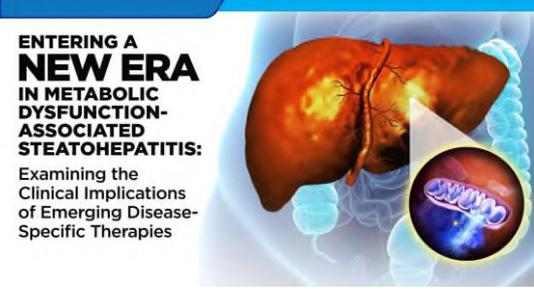
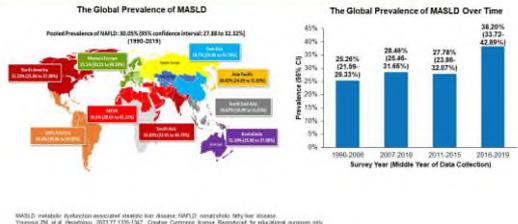
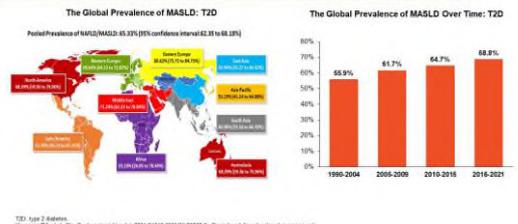


Una nueva era en la esteatohepatitis asociada a la disfunción metabólica: análisis de las implicaciones clínicas de los nuevos tratamientos específicos para la enfermedad

<p>1.</p>		<p>Naim Alkhouri, MD, FAASLD</p> <p>Muchas gracias por acompañarnos. Soy el Dr. Naim Alkhouri, director médico de Arizona Liver Health en Phoenix, Arizona. Y me complace contar con ustedes esta noche para repasar nuestro programa, <i>Una nueva era en la esteatohepatitis asociada a la disfunción metabólica</i> o MASH, por sus siglas en inglés. Este es un año emocionante para nosotros: en 2024, en Estados Unidos, hemos asistido a la autorización por la FDA del primer fármaco para tratar a pacientes con MASH y fibrosis moderada a avanzada, el resmetirom. Personalmente, he tenido el privilegio de tratar hasta ahora a unos 200 pacientes a los que hemos recetado dicho fármaco en nuestras consultas. Esperamos que este se autorice en Europa el año que viene y ustedes también puedan recetarlo. Para que esta sesión sea participativa, si tienen alguna pregunta relacionada con el resmetirom u otros fármacos en fase de desarrollo, la abordaremos al final de esta sesión.</p>										
<p>2.</p>	<p>Faculty</p>  <p>Naim Alkhouri, MD, FAASLD Chief Medical Officer Director, Steatotic Liver Program Chief of Transplant Hepatology Arizona Liver Health Phoenix, AZ</p> <p>Elisabetta Bugianesi, MD, PhD Professor, Division of Gastroenterology Department of Medical Sciences University of Turin Turin, Italy</p> <p>Michael Trauner, MD Professor of Medicine Chair, Division of Gastroenterology and Hepatology Department of Internal Medicine III Medical University of Vienna Vienna, Austria</p>	<p>Ya me he presentado y es un gran placer presentar a nuestros distinguidos ponentes esta noche. La Dra. Elisabetta Bugianesi, catedrática de Medicina en la Unidad de Gastroenterología del Departamento de Ciencias Médicas de la Universidad de Turín y el Dr. Michael Trauner. No creo que necesite presentación en su ciudad, Viena, pero es catedrático de Medicina y presidente de la Unidad de Gastroenterología y Hepatología de la Universidad de Medicina de Viena.</p>										
<p>3.</p>	<p>Global Prevalence of MASLD: On the Rise</p>  <p>The Global Prevalence of MASLD Period Prevalence of MASLD: 30.2% (95% confidence interval: 27.88 to 32.62%) (1996-2019)</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>1996-2006</td> <td>25.26% (21.58-28.93%)</td> </tr> <tr> <td>2007-2010</td> <td>28.88% (26.45-31.66%)</td> </tr> <tr> <td>2011-2015</td> <td>27.78% (23.88-32.07%)</td> </tr> <tr> <td>2016-2019</td> <td>38.20% (33.72-42.95%)</td> </tr> </tbody> </table> <p><small>MASLD: metabolic dysfunction associated steatotic liver disease (MFLD: nonalcoholic fatty liver disease). Vlachopoulos SK, et al. Hepatology. 2023;77:1320-1347. Content Copyright Science ResearchHub for educational purposes only.</small></p>	Survey Year (Middle Year of Data Collection)	Prevalence (95% CI)	1996-2006	25.26% (21.58-28.93%)	2007-2010	28.88% (26.45-31.66%)	2011-2015	27.78% (23.88-32.07%)	2016-2019	38.20% (33.72-42.95%)	<p>En términos de la prevalencia global de la MASLD, sabemos que está en aumento. Por tanto, calculamos que, actualmente, en la población adulta, alrededor del 30 % de los adultos a escala mundial presentan signos de MASLD o de MASH. La prevalencia más alta se da en Sudamérica, con hasta el 44 % y en Oriente Medio y en la región del norte de África. Disponemos de datos recientes que muestran un aumento progresivo de la prevalencia con los últimos datos de 2016 a 2019, con una prevalencia de la MASLD de hasta el 38 %.</p>
Survey Year (Middle Year of Data Collection)	Prevalence (95% CI)											
1996-2006	25.26% (21.58-28.93%)											
2007-2010	28.88% (26.45-31.66%)											
2011-2015	27.78% (23.88-32.07%)											
2016-2019	38.20% (33.72-42.95%)											
<p>4.</p>	<p>Global Prevalence of MASLD Among Those With T2D</p>  <p>The Global Prevalence of MASLD: T2D Period Prevalence of MASLD (MASLD): 65.2% (95% confidence interval: 62.31 to 68.10%)</p> <p>The Global Prevalence of MASLD Over Time: T2D</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Survey Year</th> <th>Prevalence (95% CI)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1996-2004</td> <td>55.9%</td> </tr> <tr> <td>2005-2009</td> <td>61.7%</td> </tr> <tr> <td>2010-2015</td> <td>64.7%</td> </tr> <tr> <td>2016-2021</td> <td>68.8%</td> </tr> </tbody> </table> <p><small>T2D: Type 2 diabetes. Vlachopoulos SK, et al. Clin Gastroenterol Hepatol. 2024;15(4):1002-1017. Reproduced for educational purposes only.</small></p>	Survey Year	Prevalence (95% CI)	1996-2004	55.9%	2005-2009	61.7%	2010-2015	64.7%	2016-2021	68.8%	<p>Esta prevalencia es incluso el doble en los pacientes con diabetes de tipo 2. Por tanto, la prevalencia mundial de la MASLD en los diabéticos es del 65 %, y los datos más recientes de 2016 a 2021 muestran una prevalencia del 68 %. Así, los pacientes con diabetes de tipo 2 corren un mayor riesgo de sufrir MASLD. También corren un mayor riesgo de sufrir MASH, la forma agresiva de MASLD, así como una fibrosis importante.</p>
Survey Year	Prevalence (95% CI)											
1996-2004	55.9%											
2005-2009	61.7%											
2010-2015	64.7%											
2016-2021	68.8%											

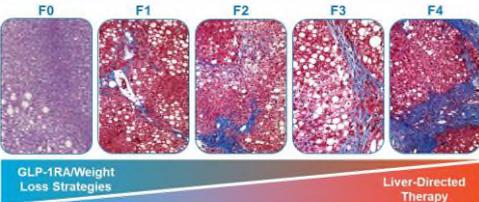
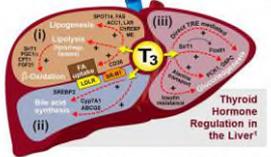
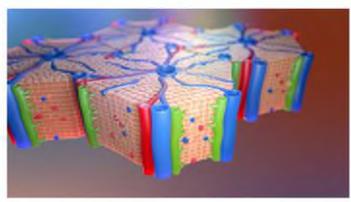
Una nueva era en la esteatohepatitis asociada a la disfunción metabólica: análisis de las implicaciones clínicas de los nuevos tratamientos específicos para la enfermedad

<p>5.</p>	<p>Prevalence of MASH Among US Middle-Aged Cohorts: Compounding Risks</p> <table border="1"> <caption>US Middle-Aged Cohort (N=664) Prevalence Data</caption> <thead> <tr> <th>Category</th> <th>MASLD (%)</th> <th>MASH (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>All</td> <td>38</td> <td>14</td> </tr> <tr> <td>Female</td> <td>30</td> <td>11</td> </tr> <tr> <td>Male</td> <td>45</td> <td>17</td> </tr> <tr> <td>Latino-Hispanic</td> <td>55</td> <td>24</td> </tr> <tr> <td>BMI ≥30 kg/m²</td> <td>57</td> <td>24</td> </tr> <tr> <td>Diabetes</td> <td>70</td> <td>35</td> </tr> <tr> <td>Arterial hypertension</td> <td>47</td> <td>17</td> </tr> <tr> <td>Hypercholesterolemia</td> <td>44</td> <td>16</td> </tr> <tr> <td>Diabetes and BMI ≥30 kg/m² and hypertension</td> <td>74</td> <td>46</td> </tr> </tbody> </table> <p><small>BMI, body mass index; MASLD, metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease. Hershkovitz SE, et al. Hepatology. 2023;77:206-215. Reproduced for educational purposes only.</small></p>	Category	MASLD (%)	MASH (%)	All	38	14	Female	30	11	Male	45	17	Latino-Hispanic	55	24	BMI ≥30 kg/m ²	57	24	Diabetes	70	35	Arterial hypertension	47	17	Hypercholesterolemia	44	16	Diabetes and BMI ≥30 kg/m ² and hypertension	74	46	<p>Este es un estudio que hice con el difunto Steven Harrison en San Antonio, Texas, donde les ofrecimos a los pacientes que acudían a una colonoscopia de detección —es decir, adultos de mediana edad en San Antonio, Texas— la oportunidad de conocer mejor su salud hepática y, si estaban de acuerdo, les hicimos una RM-PDF para cuantificar la grasa hepática y diagnosticar la MASLD. Si tenían más de un 5 % de grasa hepática en la RM, les ofrecimos una biopsia hepática para diagnosticar la MASH y determinar el estadio de la fibrosis. En esta cohorte de estadounidenses de mediana edad encontramos que el 38 % tenía MASLD. Y lo que es más importante, el 14 % de la cohorte total tenía signos de MASH, que es la forma progresiva de la enfermedad. En latinos/hispanos, el 55 % tenía signos de MASLD y el 24 %, de MASH. Luego, cuando analizamos la combinación de diabetes, obesidad y origen hispano, hasta el 45 % tenía signos de MASH. En esta cohorte, también encontramos alrededor del 6 % de pacientes con signos de fibrosis F2-F3.</p>
Category	MASLD (%)	MASH (%)																														
All	38	14																														
Female	30	11																														
Male	45	17																														
Latino-Hispanic	55	24																														
BMI ≥30 kg/m ²	57	24																														
Diabetes	70	35																														
Arterial hypertension	47	17																														
Hypercholesterolemia	44	16																														
Diabetes and BMI ≥30 kg/m ² and hypertension	74	46																														
<p>6.</p>	<p>Fibrosis Drives Outcomes in MASLD</p> <table border="1"> <caption>Liver-Related Mortality Rate Ratio by Fibrosis Stage</caption> <thead> <tr> <th>Stages of Liver Fibrosis</th> <th>Mortality Rate Ratio (95% CI)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>F0</td> <td>1.4</td> </tr> <tr> <td>F1</td> <td>1.4 (0.2-11.9)</td> </tr> <tr> <td>F2</td> <td>9.0 (1.2-64.9)</td> </tr> <tr> <td>F3</td> <td>14.7 (3.3-65.4)</td> </tr> <tr> <td>F4 (Cirrhosis)</td> <td>42.3 (3.3-511.3)</td> </tr> </tbody> </table> <p>F2-F3: ~10-17x higher risk of liver-related mortality</p> <p><small>Younossi ZM, et al. Hepatology. 2011;53:1074-1082. Dalek PS, et al. Hepatology. 2017;65:1037-1045. Reproduced for educational purposes only.</small></p>	Stages of Liver Fibrosis	Mortality Rate Ratio (95% CI)	F0	1.4	F1	1.4 (0.2-11.9)	F2	9.0 (1.2-64.9)	F3	14.7 (3.3-65.4)	F4 (Cirrhosis)	42.3 (3.3-511.3)	<p>La fibrosis es el principal factor pronóstico en una biopsia que se correlaciona con el desenlace clínico. Existen varios estudios que demuestran que, a medida que el paciente progresa a los estadios 2 y 3 de fibrosis, hay más probabilidades de desarrollar hepatopatía grave y mortalidad relacionada con el hígado. En el gráfico de barras pueden ver una revisión sistemática que examinó varios estudios que mostraban ese aumento exponencial una vez que se alcanza el estadio F2. Por tanto, los pacientes en estadios F2 y F3 tienen mayores tasas de progresión a cirrosis, pero también fallecen por hepatopatía.</p>																		
Stages of Liver Fibrosis	Mortality Rate Ratio (95% CI)																															
F0	1.4																															
F1	1.4 (0.2-11.9)																															
F2	9.0 (1.2-64.9)																															
F3	14.7 (3.3-65.4)																															
F4 (Cirrhosis)	42.3 (3.3-511.3)																															
<p>7.</p>	<p>High Prevalence of Advanced Fibrosis in T2D</p> <p>Prospective Prevalence Study of MASH and Advanced Fibrosis in T2D</p> <table border="1"> <caption>Prevalence of MASH and Advanced Fibrosis in T2D</caption> <thead> <tr> <th>Category</th> <th>Prevalence (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>MASH</td> <td>58%</td> </tr> <tr> <td>F0</td> <td>22%</td> </tr> <tr> <td>F1</td> <td>23%</td> </tr> <tr> <td>F2</td> <td>17%</td> </tr> <tr> <td>F3</td> <td>24%</td> </tr> <tr> <td>F4</td> <td>14%</td> </tr> <tr> <td>F3-F4 (Advanced Fibrosis)</td> <td>38%</td> </tr> </tbody> </table> <ul style="list-style-type: none"> 713 patients screened and referred to Hepatology 330 underwent liver biopsy if ALT persistently >20 IU/L in women and >30 IU/L in men 45% eligible for therapy for non-cirrhotic MASH (F2-F3) <p><small>ALT, alanine aminotransferase; Castera L, et al. Gastroenterology. 2023;164:1304-1312. Reproduced for educational purposes only.</small></p>	Category	Prevalence (%)	MASH	58%	F0	22%	F1	23%	F2	17%	F3	24%	F4	14%	F3-F4 (Advanced Fibrosis)	38%	<p>Este estudio de Laurent Castera en Francia siguió a una amplia cohorte de pacientes con diabetes de tipo 2, de más de 700 pacientes, y en pacientes con diabetes y elevación persistente de la ALT se ofreció una biopsia hepática. En este estudio, se demostró una prevalencia muy alta de MASH, de hasta el 58 % en pacientes con diabetes. Sin embargo, lo que es más importante, mostró una prevalencia elevada de fibrosis F3-F4, el 38 %, y hasta el 45 % de los pacientes diabéticos tenían fibrosis F2-F3. Estos son los pacientes a los que nos dirigimos con resmetimom y otros fármacos.</p>														
Category	Prevalence (%)																															
MASH	58%																															
F0	22%																															
F1	23%																															
F2	17%																															
F3	24%																															
F4	14%																															
F3-F4 (Advanced Fibrosis)	38%																															

Una nueva era en la esteatohepatitis asociada a la disfunción metabólica: análisis de las implicaciones clínicas de los nuevos tratamientos específicos para la enfermedad

<p>8.</p>	<p>Lifestyle Recommendations for Treating MASH</p>	<p>En cuanto a las recomendaciones sobre el estilo de vida para la MASH, es deseable utilizar una estrategia centrada en el paciente. Comenzamos con cambios en el estilo de vida, enfocándonos en el ejercicio y la alimentación saludable. Esta revisión sistemática incluye 17 estudios de cohortes que muestran una disminución de la mortalidad global y de la mortalidad cardiovascular según la cantidad de pasos que se dan cada día. Parece que el número mágico es 8000 pasos al día. Por tanto, ese debería ser nuestro objetivo para los pacientes con MASLD y MASH. También se recomienda modificar la dieta y disminuir o eliminar el consumo de alcohol y tabaco, disminuir el jarabe de maíz alto en fructosa; el café es bueno para el hígado, pero cuando se toma negro, sin azúcar ni leche, y la dieta mediterránea. Además, hay que tratar cada comorbilidad que coexiste con la MASLD, como la obesidad, optimizar el manejo de la diabetes tipo 2, dislipidemia, hipertensión y apnea obstructiva del sueño.</p>
<p>9.</p>	<p>You Cannot Out-Exercise the Fork!</p>	<p>Un mensaje clave para nuestros pacientes es que no pueden compensar lo que comen con ejercicio. No se pueden quemar suficientes calorías solo haciendo ejercicio. Por eso, hay que comer sano.</p>
<p>10.</p>	<p>Need for a Holistic Management Approach for Patients With MASH</p>	<p>Necesitamos un enfoque de gestión holístico para los pacientes con MASH. La atención no debe centrarse solo en los resultados hepáticos, como la resolución de la MASH y la regresión de la fibrosis, sino que también debemos mejorar los componentes del síndrome metabólico, como la dislipidemia y la sensibilidad a la insulina, y también inducir la pérdida de peso.</p>
<p>11.</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>También se necesitan tratamientos dirigidos al hígado, especialmente en los pacientes con fibrosis F2-F3, porque, como saben, la atención debe centrarse en intentar detener la progresión de la fibrosis hacia la cirrosis. No obstante, es aún mejor si realmente podemos revertir la fibrosis.</p>

Una nueva era en la esteatohepatitis asociada a la disfunción metabólica: análisis de las implicaciones clínicas de los nuevos tratamientos específicos para la enfermedad

<p>12.</p>	<p>How to Manage MASLD/MASH</p> 	<p>Así es como pensamos en el manejo de la MASLD y específicamente de la MASH. Al comenzar con F0-F1, sin fibrosis importante, hay que centrarse en la pérdida de peso, ya sea una intervención en el estilo de vida o quizá medicamentos contra la obesidad, como los agonistas del receptor del GLP-1. Sin embargo, a medida que progresan a F2 y F3-F4, necesitamos tratamientos dirigidos al hígado que tengan efectos antifibróticos demostrados.</p>
<p>13.</p>	<p>THR-β Agonists and Other Disease-Specific Therapies Poised to Change the Paradigm</p>  <p>Elisabetta Bugianesi, MD, PhD Professor, Division of Gastroenterology Department of Medical Sciences University of Torino Torino, Italy</p>	<p>Esta es solo una introducción al tema. Ahora me gustaría pasarle la palabra a la Dra. Bugianesi para que revise los agonistas del THR-β y otros tratamientos específicos de la enfermedad.</p> <p>Elisabetta Bugianesi, MD, PhD Muchas gracias y gracias al organizador.</p>
<p>14.</p>	<p>Select Drugs With Phase 2b or Phase 3 (Interim) Results</p> 	<p>Empecemos por los fármacos orales inmediatamente con el resmetirom.</p>
<p>15.</p>	<p>Resmetirom: Mechanism of Action</p> <p>Resmetirom is a THR-β agonist</p>  <ul style="list-style-type: none"> Thyroid hormone^{2,3} <ul style="list-style-type: none"> Important in maintaining metabolic homeostasis Acts via THR-β on the liver and kidneys In the liver, impacts de novo lipogenesis and cholesterol metabolism and promotes oxidation of FAs. In clinical trial patients, resmetirom has been found to⁴: <ul style="list-style-type: none"> Lower liver fat Resolve NASH Lower LDL cholesterol Lower TG 	<p>El resmetirom es un agonista del receptor β de las hormonas tiroideas. Por tanto, este receptor actúa en el hígado y los riñones, principalmente en el hígado, para influir en la lipogénesis de novo y el metabolismo del colesterol, y favorecer la oxidación de los ácidos grasos libres. No obstante, el principal mecanismo de acción del resmetirom es mejorar y restaurar la salud mitocondrial, algo muy, muy importante en todas las enfermedades metabólicas inducidas por la resistencia a la insulina. Verán.</p>
<p>16.</p>	<p>THR-β Agonists: Mechanism of Action</p>  <p>THR: thyroid hormone receptor</p>	<p>Vídeo</p> <p>Los agonistas del receptor-β de la hormona tiroidea, o agonistas THR-β, son pequeñas moléculas diseñadas para actuar de manera específica en el hígado. Estos agentes entran en el núcleo dentro del hepatocito y se unen a THR-β para activar la expresión de genes diana, que median varias vías metabólicas. En primer lugar, el aumento de la mitofagia elimina las mitocondrias dañadas, mientras que la biogénesis mitocondrial genera nuevos orgánulos. Al mismo tiempo, la reducción de las especies reactivas del oxígeno, o ROS, limita el daño mitocondrial y la acumulación de lípidos tóxicos de cadena larga. Por último, el aumento de la lipofagia genera ácidos grasos libres que se transportan a las mitocondrias para producir ATP mediante β oxidación. En general, el tratamiento con</p>

Una nueva era en la esteatohepatitis asociada a la disfunción metabólica: análisis de las implicaciones clínicas de los nuevos tratamientos específicos para la enfermedad

		<p>agonistas THR-β es eficaz para reducir el contenido de grasa hepática y la fibrosis.</p>																				
17.	<p>Resmetirom: Phase 3 Program</p> <p>MAESTRO NAFD-1 Safety and tolerability as measured by incidence of AEs over 52 weeks in >100 patients</p> <p>MAESTRO NAFD-OLE 52-week extension to MAESTRO NAFD-1 in >700 patients. Safety and tolerability by incidence of AEs over 52 weeks</p> <p>MAESTRO NASH NASH resolution or fibrosis improvement on liver biopsy at week 52 Outcomes (54 months – ongoing)</p> <p>MAESTRO NASH OUTCOMES Event driven clinical outcome to decompensated cirrhosis in patients with well-compensated (MELD) cirrhosis</p> <p>A total of >1600 patients at the top dose of 100 mg and >2000 patients on 80 mg to support accelerated approval</p> <p><small>AE, adverse event; NAFD, non-alcoholic fatty liver disease; NASH, non-alcoholic steatohepatitis; OLE, extension; Resmetirom, 2024-09-11-103. Reproduced for educational purposes only.</small></p>	<p>Elisabetta Bugianesi, MD, PhD</p> <p>Por tanto, el programa de fase III de resmetirom incluye en realidad muchos estudios con un total de más de 1500 pacientes tratados con la dosis máxima de 100 mg y más de 2000 pacientes tratados con al menos 80 mg para respaldar la aprobación acelerada. Entre estos estudios, por supuesto, conocerán el estudio MAESTRO-NASH, que condujo a la autorización condicional de resmetirom como tratamiento dirigido al hígado para la MASH y la fibrosis F2 y F3.</p>																				
18.	<p>Resmetirom: MAESTRO-NASH Primary Endpoints</p> <p>Liver biopsy (ITT) at week 52</p> <p>NASH Resolution p < .0001</p> <p>Fibrosis Improvement (≥1 Stage) p = .0002</p> <p><small>ITT, intention to treat; Resmetirom, 2024-09-11-103. Reproduced for educational purposes only.</small></p>	<p>Este es el estudio MAESTRO-NASH. Hubo dos criterios de valoración principales. Y estos son los resultados del análisis por intención de tratar. El primero es la resolución de la NASH, que se alcanzó en el 30 % de los pacientes tratados con dosis altas de resmetirom de 100 mg, en comparación con el 9,7 % en el grupo con placebo. La mejoría de la fibrosis de al menos un estadio se alcanzó de forma similar en el 26 % de los pacientes tratados con la dosis más alta de resmetirom, en comparación con el 14 % en el grupo con placebo.</p>																				
19.	<p>Resmetirom: MAESTRO-NASH Secondary Endpoint</p> <p>Key secondary endpoint LDL cholesterol at week 24 (ITT)</p> <p>LDL cholesterol at week 24 (ITT) p < .0001</p> <p><small>Resmetirom, 2024-09-11-103. Reproduced for educational purposes only.</small></p>	<p>Ahora bien, resmetirom también tiene efectos favorables en el perfil lipídico, reduce el riesgo cardiovascular al disminuir el colesterol LDL, y esto se da muy temprano, en la semana 24. Como ven, con la dosis más alta, el colesterol LDL se reduce un 16 %.</p>																				
20.	<p>Resmetirom: MAESTRO-NASH Health-Related Quality of Life (HRQOL)</p> <p>Improved HRQOL with improvement of fibrosis or resolution of MASH with resmetirom at week 52</p> <p>HRQOL at week 52 p < .05</p> <p><small>Resmetirom, 2024-09-11-103. Reproduced for educational purposes only.</small></p>	<p>No solo eso, sino que el resmetirom también puede mejorar la calidad de vida relacionada con la salud. Si se comparan los pacientes con respuesta, la barra oscura, con los pacientes sin respuesta, la barra azul, con el placebo, la naranja, se observa una mejora global de la calidad de vida relacionada con la salud en los pacientes con respuesta. La principal mejora fue en el dominio de la angustia emocional, la salud y el sueño.</p>																				
21.	<p>Resmetirom: MAESTRO-NASH Safety</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>AE (%)</th> <th>Resmetirom 80 mg (n=322)</th> <th>Resmetirom 100 mg (n=323)</th> <th>Placebo (n=321)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Serious AEs</td> <td>10.9</td> <td>12.7</td> <td>11.5</td> </tr> <tr> <td>Study discontinuation for AEs</td> <td>2.6</td> <td>7.7</td> <td>3.4</td> </tr> <tr> <td>Diarrhea</td> <td>27</td> <td>33.4</td> <td>15.6</td> </tr> <tr> <td>Nausea</td> <td>22.0</td> <td>19.9</td> <td>12.5</td> </tr> </tbody> </table> <p>* Resmetirom was well tolerated * Consistent with previous phase 2 and phase 3 data, the most common AEs reported with greater frequency in the resmetirom groups vs placebo were: • Excess of generally mild and transient diarrhea • Generally mild nausea at the beginning of therapy</p> <p><small>Resmetirom, 2024-09-11-103. Reproduced for educational purposes only.</small></p>	AE (%)	Resmetirom 80 mg (n=322)	Resmetirom 100 mg (n=323)	Placebo (n=321)	Serious AEs	10.9	12.7	11.5	Study discontinuation for AEs	2.6	7.7	3.4	Diarrhea	27	33.4	15.6	Nausea	22.0	19.9	12.5	<p>El resmetirom se tolera muy bien. Los acontecimientos adversos más frecuentes se producen al comienzo del tratamiento. Diarrea generalmente leve y transitoria.</p>
AE (%)	Resmetirom 80 mg (n=322)	Resmetirom 100 mg (n=323)	Placebo (n=321)																			
Serious AEs	10.9	12.7	11.5																			
Study discontinuation for AEs	2.6	7.7	3.4																			
Diarrhea	27	33.4	15.6																			
Nausea	22.0	19.9	12.5																			

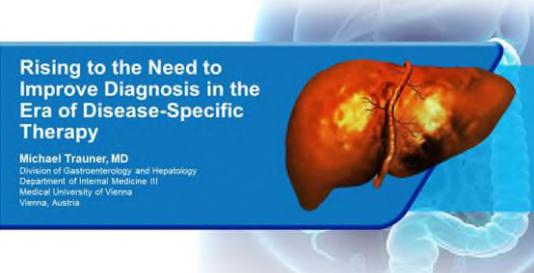
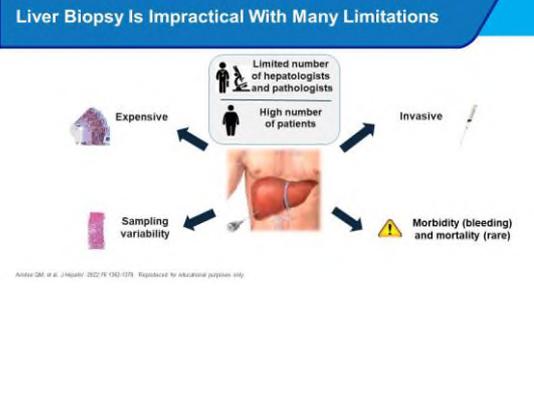
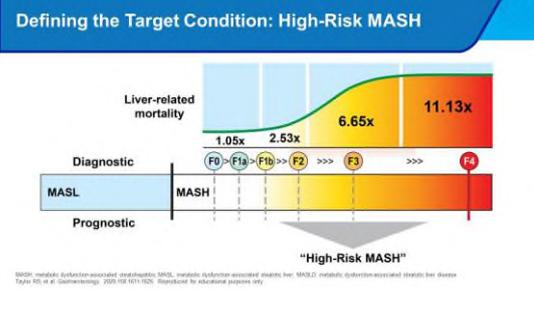
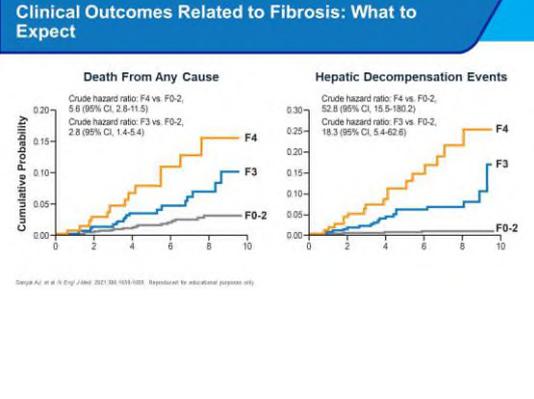
Una nueva era en la esteatohepatitis asociada a la disfunción metabólica: análisis de las implicaciones clínicas de los nuevos tratamientos específicos para la enfermedad

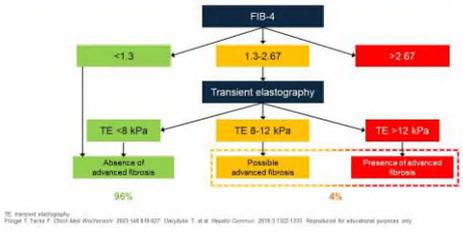
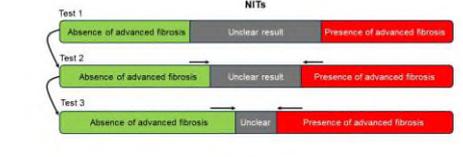
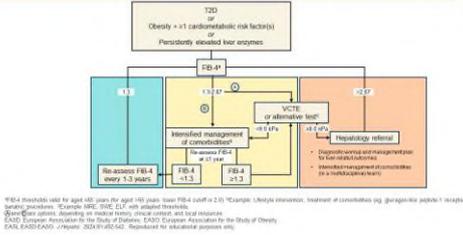
		<p>con respecto al grupo con placebo, en el que la tasa de respuesta fue del 33 %.</p>																																																																																					
27.	<p>Semaglutide: Phase 2b Trial Safety</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>AE, n (%)</th> <th>Semaglutide 0.1 mg (n=21)</th> <th>Semaglutide 0.2 mg (n=21)</th> <th>Semaglutide 0.4 mg (n=21)</th> <th>Placebo (n=21)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Any AE</td> <td>72 (80)</td> <td>78 (97)</td> <td>76 (84)</td> <td>67 (64)</td> </tr> <tr> <td>GI AE</td> <td>51 (64)</td> <td>66 (77)</td> <td>55 (68)</td> <td>36 (45)</td> </tr> <tr> <td>AE from any SOC</td> <td>24 (33)</td> <td>29 (37)</td> <td>24 (42)</td> <td>9 (11)</td> </tr> <tr> <td>Nausea</td> <td>24 (33)</td> <td>29 (37)</td> <td>24 (42)</td> <td>9 (11)</td> </tr> <tr> <td>Constipation</td> <td>13 (16)</td> <td>17 (22)</td> <td>18 (22)</td> <td>10 (12)</td> </tr> <tr> <td>Decreased appetite</td> <td>16 (20)</td> <td>18 (22)</td> <td>18 (22)</td> <td>4 (5)</td> </tr> <tr> <td>Diarrhea</td> <td>23 (29)</td> <td>22 (28)</td> <td>16 (20)</td> <td>11 (14)</td> </tr> <tr> <td>Vomiting</td> <td>14 (18)</td> <td>17 (22)</td> <td>12 (15)</td> <td>2 (3)</td> </tr> <tr> <td>Back pain</td> <td>7 (9)</td> <td>5 (6)</td> <td>10 (12)</td> <td>2 (3)</td> </tr> <tr> <td>Headache</td> <td>7 (9)</td> <td>10 (13)</td> <td>10 (12)</td> <td>8 (10)</td> </tr> <tr> <td>Nasopharyngitis</td> <td>15 (14)</td> <td>15 (19)</td> <td>10 (12)</td> <td>12 (15)</td> </tr> <tr> <td>Arthralgia</td> <td>8 (8)</td> <td>4 (5)</td> <td>9 (11)</td> <td>7 (8)</td> </tr> <tr> <td>Fatigue</td> <td>7 (9)</td> <td>8 (10)</td> <td>7 (8)</td> <td>7 (9)</td> </tr> <tr> <td>Abdominal pain</td> <td>9 (11)</td> <td>8 (10)</td> <td>6 (7)</td> <td>3 (4)</td> </tr> <tr> <td>Abdominal distension</td> <td>8 (11)</td> <td>8 (10)</td> <td>4 (5)</td> <td>4 (5)</td> </tr> <tr> <td>Onychopnea</td> <td>4 (5)</td> <td>9 (12)</td> <td>4 (5)</td> <td>5 (6)</td> </tr> </tbody> </table> <p><small>SOC: System Organ Class Data: Gao et al. J Clin Endocrinol Metab. 2019;121(10):3111-3119. Reproduced for educational purposes only.</small></p>	AE, n (%)	Semaglutide 0.1 mg (n=21)	Semaglutide 0.2 mg (n=21)	Semaglutide 0.4 mg (n=21)	Placebo (n=21)	Any AE	72 (80)	78 (97)	76 (84)	67 (64)	GI AE	51 (64)	66 (77)	55 (68)	36 (45)	AE from any SOC	24 (33)	29 (37)	24 (42)	9 (11)	Nausea	24 (33)	29 (37)	24 (42)	9 (11)	Constipation	13 (16)	17 (22)	18 (22)	10 (12)	Decreased appetite	16 (20)	18 (22)	18 (22)	4 (5)	Diarrhea	23 (29)	22 (28)	16 (20)	11 (14)	Vomiting	14 (18)	17 (22)	12 (15)	2 (3)	Back pain	7 (9)	5 (6)	10 (12)	2 (3)	Headache	7 (9)	10 (13)	10 (12)	8 (10)	Nasopharyngitis	15 (14)	15 (19)	10 (12)	12 (15)	Arthralgia	8 (8)	4 (5)	9 (11)	7 (8)	Fatigue	7 (9)	8 (10)	7 (8)	7 (9)	Abdominal pain	9 (11)	8 (10)	6 (7)	3 (4)	Abdominal distension	8 (11)	8 (10)	4 (5)	4 (5)	Onychopnea	4 (5)	9 (12)	4 (5)	5 (6)	<p>Todos ustedes conocen los efectos secundarios de este medicamento. Náuseas y algunos efectos gastrointestinales. Pero, en cualquier caso, se tolera bastante bien y, sin duda, se utiliza mucho.</p>
AE, n (%)	Semaglutide 0.1 mg (n=21)	Semaglutide 0.2 mg (n=21)	Semaglutide 0.4 mg (n=21)	Placebo (n=21)																																																																																			
Any AE	72 (80)	78 (97)	76 (84)	67 (64)																																																																																			
GI AE	51 (64)	66 (77)	55 (68)	36 (45)																																																																																			
AE from any SOC	24 (33)	29 (37)	24 (42)	9 (11)																																																																																			
Nausea	24 (33)	29 (37)	24 (42)	9 (11)																																																																																			
Constipation	13 (16)	17 (22)	18 (22)	10 (12)																																																																																			
Decreased appetite	16 (20)	18 (22)	18 (22)	4 (5)																																																																																			
Diarrhea	23 (29)	22 (28)	16 (20)	11 (14)																																																																																			
Vomiting	14 (18)	17 (22)	12 (15)	2 (3)																																																																																			
Back pain	7 (9)	5 (6)	10 (12)	2 (3)																																																																																			
Headache	7 (9)	10 (13)	10 (12)	8 (10)																																																																																			
Nasopharyngitis	15 (14)	15 (19)	10 (12)	12 (15)																																																																																			
Arthralgia	8 (8)	4 (5)	9 (11)	7 (8)																																																																																			
Fatigue	7 (9)	8 (10)	7 (8)	7 (9)																																																																																			
Abdominal pain	9 (11)	8 (10)	6 (7)	3 (4)																																																																																			
Abdominal distension	8 (11)	8 (10)	4 (5)	4 (5)																																																																																			
Onychopnea	4 (5)	9 (12)	4 (5)	5 (6)																																																																																			
28.	<p>Twincotin as a Potential Therapeutic for Management of MASLD</p> <p><small>GLP-1: glucagon-like peptide-1 Data: Gao et al. J Clin Endocrinol Metab. 2019;121(10):3111-3119. Reproduced for educational purposes only. GLP-1 agonist: semaglutide GLP-1 antagonist: exenatide GLP-1 receptor antagonist: proglucagon</small></p>	<p>También está la twincretina. La twincretina tiene un potencial terapéutico para el tratamiento de la MASLD. Hasta ahora se han ensayado 2 tipos de twincretina: los efectos combinados del GLP-1 y el GIP, que en total es un agonista más potente del receptor del GIP, y los efectos del glucagón del GLP, en los que los efectos en el hígado en la reducción de la esteatosis grasa son mayores que en la pérdida de peso.</p>																																																																																					
29.	<p>Dual GIP and GLP-1RA Tirzepatide: Phase 2b Trial Subcutaneous doses were administered once weekly for 52 weeks</p> <p>Primary Endpoint: Resolution of MASH With No Worsening of Liver Fibrosis Risk difference 34 (95% CI: 17.5-50.5) p < .001</p> <p>Secondary Endpoint: Improvement in Liver Fibrosis With No Worsening of MASH Risk difference 25 (95% CI: 5-40) p < .001</p> <p><small>All data pertain to participants without use of treatment hypoglycemia who were considered as nonresponders. Data: Gao et al. J Clin Endocrinol Metab. 2020;30:2851-2859. Reproduced for educational purposes only.</small></p>	<p>Estos son los resultados del ensayo de fase IIb, aleatorizado y controlado de tirzepatida, coagonista doble del receptor de GLP-1/GIP. Se observa una tasa de respuesta del 62 % para la resolución de la MASH con la dosis más alta, 15 mg, que se administró una vez a la semana por vía subcutánea, en comparación con el 10 % con placebo, y para la mejora de la fibrosis hepática, se llegó al 51 %. De nuevo, no fue suficiente, porque la tasa de respuesta con placebo fue del 30 %, por lo que no fue significativamente diferente en el análisis por intención de tratar.</p>																																																																																					
30.	<p>Dual CGGR/GLP-1RA Survodutide: Phase 2b Trial Subcutaneous doses were administered once weekly for 48 weeks</p> <p>Primary Endpoint: Histologic Improvement in MASH With No Worsening of Fibrosis p < .001</p> <p>Secondary Endpoint: Improvement in Liver Fibrosis With No Worsening of MASH</p> <p><small>All data pertain to participants without use of treatment hypoglycemia who were considered as nonresponders. Data: Gao et al. J Clin Endocrinol Metab. 2020;30:1511-1519. Reproduced for educational purposes only.</small></p>	<p>Se observan resultados similares en el ensayo en fase IIb de survodutida, un coagonista doble del receptor del GLP del glucagón. De nuevo, vemos una tasa de respuesta de hasta el 62 % para la mejora histológica de la MASH, en comparación con el 14 % con placebo, y de hasta el 36 % para la mejora de la fibrosis hepática, en comparación con el 22 % con placebo. De nuevo, no se considera una diferencia significativa.</p>																																																																																					
31.	<p>FGF21 Has Potential to Be Mainstay of Therapy in MASH</p> <p>FGF21-Mediated Interorgan Communication</p> <ul style="list-style-type: none"> Endogenous metabolic hormone that regulates energy expenditure and glucose and lipid metabolism¹ Reduces liver fat by action within liver and from periphery¹ Impacts liver fibrosis via metabolic pathway and upregulation of adiponectin¹ Native FGF21 has a short half-life of <2 hours² <p><small>GLP-1: glucagon-like peptide-1; GIP: gastric inhibitory polypeptide; FGF21: fibroblast growth factor 21; HPA: hypothalamic-pituitary-adrenal; HPT: hypothalamic-pituitary-thyroid; SIRT6: sirtuin 6; AMPK: AMP-activated protein kinase; PGC-1α: peroxisome proliferator-activated receptor-γ coactivator 1α; PDK1: phosphoinositide-dependent kinase-1; SREBP1c: sterol regulatory element-binding protein 1c; SREBP1a: sterol regulatory element-binding protein 1a; SREBP1b: sterol regulatory element-binding protein 1b; SREBP1d: sterol regulatory element-binding protein 1d; SREBP1e: sterol regulatory element-binding protein 1e; SREBP1f: sterol regulatory element-binding protein 1f; SREBP1g: sterol regulatory element-binding protein 1g; SREBP1h: sterol regulatory element-binding protein 1h; SREBP1i: sterol regulatory element-binding protein 1i; SREBP1j: sterol regulatory element-binding protein 1j; SREBP1k: sterol regulatory element-binding protein 1k; SREBP1l: sterol regulatory element-binding protein 1l; SREBP1m: sterol regulatory element-binding protein 1m; SREBP1n: sterol regulatory element-binding protein 1n; SREBP1o: sterol regulatory element-binding protein 1o; SREBP1p: sterol regulatory element-binding protein 1p; SREBP1q: sterol regulatory element-binding protein 1q; SREBP1r: sterol regulatory element-binding protein 1r; SREBP1s: sterol regulatory element-binding protein 1s; SREBP1t: sterol regulatory element-binding protein 1t; SREBP1u: sterol regulatory element-binding protein 1u; SREBP1v: sterol regulatory element-binding protein 1v; SREBP1w: sterol regulatory element-binding protein 1w; SREBP1x: sterol regulatory element-binding protein 1x; SREBP1y: sterol regulatory element-binding protein 1y; SREBP1z: sterol regulatory element-binding protein 1z.</small></p>	<p>Sin embargo, otra molécula está ganando terreno en esta enfermedad, que es el factor de crecimiento fibroblástico 21, que tiene el potencial de ser uno de los pilares del tratamiento para la MASH. Se trata de una hormona metabólica endógena que regula el gasto energético y el metabolismo de la glucosa y los lípidos y es capaz de reducir la grasa hepática, reducir la fibrosis hepática por vía metabólica y aumentar la adiponectina. El único problema es que el FGF21 nativo tiene una semivida media de menos de 2 horas.</p>																																																																																					

Una nueva era en la esteatohepatitis asociada a la disfunción metabólica: análisis de las implicaciones clínicas de los nuevos tratamientos específicos para la enfermedad

<p>32.</p>	<p>Efruxifermin: Phase 2b HARMONY Trial</p> <p>Efruxifermin is a long-acting FGF21 analog</p> <p>Primary Endpoint: Fibrosis Improvement Both Efruxifermin Doses Achieved Statistical Significance Week 96</p> <p>Key Secondary Endpoint: NASH Resolution Both Efruxifermin Doses Achieved Statistical Significance Week 96</p> <table border="1"> <caption>Fibrosis Improvement (Week 96)</caption> <thead> <tr> <th>Group</th> <th>Percentage</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Placebo (n=34)</td> <td>24%</td> </tr> <tr> <td>Efruxifermin 28 mg (n=26)</td> <td>46%</td> </tr> <tr> <td>Efruxifermin 50 mg (n=28)</td> <td>70%</td> </tr> </tbody> </table> <table border="1"> <caption>NASH Resolution (Week 96)</caption> <thead> <tr> <th>Group</th> <th>Percentage</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Placebo (n=34)</td> <td>24%</td> </tr> <tr> <td>Efruxifermin 28 mg (n=26)</td> <td>62%</td> </tr> <tr> <td>Efruxifermin 50 mg (n=28)</td> <td>57%</td> </tr> </tbody> </table>	Group	Percentage	Placebo (n=34)	24%	Efruxifermin 28 mg (n=26)	46%	Efruxifermin 50 mg (n=28)	70%	Group	Percentage	Placebo (n=34)	24%	Efruxifermin 28 mg (n=26)	62%	Efruxifermin 50 mg (n=28)	57%	<p>Por tanto, actualmente se están probando análogos del FGF21 de acción prolongada. Se trata de la efruxifermina, resultado del ensayo HARMONY, de fase IIb. Vemos una tasa elevada de respuestas de hasta el 75 % para el criterio de valoración principal, la mejoría de la fibrosis, que fue significativamente diferente de la tasa de respuestas del 24 % observada con placebo. El criterio de valoración secundario fue la resolución de la NASH. De nuevo, esta fue de hasta el 62 % con efruxifermina 28 mg, en comparación con el 24 % con placebo.</p>				
Group	Percentage																					
Placebo (n=34)	24%																					
Efruxifermin 28 mg (n=26)	46%																					
Efruxifermin 50 mg (n=28)	70%																					
Group	Percentage																					
Placebo (n=34)	24%																					
Efruxifermin 28 mg (n=26)	62%																					
Efruxifermin 50 mg (n=28)	57%																					
<p>33.</p>	<p>Pegzofermin: Phase 2b ENLIVEN Trial</p> <p>Pegzofermin is a long-acting Fc FGF21 fusion protein</p> <p>21-Point Fibrosis Improvement Week 24</p> <p>NASH Resolution Week 24</p> <table border="1"> <caption>21-Point Fibrosis Improvement (Week 24)</caption> <thead> <tr> <th>Group</th> <th>Percentage</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Placebo (n=51)</td> <td>7%</td> </tr> <tr> <td>Pegzofermin 15 mg QW (n=14)</td> <td>32%</td> </tr> <tr> <td>Pegzofermin 30 mg QW (n=56)</td> <td>46%</td> </tr> <tr> <td>Pegzofermin 44 mg QW (n=51)</td> <td>27%</td> </tr> </tbody> </table> <table border="1"> <caption>NASH Resolution (Week 24)</caption> <thead> <tr> <th>Group</th> <th>Percentage</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Placebo (n=51)</td> <td>2%</td> </tr> <tr> <td>Pegzofermin 15 mg QW (n=14)</td> <td>37%</td> </tr> <tr> <td>Pegzofermin 30 mg QW (n=56)</td> <td>33%</td> </tr> <tr> <td>Pegzofermin 44 mg QW (n=51)</td> <td>26%</td> </tr> </tbody> </table>	Group	Percentage	Placebo (n=51)	7%	Pegzofermin 15 mg QW (n=14)	32%	Pegzofermin 30 mg QW (n=56)	46%	Pegzofermin 44 mg QW (n=51)	27%	Group	Percentage	Placebo (n=51)	2%	Pegzofermin 15 mg QW (n=14)	37%	Pegzofermin 30 mg QW (n=56)	33%	Pegzofermin 44 mg QW (n=51)	26%	<p>También se observaron datos similares para la pegzofermina. Aquí puede ver que, en lo que respecta a la mejoría de la fibrosis, se obtuvo una tasa de respuesta del 27 %, en comparación con el 7 % con placebo, y de resolución de la NASH de hasta el 37 %, en comparación con el 2 % con placebo.</p>
Group	Percentage																					
Placebo (n=51)	7%																					
Pegzofermin 15 mg QW (n=14)	32%																					
Pegzofermin 30 mg QW (n=56)	46%																					
Pegzofermin 44 mg QW (n=51)	27%																					
Group	Percentage																					
Placebo (n=51)	2%																					
Pegzofermin 15 mg QW (n=14)	37%																					
Pegzofermin 30 mg QW (n=56)	33%																					
Pegzofermin 44 mg QW (n=51)	26%																					
<p>34.</p>	<p>EASL-EASD-EASO Treatment Guidelines</p> <p>Preferred pharmacologic options for treating comorbidities</p> <p>MASH-targeted</p> <ul style="list-style-type: none"> MASL/MASH without cirrhosis (F0-F3): If locally approved Resmetirom in F2/F3 fibrosis MASL/ MASH with compensated cirrhosis (F4): Check indication for liver transplantation in case of decompensation or HCC <p>T2D</p> <ul style="list-style-type: none"> GLP-1RA (eg, semaglutide, liraglutide, dulaglutide) and coagonists (eg, tirzepatide) SGLT2 inhibitors (eg, empagliflozin, dapagliflozin) Metformin* Insulin (in case of decompensated cirrhosis) <p>Dyslipidemia</p> <ul style="list-style-type: none"> Statins <p>Obesity</p> <ul style="list-style-type: none"> GLP-1RA (eg, semaglutide, liraglutide) and coagonists (eg, tirzepatide) Bariatric interventions (special caution in case of compensated cirrhosis) <p><small>* If generally available (eg, 1-10 mg daily) EASL, European Association for the Study of Liver; EASD, European Association for the Study of Diabetes; EASO, European Association for the Study of Obesity; HCC, hepatocellular carcinoma; SGLT2, sodium-glucose cotransporter 2. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines Panel: Diabetology. DOI: 10.1093/cld/cgab019.1. Reproduced for educational purposes only.</small></p>	<p>Hagamos un resumen de lo que sugieren las directrices europeas sobre el tratamiento en pacientes con MASH. Los fármacos dirigidos al hígado deben administrarse únicamente a pacientes con MASH y fibrosis F2 a F3. Por tanto, si se autoriza localmente, el resmetirom será el fármaco dirigido al hígado para la MASH con fibrosis F2/F3. No obstante, no se ha probado en la cirrosis, por lo que no debería administrarse todavía para tratar esta enfermedad. A continuación, debemos optimizar el tratamiento de las comorbilidades. En primer lugar, la diabetes de tipo 2. Para tratarla, tenemos un agonista y un coagonista del receptor del GLP-1. Tenemos inhibidores del SGLT2. Pero no tenemos ninguna prueba histológica de que estos fármacos puedan mejorar el daño hepático. La metformina y la insulina deben administrarse en caso de cirrosis descompensada. La estatina en la dislipidemia debe administrarse a todos los pacientes sin problemas. Y para la obesidad, por supuesto, tenemos el agonista y el coagonista del receptor GLP-1. Y en determinados casos de intervención bariátrica, que debe utilizarse con especial precaución en casos de cirrosis compensada.</p>																				

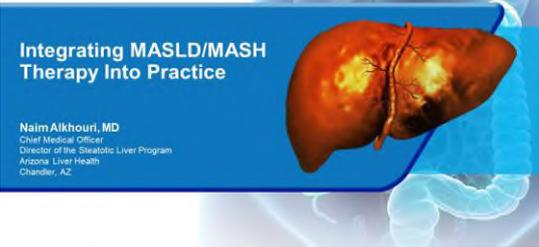
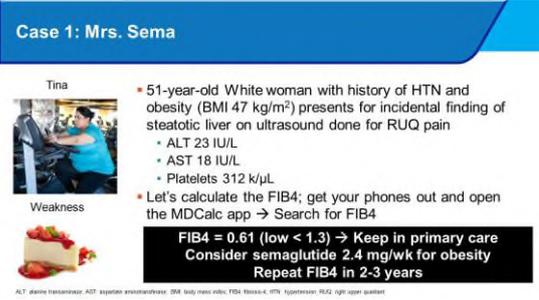
Una nueva era en la esteatohepatitis asociada a la disfunción metabólica: análisis de las implicaciones clínicas de los nuevos tratamientos específicos para la enfermedad

35.	 <p>Rising to the Need to Improve Diagnosis in the Era of Disease-Specific Therapy</p> <p>Michael Trauner, MD Division of Gastroenterology and Hepatology Department of Internal Medicine III Medical University of Vienna Vienna, Austria</p>	<p>Ahora le pasaré el relevo a mi colega, el Dr. Michael Trauner, para que nos exponga la necesidad de mejorar el diagnóstico en la era del tratamiento específico de la enfermedad. Michael.</p> <p>Michael Trauner, MD Muchas gracias, Elisabetta.</p>
36.	<p>Outline: Rising to the Need to Improve Diagnosis</p> <ul style="list-style-type: none"> • Urgency to improve noninvasive diagnosis to promote access to disease-specific therapy • Practical strategies to diagnose and stratify liver disease without biopsy • Selecting patients who should be treated (F2/F3) • Excluding patients who should not be treated (F4) 	<p>Ha oído que nos dirigimos a pacientes con fibrosis F2/F3. ¿Cómo podemos diagnosticar de forma no invasiva a estos pacientes? Quiero explicarle este abanico de nuevas pruebas no invasivas, que ya están disponibles para seleccionar a los pacientes con fibrosis F2/F3 y también para identificar a los que no queremos tratar en este momento con resmetirom, porque los estudios siguen en curso y también puede ser necesario ajustar la dosis, que son los pacientes con cirrosis.</p>
37.	<p>Liver Biopsy Is Impractical With Many Limitations</p>  <p>Limited number of hepatologists and pathologists High number of patients</p> <p>Expensive Invasive Sampling variability Morbidity (bleeding and mortality (rare))</p> <p><small>Arora GM et al. J Hepatol. 2021;76:100-109. Reproduced for educational purposes only.</small></p>	<p>Todos somos conscientes de que la biopsia hepática no es viable para una enfermedad que es tan frecuente como hemos oído. La biopsia hepática es invasiva y conlleva cierta morbimortalidad. Diría que la aceptación por parte de los pacientes y también de los médicos remitentes es limitada. Tenemos la variabilidad del muestreo, el problema del coste y, quizá más importante, solo un número limitado de anatomopatólogos capaces de interpretar estas biopsias y también de anatomopatólogos y hepatólogos que las hacen.</p>
38.	<p>Defining the Target Condition: High-Risk MASH</p>  <p>Liver-related mortality</p> <p>Diagnostic MASL MASH</p> <p>Prognostic</p> <p>1.05x 2.53x 6.65x 11.13x</p> <p>F0 > F1 > F2 >>> F3 >>> F4</p> <p>"High-Risk MASH"</p> <p><small>MASH: metabolic dysfunction-associated steatohepatitis; MASL: metabolic dysfunction-associated steatosis liver; MASLD: metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease. Gupta BB et al. Gastroenterology. 2020;158:1031-1052. Reproduced for educational purposes only.</small></p>	<p>A partir de esto, está claro que tenemos que pasar a una estrategia no invasiva. En este aspecto, resulta muy práctico que la fibrosis sea en realidad el factor pronóstico, el más importante, y determinante como han oído. En este espacio de fibrosis F2/F3 el pronóstico de los pacientes está cambiando: la mortalidad relacionada con el hígado se multiplica por 6 en la fibrosis F3. Y, por supuesto, los pacientes con F4 y cirrosis hepática van a tener acontecimientos relacionados con el hígado.</p>
39.	<p>Clinical Outcomes Related to Fibrosis: What to Expect</p>  <p>Death From Any Cause</p> <p>Crude hazard ratio: F4 vs. F0-2, 5.6 (95% CI, 2.8-11.5) Crude hazard ratio: F3 vs. F0-2, 2.8 (95% CI, 1.4-5.4)</p> <p>Hepatic Decompensation Events</p> <p>Crude hazard ratio: F4 vs. F0-2, 52.8 (95% CI, 15.5-180.2) Crude hazard ratio: F3 vs. F0-2, 18.3 (95% CI, 5.4-62.8)</p> <p><small>Sanyal AJ et al. Dig J Hepatol. 2021;38:1031-1038. Reproduced for educational purposes only.</small></p>	<p>Y esto también se presenta muy bien en este estudio. A la derecha aparecen los acontecimientos de descompensación hepática, que, por supuesto, son más prevalentes en la fibrosis F3 y F4. Pocos o ningún acontecimiento en F0-F2. Sin embargo, a la izquierda pueden ver que la muerte por cualquier causa también se ve influida por el grado de fibrosis. El hígado fibrótico parece ser un núcleo central, que también determina los desenlaces extrahepáticos. Esto también es muy importante a tener en cuenta en cuanto a la interacción interorgánica en esta enfermedad generalizada.</p>

		<p>consecutivas, es posible restringir el número de pacientes que requieren una evaluación de hepatología especializada al 4 %. Por tanto, el 95 % de los pacientes con este algoritmo pueden ser atendidos en atención primaria.</p>
44.	<p>Diagnostic Algorithm for Prediction of Fibrosis Risk in MASLD</p>  <p>TE: transient elastography. Fitzgibbon T, Tacke F. <i>World J Gastroenterol</i>. 2023;18(8):916-927. Dayalan S, et al. <i>Hepato-Gastroenterology</i>. 2019;67(122):1103. Reproduced for educational purposes only.</p>	<p>Siempre se trata del mismo paradigma: que queremos confirmar o descartar fibrosis avanzada, que es F3 o fibrosis significativa, fibrosis F2. En este ámbito, tenemos el FIB-4, donde los pacientes menores de 1,3 se encuentran básicamente en la zona verde. Estos son los pacientes que pueden ser tratados en atención primaria y que requieren tratamientos metabólicos y de estilo de vida. Por otro lado, tenemos el espacio rojo, con un FIB-4 superior a 2,67. Estos son los pacientes con un riesgo muy alto de fibrosis avanzada. En medio tenemos esta zona intermedia de color naranja, entre 1,3 y 2,67, en la que los pacientes requieren una segunda prueba, que sería, por ejemplo, la elastografía transitoria para determinar si podemos confirmar o descartar la fibrosis avanzada. No obstante, tenemos esta población indeterminada con posible fibrosis avanzada. Utilizando esta estrategia de dos pruebas consecutivas, es posible restringir el número de pacientes que requieren una evaluación de hepatología especializada al 4 %. Por tanto, el 95 % de los pacientes con este algoritmo pueden ser atendidos en atención primaria.</p>
45.	<p>Diagnostic Algorithm for Prediction of Fibrosis Risk in MASLD (cont)</p>  <p>Petraru M, et al. <i>JHEP Rep</i>. 2023;5(10):1002. Reproduced for educational purposes only.</p>	<p>El principio es simplemente que mediante esta aplicación consecutiva de pruebas no invasivas, se limita esta zona gris intermedia o naranja, como en la diapositiva anterior.</p>
46.	<p>Guidelines Consensus: EASL-EASD-EASO</p>  <p>*FIB-4 thresholds valid for aged ≥65 years for aged <65 years, even FIB-4 cut-off is 2.7. *Example: lifestyle intervention, treatment of comorbidity (eg, glycaemic for people with type 2 diabetes), bariatric procedures. *Example: ERG, ELF, ELF with advanced fibrosis. *Grey Box: actions depending on overall result, clinical context, and local resources. *VCTE: transient elastography, the Shear of Fibrosis, CAP®/Controlled Attenuation Parameter in the Shear of Obesity. EASL/EASD/EASO //Hepatology, 2024;11(1):1-12. Reproduced for educational purposes only.</p>	<p>Y, básicamente, con las recientes directrices de la EASL se aplica el mismo principio: nos centramos en poblaciones de mayor riesgo, pacientes con diabetes, factores de riesgo cardiometabólico y elevación persistente de las enzimas hepáticas para evaluar la fibrosis con FIB-4. Por otra parte, con valores 1,3, 2,67 en las categorías que he mencionado, se hace una segunda prueba en esta categoría de zona intermedia con control de vibración, elastografía transitoria, FibroScan o pruebas alternativas como ELF para una evaluación adicional.</p>

<p>47.</p>	<h3>Liver Health Check in T2D</h3> <p><small>PHN and Elastomer Association (PHN) in a Liver Gastroenterology Journal 2023; 9:121. Reproduced for educational purposes only.</small></p>	<p>¿Y con diabetes? Hemos oído que con diabetes hay una prevalencia aún mayor de MASH y fibrosis avanzada. Las directrices actuales, como las directrices de la EASD, recomiendan detectar o evaluar la fibrosis en los pacientes con diabetes, pero no nos dicen con qué frecuencia debemos hacerlo. De hecho, a partir de esta publicación, hay una recomendación muy interesante de realizar controles anuales en los umbrales que hemos mencionado: FIB-4 o ELF, que puede estar más disponible como prueba de laboratorio. Básicamente, los pacientes con ELF de 9,8 o superior a una rigidez hepática superior a 8 kPa o superior deben ser remitidos a una unidad de hepatología especializada para la evaluación de HCC e hipertensión portal. Añadiría que también pueden aplicarse aquí los criterios de Baveno VII.</p>															
<p>48.</p>	<h3>Rising to the Need to Improve Diagnosis</h3> <ul style="list-style-type: none"> Urgency to improve noninvasive diagnosis to promote access to disease-specific therapy Practical strategies to diagnose and stratify liver disease without biopsy Selecting patients who should be treated (F2/F3) Excluding patients who should not be treated (F4) 	<p>¿Cómo seleccionar a los pacientes con F2/F3?</p>															
<p>49.</p>	<h3>Suggested Cutoffs for F2-F3</h3> <table border="1"> <thead> <tr> <th>NIT</th> <th>Suggested Cutoff Values</th> <th>Comments</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ELF</td> <td>9.2-10.4</td> <td>ELF 9.2-9.7: An additional NIT should corroborate likely stage 2 or 3 fibrosis to reduce the risk of misclassifying patients ELF 9.8-10.4: In the setting of MASLD may be used to identify patients for treatment with resmetrom, when TE not available ELF 10.5-11.3: Additional caution is needed to exclude the presence of cirrhosis (eg, LSM above threshold values for VCTE or MRE)</td> </tr> <tr> <td>VCTE</td> <td>10-15 kPa</td> <td>Due to the variability of the technique, it is recommended to follow the recommended best practices, including but not limited to: • Obtaining >10 measurements • Achieving an interquartile range <30% • Recommending the patient fasts for 2-3 hours prior to the measurement • Checking images to ensure the absence of rib echo</td> </tr> <tr> <td>VCTE</td> <td>15.1-20 kPa</td> <td>In the absence of laboratory, clinical, or imaging features of cirrhosis (also see patients who should not be treated with resmetrom)</td> </tr> <tr> <td>MRE</td> <td>3.0-4.3 kPa</td> <td>If MRE 4.4-4.9 kPa, additional caution needed to exclude the presence of cirrhosis</td> </tr> </tbody> </table> <p><small>Navarro M et al. Clin Gastroenterol Hepatol. 2024;12(2):388-397. Reproduced for educational purposes only.</small></p>	NIT	Suggested Cutoff Values	Comments	ELF	9.2-10.4	ELF 9.2-9.7: An additional NIT should corroborate likely stage 2 or 3 fibrosis to reduce the risk of misclassifying patients ELF 9.8-10.4: In the setting of MASLD may be used to identify patients for treatment with resmetrom, when TE not available ELF 10.5-11.3: Additional caution is needed to exclude the presence of cirrhosis (eg, LSM above threshold values for VCTE or MRE)	VCTE	10-15 kPa	Due to the variability of the technique, it is recommended to follow the recommended best practices, including but not limited to: • Obtaining >10 measurements • Achieving an interquartile range <30% • Recommending the patient fasts for 2-3 hours prior to the measurement • Checking images to ensure the absence of rib echo	VCTE	15.1-20 kPa	In the absence of laboratory, clinical, or imaging features of cirrhosis (also see patients who should not be treated with resmetrom)	MRE	3.0-4.3 kPa	If MRE 4.4-4.9 kPa, additional caution needed to exclude the presence of cirrhosis	<p>¿Cuáles son los umbrales? Para FibroScan tenemos este umbral de 10 a 15 kPa. Es importante obtener mediciones con la calidad suficiente. Con ELF tenemos de 9,2 a 10,4. Por tanto, cuando estemos en el intervalo inferior, de 9,2 a 9,7, quizá queramos otra prueba de confirmación adicional como FibroScan. Estos datos proceden del ensayo MAESTRO. En este ensayo, debo añadir que FIB-4 no funcionó muy bien para clasificar la fibrosis F2/F3. Por tanto, en este caso necesitamos estas pruebas adicionales para evaluar la población diana. Esto se puede hacer con ELF y FibroScan.</p>
NIT	Suggested Cutoff Values	Comments															
ELF	9.2-10.4	ELF 9.2-9.7: An additional NIT should corroborate likely stage 2 or 3 fibrosis to reduce the risk of misclassifying patients ELF 9.8-10.4: In the setting of MASLD may be used to identify patients for treatment with resmetrom, when TE not available ELF 10.5-11.3: Additional caution is needed to exclude the presence of cirrhosis (eg, LSM above threshold values for VCTE or MRE)															
VCTE	10-15 kPa	Due to the variability of the technique, it is recommended to follow the recommended best practices, including but not limited to: • Obtaining >10 measurements • Achieving an interquartile range <30% • Recommending the patient fasts for 2-3 hours prior to the measurement • Checking images to ensure the absence of rib echo															
VCTE	15.1-20 kPa	In the absence of laboratory, clinical, or imaging features of cirrhosis (also see patients who should not be treated with resmetrom)															
MRE	3.0-4.3 kPa	If MRE 4.4-4.9 kPa, additional caution needed to exclude the presence of cirrhosis															
<p>50.</p>	<h3>Composite Scores for At-Risk MASH</h3> <div style="display: flex; justify-content: space-around;"> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <p>FAST = CAP + AST + LSM (VCTE)</p> <p>$\ln(1.02 + 0.01 \ln(0.85 + 0.26 \ln(10^{10} + \text{CAP}^{1.2} + \text{AST}^{1.2}))) + 0.001 \text{ LSM}$</p> <ul style="list-style-type: none"> Rule-in: 20.67 Rule-out: 50.35 Grey-zone: 0.35-50.67 </div> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <p>MAST = PDFF + AST + LSM (MRE)</p> <p>$0.12 \ln(1 + 7.07 \ln(0.0001 \text{ MRE} + 0.001 \text{ PDFF} + 0.55 \ln(10 \text{ AST}))) + 0.001 \text{ LSM}$</p> <ul style="list-style-type: none"> Rule-in: >0.242 Rule-out: <0.165 Grey zone: 0.165-0.242 </div> </div> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin-top: 10px;"> <p>MEFIB = LSM (MRE) + FIB-4</p> <ul style="list-style-type: none"> Rule-in: MRE 23.3 kPa + FIB-4 ≥ 1.6 Rule-out: MRE < 3.3 kPa + FIB-4 < 1.6 Grey-zone: Neither rule-in nor rule-out </div> <p><small>FAST: FibroScan-AST; MASH: magnetic resonance imaging-AST; MRE: magnetic resonance elastography; PDFF: proton density fat fraction Navarro M et al. Clin Gastroenterol Hepatol. 2023; 9:121. Reproduced for educational purposes only.</small></p>	<p>También contamos con otras nuevas puntuaciones compuestas para identificar a las personas con riesgo de presentar MASH avanzada con actividad elevada y fibrosis avanzada, como la puntuación FAST, para FibroScan, la combinación AST que combina rigidez y CAP. Un principio similar es la puntuación MAST mediante RM PDFF para esteatosis y elastografía por RM junto con AST o también una puntuación FIB-4 de MRE. También aquí tenemos esos umbrales de inclusión y exclusión, que pueden ayudar a identificar la población de riesgo. Esto todavía no se incluye en las directrices. No obstante, es probable que esta sea la dirección en la que estas puntuaciones tengan un mejor rendimiento que FIB-4 y el FibroScan convencional.</p>															

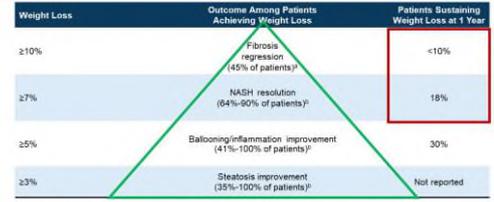
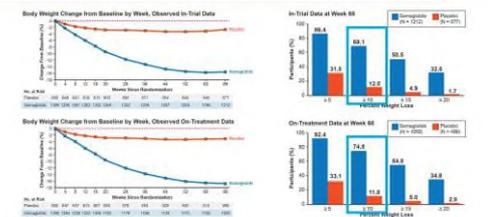
<p>51.</p>	<p>Rising to the Need to Improve Diagnosis</p> <ul style="list-style-type: none"> Urgency to improve noninvasive diagnosis to promote access to disease-specific therapy Practical strategies to diagnose and stratify liver disease without biopsy Selecting patients who should be treated (F2/F3) Excluding patients who should not be treated (F4) 	<p>¿Cómo excluir a los pacientes con fibrosis hepática?</p>															
<p>52.</p>	<p>Cutoffs for Diagnosing Cirrhosis</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>NIT</th> <th>Cutoff</th> <th>Comments</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ELF</td> <td>≥11.3</td> <td>ELF ≥11.3 is associated with increased risk of hepatic decompensation among patients with cirrhosis</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Imaging</td> </tr> <tr> <td>VCTE</td> <td>≥20 kPa</td> <td>LSM by VCTE ≥20 kPa is associated with cirrhosis, but for ruling out, cirrhosis optimal cut point is <8 kPa</td> </tr> <tr> <td>MRE</td> <td>≥5 kPa</td> <td>LSM by MRE ≥5 kPa has a very good specificity (approaches 95%) for diagnosis of cirrhosis and is associated with increased risk of incident hepatic decompensation</td> </tr> </tbody> </table> <p><small>Stevenson MC, et al. Hepatology. 2023;77:1790-1805.</small></p>	NIT	Cutoff	Comments	ELF	≥11.3	ELF ≥11.3 is associated with increased risk of hepatic decompensation among patients with cirrhosis	Imaging			VCTE	≥20 kPa	LSM by VCTE ≥20 kPa is associated with cirrhosis, but for ruling out, cirrhosis optimal cut point is <8 kPa	MRE	≥5 kPa	LSM by MRE ≥5 kPa has a very good specificity (approaches 95%) for diagnosis of cirrhosis and is associated with increased risk of incident hepatic decompensation	<p>Básicamente por encima de 11,3. Estos datos también proceden del ensayo MAESTRO. Se trata básicamente de pacientes con un mayor riesgo de descompensación hepática. Son pacientes a los que no queremos tratar en este momento o con un FibroScan por encima de 20 kPa. La elastografía por RM, creo, no está disponible de forma generalizada, pero también aquí tenemos los umbrales correspondientes.</p>
NIT	Cutoff	Comments															
ELF	≥11.3	ELF ≥11.3 is associated with increased risk of hepatic decompensation among patients with cirrhosis															
Imaging																	
VCTE	≥20 kPa	LSM by VCTE ≥20 kPa is associated with cirrhosis, but for ruling out, cirrhosis optimal cut point is <8 kPa															
MRE	≥5 kPa	LSM by MRE ≥5 kPa has a very good specificity (approaches 95%) for diagnosis of cirrhosis and is associated with increased risk of incident hepatic decompensation															
<p>53.</p>	<p>Summary: Proposed Algorithm for Patient Selection Using NITs</p> <p><small>*ELF score is unadjusted and liver fibrosis determination stage 2 or 3 disease. Treatment is appropriate, as long as there is no clinical or imaging evidence of PHTN (eg, ascites, splenomegaly, portal hypertension). History of hepatic encephalopathy. However, 16.6 kPa on CAP (median) (mean: 10.0 [10.0-10.0]). Create Commons license. Reproduced for educational purposes only.</small></p>	<p>Con esto, es posible proponer un algoritmo para la selección de pacientes. De nuevo, tenemos este algoritmo en forma de semáforo. Los pacientes que deben recibir tratamiento con un umbral de 10 a 15 kPa en FibroScan aparecen en verde. El valor se puede aumentar hasta 19.9, cerca de 20 kPa. Más de 20 kPa es básicamente el espacio cirrótico, si están seguros, o si tienen otros índices como la cifra de plaquetas y no hay evidencia de hipertensión portal en estudios de imagen o endoscopia para descartar cirrosis. Estos son pacientes que se pueden considerar. El espacio verde son los pacientes que deberían tratarse y quizás aquí la puntuación FAST y el nuevo curso, que he presentado brevemente, pueden entrar en juego.</p>															
<p>54.</p>	<p>Summary: Proposed Algorithm for Patient Follow-up Using NITs (cont)</p> <p><small>*ALT measurement should be accompanied by measurement of imaging (ELF reduction in MRE/DFP). If no improvement in ALT, 100% reduction in FPDF can still be predictive of response. VCTE data may be substituted to assess treatment response. Create Commons license. Reproduced for educational purposes only.</small></p>	<p>También podemos utilizar estas pruebas no invasivas para supervisar a los pacientes. Como saben, cuando empeoran las necesidades, consideraríamos la posibilidad de suspender el tratamiento. Por otro lado, la mejora en FibroScan, y lo sabemos por otros estudios sobre hepatopatías crónicas avanzadas; por ejemplo, un descenso del 25 % al 30 %, se asocia a una reducción del riesgo del 50 % en los desenlaces clínicos. Por tanto, esto es útil para vigilar el desarrollo de estas pruebas no invasivas además de las enzimas hepáticas.</p>															
<p>55.</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 that may be considered include: <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>Así que con esto, sin más preámbulos, quiero resumir. Como saben, es un ámbito complejo. Tenemos esos nuevos biomarcadores, que se están desarrollando rápidamente. Tenemos nuevas puntuaciones. Mejoramos las necesidades actuales. No son perfectos, pero se pueden utilizar ya para la práctica clínica y probablemente también para la diabetes. Creo que esta es también una lección que hemos aprendido. Es posible que no solo tengamos que</p>															

		<p>ajustar nuestros valores, sino también desarrollar pruebas adicionales para estratificar mejor a esta población en función del riesgo.</p>
<p>56.</p>		<p>Así que sin más, Naim, le cedo la palabra. Creo que tiene unos casos interesantes. Va a ponernos a nosotros y a nuestro público a prueba. ¿Verdad?</p> <p>Naim Alkhoury, MD, FAASLD</p> <p>Muchas gracias por esta excelente presentación. ¡Vamos a divertirnos! Ahora quiero preguntarles, levantando la mano. ¿Cuántos de ustedes calculan el FIB-4 sistemáticamente en su centro? Veamos. Solo 2 personas. Muy bien. Nos vamos a divertir mucho. Tal vez 4 o 5. ¿Y tienen alguna calculadora en línea o algo en el teléfono que utilicen para calcular el FIB-4? Si no la tienen, hay una aplicación llamada MDCalc para calcular el FIB-4: solo se necesitan la AST, la ALT, la cifra de plaquetas y la edad. Déjenme ver también, levanten la mano. ¿Cuántos de ustedes tienen la aplicación MyFibroScan, que es la aplicación para calcular la puntuación FAST? Bueno, hay varias personas. Esta es otra aplicación que les recomiendo encarecidamente que descarguen en su teléfono. La aplicación se llama MyFibroScan. Ayuda con algunas de estas puntuaciones que el Dr. Trauner les ha presentado. Muy bien. Veamos algunos casos clínicos. Vamos a hacer algunas preguntas para que participen.</p>
<p>57.</p>		<p>Vamos a pedirles que voten sobre algunas de estas preguntas usando el código QR y la aplicación UEG. Empecemos con el primer caso. Esta es la Sra. Sema y es una mujer blanca de 51 años. Tiene antecedentes de hipertensión arterial y obesidad. Le encantan las tartas de queso y, desafortunadamente, ha ganado peso a lo largo de los años. Presenta un hallazgo casual de hígado graso en la ecografía. Sus valores de ALT y AST son relativamente normales y tiene una cifra de plaquetas normal, de 312 k/µl. Calculemos el FIB-4. Si alguien tiene la aplicación en su teléfono y me puede dar la respuesta rápidamente, sería estupendo. He calculado el FIB-4 mentalmente. Con unos valores de ALT y AST, así como una cifra de plaquetas normales, paciente relativamente joven, sé que probablemente será relativamente bajo. El FIB-4 calculado es de 0,61. Así que es inferior a 1,3. Por tanto, se considera que está en la zona verde, con pocas probabilidades de presentar fibrosis significativa. Esta es una paciente que queremos mantener en atención primaria o en endocrinología. No es necesario que acuda a una consulta de hepatología. Deben valorarse estrategias para perder peso, incluidos los medicamentos contra la obesidad. Además, debemos repetir el FIB-4 cada dos años para evaluar la progresión.</p>

<p>58.</p>	<p>Case 2: Mrs. Bilirubina</p> <ul style="list-style-type: none"> Mrs. Bilirubina is a 61-year-old Hispanic woman with T2D, obesity (BMI 42 kg/m²), and dyslipidemia What's her pre-test probability of having at-risk MASH? Let's calculate her FIB4: <ul style="list-style-type: none"> AST 72 IU/L ALT 65 IU/L Platelets 188 k/μL <p style="text-align: center;">FIB4 = 2.90 (high >2.67)</p> <p><small>MASH: metabolic dysfunction-associated steatohepatitis; T2D: Type 2 diabetes</small></p>	<p>El segundo caso es la Sra. Bilirubina. Es una mujer hispana de 61 años con diabetes tipo 2, obesidad con un IMC elevado, de 42 kg/m², y dislipidemia. ¿Cuál es su probabilidad previa de tener MASH de riesgo? Diría que alta, según los datos que les he mostrado, debido a la etnia hispana, la presencia de diabetes tipo 2, la obesidad de clase 3 y la presencia de síndrome metabólico. Pueden ver sus valores de AST y ALT. Normalmente, en la MASLD, la ALT es mayor que la AST. Cuando la AST es superior a la ALT, es un factor indicativo de fibrosis avanzada o de que el paciente miente y en realidad bebe alcohol aunque diga lo contrario. La cifra de plaquetas es un poco menor, de 188 k/μl. Calculemos el FIB-4. El resultado es 2,9. Es superior a 2,67. Se trata de una paciente de alto riesgo a la que remitiría a un hepatólogo. No es necesario hacer ninguna prueba adicional. De nuevo, tiene una probabilidad previa alta de presentar MASH con fibrosis significativa. Al calcular el FIB-4, es superior a 2,67.</p>
<p>59.</p>	<p>Question</p> <ul style="list-style-type: none"> What would you do next? <ol style="list-style-type: none"> Refer the patient to a specialist Order phosphatidylethanol (PEth) testing Work with the patient on weight loss strategies Continue to observe the patient, following up every 3 months 	<p>Ahora, ¿qué harían a continuación? ¿Derivar a la paciente a un especialista? ¿Solicitar una prueba de fosfatidiletanol para evaluar el consumo de alcohol? ¿Establecer estrategias de pérdida de peso? ¿O seguir observando a la paciente, haciendo un seguimiento cada 3 meses? Les he dado la respuesta, pero veamos si el sistema de votación funciona. Muy bien, creo que no hay una sola respuesta correcta, pero habría elegido la primera, que es derivar a la paciente a un especialista basándome en que el FIB-4 es de 2,9. No obstante, algunos de nosotros realizamos pruebas de fosfatidiletanol habitualmente en pacientes con MASLD. De hecho, hoy hemos compartido algunos datos que indican que el 10 % de los pacientes en los ensayos clínicos de MASH tienen indicios de un consumo importante de alcohol. Por supuesto, la pérdida de peso siempre es una buena idea.</p>
<p>60.</p>	<p>Case 2: Mrs. Bilirubina (cont)</p> <ul style="list-style-type: none"> Open the myFibroScan app → Interpretation FibroScan: <ul style="list-style-type: none"> CAP 389 dB/m LSM 10.5 kPa <p style="text-align: center;">FibroScan interpretation: S3 and F3</p> <p><small>CAP: controlled attenuation parameter; LSM: liver stiffness measurement</small></p>	<p>Muy bien. Si tienen la aplicación MyFibroScan, hicimos un FibroScan a esta paciente. Y la puntuación CAP de esteatosis fue de 389. La rigidez del hígado está en 10,5 kPa. ¿Cómo interpretamos esto? Si indicamos estos números en la aplicación MyFibroScan, se tratará de esteatosis de grado 3, que es esteatosis grave y fibrosis en estadio 3.</p>

<p>61.</p>	<p>Case 2: Mrs. Bilirubina (cont) myFibroScan App → Scores → FAST</p> <ul style="list-style-type: none"> myFibroScan app → Scores → FAST To calculate FAST, you need: <ul style="list-style-type: none"> LSM 10.5 kPa CAP 389 dB/m AST 72 IU/L <p>FAST = 0.83 → High probability for at-risk MASH</p> <p><small>FAST: FibroScan-AST</small></p>	<p>Si desean aumentar su valor predictivo positivo y la confianza en que esta paciente tiene al menos fibrosis F2 o superior, pueden calcular la puntuación FAST que el Dr. Trauner ha explicado antes. Tiene la puntuación CAP de esteatosis, rigidez hepática de fibrosis y la enzima hepática AST para determinar la actividad de la enfermedad. Son necesarias estas 3 variables que yo proporciono. Si se calcula la puntuación FAST, llega a 0,83. Cualquier valor superior a 0,67 es compatible con MASH y al menos una fibrosis significativa F2 o superior. Así que esta paciente claramente presenta MASH y al menos fibrosis F2.</p>																				
<p>62.</p>	<p>Question</p> <ul style="list-style-type: none"> Is this patient a good candidate for treatment with resmetirom? <ul style="list-style-type: none"> A. No B. Yes C. Unsure 	<p>¿Es esta paciente una buena candidata para el tratamiento con resmetirom? Tenemos 3 opciones: "No", "Sí" o "No lo tengo claro". Votemos de nuevo. Les daremos unos segundos. Muy bien. Veamos los resultados si están disponibles. Muy bien. ¡Vaya! Supongo que hemos hecho un buen trabajo convenciéndolos de que los pacientes con evidencia de MASH con F2 o superior en las pruebas no invasivas (PNI) son buenos candidatos, por lo que el 100 % ha votado "Sí" al resmetirom.</p>																				
<p>63.</p>	<p>Case 2: Mrs. Bilirubina (cont)</p> <ul style="list-style-type: none"> Absolutely, the patient has T2D and metabolic syndrome with NITs indicating at-risk MASH How can you rule out the presence of cirrhosis? <p>FIB4 <3.48 LSM <20 kPa Platelets >150 k/μL Obtain ultrasound: Smooth liver surface and no splenomegaly</p> <p><small>NIT: non-invasive testing</small></p>	<p>Muy bien, la respuesta es absolutamente sí. La paciente presenta diabetes tipo 2, síndrome metabólico, con resultados en las PNI indicativos de MASH de riesgo. Ahora, ¿cómo se puede descartar la presencia de cirrosis en esta paciente, porque no queremos utilizar resmetirom en pacientes con cirrosis? Estas son las PNI que se mostraron antes. Por tanto, un FIB-4 inferior a 3,48 suele ser útil para la cirrosis; rigidez hepática inferior a 20 kPa. La cifra de plaquetas debe ser superior a 150 k/μl. Normalmente me gusta hacer una ecografía basal en pacientes con MASLD si no disponen de una. Debemos asegurarnos de que el contorno del hígado es liso y de que no hay esplenomegalia. Si observan cualquier signo de hipertensión portal o cualquier indicio de cirrosis, debemos esperar a obtener más datos para emplear el resmetirom como tratamiento de la MASH cirrótica.</p>																				
<p>64.</p>	<p>PI: Baseline Disease Characteristics From the MAESTRO-NASH Trial With Resmetirom</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">Assessment of Baseline Disease Severity</th> <th>Overall (N=888)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">Liver biopsy</td> <td>Fibrosis stage, n (%)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>F2</td> <td>328 (37)</td> </tr> <tr> <td></td> <td>F3</td> <td>560 (63)</td> </tr> <tr> <td rowspan="4">Other assessments</td> <td>VCTE, kPa, median (Q1, Q3)^a</td> <td>12 (10, 15)</td> </tr> <tr> <td>CAP, dB/m, median (Q1, Q3)^a</td> <td>349 (320, 378)</td> </tr> <tr> <td>FIB4, median (Q1, Q3)^a</td> <td>1.3 (1.0, 1.8)</td> </tr> <tr> <td>ELF, median (Q1, Q3)^a</td> <td>9.7 (9.2, 10.4)</td> </tr> </tbody> </table> <p><small>^aQ1, median, and Q3 are shown. Q1, first quartile; Q3, third quartile. VCTE, vibration-controlled transient elastography. Resmetirom: Eli Lilly Pharmaceuticals, USA.</small></p>	Assessment of Baseline Disease Severity		Overall (N=888)	Liver biopsy	Fibrosis stage, n (%)		F2	328 (37)		F3	560 (63)	Other assessments	VCTE, kPa, median (Q1, Q3) ^a	12 (10, 15)	CAP, dB/m, median (Q1, Q3) ^a	349 (320, 378)	FIB4, median (Q1, Q3) ^a	1.3 (1.0, 1.8)	ELF, median (Q1, Q3) ^a	9.7 (9.2, 10.4)	<p>Muy bien. Estos son algunos de los datos que hemos enseñado del ensayo MAESTRO-NASH, que nos han ayudado a establecer los umbrales para seleccionar a pacientes con F2 y F3 a partir de las PNI. Si observamos la rigidez hepática, vemos que la mediana fue de 12 kPa y el intervalo intercuartílico fue de 10 a 15. Así es como conseguimos esa zona verde de 10 a 15 kPa como punto clave para tratar a los pacientes con resmetirom. Si observamos la puntuación ELF, la mediana fue de 9,7 y el intervalo intercuartílico, de 9,2 a 10,4. Sobre el ensayo MAESTRO-NASH, me gustaría destacar que la</p>
Assessment of Baseline Disease Severity		Overall (N=888)																				
Liver biopsy	Fibrosis stage, n (%)																					
	F2	328 (37)																				
	F3	560 (63)																				
Other assessments	VCTE, kPa, median (Q1, Q3) ^a	12 (10, 15)																				
	CAP, dB/m, median (Q1, Q3) ^a	349 (320, 378)																				
	FIB4, median (Q1, Q3) ^a	1.3 (1.0, 1.8)																				
	ELF, median (Q1, Q3) ^a	9.7 (9.2, 10.4)																				

Una nueva era en la esteatohepatitis asociada a la disfunción metabólica: análisis de las implicaciones clínicas de los nuevos tratamientos específicos para la enfermedad

		<p>hepática y la mejora de la ALT? No obstante, no podemos ser tan miopes y prestar atención solo a los criterios de valoración de la eficacia hepática. Tenemos que analizar los efectos de cada fármaco en cada componente del síndrome metabólico. El fármaco ideal también debería ayudar a perder peso y mejorar los lípidos y la resistencia a la insulina. Por último, nos gustaría ver los efectos de los fármacos en los resultados hepáticos, lo que llamamos resultados hepáticos adversos importantes, o MALO, como progresión a cirrosis, descompensación con ascitis, encefalopatía, y analizar también los resultados cardiovasculares y la mortalidad global. Por supuesto, tenemos que tener en cuenta los acontecimientos adversos de cada fármaco.</p>															
68.	<p>Resmetirom Score Card</p>  <p>Endpoints</p> <ul style="list-style-type: none"> Hepatic efficacy endpoints <ul style="list-style-type: none"> NASH resolution: Placebo-adjusted percentage of patients that achieve NASH resolution (30%) Fibrosis improvement: Placebo-adjusted percentage of patients that achieve fibrosis regression by 1 stage (25%) MRI-PDFF: Percentage of patients that achieve relative liver fat reduction by ≥30% (70%) ALT: Percentage of patients that achieve reduction of ALT by ≥17 U/L (Positive) Effects on metabolic syndrome <ul style="list-style-type: none"> Weight: Percentage change in total body weight (Neutral) Dyslipidemia: Effects of treatment on TG, HDL, and LDL cholesterol (Positive) Insulin resistance: Effects of treatment on HbA_{1c}, fasting glucose, and HOMA-IR (Positive) Effects on outcomes <ul style="list-style-type: none"> MALO: Reduction in hepatic decompensation and liver-related deaths (No data) MACE: Reduction in cardiac morbidity and mortality (No data) Major AEs: AEs of special interest (eg, pruritus with FXR agonists, GI AEs with GLP-1RAs) (Tolerated) <p><small>Alkhouri S, et al. Hepatol Commun. 2021;5:1915-1925</small></p>	<p>Así es como se evalúa el resmetirom según mi ficha. Pueden ver la tasa de resolución de la NASH, la mejora de la fibrosis y la reducción de la grasa hepática. Es neutro en relación con el peso y la HbA_{1c}. No obstante, ayuda con la dislipidemia. Hemos mostrado los datos con una reducción del colesterol LDL del 16 % y una reducción de los triglicéridos del 22 % con respecto al valor basal. En este momento, no disponemos de datos sobre los resultados hepáticos o cardíacos y el medicamento se toleró muy bien en los ensayos clínicos.</p>															
69.	<p>Weight Loss Through Lifestyle Modification in MASLD</p>  <p>Weight Loss</p> <ul style="list-style-type: none"> ≥10%: Fibrosis regression (45% of patients)[†] ≥7%: NASH resolution (64%-90% of patients)[†] ≥5%: Ballooning/inflammation improvement (41%-100% of patients)[†] ≥3%: Steatosis improvement (35%-100% of patients)[†] <p>Patients Sustaining Weight Loss at 1 Year: <10% (for ≥10% weight loss), 18% (for ≥7% weight loss), 30% (for ≥5% weight loss), Not reported (for ≥3% weight loss).</p> <p><small>[†]Regression defined as a decrease of ≥1 point in the fibrosis score. *Depending on the degree of weight loss. ^{††}Wan-Gomez C, et al. Gastroenterology. 2015;149:327-338.e1</small></p>	<p>La pérdida de peso sigue siendo muy importante. No en vano, en la ficha técnica autorizada por la FDA se recomienda utilizar resmetirom junto con una intervención integral en el estilo de vida. Nuestro objetivo para nuestros pacientes debe ser la pérdida del 10 % del peso corporal total o más. Se ha demostrado que esto se asocia a la resolución de la NASH y la regresión de la fibrosis. Una persona con 113 kg debe perder 11. Por desgracia, incluso en los ensayos clínicos, solo el 10 % de los pacientes consigue perder ese 10 % del peso corporal total, lo que supone que el 90 % de los pacientes necesitan ayuda para adelgazar más allá de la intervención en el estilo de vida.</p>															
70.	<p>STEP1: Effects of Once-Weekly Semaglutide</p>  <p>Body Weight Change from Baseline by Week, Observed in Trial Data</p> <p>On-Treatment Data at Week 68</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Weight Loss (%)</th> <th>Semaglutide (n=1242)</th> <th>Placebo (n=471)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>≥10%</td> <td>82.4</td> <td>31.1</td> </tr> <tr> <td>≥7%</td> <td>89.1</td> <td>42.0</td> </tr> <tr> <td>≥5%</td> <td>85.5</td> <td>43.3</td> </tr> <tr> <td>≥3%</td> <td>82.6</td> <td>32.6</td> </tr> </tbody> </table> <p><small>Wisking 201, et al. N Engl J Med. 2021;384:1361-1372. Reproduced by permission, permission only.</small></p>	Weight Loss (%)	Semaglutide (n=1242)	Placebo (n=471)	≥10%	82.4	31.1	≥7%	89.1	42.0	≥5%	85.5	43.3	≥3%	82.6	32.6	<p>Hemos hablado de la semaglutida, y estos son datos del ensayo STEP1 que condujo a la autorización para la indicación de obesidad. Me gustaría destacar que con la semaglutida y la tirzepatida, entre el 70 % y el 75 % de los pacientes pierden ese 10 % de peso, lo que es estupendo.</p>
Weight Loss (%)	Semaglutide (n=1242)	Placebo (n=471)															
≥10%	82.4	31.1															
≥7%	89.1	42.0															
≥5%	85.5	43.3															
≥3%	82.6	32.6															

Una nueva era en la esteatohepatitis asociada a la disfunción metabólica: análisis de las implicaciones clínicas de los nuevos tratamientos específicos para la enfermedad

71.	<p>Semaglutide: MASH Phase 2 Results</p> <p>Primary Endpoint: Resolution of MASH With No Worsening of Liver Fibrosis</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Group</th> <th>Patients (%)</th> <th>OR (95% CI)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Semaglutide 0.1mg (n=57)</td> <td>40%</td> <td>OR 3.36 (95% CI 1.29, 8.98)</td> </tr> <tr> <td>Semaglutide 0.2mg (n=56)</td> <td>35%</td> <td>OR 2.71 (95% CI 1.06, 7.00)</td> </tr> <tr> <td>Semaglutide 0.4mg (n=56)</td> <td>39%</td> <td>OR 3.67 (95% CI 2.69-17.63) $p < .001$</td> </tr> <tr> <td>Placebo (n=56)</td> <td>17%</td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p>Secondary Endpoint: Improvement in Liver Fibrosis With No Worsening of MASH</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Group</th> <th>Patients (%)</th> <th>OR (95% CI)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Semaglutide 0.1mg (n=57)</td> <td>49%</td> <td>OR 1.86 (95% CI 0.86, 4.51)</td> </tr> <tr> <td>Semaglutide 0.2mg (n=56)</td> <td>37%</td> <td>OR 1.42 (95% CI 0.62, 3.28) $p = .48$</td> </tr> <tr> <td>Semaglutide 0.4mg (n=56)</td> <td>43%</td> <td>OR 1.82 (95% CI 0.86, 4.51)</td> </tr> <tr> <td>Placebo (n=56)</td> <td>33%</td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p><small>OR, odds ratio; MASH, metabolic associated steatosis; NASH, non-alcoholic steatohepatitis. Reproduced for educational purposes only.</small></p>	Group	Patients (%)	OR (95% CI)	Semaglutide 0.1mg (n=57)	40%	OR 3.36 (95% CI 1.29, 8.98)	Semaglutide 0.2mg (n=56)	35%	OR 2.71 (95% CI 1.06, 7.00)	Semaglutide 0.4mg (n=56)	39%	OR 3.67 (95% CI 2.69-17.63) $p < .001$	Placebo (n=56)	17%		Group	Patients (%)	OR (95% CI)	Semaglutide 0.1mg (n=57)	49%	OR 1.86 (95% CI 0.86, 4.51)	Semaglutide 0.2mg (n=56)	37%	OR 1.42 (95% CI 0.62, 3.28) $p = .48$	Semaglutide 0.4mg (n=56)	43%	OR 1.82 (95% CI 0.86, 4.51)	Placebo (n=56)	33%		<p>No obstante, como la Dra. Bugianesi ha mostrado antes, no se observó ningún efecto en la fibrosis. Por tanto, solo observamos una mejora en la resolución de la MASH con semaglutida. Sin embargo, al menos en el ensayo de fase IIb, no hubo signos claros en la fibrosis. Por eso, nos vemos ante la paradoja de que con la semaglutida se pierde el 10 % del peso corporal total en la mayoría de los pacientes, pero al menos en este punto, no tenemos datos convincentes de que esto mejore la fibrosis hepática.</p>
Group	Patients (%)	OR (95% CI)																														
Semaglutide 0.1mg (n=57)	40%	OR 3.36 (95% CI 1.29, 8.98)																														
Semaglutide 0.2mg (n=56)	35%	OR 2.71 (95% CI 1.06, 7.00)																														
Semaglutide 0.4mg (n=56)	39%	OR 3.67 (95% CI 2.69-17.63) $p < .001$																														
Placebo (n=56)	17%																															
Group	Patients (%)	OR (95% CI)																														
Semaglutide 0.1mg (n=57)	49%	OR 1.86 (95% CI 0.86, 4.51)																														
Semaglutide 0.2mg (n=56)	37%	OR 1.42 (95% CI 0.62, 3.28) $p = .48$																														
Semaglutide 0.4mg (n=56)	43%	OR 1.82 (95% CI 0.86, 4.51)																														
Placebo (n=56)	33%																															
72.	<p>Case 3: Mr. O'Liver Hardy</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 FIB4 that was calculated by his PCP <ul style="list-style-type: none"> AST 54 IU/L ALT 47 IU/L Platelets 134 k/μL Let's calculate the FIB4 <p>FIB4 = 3.70 (risk for cirrhosis >3.48) FibroScan LSM 22 kPa (risk for cirrhosis >20)</p> <p><small>CAD, coronary artery disease; PCP, primary care physician.</small></p>	<p>El último caso que tengo es el Sr. O'Liver Hardy. Es un varón hispano de 63 años con antecedentes de diabetes desde hace 20 años, dislipidemia y enfermedad coronaria, por lo que ya presenta un riesgo alto. Presenta un FIB-4 elevado, calculado por su médico de cabecera. Su AST es mayor que su ALT y tiene una cifra de plaquetas baja. Así, me preocupa que tenga una enfermedad muy avanzada. Si calculamos el FIB-4, alcanza 3,7. Por tanto, más de 3,48, que es el umbral para la cirrosis. Lo hemos sometido a una elastografía transitoria o FibroScan y presenta una rigidez hepática de 22 kPa. Es superior al umbral de 20 kPa para la cirrosis. Este es un paciente al que me siento muy cómodo diagnosticando MASH con cirrosis. No tengo que someterlo a una biopsia hepática.</p>																														
73.	<p>Case 3: Mr. O'Liver Hardy (cont)</p> <ul style="list-style-type: none"> myFibroScan app \rightarrow Scores \rightarrow AGILE4 To calculate the AGILE4 score, you need: <ul style="list-style-type: none"> LSM 22 kPa AST 54 IU/L ALT 47 IU/L Platelets 134 k/μL Diabetes Yes Sex M <p>AGILE4 = 0.74 \rightarrow High probability for cirrhosis Ultrasound shows nodular liver with splenomegaly (16.6 cm)</p>	<p>También se puede calcular una puntuación denominada AGILE4. Esta es otra puntuación que se puede calcular en la aplicación MyFibroScan. Combina el FIB-4 más rigidez hepática, por lo que tiene rigidez hepática, plaquetas, AST, ALT, presencia de diabetes y sexo masculino frente a femenino. Si calculamos la puntuación AGILE4, esta será muy alta, de 0,74. El umbral para la cirrosis es 0,58. Esto aumenta su valor predictivo positivo de que este paciente tiene cirrosis. También le hicimos una ecografía, que muestra un hígado nodular con esplenomegalia.</p>																														
74.	<p>Question</p> <ul style="list-style-type: none"> Is this patient a good candidate for resmetirom? <ol style="list-style-type: none"> No Yes Unsure 	<p>Entonces, ¿es este paciente un buen candidato para el tratamiento con resmetirom? Votemos. No. Sí. No lo tengo claro. Bueno, supongo que hay 1 persona que sí lo trataría con el medicamento. Me encantaría conocer su opinión, quienquiera que sea. ¿Por qué cree que está indicado el tratamiento en este momento? De nuevo, no estamos diciendo que sepamos a ciencia cierta si el resmetirom es una mala idea en pacientes con cirrosis. Se está llevando a cabo el ensayo en fase III ahora, denominado resultados de MAESTRO-NASH. La respuesta podría cambiar en un par de años. No obstante, por ahora, esta posibilidad no se contempla en la ficha autorizada por la FDA ni se contemplará en la de la EMA.</p>																														

Una nueva era en la esteatohepatitis asociada a la disfunción metabólica: análisis de las implicaciones clínicas de los nuevos tratamientos específicos para la enfermedad

<p>75.</p>	<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"> 1 SEEK your patient's participation. 2 HELP your patient explore & compare treatment options. 3 ASSESS your patient's values & preferences. 4 REACH a decision with your patient. 5 EVALUATE your patient's decision. <p><small>Agency for Healthcare Quality and Research: https://www.aHRQ.gov/health-literacy/professional-training/shared-decision-making.html. Reproduced for educational purposes only.</small></p>	<p>Muy bien. Mi última diapositiva trata sobre la toma de decisiones SHARE para lograr el éxito a largo plazo con nuestros pacientes. Este es el enfoque SHARE en 5 pasos que utilizamos en nuestras consultas. Primero hay que tratar de implicar al paciente. El paciente debe implicarse. Queremos ayudarle a explorar y comparar las opciones de tratamiento y lo que funciona en su caso. Queremos evaluar sus valores y preferencias. Si el paciente tiene un problema con las inyecciones, es probable que el tratamiento con semaglutida no sea el camino a seguir. Si el paciente no come carne, probablemente seguir una dieta cetogénica no es tampoco el camino. Por tanto, hay que evaluar sus valores y preferencias y, a continuación, tomar una decisión con el paciente. Hay que implicar al paciente en la toma de decisiones. Después, hay que evaluar la decisión del paciente.</p>
<p>76.</p>	<p>Take-Home Messages</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ FDA-approved medications that are likely to benefit patients with at-risk MASH are here ▪ Resmetirom is FDA-approved for at-risk MASH^a (MASH^a with F2-F3) ▪ Semaglutide has FDA approval for obesity and T2D and may have beneficial effects for patients with at-risk MASH, especially those with earlier stage disease (F2 specifically) ▪ New Mantra in MASH: "Screen, Stage, and Treat" <p><small>^aResmetirom is approved for the treatment of adults with noncirrhotic MASH (F2-F3) from F2 and Drug Administration</small></p>	<p>Mi mensaje final es que los medicamentos autorizados por la FDA que probablemente beneficien a los pacientes con MASH de riesgo están a nuestra disposición, al menos en Estados Unidos, y el próximo año deberían estar a su disposición en Europa. El resmetirom está autorizado por la FDA para la MASH de riesgo, que es la MASH con fibrosis F2/F3; la semaglutida está autorizada por la FDA para la obesidad y la diabetes tipo 2, dos enfermedades concomitantes frecuentes en los pacientes con MASH. Por tanto, úsenlos adecuadamente. Tengo un nuevo mantra con la MASH en 2024, que es: "Hay que hacer algo". Eso debe incluir la selección de todos los pacientes de alto riesgo, todos los pacientes con diabetes y los pacientes con síndrome metabólico. Y cuando se identifica hígado graso o MASLD, se debe determinar el estadio. No basta con decir: "usted tiene MASLD, baje de peso y le haremos un seguimiento". Hay que conocer el estadio de la fibrosis. Cuando identifiquen a pacientes con MASH y F2 o superior, inicie el tratamiento: actualmente hay tratamientos eficaces.</p>