinology, unidas a la AASLD, la diabetes de tipo 2 no solo es un factor de riesgo de MASLD, sino que también se considera un factor de riesgo directo de cirrosis, y en ellas también se propone una estrategia en dos pasos para la fibrosis hepática con FIB-4 y luego con ELF o elastografía transitoria.</p>
<p>49. Guidelines Consensus: EASL-EASD-EASO</p> <p>EASL-EASD-EASO Fibrosis Risk Stratification</p> <p>Low Risk (FIB-4 < 1.31) → No further testing</p> <p>Indeterminate Risk (FIB-4 1.31-2.47) → Obtain second test: Liver Stiffness Measurement (LSM) by Elastography or ELF Blood Test</p> <p>High Risk (FIB-4 > 2.47) → Obtain second test: Liver Stiffness Measurement (LSM) by Elastography or ELF Blood Test</p> <p><small>*FIB-4 threshold valid for age ≥ 65 years (for age < 65 years, FIB-4 ≤ 2.00 is a 20% false-negative rate). †FIB-4 threshold valid for age ≥ 65 years (for age < 65 years, FIB-4 ≤ 2.00 is a 20% false-negative rate). ‡EASL: European Association for the Study of Liver. EASD: European Association for the Study of Diabetes. EASO: European Association for the Study of Obesity. FIB-4: Fibrosis Index 4. LSM: Liver Stiffness Measurement. ELF: Elastography. TBL: Total Bilirubin. HbA1c: Hemoglobin A1c. LDL-C: Low-Density Lipoprotein Cholesterol. HDL-C: High-Density Lipoprotein Cholesterol. TG: Triglycerides. T2DM: Type 2 Diabetes. CKD: Chronic Kidney Disease.</small></p>	<p>Y las directrices conjuntas que ya ha mencionado la profesora Bansal ya destacan la diabetes de tipo 2 al principio como factor de riesgo del MASLD y, a continuación, se pide que se repita la evaluación cada 1 a 3 años. No entran en detalles en función del perfil de cada paciente y destacan la elastografía transitoria como la prueba de segunda línea más importante. Si existen otras pruebas alternativas sugeridas, como elastografía por resonancia magnética, elastografía de ondas de cizallamiento, ELF y otras.</p>
<p>50. Identifying Patients With At-Risk MASH: Are We Doing Enough?</p> <p>NAFLD Preparedness Index Scores for 152 Countries</p> <p>Referred Patients Who Already Had a Noninvasive Fibrosis Test for Risk Stratification of Liver Disease (%)</p> <p>49% (< 5) 28% (5-25) 13% (26-50) 8% (51-75) 3% (75-100)</p> <p>Lack of local guidelines</p> <ul style="list-style-type: none"> Data from over 100 countries revealed that only 32 countries had national NAFLD clinical guidelines¹ NAFLD was rarely mentioned in public health strategies of related conditions such as diabetes² <p>Disconnection between EASL-EASD-EASO guidelines and real-world clinical practice across multiple regions/specialties³</p> <ul style="list-style-type: none"> Suboptimal use of liver function tests, NITs (eg, ultrasound and TE), and tests to exclude other conditions⁴ Use of NITs for patients with NAFLD in primary care is infrequent <p><small>1. Sacks, V. et al. <i>Hepatology</i>, 2023;76:1784-1777. 2. Lavigne, J. et al. <i>Hepatology</i>, 2023;76:1715-1720. 3. Aasawa, G. et al. <i>JPEN</i>, 2023;47:1304-1307. 4. Creative Commons license. Reproduced for educational purposes only.</small></p>	<p>¿Hasta qué punto estamos cumpliendo nuestra tarea en este sentido? ¿Hasta qué punto seleccionamos bien a nuestros pacientes? Bueno, tal vez podemos decir que podríamos hacerlo mejor. Desde los informes disponibles, sabemos que, a pesar de la presencia de directrices internacionales muy detalladas, esto no se ha reducido a un nivel local diferenciado. Por lo tanto, la mayoría de los médicos no aplican estas herramientas en su asistencia habitual normal. Y como muestra este estudio del panel derecho, la mayoría de los pacientes no realizan ningún tipo de NIT para decidir si pueden o no derivar a un paciente a un especialista hepático, lo que pone de relieve que aún tenemos una enorme tarea frente a nosotros en términos de mejorar la educación y la concienciación.</p>
<p>51. NITs to Diagnose and Risk Stratify</p> <p>NITs to Diagnose and Risk Stratify</p> <p>Blood tests</p> <ul style="list-style-type: none"> Markers <ul style="list-style-type: none"> Simple: serum transaminases, alkaline phosphatase, gamma-glutamyl transaminase, albumin, bilirubin Specialized: collagen biomarkers, hyaluronic acid, TIMP1, FIB4 Tests <ul style="list-style-type: none"> APRI, FIB4, ELF, NAFLD fibrosis score Fibroscan, FibroScan, ELF <p>Elastometry</p> <ul style="list-style-type: none"> VCTE POINT SWE, 2D-SWE MRE <p>Availability</p> <p><small>APRI: aspartate aminotransferase to alanine aminotransferase ratio; FIB4: fibrosis index 4; ELF: elastography; MRE: magnetic resonance elastography; NAFLD: non-alcoholic fatty liver disease; NIT: noninvasive test; NITs: noninvasive tests; SWE: shear wave elastography; 2D-SWE: 2-dimensional shear wave elastography; VCTE: virtual transient elastography.</small></p>	<p>¿Y qué pasa con el diagnóstico y la estratificación? Una vez que ya hemos cerrado el episodio de cribado, disponemos de una gran cantidad de instrumentos distintos que podemos utilizar, solo instrumentos no invasivos que podrían dividirse principalmente en análisis de sangre, pruebas de sangre y pruebas elastoméricas y pruebas de imagen.</p>

<p>52.</p>	<h3>Imaging Techniques Can Assess Both Fibrosis and Steatosis</h3> <p>Ultrasound-based imaging (VCTE, FibroScan™) can assess both steatosis and fibrosis^{1,2}</p> <ul style="list-style-type: none"> Designed to explore a 3-cm³ volume of liver tissue 50-Hz shear wave induced from tip of FibroScan probe  <p>LSM (kPa)</p> <ul style="list-style-type: none"> Fibrosis: Moves slowly in healthy liver; quickly in a cirrhotic liver Liver stiffness can be used to infer presence of fibrosis, although specific cutoffs are not able to discriminate between individual fibrosis stages³ <p>CAP (dB/m)</p> <ul style="list-style-type: none"> Steatosis: Can simultaneously measure liver fat using CAP (expressed in dB/m)  <p><small>CAP: ©2018 GE Healthcare. All rights reserved. 1. Castera, M, et al. <i>Journal of Hepatology</i> 2018; 68: 148-157. doi:10.1016/j.jhep.2017.07.028 2. Castera, M, et al. <i>Journal of Hepatology</i> 2018; 68: 148-157. doi:10.1016/j.jhep.2017.07.028 3. Castera, M, et al. <i>Journal of Hepatology</i> 2018; 68: 148-157. doi:10.1016/j.jhep.2017.07.028</small></p>	<p>Y la más utilizada de todas es FibroScan, o elastografía transitoria controlada por vibración, que nos permite valorar de forma inmediata tanto la fibrosis como la esteatosis. Además, nos permite no solo diagnosticar, sino también estadificar y pronosticar en un acto concreto. Sin embargo, hay algunas advertencias. Requiere una curva de aprendizaje prolongada y tiene algunos problemas técnicos. Por ejemplo, los pacientes con obesidad mórbida podrían haber sobrestimado la rigidez hepática. Los pacientes con consumo activo de alcohol también pueden ser sobrestimados en cuanto a fibrosis. Y no está tan claro. Pero parece que, en el caso de los pacientes con diabetes de tipo 2 y mal control metabólico, también podría sobrestimarse la rigidez hepática.</p>																																																																					
<p>53.</p>	<h3>Comparative Analysis of Biomarkers for Advanced Fibrosis</h3> <p>LITMUS Meta-Cohort Analysis of Histologically Characterized MASLD</p>  <p><small>Val Y, et al. <i>Lancet Gastroenterology/Hepatology</i> 2023; 7(4): 725. Creative Commons license. Reproduced for educational purposes only.</small></p>	<p>Hay otros biomarcadores que se han evaluado y validado en grandes proyectos, como LITMUS en el caso de Europa, o NIMBLE en el caso de EE. UU., que funcionan bien, con un área bajo la curva elevada en comparación con el patrón histológico y con otras NIT. Y como pueden ver, por ejemplo, en el caso del SomaSignal es una prueba proteómica que combina diferentes proteínas, y todas ellas funcionan bastante bien para identificar y vigilar la fibrosis avanzada.</p>																																																																					
<p>54.</p>	<h3>NITs Are as Accurate as Liver Biopsies for the Prediction of Clinical Events</h3> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Measurement (study Week)</th> <th colspan="2">LS Mean % CFB (SE)</th> <th colspan="2">LS Mean % CFB (SE)</th> <th colspan="2">LS Mean % CFB (SE)</th> </tr> <tr> <th>Resmetrom 80 mg (n=321)</th> <th>Resmetrom 100 mg (n=323)</th> <th>Placebo (n=321)</th> <th>Difference Resmetrom 80 mg From Placebo (95% CI)</th> <th>Difference Resmetrom 100 mg From Placebo (95% CI)</th> <th>Difference Resmetrom 100 mg From Placebo (95% CI)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>LDL-cholesterol (a) week 24</td> <td>-13.6 (1.7)</td> <td>-16.3 (1.7)</td> <td>0.11 (1.7)</td> <td>-13.7 (-17.5, -10.0)</td> <td>-18.4 (-20.1, -12.8)</td> <td>-18.4 (-20.1, -12.8)</td> </tr> <tr> <td>LDL-cholesterol (a) week 48</td> <td>-16.8 (1.3)</td> <td>-19.8 (1.3)</td> <td>0.36 (1.3)</td> <td>-17.2 (-20.0, -14.4)</td> <td>-20.2 (-22.6, -17.4)</td> <td>-20.2 (-22.6, -17.4)</td> </tr> <tr> <td>Triglycerides (a) week 24</td> <td>-22.7 (4.0)</td> <td>-21.7 (4.3)</td> <td>-2.6 (4.1)</td> <td>-20.1 (-28.3, -11.9)</td> <td>-19.1 (-27.8, -10.3)</td> <td>-19.1 (-27.8, -10.3)</td> </tr> <tr> <td>Triglycerides (a) week 48</td> <td>-30.4 (3.8)</td> <td>-35.9 (4.0)</td> <td>-0.84 (3.5)</td> <td>-29.5 (-37.6, -21.5)</td> <td>-35.1 (-43.5, -26.6)</td> <td>-35.1 (-43.5, -26.6)</td> </tr> <tr> <td>MRP-PDFF (a) week 52</td> <td>-35.4 (2.8)</td> <td>-46.8 (2.8)</td> <td>-8.7 (2.7)</td> <td>-28.7 (-32.9, -20.6)</td> <td>-37.9 (-44.2, -31.7)</td> <td>-37.9 (-44.2, -31.7)</td> </tr> <tr> <td>ASAT (a) week 48</td> <td>-25.0 (3.7)</td> <td>-32.2 (3.8)</td> <td>-6.9 (3.8)</td> <td>-19.7 (-27.7, -11.5)</td> <td>-29.3 (-34.5, -18.1)</td> <td>-29.3 (-34.5, -18.1)</td> </tr> <tr> <td>AST (a) week 48</td> <td>-22.1 (3.5)</td> <td>-28.3 (3.5)</td> <td>-2.9 (3.8)</td> <td>-19.3 (-27.2, -11.3)</td> <td>-25.4 (-33.5, -17.4)</td> <td>-25.4 (-33.5, -17.4)</td> </tr> <tr> <td>GGT (a) week 48</td> <td>-25.0 (5.5)</td> <td>-31.9 (5.3)</td> <td>3.3 (5.2)</td> <td>-28.3 (-37.3, -19.3)</td> <td>-35.2 (-45.6, -25.0)</td> <td>-35.2 (-45.6, -25.0)</td> </tr> </tbody> </table> <p><small>©2024 Resmetrom, Inc. All rights reserved. Resmetrom is a trademark of Resmetrom, Inc. All other trademarks are the property of their respective owners. Resmetrom, Inc. is a subsidiary of Resmetrom, Inc.</small></p>	Measurement (study Week)	LS Mean % CFB (SE)		LS Mean % CFB (SE)		LS Mean % CFB (SE)		Resmetrom 80 mg (n=321)	Resmetrom 100 mg (n=323)	Placebo (n=321)	Difference Resmetrom 80 mg From Placebo (95% CI)	Difference Resmetrom 100 mg From Placebo (95% CI)	Difference Resmetrom 100 mg From Placebo (95% CI)	LDL-cholesterol (a) week 24	-13.6 (1.7)	-16.3 (1.7)	0.11 (1.7)	-13.7 (-17.5, -10.0)	-18.4 (-20.1, -12.8)	-18.4 (-20.1, -12.8)	LDL-cholesterol (a) week 48	-16.8 (1.3)	-19.8 (1.3)	0.36 (1.3)	-17.2 (-20.0, -14.4)	-20.2 (-22.6, -17.4)	-20.2 (-22.6, -17.4)	Triglycerides (a) week 24	-22.7 (4.0)	-21.7 (4.3)	-2.6 (4.1)	-20.1 (-28.3, -11.9)	-19.1 (-27.8, -10.3)	-19.1 (-27.8, -10.3)	Triglycerides (a) week 48	-30.4 (3.8)	-35.9 (4.0)	-0.84 (3.5)	-29.5 (-37.6, -21.5)	-35.1 (-43.5, -26.6)	-35.1 (-43.5, -26.6)	MRP-PDFF (a) week 52	-35.4 (2.8)	-46.8 (2.8)	-8.7 (2.7)	-28.7 (-32.9, -20.6)	-37.9 (-44.2, -31.7)	-37.9 (-44.2, -31.7)	ASAT (a) week 48	-25.0 (3.7)	-32.2 (3.8)	-6.9 (3.8)	-19.7 (-27.7, -11.5)	-29.3 (-34.5, -18.1)	-29.3 (-34.5, -18.1)	AST (a) week 48	-22.1 (3.5)	-28.3 (3.5)	-2.9 (3.8)	-19.3 (-27.2, -11.3)	-25.4 (-33.5, -17.4)	-25.4 (-33.5, -17.4)	GGT (a) week 48	-25.0 (5.5)	-31.9 (5.3)	3.3 (5.2)	-28.3 (-37.3, -19.3)	-35.2 (-45.6, -25.0)	-35.2 (-45.6, -25.0)	<p>Además, es importante señalar que las NIT son tan exactas como la biopsia hepática. No solo para detectar, diagnosticar, sino también para pronosticar y controlar la respuesta al tratamiento. Y en el caso de este metaanálisis realizado recientemente por investigadores del LITMUS, también muestra dos cosas importantes. Cuanto mayor sea el período de evaluación, mayor será la precisión de los NIT, así como de la biopsia hepática, por supuesto. Pero cuanto más información acumulemos, mejor será la precisión. Y, además, y esto se refiere a una de las preguntas anteriores que planteé, lo más grande el número de determinación que tenemos disponible, mejor es la especificidad dinámica. Por lo tanto, hay que tener esto en cuenta siempre que tengamos que evaluar a nuestros pacientes.</p>
Measurement (study Week)	LS Mean % CFB (SE)		LS Mean % CFB (SE)		LS Mean % CFB (SE)																																																																		
	Resmetrom 80 mg (n=321)	Resmetrom 100 mg (n=323)	Placebo (n=321)	Difference Resmetrom 80 mg From Placebo (95% CI)	Difference Resmetrom 100 mg From Placebo (95% CI)	Difference Resmetrom 100 mg From Placebo (95% CI)																																																																	
LDL-cholesterol (a) week 24	-13.6 (1.7)	-16.3 (1.7)	0.11 (1.7)	-13.7 (-17.5, -10.0)	-18.4 (-20.1, -12.8)	-18.4 (-20.1, -12.8)																																																																	
LDL-cholesterol (a) week 48	-16.8 (1.3)	-19.8 (1.3)	0.36 (1.3)	-17.2 (-20.0, -14.4)	-20.2 (-22.6, -17.4)	-20.2 (-22.6, -17.4)																																																																	
Triglycerides (a) week 24	-22.7 (4.0)	-21.7 (4.3)	-2.6 (4.1)	-20.1 (-28.3, -11.9)	-19.1 (-27.8, -10.3)	-19.1 (-27.8, -10.3)																																																																	
Triglycerides (a) week 48	-30.4 (3.8)	-35.9 (4.0)	-0.84 (3.5)	-29.5 (-37.6, -21.5)	-35.1 (-43.5, -26.6)	-35.1 (-43.5, -26.6)																																																																	
MRP-PDFF (a) week 52	-35.4 (2.8)	-46.8 (2.8)	-8.7 (2.7)	-28.7 (-32.9, -20.6)	-37.9 (-44.2, -31.7)	-37.9 (-44.2, -31.7)																																																																	
ASAT (a) week 48	-25.0 (3.7)	-32.2 (3.8)	-6.9 (3.8)	-19.7 (-27.7, -11.5)	-29.3 (-34.5, -18.1)	-29.3 (-34.5, -18.1)																																																																	
AST (a) week 48	-22.1 (3.5)	-28.3 (3.5)	-2.9 (3.8)	-19.3 (-27.2, -11.3)	-25.4 (-33.5, -17.4)	-25.4 (-33.5, -17.4)																																																																	
GGT (a) week 48	-25.0 (5.5)	-31.9 (5.3)	3.3 (5.2)	-28.3 (-37.3, -19.3)	-35.2 (-45.6, -25.0)	-35.2 (-45.6, -25.0)																																																																	
<p>55.</p>	<h3>Resmetrom: Noninvasive Data From MAESTRO-NASH</h3> <p>Sparse Noninvasive Data in Label</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Measurement (study Week)</th> <th colspan="2">LS Mean % CFB (SE)</th> <th colspan="2">LS Mean % CFB (SE)</th> <th colspan="2">LS Mean % CFB (SE)</th> </tr> <tr> <th>Resmetrom 80 mg (n=321)</th> <th>Resmetrom 100 mg (n=323)</th> <th>Placebo (n=321)</th> <th>Difference Resmetrom 80 mg From Placebo (95% CI)</th> <th>Difference Resmetrom 100 mg From Placebo (95% CI)</th> <th>Difference Resmetrom 100 mg From Placebo (95% CI)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>LDL-cholesterol (a) week 24</td> <td>-13.6 (1.7)</td> <td>-16.3 (1.7)</td> <td>0.11 (1.7)</td> <td>-13.7 (-17.5, -10.0)</td> <td>-18.4 (-20.1, -12.8)</td> <td>-18.4 (-20.1, -12.8)</td> </tr> <tr> <td>LDL-cholesterol (a) week 48</td> <td>-16.8 (1.3)</td> <td>-19.8 (1.3)</td> <td>0.36 (1.3)</td> <td>-17.2 (-20.0, -14.4)</td> <td>-20.2 (-22.6, -17.4)</td> <td>-20.2 (-22.6, -17.4)</td> </tr> <tr> <td>Triglycerides (a) week 24</td> <td>-22.7 (4.0)</td> <td>-21.7 (4.3)</td> <td>-2.6 (4.1)</td> <td>-20.1 (-28.3, -11.9)</td> <td>-19.1 (-27.8, -10.3)</td> <td>-19.1 (-27.8, -10.3)</td> </tr> <tr> <td>Triglycerides (a) week 48</td> <td>-30.4 (3.8)</td> <td>-35.9 (4.0)</td> <td>-0.84 (3.5)</td> <td>-29.5 (-37.6, -21.5)</td> <td>-35.1 (-43.5, -26.6)</td> <td>-35.1 (-43.5, -26.6)</td> </tr> <tr> <td>MRP-PDFF (a) week 52</td> <td>-35.4 (2.8)</td> <td>-46.8 (2.8)</td> <td>-8.7 (2.7)</td> <td>-28.7 (-32.9, -20.6)</td> <td>-37.9 (-44.2, -31.7)</td> <td>-37.9 (-44.2, -31.7)</td> </tr> <tr> <td>ASAT (a) week 48</td> <td>-25.0 (3.7)</td> <td>-32.2 (3.8)</td> <td>-6.9 (3.8)</td> <td>-19.7 (-27.7, -11.5)</td> <td>-29.3 (-34.5, -18.1)</td> <td>-29.3 (-34.5, -18.1)</td> </tr> <tr> <td>AST (a) week 48</td> <td>-22.1 (3.5)</td> <td>-28.3 (3.5)</td> <td>-2.9 (3.8)</td> <td>-19.3 (-27.2, -11.3)</td> <td>-25.4 (-33.5, -17.4)</td> <td>-25.4 (-33.5, -17.4)</td> </tr> <tr> <td>GGT (a) week 48</td> <td>-25.0 (5.5)</td> <td>-31.9 (5.3)</td> <td>3.3 (5.2)</td> <td>-28.3 (-37.3, -19.3)</td> <td>-35.2 (-45.6, -25.0)</td> <td>-35.2 (-45.6, -25.0)</td> </tr> </tbody> </table> <p><small>©2024 Resmetrom, Inc. All rights reserved. Resmetrom is a trademark of Resmetrom, Inc. All other trademarks are the property of their respective owners. Resmetrom, Inc. is a subsidiary of Resmetrom, Inc.</small></p>	Measurement (study Week)	LS Mean % CFB (SE)		LS Mean % CFB (SE)		LS Mean % CFB (SE)		Resmetrom 80 mg (n=321)	Resmetrom 100 mg (n=323)	Placebo (n=321)	Difference Resmetrom 80 mg From Placebo (95% CI)	Difference Resmetrom 100 mg From Placebo (95% CI)	Difference Resmetrom 100 mg From Placebo (95% CI)	LDL-cholesterol (a) week 24	-13.6 (1.7)	-16.3 (1.7)	0.11 (1.7)	-13.7 (-17.5, -10.0)	-18.4 (-20.1, -12.8)	-18.4 (-20.1, -12.8)	LDL-cholesterol (a) week 48	-16.8 (1.3)	-19.8 (1.3)	0.36 (1.3)	-17.2 (-20.0, -14.4)	-20.2 (-22.6, -17.4)	-20.2 (-22.6, -17.4)	Triglycerides (a) week 24	-22.7 (4.0)	-21.7 (4.3)	-2.6 (4.1)	-20.1 (-28.3, -11.9)	-19.1 (-27.8, -10.3)	-19.1 (-27.8, -10.3)	Triglycerides (a) week 48	-30.4 (3.8)	-35.9 (4.0)	-0.84 (3.5)	-29.5 (-37.6, -21.5)	-35.1 (-43.5, -26.6)	-35.1 (-43.5, -26.6)	MRP-PDFF (a) week 52	-35.4 (2.8)	-46.8 (2.8)	-8.7 (2.7)	-28.7 (-32.9, -20.6)	-37.9 (-44.2, -31.7)	-37.9 (-44.2, -31.7)	ASAT (a) week 48	-25.0 (3.7)	-32.2 (3.8)	-6.9 (3.8)	-19.7 (-27.7, -11.5)	-29.3 (-34.5, -18.1)	-29.3 (-34.5, -18.1)	AST (a) week 48	-22.1 (3.5)	-28.3 (3.5)	-2.9 (3.8)	-19.3 (-27.2, -11.3)	-25.4 (-33.5, -17.4)	-25.4 (-33.5, -17.4)	GGT (a) week 48	-25.0 (5.5)	-31.9 (5.3)	3.3 (5.2)	-28.3 (-37.3, -19.3)	-35.2 (-45.6, -25.0)	-35.2 (-45.6, -25.0)	<p>Y ya hay algunos ensayos clínicos que utilizan las NIT para correlacionar la respuesta al tratamiento con evaluaciones no invasivas. El caso del estudio MAESTRO-NASH fue uno de los pioneros, y también estamos comprometidos con otros tipos de datos de la NIT para otros ensayos de la cartera de productos de resmetrom.</p>
Measurement (study Week)	LS Mean % CFB (SE)		LS Mean % CFB (SE)		LS Mean % CFB (SE)																																																																		
	Resmetrom 80 mg (n=321)	Resmetrom 100 mg (n=323)	Placebo (n=321)	Difference Resmetrom 80 mg From Placebo (95% CI)	Difference Resmetrom 100 mg From Placebo (95% CI)	Difference Resmetrom 100 mg From Placebo (95% CI)																																																																	
LDL-cholesterol (a) week 24	-13.6 (1.7)	-16.3 (1.7)	0.11 (1.7)	-13.7 (-17.5, -10.0)	-18.4 (-20.1, -12.8)	-18.4 (-20.1, -12.8)																																																																	
LDL-cholesterol (a) week 48	-16.8 (1.3)	-19.8 (1.3)	0.36 (1.3)	-17.2 (-20.0, -14.4)	-20.2 (-22.6, -17.4)	-20.2 (-22.6, -17.4)																																																																	
Triglycerides (a) week 24	-22.7 (4.0)	-21.7 (4.3)	-2.6 (4.1)	-20.1 (-28.3, -11.9)	-19.1 (-27.8, -10.3)	-19.1 (-27.8, -10.3)																																																																	
Triglycerides (a) week 48	-30.4 (3.8)	-35.9 (4.0)	-0.84 (3.5)	-29.5 (-37.6, -21.5)	-35.1 (-43.5, -26.6)	-35.1 (-43.5, -26.6)																																																																	
MRP-PDFF (a) week 52	-35.4 (2.8)	-46.8 (2.8)	-8.7 (2.7)	-28.7 (-32.9, -20.6)	-37.9 (-44.2, -31.7)	-37.9 (-44.2, -31.7)																																																																	
ASAT (a) week 48	-25.0 (3.7)	-32.2 (3.8)	-6.9 (3.8)	-19.7 (-27.7, -11.5)	-29.3 (-34.5, -18.1)	-29.3 (-34.5, -18.1)																																																																	
AST (a) week 48	-22.1 (3.5)	-28.3 (3.5)	-2.9 (3.8)	-19.3 (-27.2, -11.3)	-25.4 (-33.5, -17.4)	-25.4 (-33.5, -17.4)																																																																	
GGT (a) week 48	-25.0 (5.5)	-31.9 (5.3)	3.3 (5.2)	-28.3 (-37.3, -19.3)	-35.2 (-45.6, -25.0)	-35.2 (-45.6, -25.0)																																																																	

<p>56.</p>	<p>FIB-4 Has Low NPV for Significant Fibrosis in T2D: Are More Specific Screening Tools Needed?</p> <p>HCC: hepatocellular carcinoma Diabetes: Type 2 diabetes Cirrhosis: F1 or F2 MASH: MASH (F1 or F2) MASH: MASH (F3 or F4) MASH: MASH (F4)</p>	<p>Antes de terminar, unas palabras sobre algunas advertencias en los pacientes con diabetes de tipo 2. Hemos hablado del FIB-4 en cuanto al cribado en la población general y en las consultas de diabetes. Pero debemos tener cuidado porque este estudio y otros han demostrado que el valor predictivo negativo del FIB-4 en una prevalencia baja de contextos de fibrosis podría no ser tan bueno como quisiéramos. En este caso, se evaluó a 600 pacientes con diagnósticos de MASH confirmados por biopsia hepática disponibles en cuanto al proceso de 2 pasos previo y, como pueden ver, una gran proporción de pacientes con FIB-4 por debajo del valor de corte presentó valores de rigidez hepática superiores a 8 kPa. Y lo que es más importante, tanto en el grupo de pacientes sin diabetes como en el grupo con diabetes, en el que hubo fibrosis significativa de proporciones variables. En el caso de los no diabéticos fue del 10 %, pero en el caso de los pacientes con diabetes, como pueden ver, casi el 25 % de ellos presentaba fibrosis significativa a pesar de tener un FIB-4 inferior a 1,3. Esto requiere más datos.</p>
<p>57.</p>	<p>Don't Forget Comorbidities: Type 2 Diabetes</p> <p>Conclusion: FAST, MAST, MEFIB, and FNI are accurate non-invasive tools to identify patients with type 2 diabetes and fibrotic MASLD in secondary/tertiary diabetes clinics. Cutoffs adapted to type 2 diabetic population should be used.</p>	<p>Y en cuanto a la identificación y el diagnóstico del MASH fibrótico, los pacientes de alto riesgo que estamos buscando ahora, debemos tener en cuenta, y este es un hermoso estudio que les recomiendo a todos ustedes, dirigido por el profesor Laurent Castera, que podría ser necesario un valor de corte adaptado para identificar a nuestros pacientes y tratarlos.</p>
<p>58.</p>	<p>Liver Health Check in T2D</p> <p>Refer for specialist review • Diagnosis of cirrhosis • HCC surveillance • Portal hypertension screening</p>	<p>Y, por último, hay algunos autores que ya están defendiendo un cribado universal, sistemático y anual de la fibrosis hepática en los pacientes con diabetes tipo 2. Además, en las consultas de diabetes, por supuesto, ya que llaman al chequeo de la salud hepática en la diabetes tipo 2. Abogan por el uso de las herramientas habituales FIB-4, elastografía transitoria y ELF, lo que podría justificar la realización de nuevos estudios. Pero es una cuestión de estudio muy interesante.</p>
<p>59.</p>	<p>Conclusions</p> <ul style="list-style-type: none"> MASLD is a highly prevalent, largely asymptomatic disease characterized by substantial inter-patient variability in disease severity and outcomes Biomarkers may be considered as: <ul style="list-style-type: none"> Indirect and direct serum biomarkers Imaging biomarkers At present, the staged application of available "simple panel" biomarkers (NFS, FIB-4) followed by a second NIT (eg, FibroScan, ELF, or MRE) helps to rule out patients who are unlikely to have significant disease The biomarker field is developing rapidly; thus, the objective assessment of biomarker performance for specific predefined contexts of use is important to understanding their utility Whilst the current NITs are imperfect, they are readily available and, if used correctly, are highly effective for identifying patients for treatment Patients with T2D might have specific features that warrant tailored appraisals to screening, referral, and monitoring 	<p>Por lo tanto, para concluir, sabemos que el MASLD es una enfermedad muy variable y difícil de diagnosticar. Hemos estado usando biopsia hepática durante mucho tiempo, particularmente en ensayos clínicos, pero ahora nos estamos acercando a la era del tratamiento. Por lo tanto, necesitamos biomarcadores que puedan derivarse de la sangre y de las imágenes. En la actualidad, la fase de cribado ya está bastante consolidada y sabemos que el uso de una evaluación en 2 pasos funciona con el primer</p>

		<p>paso con un panel de biomarcadores simple como una FIB-4 y seguida de una segunda NIT. Y aunque el campo de los biomarcadores se está desarrollando con rapidez, aún necesitamos algunos datos predefinidos específicos sobre el contexto de uso para aplicarlos de forma personalizada. Y aunque son imperfectas, ya están disponibles, y si se utilizan correctamente, pueden ser muy eficaces para identificar a los pacientes e iniciar el tratamiento y el seguimiento. Y solo una advertencia en relación con los pacientes con diabetes de tipo 2 que pueden tener características específicas que justifiquen métodos personalizados de cribado, derivación y seguimiento.</p>
<p>60.</p>		<p>Y con eso, doy paso al profesor Roden, que nos va a hablar de los casos clínicos. Muchas gracias.</p>
<p>61.</p>		<p>Prof. Dr. Michael Roden, MD</p> <p>Así que, queridos colegas, en primer lugar, muchas gracias por venir aquí a última hora de la tarde, ya de noche, después de un día muy largo. Así que sois muy valientes de quedaros aquí y aún más, ahora han escuchado opiniones muy concretas, hasta cierto punto muy específicas de los hepatólogos sobre los problemas que tenemos para diagnosticar correctamente y encontrar casos en el campo del MASLD/MASH. Sé que todavía tenemos en el campo de la diabetes, la esteatósica enfermedad hepática todavía no está muy cerca de todos nosotros. Así que creo que aún tenemos que aprender mucho, por lo que intentaré repetir un poco a un nivel inferior para ayudarnos a orientarnos en el tratamiento del MASLD/MASH. Solo pensaba antes en la historia que compartí ayer en una breve sesión oral con 8 presentaciones, y tenía 9 definiciones distintas de MASLD, MAFLD, MASH, NASH, NAFLD. Creo que todavía podemos aprender mucho sobre esta enfermedad. Pero vayamos a lo más importante aquí. Hablaremos del manejo del MASLD/MASH. Y compartiremos y debatiremos juntos tres casos específicos, que deberían cubrir o ilustrar los distintos problemas de estas personas, y además las distintas maneras de tratar a las personas con MASLD/MASH, particularmente en el contexto de la diabetes tipo 2. Lo que se ve aquí es, y creo que esto es muy importante, que no nos centramos en la esteatosis,</p>

		<p>que significa la cantidad de grasa en el hígado. Nos centramos en la fibrosis. Por lo tanto, toda la casuística, que acordamos con las diferentes asociaciones, es que la cantidad de grasa en el hígado es una característica, algo que, por supuesto, es relevante para impulsar la enfermedad, pero no es la característica que define la progresión y el riesgo de comorbilidades. Esto significa, por supuesto, que aunque tengamos personas con fibrosis cero, F0, es muy importante tratar la enfermedad subyacente, que en la mayoría de las personas es obesidad o diabetes tipo 2. Aunque hay un pequeño grupo de pacientes delgados con MASH, que no adjuntaremos directamente, pero es probable que nuestros colegas hepatólogos estén dispuestos a discutir este tema específico, porque en realidad se trata de un grupo muy insulinoresistente y con características específicas. Y más adelante está la fibrosis y para ello, y ya lo hemos oído de los ponentes anteriores, está ya el primer fármaco aprobado, que pronto, esperemos, también tendremos disponible en Europa y en otras zonas del mundo.</p>
62.	<p>Liver Fibrosis Defines Outcomes</p>  <p>MACE in Histologically Confirmed MASLD N=10,422 (1986-2017)</p> <p>CVD Outcomes in T2D by Fibrosis Risk EMPA-AEIO OUTCOME Trial</p> <p>Liver Outcomes (≥1 F point rise) MASH Clinical Research Network N=447 Adjusted HR: 1.69 (p = .005)</p> <p><small>ACM: all cases meeting CV criteria for CV; CVD: cardiovascular disease; HR: hazard ratio; MACE: major adverse cardiovascular events; MASH: non-alcoholic steatohepatitis; T2D: type 2 diabetes. Source: Tack CJ, et al. Hepatology. 2021;73(3):1055-1065. doi:10.1002/hep.25187. Reproduced for educational purposes only.</small></p>	<p>¿Por qué es tan importante la fibrosis? Creo que la razón general por la que los diabetólogos no se preocuparon de la hepatopatía estereotáctica es que cuando se observa la epidemiología y se ve la mortalidad y las distintas causas de mortalidad en las personas diabéticas, la mayoría de las personas siguen muriendo por complicaciones cardiovasculares, ictus, nefropatía crónica y el hígado, per se, ya que la causa de la muerte es muy rara aún en nuestra cohorte en comparación con las otras causas. Aunque está aumentando, y lo hará a lo largo de los años. Por lo tanto, lo importante es que la fibrosis hepática es un inductor importante de enfermedades cardiovasculares. Y esto se muestra aquí en el lado izquierdo, donde ven las complicaciones cardíacas graves, que es el criterio de valoración clásico de los ensayos de resultados cardiovasculares, según distintos grados de estadios histológicos confirmados del MASLD. La línea roja muestra la población de referencia. Espero que lo puedan ver. Y luego verán el siguiente grupo en amarillo, esteatosis simple. Ya existe un mayor riesgo, pero es moderado. Sin embargo, con el aumento de la inflamación y la fibrosis y, en particular, de la cirrosis, hay un exceso de episodios acumulados debidos a complicaciones cardíacas graves, lo que hace pensar que la fibrosis es uno de los principales impulsores de las enfermedades cardiovasculares. Este estudio no se realiza específicamente en</p>

personas con diabetes, sino en todos los distintos casos confirmados histológicamente con MASLD. El panel central muestra un estudio que publicamos hace unos años, basado en el ensayo EMPA-REG OUTCOME, que probablemente todos sepan, es el gran ensayo con el inhibidor del SGLT2 que demostró una reducción significativa de los resultados cardiovasculares, principalmente debidos a insuficiencia cardíaca, pero también a enfermedad renal. Y lo que hicimos fue tomar la población independiente del tratamiento de ambos grupos y calculamos las NIT para la fibrosis. Y pueden ver, las barras rojas son las que presentan un alto riesgo de fibrosis en este grupo de personas con diabetes. Como sabe, en esta cohorte con un riesgo cardiovascular basal más grande, el riesgo de muerte de origen cardiovascular, insuficiencia cardíaca, muerte de origen cardiovascular e insuficiencia cardíaca combinados fue más alto. Pero, por supuesto, no para la neuropatía, que no esperaríamos aquí. Por lo tanto, la fibrosis hepática es especialmente importante en las personas con diabetes de tipo 2 más factores de riesgo cardiovascular. El panel de la derecha muestra también que las personas con diabetes de tipo 2 tienen continuamente un riesgo de empeoramiento de la fibrosis hepática más grande. Aquí se muestra el aumento de F1, 1 punto de fibrosis en el transcurso de más de 10 años. Aunque esta diapositiva también muestra que probablemente la progresión sea similar en comparación con los pacientes sin diabetes, por el momento hay datos contradictorios. Algunos artículos muestran que también la progresión de la enfermedad es mucho más rápida en el tipo 2, pero eso no está totalmente claro. Sin embargo, en todos los niveles del año, a lo largo de la evolución de la enfermedad, las personas con diabetes de tipo 2 tienen un riesgo de progresión con fibrosis hepática más grande. Esta es la base principal por la que estamos interesados en clasificar y encontrar personas con fibrosis hepática.

63. **NITs to Assess Liver Fibrosis**

	Primary Care	Diabetes Clinics	Hepatology Clinics
Population	Low prevalence of advanced (F3/4) disease	Increasing prevalence of advanced disease	High prevalence of advanced (F3/4) disease
Goal	Exclude severe disease	Identify patients with F2 for referral and therapy	Identify patients with F3/4 for intensive therapy/monitorance
Desirable Performance	Higher NPV		Higher PPV

NITs: noninvasive tests; NPV: negative predictive value; PPV: positive predictive value.

Y han oído hablar de las pruebas. Los expertos les han mostrado sus prestaciones, sus pros y sus contras. Lo interesante para nosotros es cuál es el uso de estas pruebas para los diabetólogos y los médicos generales, los médicos de atención primaria. ¿Puedo preguntarles quién es médico de atención primaria entre el público? Y gracias. ¿Y quién es diabetólogo o endocrinólogo? Aquí tenemos más endocrinólogos que médicos de atención primaria. Estos gráficos muestran lo que puede esperar del uso de una NIT en

		<p>su trabajo diario. La prueba, las NIT están diseñadas de forma que les gustaría identificar o descartar claramente un grado alto o un estadio alto de fibrosis, que es F3/F4. Y en atención primaria, tienen una probabilidad muy alta de ver pacientes con bajo riesgo de fibrosis y debido al enriquecimiento de obesidad en pacientes con diabetes en las consultas de diabetes, probablemente verán muchos más resultados en este rango indeterminado, mientras que aquellos con la probabilidad alta serán atendidos mayoritariamente en consultas de hepatología. ¿Por qué es tan importante? Porque al mediodía tuvimos una sesión, algo así como una entrevista, de aprendizaje electrónico con Amalia Gastaldelli, y uno de los médicos generalistas preguntó: "¿Por qué debo hacer el FIB-4? Supongo que no vería a nadie". Este no es el caso si lo hace en todos los que requieren la prueba, porque aún así necesitaría un número significativo o relevante de los que probablemente tienen F2. Por lo tanto, lo que cabe esperar es que dispongamos de pruebas que, con suerte, descartarían o excluirían en presencia de fibrosis de alto grado y alto estadio.</p>
64.	<p>Case 1: Señora Torres</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 55-year-old Hispanic woman referred by her PCP for assessment of her liver ▪ Medical history: T2D for 15 years, dyslipidemia for 2 years ▪ Family history: Mother had diabetes, and father had hypertension ▪ Social history: <ul style="list-style-type: none"> • She exercises occasionally • Mainly sedentary job • Drinks 1 glass of wine every other night ▪ Prior examination: BMI 25 kg/m², BP 130/80 mm Hg ▪ Symptoms: Has some right upper quadrant discomfort ▪ Medications: Metformin 500 mg orally twice daily and fish oil <p><small>BMI, body mass index; BP, blood pressure; PCP, primary care physician.</small></p>	<p>Muy bien. El primer caso es la señora Torres, una mujer hispana de 55 años, que es derivada a un especialista por su médico de atención primaria para la evaluación de su hígado. La causa de la derivación no está clara. Probablemente sus síntomas eran que tenía algún tipo de molestia en el cuadrante superior derecho, que es algo que todos nosotros podríamos tener a veces, y es muy poco característico. Pero si el paciente tiene estos problemas, podría derivar finalmente a la derivación a un especialista, como ocurrió en este caso. Tenía un largo historial de diabetes tipo 2, dislipidemia durante 2 años, antecedentes familiares de diabetes e hipertensión con su padre. La historia social: hace ejercicio solo ocasionalmente, es principalmente sedentaria en su trabajo, pero consume alcohol de forma regular, pero no intensiva. La exploración reveló un peso en el límite de la normalidad con un ligero sobrepeso, como un IMC de 25 kg/m², una presión arterial de 130/80 mm Hg y está tomando metformina 500 mg dos veces al día y un preparado de aceite de pescado.</p>

<p>65.</p>	<p>Case 1: Señora Torres (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/μL</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>Triglycende</td> <td>2.71 mmol/L (240 mg/dL)</td> </tr> <tr> <td>HbA_{1c}</td> <td>47.5 mmol/mol (6.5%)</td> </tr> </tbody> </table> <p><small>ALT, aspartate aminotransferase; AST, aspartate aminotransferase; HbA_{1c}, glycated hemoglobin; LDL, low density lipoprotein.</small></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/μL	LDL	4.75 mmol/L (184 mg/dL)	HDL	0.93 mmol/L (36 mg/dL)	Triglycende	2.71 mmol/L (240 mg/dL)	HbA _{1c}	47.5 mmol/mol (6.5%)	<p>Estos son los resultados de laboratorio que muestran claramente un aumento de las transaminasas: Tanto la ALT como la AST aumentaron, aumentaron significativamente, al menos para un diabetólogo, probablemente no para un hepatólogo, pero para nosotros sería simplemente alto; y las plaquetas no son muy altas. Aumento del LDL. HDL bajo. Triglicéridos también elevados. Y la HbA_{1c} con metformina perfectamente controlada dentro de la HbA_{1c} del 6,5 % o 47,5 mmol/mol si utiliza las unidades del SI con más frecuencia.</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/μL																					
LDL	4.75 mmol/L (184 mg/dL)																					
HDL	0.93 mmol/L (36 mg/dL)																					
Triglycende	2.71 mmol/L (240 mg/dL)																					
HbA _{1c}	47.5 mmol/mol (6.5%)																					
<p>66.</p>	<p>Case Finding Instead of Untargeted Screening: EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines</p> <p><small>Abbreviated (FIB-4) fibrosis test for aged ≥65 years (in aged <math>\ge 65</math> years, lower FIB-4 cutoff is 2.0). *Fibrosis (single assessment, treatment of comorbidity may improve fibrosis) is more likely if FIB-4 is ≥ 2.0. †Standard Fibrosis is defined as Fibrosis (FIB-4) ≥ 2.0. ‡Standard Fibrosis is defined as Fibrosis (FIB-4) ≥ 2.0. §FIB-4 score is dependent on several factors, including liver enzymes, and liver enzymes. EASL: European Association for the Study of Liver; EASD: European Association for the Study of Diabetes; EASO: European Association for the Study of Obesity; FIB-4: Fibrosis Index-4; NPV: Negative Predictive Value; PPV: Positive Predictive Value; RUC: Receiver Operating Characteristic Curve.</small></p>	<p>Así que lo que necesitamos ahora en esta paciente es la NIT. Ahora les mostramos de nuevo las directrices europeas más recientes de las asociaciones de hígado, diabetes y obesidad. Y lo que realmente estamos pidiendo es el valor FIB-4. Aunque, y esto se ha demostrado muy bien antes, tiene sus limitaciones, por desgracia y en particular, en la cohorte de diabetes tipo 2. Aún así, se trata de una prueba inicial muy agradable, al menos para clasificar estas, en muchos casos con un FIB-4 inferior a 1,3, donde podemos ser más o menos conservadores y simplemente repetir la prueba, o en el rango medio entre 1,3 y 2,6/2,7, donde en realidad son posibles dos vías. Y cuando hicimos estas directrices, hubo mucha discusión. ¿Deberíamos favorecer una vía? Terminamos siendo democráticos y no decidimos, pero la mayoría de nosotros tendíamos a hacernos una segunda prueba lo antes posible en esta cohorte. Y preferiría pertenecer a este grupo A, pero existe, por supuesto, la alternativa de que también se puede ver en función de los recursos y el acceso a FibroScan u otras herramientas que pueden hacer, digamos, un seguimiento estrecho de estos pacientes e intensificar el tratamiento de sus comorbilidades.</p>																				
<p>67.</p>	<p>FIB-4 for Ruling Out Advanced (F3/4) Fibrosis</p> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; width: fit-content;"> $FIB-4 = \frac{Age \cdot AST}{Platelets \cdot \sqrt{ALT}}$ </div> <p>FIB-4 Score</p> <ul style="list-style-type: none"> A score of <math>\le 1.3</math> excludes fibrosis (NPV 95%) A score >3.25 predicts fibrosis (PPV ~70%) Cutoff of 2.0 for aged >65 years recommended <p><small>Alvarez A, et al. Hepatology. 2017;65:1646-54. Steiner KK, et al. Hepatology. 2016;62:1717-25. MCP Jones S, et al. Gut. 2015;54:1265-1269.</small></p>	<p>Esta es la manera de calcular el FIB-4, probablemente uno de los pocos mensajes de todas nuestras conversaciones es el FIB-4. El FIB-4 es muy importante, fácil de conseguir si se puede convencer al laboratorio porque lo pueden tener en la impresión, que depende de la edad, la raíz cuadrada de la AST de la ALT y de las plaquetas. Y lo más importante en este caso, no solo debemos referirnos a estos valores de corte 1,3 y 2,67, sino que también la edad es muy importante. Por lo tanto, es muy importante que, una vez que sus pacientes tengan más de 60 o 65 años, el valor de corte no sea 1,3, sino que ascienda a 2, lo que es muy importante debido a la prueba posterior que le gustaría hacer. Así que nuestra paciente tuvo un FIB-4 indeterminado de 2,34.</p>																				


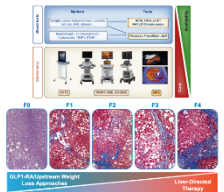

<p>68.</p>	<p>Use of Additional NITs for Indeterminate FIB-4</p> <p>ELF Cutoff Scores and Accuracy for Measurement of Advanced Fibrosis</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Risk of no fibrosis</th> <th>Moderate</th> <th>Presence of Advanced Fibrosis</th> <th>Risk of Overcompensation</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Sensitivity of 85% 15% of patients with advanced fibrosis are missed</td> <td></td> <td>Sensitivity of 90% 10% of patients are wrongly diagnosed with advanced fibrosis</td> <td></td> </tr> <tr> <td><7.7</td> <td>7.7 - 11.3</td> <td>11.3 - 15.0</td> <td>>15.0</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td>9.9</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	Risk of no fibrosis	Moderate	Presence of Advanced Fibrosis	Risk of Overcompensation	Sensitivity of 85% 15% of patients with advanced fibrosis are missed		Sensitivity of 90% 10% of patients are wrongly diagnosed with advanced fibrosis		<7.7	7.7 - 11.3	11.3 - 15.0	>15.0			9.9		<p>Y ahí es donde nos encontramos y que, de hecho, basándonos en las directrices, requiere una prueba adicional. Y hay una serie de pruebas distintas a las que quizá más adelante en la discusión podríamos referirnos, pero para no confundirles aquí, creo que la prueba más fácilmente accesible es una elastografía transitoria, basada en ultrasonidos, la mayoría de las personas utilizan el FibroScan, que les da un resultado para la esteatosis, el valor de CAP, que es de 389 dB/m, y el valor de rigidez hepática de 10,5 kPa, que ya está mostrando un mayor riesgo de fibrosis y esteatosis significativa 2.</p>							
Risk of no fibrosis	Moderate	Presence of Advanced Fibrosis	Risk of Overcompensation																						
Sensitivity of 85% 15% of patients with advanced fibrosis are missed		Sensitivity of 90% 10% of patients are wrongly diagnosed with advanced fibrosis																							
<7.7	7.7 - 11.3	11.3 - 15.0	>15.0																						
		9.9																							
<p>69.</p>	<p>Question</p> <ul style="list-style-type: none"> Is this person a good candidate for treatment with resmetirom if it were available? <ul style="list-style-type: none"> A. No B. Yes C. Unsure 	<p>Y esta es ahora la pregunta abierta. Así que tenemos un paciente con un valor FIB-4 indeterminado, no superalto, pero con un aumento medio del riesgo. Basándonos en la elastografía, hemos aumentado el riesgo. Y ahora, ¿hay un tratamiento específico que podamos ofrecer al paciente? Supongamos que disponemos aquí el resmetirom. Y en base a lo que han oído, ¿es esta persona un buen candidato para el tratamiento con resmetirom, si estuviera disponible? A es no, B es sí, C no están seguros. Si lo saben, escaneen el código QR. Sus votos son B, 52 %; el 23 % no está seguro; y el 23 %, ha respondido no. Esto nos da al menos una dirección en la forma correcta, porque el resmetirom es en realidad lo que sugerimos usar para estos pacientes.</p>																							
<p>70.</p>	<p>P1: Baseline Features From the MAESTRO-NASH Trial With Resmetirom</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="3">Assessment of Baseline Disease Severity</th> <th>Overall (N=938)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">Liver biopsy</td> <td rowspan="2">Fibrosis stage, n (%)</td> <td>F2</td> <td>328 (37)</td> </tr> <tr> <td>F3</td> <td>560 (63)</td> </tr> <tr> <td rowspan="4">Other assessments</td> <td>VCTE, kPa, median (Q1, Q3)*</td> <td></td> <td>12 (10, 15)</td> </tr> <tr> <td>CAP, dB/m, median (Q1, Q3)*</td> <td></td> <td>349 (320, 378)</td> </tr> <tr> <td>FIB-4, median (Q1, Q3)*</td> <td></td> <td>1.3 (1.0, 1.8)</td> </tr> <tr> <td>ELF, median (Q1, Q3)*</td> <td></td> <td>9.7 (9.2, 10.4)</td> </tr> </tbody> </table> <p><small>*Q1, median (Q1, Q3) based on baseline values. Resmetirom R1, Novartis Pharmaceuticals, USA.</small></p>	Assessment of Baseline Disease Severity			Overall (N=938)	Liver biopsy	Fibrosis stage, n (%)	F2	328 (37)	F3	560 (63)	Other assessments	VCTE, kPa, median (Q1, Q3)*		12 (10, 15)	CAP, dB/m, median (Q1, Q3)*		349 (320, 378)	FIB-4, median (Q1, Q3)*		1.3 (1.0, 1.8)	ELF, median (Q1, Q3)*		9.7 (9.2, 10.4)	<p>¿Por qué? Porque las alternativas no actúan directamente sobre el hígado y el principal problema de esta persona es el hígado. En realidad, estos son datos del ensayo MAESTRO-NASH que ya han oído antes. Y la mayoría de los datos de nuestro paciente aquí, el valor de la elastografía de 12 kPa, nuestro paciente tenía un poco más de 10 kPa. Tampoco abordé la prueba ELF. El valor del CAP fue, creo que 380 dB/m, y aquí es 349 dB/m. Lo único es que el FIB-4 de esta cohorte era bastante bajo. De hecho, una vez más, mostrar que solo tener una prueba no es suficiente. Por lo tanto, con el FIB-4 de 1,3, esto sería bastante bajo para esta cohorte, y nuestra paciente tenía uno más alto. Y esta es la cohorte de personas con alto riesgo de fibrosis F2 o F3. Y esto está dentro de la indicación, como hemos oído, del resmetirom.</p>
Assessment of Baseline Disease Severity			Overall (N=938)																						
Liver biopsy	Fibrosis stage, n (%)	F2	328 (37)																						
		F3	560 (63)																						
Other assessments	VCTE, kPa, median (Q1, Q3)*		12 (10, 15)																						
	CAP, dB/m, median (Q1, Q3)*		349 (320, 378)																						
	FIB-4, median (Q1, Q3)*		1.3 (1.0, 1.8)																						
	ELF, median (Q1, Q3)*		9.7 (9.2, 10.4)																						

<p>71.</p>	<p>Question</p> <ul style="list-style-type: none"> Should we consider adding any additional therapy at this time? <ol style="list-style-type: none"> GLP-1RA Statin SGLT2 inhibitor No <p><small>SGLT2 sodium-glucose cotransporter 2.</small></p>	<p>La siguiente pregunta, sin embargo, es: "¿Debemos considerar añadir algún tratamiento adicional en este momento?" Esto lleva a los expertos aquí de la sala a la mesa. A, agonista del receptor del GLP-1; una estatina, B; inhibidor del SGLT2; o nada. Aquí tenemos B, una estatina, definitivamente útil para la hiperlipidemia perfectamente bien. A, agonista del receptor del GLP-1, la segunda elección, puede debatirse. Si se trata de un paciente de muy alto riesgo cardiovascular, lo que no hemos demostrado aquí, entonces es una opción, pero en realidad no lo es, también podríamos argumentar que un inhibidor del SGLT2 podría ser relevante si este paciente, por ejemplo, tiene insuficiencia cardíaca. Pero en general, puedo decir que estamos en el buen camino. ¿Deberíamos considerar algo más en este momento?</p>																		
<p>72.</p>	<p>Drug Treatment Recommendations: EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines</p> <p><small>© 2020 American Association for the Study of Liver Diseases. All rights reserved. This document is copyrighted by the American Association for the Study of Liver Diseases, Inc. All rights reserved.</small></p>	<p>Pensemos en eso. Así que ahora tenemos en este paciente resmetirom de acuerdo con las directrices. Tenemos una estatina para la dislipidemia. Y en el caso de la diabetes, per se, con una HbA_{1c} del 6,5 %, en realidad no necesitamos hacer nada más, a menos que se trate de un paciente cardiovascular o renal de muy alto riesgo, entonces estarían de acuerdo con el 20 % o el 30 % de ustedes en que podríamos considerar un agonista del receptor del GLP-1.</p>																		
<p>73.</p>	<p>Case 2: Señor Quixote</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Laboratory Test</th> <th>Values</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Liver function tests</td> <td>ALT 110 IU/L, AST 74 IU/L, ALP 80 IU/L, albumin 44 g/L (4.4 g/dL), bilirubin 8.55 μmol/L (0.5 mg/dL), BUN 3.57 mmol/L (10 mg/dL), creatinine 0.057 μmol/L (0.65 mg/dL)</td> </tr> <tr> <td>Lipids</td> <td>Total cholesterol 7.57 mmol/L (293 mg/dL), HDL 1.47 mmol/L (57 mg/dL), LDL 4.86 mmol/L (188 mg/dL), triglycerides 3.05 mmol/L (270 mg/dL)</td> </tr> <tr> <td>Blood sugar</td> <td>Glucose 5.1 mmol/L (91 mg/dL), HbA_{1c} 58.5 mmol/mol (7.5%)</td> </tr> <tr> <td>CBC</td> <td>WBC 5.5 × 10⁹/L, hematoctrit 37.8%, platelets 241 G/L</td> </tr> <tr> <td>Medications</td> <td>Albuterol, metformin, spironolactone (50 mg)</td> </tr> <tr> <td>Viral hepatitis</td> <td>HCV-, HBcAb+, HBsAg-, HBeAb+</td> </tr> <tr> <td>Medical history</td> <td>T2D, sleep apnea</td> </tr> <tr> <td>Social history</td> <td>Denies alcohol use and smoking</td> </tr> </tbody> </table> <p><small>ALT, alanine aminotransferase; BUN, blood urea nitrogen; CBC, complete blood count; C-peptide, C-peptide; HDL, high-density lipoprotein; HbA_{1c}, hemoglobin A_{1c}; HBeAb, hepatitis B e-antibody; HBsAg, hepatitis B surface antigen; HCV, hepatitis C virus; HDL, high-density lipoprotein; HbA_{1c}, hemoglobin A_{1c}; HBeAb, hepatitis B e-antibody; HBsAg, hepatitis B surface antigen; WBC, white blood cell; WC, waist circumference.</small></p>	Laboratory Test	Values	Liver function tests	ALT 110 IU/L, AST 74 IU/L, ALP 80 IU/L, albumin 44 g/L (4.4 g/dL), bilirubin 8.55 μmol/L (0.5 mg/dL), BUN 3.57 mmol/L (10 mg/dL), creatinine 0.057 μmol/L (0.65 mg/dL)	Lipids	Total cholesterol 7.57 mmol/L (293 mg/dL), HDL 1.47 mmol/L (57 mg/dL), LDL 4.86 mmol/L (188 mg/dL), triglycerides 3.05 mmol/L (270 mg/dL)	Blood sugar	Glucose 5.1 mmol/L (91 mg/dL), HbA _{1c} 58.5 mmol/mol (7.5%)	CBC	WBC 5.5 × 10 ⁹ /L, hematoctrit 37.8%, platelets 241 G/L	Medications	Albuterol, metformin, spironolactone (50 mg)	Viral hepatitis	HCV-, HBcAb+, HBsAg-, HBeAb+	Medical history	T2D, sleep apnea	Social history	Denies alcohol use and smoking	<p>El siguiente es el señor Quixote. Probablemente sea el nombre adecuado para este lugar. El señor Quixote tiene las transaminasas elevadas. Es bastante joven, tiene 48 años, es obeso, tiene un IMC de 35 kg/m² y una presión arterial similar a la de nuestra paciente anterior. Entre los demás datos, también se observa un aumento del colesterol LDL y de los triglicéridos. Control de la glucosa, moderado, 7,5 %. Toma medicación con metformina, espironolactona y algo para el asma mimética β. Niega consumir alcohol y fumar.</p>
Laboratory Test	Values																			
Liver function tests	ALT 110 IU/L, AST 74 IU/L, ALP 80 IU/L, albumin 44 g/L (4.4 g/dL), bilirubin 8.55 μmol/L (0.5 mg/dL), BUN 3.57 mmol/L (10 mg/dL), creatinine 0.057 μmol/L (0.65 mg/dL)																			
Lipids	Total cholesterol 7.57 mmol/L (293 mg/dL), HDL 1.47 mmol/L (57 mg/dL), LDL 4.86 mmol/L (188 mg/dL), triglycerides 3.05 mmol/L (270 mg/dL)																			
Blood sugar	Glucose 5.1 mmol/L (91 mg/dL), HbA _{1c} 58.5 mmol/mol (7.5%)																			
CBC	WBC 5.5 × 10 ⁹ /L, hematoctrit 37.8%, platelets 241 G/L																			
Medications	Albuterol, metformin, spironolactone (50 mg)																			
Viral hepatitis	HCV-, HBcAb+, HBsAg-, HBeAb+																			
Medical history	T2D, sleep apnea																			
Social history	Denies alcohol use and smoking																			
<p>74.</p>	<p>Fibrosis Risk Stratification and Comorbidity Assessment</p> <p><small>ASCVD, atherosclerotic cardiovascular disease; CPAP, continuous positive airway pressure; ESC, European Society of Cardiology.</small></p>	<p>En este caso, pasamos al FIB-4, 1,4, indeterminado como en la paciente anterior, pero mucho más en el lado inferior. Y la elastografía nos da un valor de 8 kPa, que sigue estando en el rango bajo, donde decimos que por debajo de 8 u 8 kPa sigue habiendo bajo riesgo de fibrosis, y no me refiero a las otras pruebas aquí. El paciente tiene una serie de problemas que resolver, que es, por supuesto, la HbA_{1c}, la dislipidemia, tiene un riesgo cardiovascular moderado o alto. La hipertensión puede considerarse más o menos bien controlada. La apnea del sueño también podría requerir una evaluación más detallada para administrar un tratamiento intensivo.</p>																		

<p>75.</p>	<p>Question</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Should we consider adding any additional therapy at this time? <ul style="list-style-type: none"> A. GLP-1RA B. Statin C. GLP-1RA + statin D. SGLT2 inhibitor E. SGLT2 inhibitor + statin F. Resmetirom (if available) 	<p>La pregunta está aquí. Así que tenemos un paciente con diversas afecciones endocrinas, pero también una hepatopatía con un FIB-4 indeterminado en el rango moderado de riesgo de fibrosis. Entonces, ¿debemos considerar, además de su tratamiento con metformina, cualquier otro tratamiento? Teniendo en cuenta también que padece una enfermedad de hígado graso. Y esto es, como pueden ver, A, receptor de GLP-1; estatina; combinación; SGLT2; combinación con estatina; o resmetirom, que es importante, si está disponible. Tenemos aquí A, muy buena elección; F, resmetirom, no es la elección perfecta aquí; y C, la elección perfecta que necesita este paciente. Él está obeso. Tiene dislipemia. Tiene un riesgo cardiovascular alto. Necesita reducir el peso corporal y disponer de un fármaco activo en este sentido, que es un agonista del receptor GLP-1. Y necesita la estatina también por las complicaciones cardiovasculares. Y el agonista del receptor GLP-1 podría tener un valor adicional. ¿Por qué no resmetirom? Por el momento, los datos relativos al resmetirom corresponden a la fibrosis, F2, F3, y no a un paciente que muy probablemente tenga una fibrosis F1, tal vez una fibrosis F2 incipiente. Y por supuesto, aquellos de ustedes que votan por F probablemente en el futuro sean los correctos, no lo sabemos, pero en este momento, es un paciente que más bien necesita intensificar el control metabólico. ¿Debemos considerar algún tratamiento adicional en este caso?</p>																												
<p>76.</p>	<p>Drug Treatment Recommendations: EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines</p> <p>Preferred pharmacologic options for treating comorbidities</p> <p>MASLD/MASH without cirrhosis (F0-F3)</p> <ul style="list-style-type: none"> MASH-targeted: If locally approved Resmetirom in F2/F3 fibrosis T2D: GLP-1RA (eg, semaglutide, tirzepatide, ragaglutide) and coagonists (eg, tirzepatide); SGLT2 inhibitors (eg, empagliflozin, dapagliflozin); Metformin^a (in case of decompensated diabetes) Dyslipidemia: Statins Obesity: GLP-1RA (eg, semaglutide, tirzepatide) and coagonists (eg, tirzepatide); Bariatric interventions (special caution in case of compensated cirrhosis) <p>MASLD/MASH with compensated cirrhosis (F4)</p> <ul style="list-style-type: none"> Check indication for liver transplantation in case of decompensation or HCC T2D: GLP-1RA (eg, semaglutide, tirzepatide, ragaglutide) and coagonists (eg, tirzepatide); SGLT2 inhibitors (eg, empagliflozin, dapagliflozin); Metformin^a (in case of decompensated diabetes) Dyslipidemia: Statins Obesity: GLP-1RA (eg, semaglutide, tirzepatide) and coagonists (eg, tirzepatide); Bariatric interventions (special caution in case of compensated cirrhosis) <p><small>a) Orlistat; b) Metformin; c) Insulin; d) SGLT2 inhibitors; e) GLP-1RA; f) Resmetirom; g) Tirzepatide; h) Ragaglutide; i) Semaglutide; j) Dulaglutide; k) Exenatide; l) Liraglutide; m) Victoza; n) Saxenda; o) Zepbound; p) Orlistat; q) Metformin; r) Insulin; s) SGLT2 inhibitors; t) GLP-1RA; u) Resmetirom; v) Tirzepatide; w) Ragaglutide; x) Semaglutide; y) Dulaglutide; z) Exenatide; aa) Liraglutide; ab) Victoza; ac) Saxenda; ad) Zepbound.</small></p>	<p>Creo que discutimos eso. Agonista del receptor GLP-1, una estatina y resmetirom: no es el fármaco perfecto para este tipo de pacientes. Podrías haber algo a tener en cuenta, no lo he mencionado, pero tal vez lo hayan leído, este paciente también tenía espironolactona, así que podría ser que tuviera signos precoces de insuficiencia cardíaca, quizá insuficiencia cardíaca con fracción de eyección conservada. Por lo tanto, este paciente podría beneficiarse también de un inhibidor SGLT2, pero necesita un estudio, probablemente por un cardiólogo.</p>																												
<p>77.</p>	<p>RCTs of GLP-1RA Semaglutide for MASH ± Fibrosis</p> <p>RCT, N=320, 72 weeks BMI 36 kg/m², 62% T2D, HbA_{1c} 7.3%, 50% F3</p> <p>Resolution of MASH with No Worsening of Liver Enzymes (Primary End Point)</p> <table border="1"> <tr> <th>Group</th> <th>Percentage of Patients (%)</th> </tr> <tr> <td>Placebo</td> <td>17</td> </tr> <tr> <td>Low Dose</td> <td>33</td> </tr> <tr> <td>High Dose</td> <td>48</td> </tr> </table> <p>Improvement in Liver Fibrosis Stage with No Worsening of Liver Enzymes (Secondary End Point)</p> <table border="1"> <tr> <th>Group</th> <th>Percentage of Patients (%)</th> </tr> <tr> <td>Placebo</td> <td>23</td> </tr> <tr> <td>Low Dose</td> <td>42</td> </tr> <tr> <td>High Dose</td> <td>48</td> </tr> </table> <p>RCT, N=67, 48 weeks BMI 35 kg/m²; 75% T2D, HbA_{1c} 7.2%, all F4</p> <p>NASH Resolution</p> <table border="1"> <tr> <th>Group</th> <th>Percentage of Patients (%)</th> </tr> <tr> <td>Placebo</td> <td>5</td> </tr> <tr> <td>High Dose</td> <td>18</td> </tr> </table> <p>Fibrosis Improvement</p> <table border="1"> <tr> <th>Group</th> <th>Percentage of Patients (%)</th> </tr> <tr> <td>Placebo</td> <td>7</td> </tr> <tr> <td>High Dose</td> <td>19</td> </tr> </table> <ul style="list-style-type: none"> • MASH resolution: Yes • Fibrosis improvement: No • Loss of body weight and liver fat: Yes • MASH resolution: No • Fibrosis improvement: No <p><small>© 2024, with all rights reserved. Reproduced with permission from the copyright holder. All rights reserved. Reproduced for educational purposes only.</small></p>	Group	Percentage of Patients (%)	Placebo	17	Low Dose	33	High Dose	48	Group	Percentage of Patients (%)	Placebo	23	Low Dose	42	High Dose	48	Group	Percentage of Patients (%)	Placebo	5	High Dose	18	Group	Percentage of Patients (%)	Placebo	7	High Dose	19	<p>¿Por qué es bueno un agonista del receptor GLP-1 en estas condiciones? Como ya hemos oído hablar de este estudio, lo repasaré brevemente. Tenemos pruebas de que al menos la parte inflamatoria de la esteatosis hepática mejora con la semaglutida en un estudio de fase II, aunque no hay ningún efecto significativo si se comparan estadísticamente todos los grupos de dosis con respecto a la fibrosis. Hay un gran ensayo en curso, todavía no tenemos los resultados. En el lado derecho, algo que hay que</p>
Group	Percentage of Patients (%)																													
Placebo	17																													
Low Dose	33																													
High Dose	48																													
Group	Percentage of Patients (%)																													
Placebo	23																													
Low Dose	42																													
High Dose	48																													
Group	Percentage of Patients (%)																													
Placebo	5																													
High Dose	18																													
Group	Percentage of Patients (%)																													
Placebo	7																													
High Dose	19																													

		<p>mencionar, no es necesario reducir la dosis ni cambiarla si este paciente tiene fibrosis, ya que ha realizado un estudio en fibrosis F4 y no hubo efectos sobre la fibrosis medida, pero fue más o menos bien tolerado, y la grasa hepática al menos se redujo. De nuevo, no es el fármaco para tratar la cirrosis, pero si se utiliza en personas con obesidad, probablemente podría seguir utilizándose.</p>
78.	<p>Case 3: Señor Dali</p> <ul style="list-style-type: none"> 63-year-old Hispanic man with history of diabetes for 20 years, dyslipidemia, and CAD He presents for elevated FIB-4 that was calculated by his PCP <ul style="list-style-type: none"> AST 54 IU/L ALT 47 IU/L Platelets 134 k/μL <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><small>CAD: coronary artery disease</small></p>	<p>Último caso, muy sencillo, el señor Dali, hispano de 63 años. Antecedentes prolongados de diabetes tipo 2, dislipidemia y enfermedad cardiovascular. Presenta un aumento notable del FIB-4, que es fácil de ver aquí por las cifras bajas de plaquetas. El FIB-4 es de 3,7, riesgo muy alto de fibrosis. FibroScan indica un riesgo elevado de cirrosis y la ecografía ya muestra una enfermedad cirrótica con progresión clínica.</p>
79.	<p>Question</p> <ul style="list-style-type: none"> Is this person a good candidate for resmetirom if available? <ul style="list-style-type: none"> A. No B. Yes C. Unsure 	<p>Y ahora, esa es la pregunta. ¿Tenemos un buen fármaco para este paciente? ¿Es candidato a resmetirom? No. Sí. O no estamos seguros. Enhorabuena al 50 % de ustedes. Este no es el paciente correcto porque es una fibrosis F4, es una cirrosis, y no hay indicación para usar resmetirom, de nuevo, por el momento, en base a los datos actuales y a la aprobación del fármaco. Podría cambiar en el futuro, no lo sabemos. Tal vez algunos de ustedes ya estén viviendo en el futuro, pero por el momento, no debe utilizarse en la cirrosis.</p>
80.	<p>Proposed Algorithm for Patient Selection Using NITs for Liver-Directed Therapy</p> <p><small>*All scores are pathologic and in cirrhotic patients (Stage 2 or 3 disease). Can't do as long as there is no disease or imaging evidence of PHTN. exp. scores appear on imaging. gastroscopage if unsure on basis of fibrosis/imaging only. MAST: magnetic resonance imaging; ALT: alanine aminotransferase; AST: aspartate aminotransferase; PHTN: portal hypertension. †Resmetirom is not a US-approved therapy. Use of this drug is off-label. © 2023 American Gastroenterology Association. All rights reserved. Reproduced for educational purposes only.</small></p>	<p>Así que, hay un algoritmo, creo que no quiero entrar en detalles porque en realidad acaba de salir, es una opinión de expertos cómo se debe seleccionar a las personas que utilizan las NIT para el tratamiento dirigido al hígado, que en otros términos es el tratamiento con resmetirom. Pueden ver la imagen aquí. Pueden leerlo. Es algo que, por el momento, interesa más a los hepatólogos porque tienen todas las pruebas disponibles, y también pueden interpretarlas con claridad. Pero tengan en cuenta que ya existe una forma de seleccionar a las personas según las pruebas, las NIT, sin histología para administrar resmetirom.</p>
81.	<p>Shared Decision-making for Long-term Disease Management</p> <p>The SHARE Approach: 5 Essential Steps of Shared Decision-making</p> <ol style="list-style-type: none"> SEEK your patient's participation. HELP your patient explore & compare treatment options. ASSESS your patient's values & preferences. REACH a decision with your patient. EVALUATE your patient's decision. <p><small>Agency for Healthcare Quality and Research. https://www.ahrq.gov/health-communication/decision-making/decision-making. Reproduced for educational purposes only.</small></p>	<p>Por supuesto, al final se trata de una toma de decisiones compartida. Como saben, necesita al paciente, necesita su experiencia, necesita la interacción con el paciente y, al final, tienen que decidir junto con el paciente en particular, cuando se utilizan nuevos fármacos y, obviamente, no es necesario que lo diga.</p>

Una nueva era en la esteatohepatitis asociada a la disfunción metabólica: Análisis de las implicaciones clínicas de las nuevas terapias para enfermedades específicas

82.	<p>Take-Home Messages</p> <p>CASE-FINDING</p> <p>At-Risk Population</p>  <p>STAGING</p>  <p>INDIVIDUALIZED TREATMENT</p> <p>Consider drugs with indirect and direct effects</p> <p>Numerous agents in the pipeline</p>  <p><small>© 2017 International AASLD Scientific Meeting Abstracts. All rights reserved. AASLD, the logo and FIB-4 are trademarks of the AASLD. All other trademarks are the property of their respective owners. AASLD, the logo and FIB-4 are trademarks of the AASLD. All other trademarks are the property of their respective owners.</small></p>	<p>Mensajes para recordar de mi parte: Intenten encontrar el caso; utilicen el FIB-4; si tienen acceso a la elastografía, utilícenla para la estadificación y la toma del siguiente nivel de decisión; estén en estrecho contacto con el hepatólogo para llegar juntos a un tratamiento individualizado de sus pacientes. Muchas gracias por su atención.</p>
-----	--	---