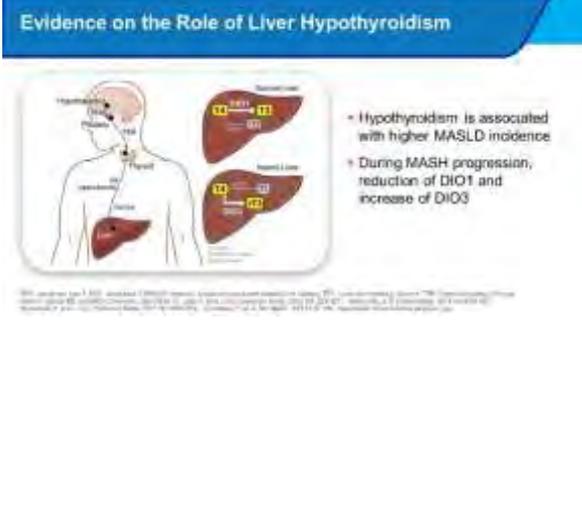


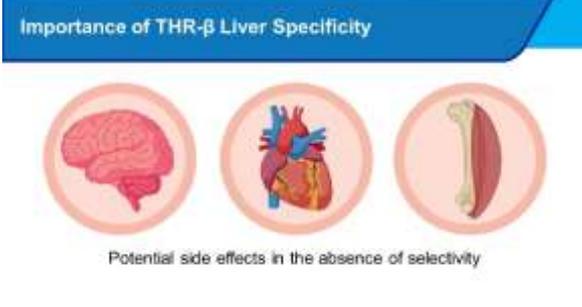
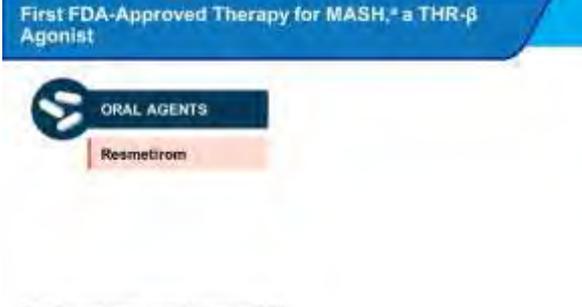
Una nueva era para la esteatohepatitis asociada a disfunción metabólica (MASH): Cómo los tratamientos específicos para la enfermedad están cambiando las reglas del juego y las mejores prácticas para una integración clínica

1.		<p>[Meena Bansal, MD, FAASLD] Bienvenidos. Les damos la bienvenida a <i>una nueva era para la MASH: Cómo los tratamientos específicos para la enfermedad están cambiando las reglas del juego y las mejores prácticas para una integración clínica.</i></p>
2.		<p>Como muchos de ustedes saben, la aprobación completa requiere que demostremos que el tratamiento mejora los principales resultados adversos hepáticos. No obstante, la aprobación condicional exige un criterio de valoración distinto, basado en la probabilidad razonable de predecir beneficios clínicos. En la actualidad, mientras que la FDA exige que se demuestre la resolución de la MASH sin un empeoramiento de la fibrosis o una mejora de más de un estadio sin empeoramiento de la MASH, la EMA exige que se cumplan ambos criterios de valoración.</p>
3.		<p>Así que esto es realmente un homenaje al Dr. Steven Harrison, nuestro querido amigo, sin el cual esta área de estudio no estaría donde está hoy. Como ya sabemos, finalmente hemos obtenido la primera aprobación de la FDA para el resmetirom el 14 de marzo de 2022, y así lo anuncia Steven. Y esta es una de sus diapositivas clásicas que muestra el ascenso a la meta, con todas las víctimas mortales por el camino. De hecho, muchos han pasado directamente del campamento base a la fase 2 de lectura, y hoy presentaremos aquí algunos de esos datos.</p>
4.		<p>Sabemos que el hipotiroidismo se asocia con una mayor incidencia de esteatosis hepática asociada a disfunción metabólica. También sabemos que la hormona tiroidea o T4 es una prohormona y que, cuando llega a su órgano diana, se convierte en T3, la forma hormonal más activa, mediante una enzima conocida como deiodinasa 1. No obstante, parte de esa T4 se convierte en T3 reversa, que es inactivada por la enzima deiodinasa 3. Sin embargo, cuando hay una lesión hepática crónica se produce un cambio y hay un aumento en la deiodinasa 3 y, por consiguiente, un aumento en la cantidad relativa de T3 reversa o inactiva, y una disminución de la hormona T3 activa. Por lo tanto, se trata realmente de un hipotiroidismo intrahepático relativo.</p>

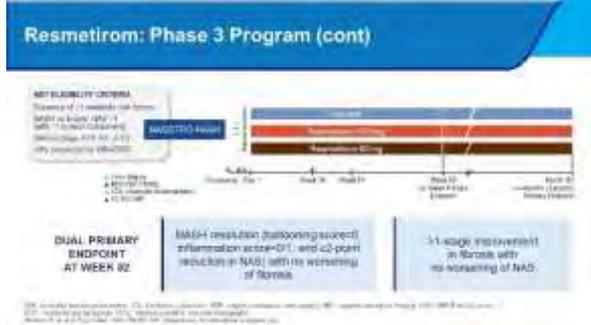
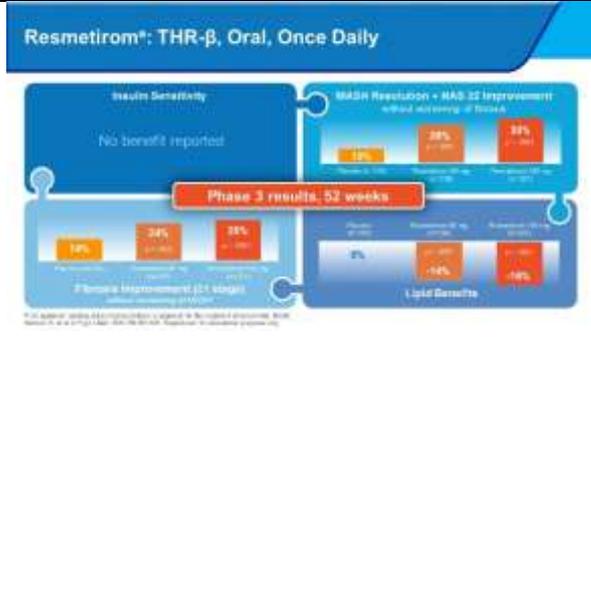
Una nueva era para la esteatohepatitis asociada a disfunción metabólica (MASH): Cómo los tratamientos específicos para la enfermedad están cambiando las reglas del juego y las mejores prácticas para una integración clínica

<p>5.</p>	<p>Differential Expression of THR-α and -β Receptor</p> 	<p>Ahora bien, los receptores β de la hormona tiroidea se manifiestan proporcionalmente mucho más en el hígado que los receptores α de la hormona tiroidea. Los receptores α se encuentran en el hueso y en el corazón, provocando tirotoxicosis, que, si lo pensamos bien, es osteoporosis y taquicardia.</p> <p>NOTA: Por tanto, cuando pensamos en aprovechar esta vía como tratamiento para la esteatohepatitis no alcohólica o NASH, nuestro objetivo es reducir el contenido lipídico intrahepático, disminuir la inflamación y, en el mejor de los casos, la fibrosis, ya que esta es la principal causa de los malos resultados en la NASH. Queremos que sea específico para el hígado y que no afecte al eje hipotálamo-hipofisario. Y queremos que sea selectivo para el receptor β, para evitar los efectos secundarios de la THR-α en el hueso y el corazón.</p>
<p>6.</p>	<p>THR-β Mutations Show Increased Liver Fat</p> <ul style="list-style-type: none"> Resistance to thyroid hormone (RTH) is a syndrome of reduced responsiveness of target tissues to thyroid hormone¹ Patients with RTH-β have increased liver fat compared with their unaffected family members² 	<p>Un caso interesante es el de una familia que vive en el archipiélago de las Azores, en Portugal, y que tiene una mutación que les hace resistentes a la hormona tiroidea β. Y cuando se compara a los miembros de la familia que tienen la mutación con los que no la tienen, se controla la diabetes, el IMC y los factores ambientales, porque todos residen en la misma isla. Así que también se controlan los factores epigenéticos. Los que tienen la mutación presentan una mayor cantidad de esteatosis hepática, lo que realmente pone de relieve la importancia de la vía de señalización de la hormona tiroidea β en el hígado y su conexión con la esteatosis hepática.</p> <p>NOTA: Los pacientes con este síndrome presentan un aumento de la grasa hepática según la puntuación CAP obtenida en la prueba de elastografía de transición, en comparación con sus familiares no afectados, a pesar de controlar el IMC, tener tasas similares de resistencia a la insulina y vivir en la misma pequeña isla con exposición a factores ambientales similares.</p>

Una nueva era para la esteatohepatitis asociada a disfunción metabólica (MASH): Cómo los tratamientos específicos para la enfermedad están cambiando las reglas del juego y las mejores prácticas para una integración clínica

7.	 <p>THR-β Agonists: Mechanism of Action</p>	<p>A continuación podrán visualizar un vídeo sobre el mecanismo de acción. Los agonistas de los receptores β de la hormona tiroidea, o agonistas THR-β, son pequeñas moléculas diseñadas para actuar específicamente en el hígado. Entran en el núcleo dentro del hepatocito y se unen a los 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 son transportados a las mitocondrias para producir ATP a través de la oxidación β. En general, el tratamiento con agonistas de los receptores beta de la hormona tiroidea es eficaz para reducir el contenido de grasa hepática y la fibrosis.</p>
8.	 <p>Importance of THR-β Liver Specificity</p> <p>Potential side effects in the absence of selectivity</p>	<p>Estupendo. Por tanto, es la especificidad de la hormona tiroidea β del hígado la que nos ayuda a evitar posibles efectos secundarios en otros órganos.</p>
9.	 <p>First FDA-Approved Therapy for MASH, a THR-β Agonist</p> <p>ORAL AGENTS</p> <p>Resmetirom</p>	<p>Y este es el primer tratamiento aprobado por la FDA para la MASH, el resmetirom.</p>
10.	 <p>Resmetirom: Phase 3 Program</p> <p>MAESTRO NAFLD-1: Safety and tolerability in 1200 patients</p> <p>MAESTRO NAFLD-OLE: Efficacy and tolerability in 1200 patients</p> <p>MAESTRO NASH: Efficacy and tolerability in 1200 patients</p> <p>MAESTRO NASH OUTCOMES: Efficacy and tolerability in 1200 patients</p> <p>A total of 4800 patients at the top level of 1200 patients completing the MAESTRO program</p>	<p>Creo que mucha gente ya lo conoce, pero la cuestión es que se trata de un programa de fase III muy sólido. Para empezar, el programa MAESTRO NAFLD probó su seguridad y tolerabilidad en más de 1200 pacientes del grupo, 700 de los cuales pasaron luego a una fase de prolongación abierta. Gracias al ensayo de registro MAESTRO-NASH se obtuvieron los datos de biopsia hepática con los que se logró la aprobación acelerada. Y el programa todavía sigue en curso, para buscar resultados relacionados con el hígado. Y luego contamos con el estudio MAESTRO-NASH OUTCOMES,</p>

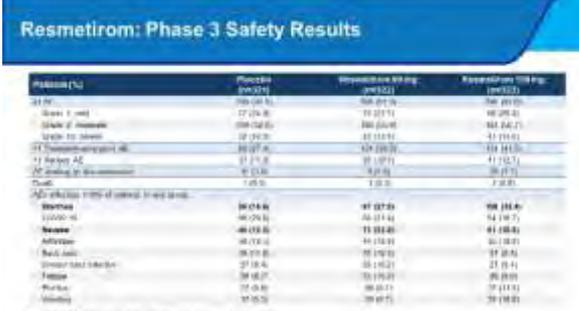
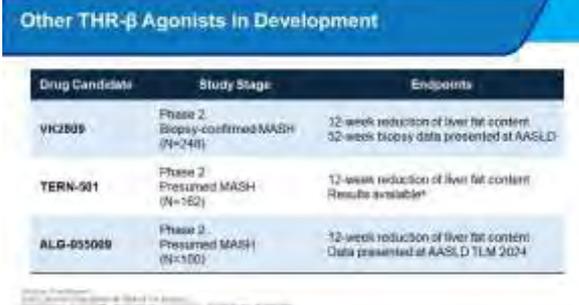
Una nueva era para la esteatohepatitis asociada a disfunción metabólica (MASH): Cómo los tratamientos específicos para la enfermedad están cambiando las reglas del juego y las mejores prácticas para una integración clínica

		<p>centrado en la cirrosis compensada y que está en curso. En resumen, más de 2000 pacientes recibieron la dosis de 80 o 100 mg que respaldó la aprobación acelerada.</p>
11.	 <p>Resmetrom: Phase 3 Program (cont)</p> <p>Key endpoints at Week 52:</p> <ul style="list-style-type: none"> DUAL PRIMARY ENDPOINT AT WEEK 52 MASH resolution (allosteric improvement) + fibrosis improvement (stage 1-2) with no worsening of fibrosis 51-week improvement in fibrosis with no worsening of MASH 	<p>Así es que para el ensayo de registro, se puede ver que la población de pacientes contaba con 3 o más factores de riesgo metabólico. Se les distribuyó aleatoriamente en una proporción de 1:1:1. Los criterios de valoración de la biopsia hepática se evaluaron a las 52 semanas. Resolución de la MASH sin empeoramiento de la fibrosis y al menos una mejora de la fibrosis de un estadio sin un empeoramiento de la MASH.</p>
12.	 <p>Need for a Holistic Management Approach for Patients With MASH</p> <p>Central focus: Holistic Management Approach</p> <p>Surrounding areas: Insulin Sensitivity, MASH Resolution, Fibrosis Improvement, Lipid Benefits</p>	<p>Pero siempre que pensamos en un enfoque para la MASH, creo que uno de los temas de esta reunión es que realmente debemos adoptar una visión holística desde un punto de vista centrado en el hígado. Sí, estamos muy contentos de ser testigos de una resolución de la MASH y una mejora de la fibrosis, pero sabemos que la primera causa de muerte es la enfermedad cardiovascular. Así que lo ideal sería ver efectos beneficiosos en los lípidos y sabemos que la resistencia a la insulina es un pilar fundamental de esta enfermedad. De ahí el cambio de nomenclatura y, por tanto, lo ideal sería ver efectos también en eso.</p>
13.	 <p>Resmetrom®: THR-β, Oral, Once Daily</p> <p>Phase 3 results, 52 weeks:</p> <ul style="list-style-type: none"> Insulin Sensitivity: No benefit reported MASH Resolution + MASH 52 Improvement: 30% vs 10% Fibrosis Improvement (≥1 stage): 26% vs 14% Lipid Benefits: 2% vs -14% and -9% 	<p>Así que cada vez que presentamos datos sobre estos fármacos, cuando hay datos disponibles, los compartimos en todos y cada uno de los distintos ámbitos. Hablemos del estudio de fase III sobre el resmetrom, publicado en el <i>New England Journal of Medicine</i>: Biopsia a las 52 semanas, creo que la gente lo sabe muy bien; 30 % de resolución de la MASH con la dosis de 100 mg en comparación con el 10 % de resolución con el placebo, y luego una resolución de la fibrosis del 26 % en 1 estadio en comparación con la resolución del 14 % obtenida con el placebo. Lo que no se mencionó en el vídeo es que el resmetrom también aumenta la expresión de los receptores de las LDL en los hepatocitos y, por lo tanto, se observa una reducción en las LDL. No hay ningún informe sobre los beneficios en relación con la sensibilidad a la insulina.</p>

Una nueva era para la esteatohepatitis asociada a disfunción metabólica (MASH): Cómo los tratamientos específicos para la enfermedad están cambiando las reglas del juego y las mejores prácticas para una integración clínica

14.	<p>Resmetirom: MAESTRO-NASH Health-Related Quality of Life (HRQOL) Improved HRQOL with improvement of fibrosis in resolution of MASH with resmetirom at week 52</p>	<p>Y esto es de vital importancia. Esta diapositiva es de Michael Betel, de la Fatty Liver Alliance, donde estudiaron si la respuesta histológica se correlacionaba o no con la forma cómo se sentían los pacientes. Somos conscientes de que, tanto a nosotros como a la FDA, nos preocupa saber cómo se sienten y se desenvuelven los pacientes. Cuando analizamos las encuestas sobre la calidad de vida, en azul oscuro están los que tuvieron una respuesta histológica, en naranja los que recibieron placebo y en azul claro los que no respondieron. Y como se puede ver, con diferentes instrumentos de medida de la calidad de vida, hubo una mejora clínicamente significativa en su bienestar general.</p>
15.	<p>GLP-1 RA and SGLT2 Inhibitor Therapy: No Impact on Biopsy Responses to Resmetirom</p> <ul style="list-style-type: none"> Patients with T2D on resmetirom + SGLT2 inhibitor or GLP-1RA therapy had equivalent liver biopsy responses to patients with T2D not on these therapies There were no differences in safety or tolerability in patients with T2D treated with a combination of GLP-1 RA + resmetirom 	<p>Ahora bien, alrededor del 15 % de los pacientes que participaron en el estudio tomaban un GLP-1. Esa fue la dosis para la diabetes: 1 mg. Tenían que tomarlo durante los 6 meses previos a la evaluación inicial del estudio y no podían tener una pérdida de peso superior al 5 % antes de entrar a formar parte del estudio. Así que la pregunta es: ¿influye la adición o la presencia de ambos fármacos en el criterio de valoración histológico? Me centraré en los cuadros de los criterios de valoración de la fibrosis de la derecha, en los que se observa que, tanto si tomaban GLP-1 como si no, no hubo diferencias en la respuesta de la biopsia. Lo mismo ocurrió con el SGLT2. Tanto si el sujeto tomaba o no un GLP-1 a una dosis de 1 mg como un SGLT2, no hubo diferencia en la respuesta histológica al resmetirom.</p>
16.	<p>Liver Biopsy Responses: Impact of Weight Loss</p> <ul style="list-style-type: none"> Weight loss ≥5% observed in about 22% of patients on resmetirom (12% on placebo) Increased the percentage of patients with fibrosis improvement (41%) and NASH resolution (57%) on liver biopsy and maintained the difference from placebo with similar weight loss 	<p>Tampoco hubo diferencias significativas en los efectos secundarios. Ahora bien, ¿qué pasó con la pérdida de peso en sí? El 22 % de los pacientes tratados con resmetirom experimentaron en realidad una pérdida de peso de al menos un 5 %. Y si nos fijamos en los que perdieron peso, la pérdida de peso no estuvo relacionada con el uso de GLP-1. Si se perdía peso, los que tenían una mejora de la fibrosis aumentaron al 41 % y los que presentaron una resolución de la MASH en la biopsia aumentaron al 57 %, lo que subraya la importancia del asesoramiento sobre los cambios en el estilo de vida, incluso cuando se sigue un tratamiento farmacológico.</p>

Una nueva era para la esteatohepatitis asociada a disfunción metabólica (MASH): Cómo los tratamientos específicos para la enfermedad están cambiando las reglas del juego y las mejores prácticas para una integración clínica

17.		<p>En cuanto a los acontecimientos adversos, los que se observaron con más frecuencia en los grupos de tratamiento fueron la diarrea y las náuseas. Suelen producirse en las primeras 4 semanas de tratamiento y desaparecen al cabo de unas 12 semanas.</p>
18.		<p>Las guías de práctica clínica de la EASL-EASD-EASO fueron previsoras en sus pautas de tratamiento. Como ustedes saben, todavía no está aprobado por la EMA, pero especificaron que, si se aprueba localmente, el primer tratamiento dirigido a la MASH debería ser resmetirom para la fibrosis F2/F3. Y, por supuesto, no queremos dejar de mencionar el tratamiento agresivo de las otras comorbilidades, al cual vamos a dedicar algo de tiempo en los casos que analizaremos. El tratamiento intensivo de la diabetes, la dislipidemia con estatinas y la obesidad, ya sea farmacológico o quirúrgico.</p>
19.		<p>¿Cuáles son los otros agonistas del THR-β en desarrollo? Les ofreceré los datos que se presentaron sobre VK2809 y ALG-055009 en la conferencia anual sobre el hígado The Liver Meeting, que se celebró en noviembre de 2024. TERN-501 informó de una reducción del contenido de grasa hepática en 12 semanas, pero su programa está suspendido o en espera.</p>
20.		<p>Por tanto, VK2809 también es un agonista del THR-β. Puede tomarse una vez al día o también se estudió en días alternos, y sus estudios de 52 semanas se publicaron en The Liver Meeting. No mostraron realmente una dependencia de la dosis, pero sí una mejoría de al menos un 75 % en la resolución de la MASH sin un empeoramiento de la fibrosis con la dosis más alta. Como era de esperar, también observaron una reducción de las LDL, beneficios lipídicos y una mejora de la fibrosis con las dos dosis más altas, de 5 y 10 mg en días alternos, del 57 % en comparación con el 34 %.</p>

Una nueva era para la esteatohepatitis asociada a disfunción metabólica (MASH): Cómo los tratamientos específicos para la enfermedad están cambiando las reglas del juego y las mejores prácticas para una integración clínica

21.		<p>ALG-055009 tiene solo un resultado de fase IIa. Así que solo tuvieron una reducción de la grasa hepática, pero sobra decir que vieron una reducción del 70 % de la grasa hepática con la dosis de 0,7 mg. Del mismo modo, se observaron beneficios lipídicos, y quedamos a la espera de ver más datos.</p>
22.		<p>En cuanto a los fármacos inyectables candidatos, en la fase IIb de desarrollo, tenemos al arGLP-1, también conocido como agonista del receptor de péptido similar al glucagón tipo 1, la familia del péptido insulínico dependiente de glucosa o GIP y luego la familia del FGF21.</p>
23.		<p>Es decir, la semaglutida. Obviamente, esta fue la gran noticia en The Liver Meeting presentada por Phil Newsom con los datos obtenidos del ensayo ESSENCE de fase III, de 72 semanas, que obtuvo una resolución de la MASH del 63 % en comparación con el 34 %, una ligera disminución de los triglicéridos y un ligero aumento de las HDL. Así que buenos beneficios lipídicos. Una mejora de la fibrosis del 37 % en comparación con una mejora del 23 % de la sensibilidad a la insulina, según lo previsto.</p>
24.		<p>Y luego la survodutida, que ahora tiene además el receptor del glucagón, que se expresa en los hepatocitos. Y esto nos da una resolución del MASH sin empeoramiento de la fibrosis en todas las dosis ensayadas, en otras palabras, una tendencia a la mejora de la fibrosis. Así que esperamos con impaciencia ver los datos de la fase III.</p>
25.		<p>La tirzepatida es ahora la combinación de GIP con GLP-1. Resolución de la MASH sin empeoramiento de la fibrosis con las tres dosis evaluadas. Tendencia similar al aumento de la mejora de la fibrosis en todas las dosis probadas y a la mejora de la sensibilidad a la insulina.</p>

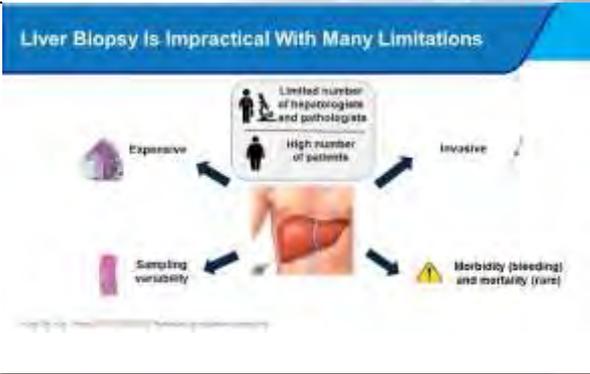
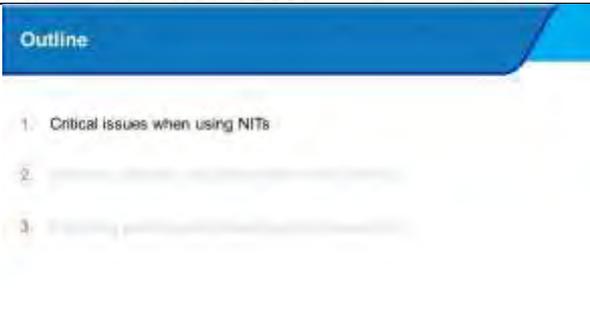
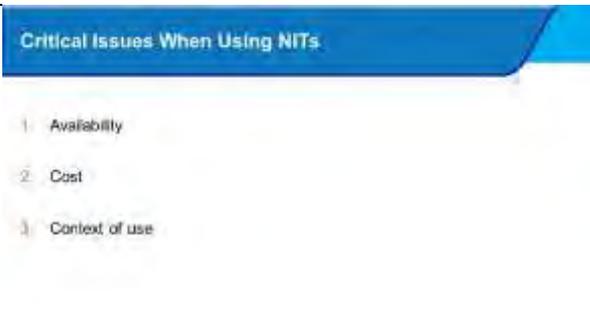
Una nueva era para la esteatohepatitis asociada a disfunción metabólica (MASH): Cómo los tratamientos específicos para la enfermedad están cambiando las reglas del juego y las mejores prácticas para una integración clínica

<p>26.</p>	<p>Efruxifermin (EFX): FGF21, Subcutaneous, QW</p> <p>Phase 2b results, 96 weeks</p>	<p>La familia del factor de crecimiento de fibroblastos 21 o FGF21. Como ustedes saben, se trata de una hormona endógena que tiene realmente muchos efectos en muchos órganos, incluidos efectos antifibróticos. Esto queda patente en su estudio de 96 semanas de duración, en el que se observó una resolución de la MASH sin un empeoramiento de la fibrosis, tanto en la dosis de 28 mg como en la de 50 mg, una mejora en la reducción de los triglicéridos y el HDL, y una mejora en un estadio de la fibrosis del 75 % en comparación con el 24 % del placebo. Asimismo, se obtuvieron beneficios en la sensibilidad a la insulina, según el índice HOMA-IR, y una reducción del péptido C.</p>
<p>27.</p>	<p>Pegzofermin: FGF21, Subcutaneous, Once Weekly</p> <p>Phase 2b results, 24 weeks</p>	<p>La pegozafermina, clase de familia similar, obtuvo resultados en la fase IIb al cabo solo de 24 semanas. Como pueden observar, la resolución de la MASH sin empeoramiento de la fibrosis es estadísticamente significativa en todas las dosis evaluadas, así como la mejora de la fibrosis con las dos dosis más altas administradas: 30 mg a la semana y 44 mg cada 2 semanas.</p>
<p>28.</p>	<p>Oral Drug Candidates in Phase 2b Development</p> <p>ORAL AGENTS</p> <ul style="list-style-type: none"> Lanifibranor Denifanstat 	<p>¿Y qué hay de nuestros candidatos a fármacos orales?</p>
<p>29.</p>	<p>Lanifibranor: Pan-PPAR, Oral, Once Daily</p> <p>Phase 2b results, 24 weeks</p>	<p>Tenemos el lanifibranor, que es una molécula pan-PPAR, por lo que el alfa tiene efectos sobre los hepatocitos esteatósicos, la delta tiene efectos sobre la transmisión de señales inflamatorias de los macrófagos y la gamma tiene efectos antifibróticos sobre las células estrelladas. Por tanto, como pueden comprobar, se observa una reducción de la puntuación del SAF sin un empeoramiento de la fibrosis y una mejora de la fibrosis con la dosis de 1200 mg, del 42 % en comparación con el 24 % obtenido con el placebo, así como efectos beneficiosos tanto en los lípidos como en la sensibilidad a la insulina. Por tanto, esperamos con interés los datos de la fase III.</p>

Una nueva era para la esteatohepatitis asociada a disfunción metabólica (MASH): Cómo los tratamientos específicos para la enfermedad están cambiando las reglas del juego y las mejores prácticas para una integración clínica

30.		<p>El denifanstat es un inhibidor de la FASN que inhibe la lipogénesis de nueva aparición. Podemos observar una resolución MASH sin un empeoramiento de la fibrosis y una mejora de la fibrosis en un estadio, un 41 % en comparación con un 18 %.</p>
31.		<p>Permítanme realizar un breve apunte respecto a la codificación de la CIE, porque esto ha suscitado muchas preguntas.</p>
32.		<p>Simplemente la gente debe saber que los códigos MASLD o MASH corresponden exactamente a los mismos códigos que NASH o MetALD. Por lo tanto, esto no debería influir en ninguno de los estudios que realizamos cuando analizamos la codificación de la CIE. Sin embargo, de cara al futuro trabajaremos con organizaciones como la OMS, de la que aparentemente ya no formamos parte. Necesitamos colaborar con ellos para tener cada vez códigos de diagnóstico más específicos para MetALD, etc.</p>
33.		<p>En resumen, el resmetirom es un agonista del THR-β y el primer tratamiento específico para la MASH aprobado por la FDA. Tiene un mecanismo de acción específico para el hígado, centrado específicamente en aumentar la capacidad mitocondrial de la oxidación β a través de la biogénesis y la mitofagia, en aumentar la lipofagia y el aclaramiento del colesterol, así como en reducir la inflamación y la fibrosis. Sabemos, también, que hay muchos otros medicamentos en desarrollo. Se han publicado datos de estudios de fase III sobre la semaglutida, con resultados muy positivos. Y en cuanto a los códigos de la CIE, tenemos que seguir trabajando en ello, pero no debería influir en nada en este momento.</p>

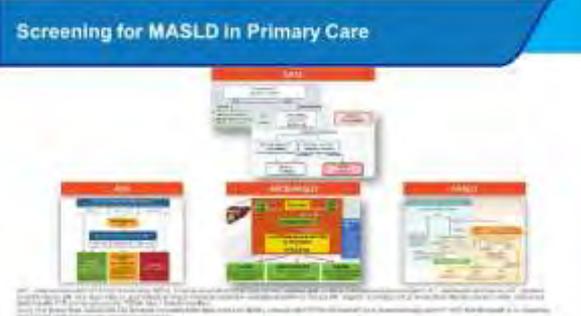
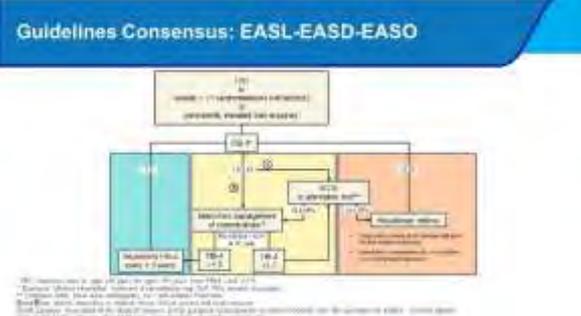
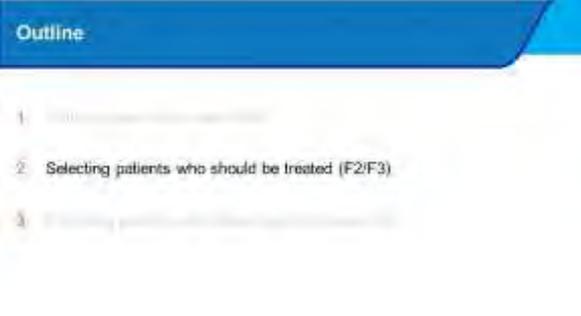
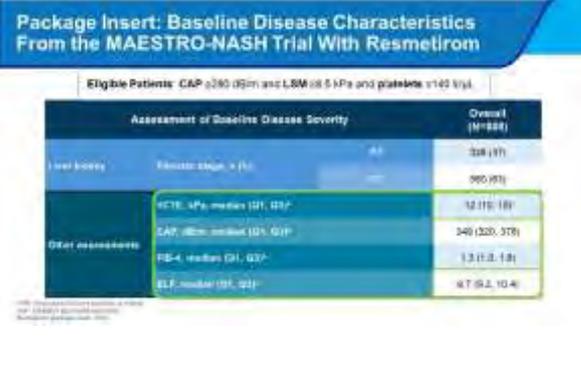
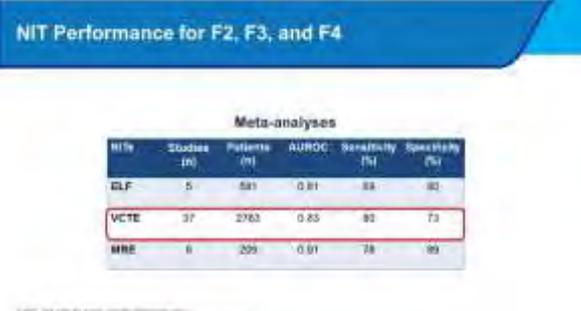
Una nueva era para la esteatohepatitis asociada a disfunción metabólica (MASH): Cómo los tratamientos específicos para la enfermedad están cambiando las reglas del juego y las mejores prácticas para una integración clínica

34.		<p>A continuación, le cedo la palabra a mi colega, el Dr. Laurent Castera, quien nos hablará sobre las técnicas diagnósticas no invasivas.</p> <p>[Profesor Laurent Castera, MD, PhD] Me complace presentarles hoy las técnicas diagnósticas no invasivas o NIT, por sus siglas en inglés.</p>
35.		<p>Como bien saben ustedes, la biopsia hepática es poco práctica y tiene muchas limitaciones. No solo es invasiva, sino que es propensa a la morbimortalidad, también rara, a la variabilidad de muestreo, además de ser cara. Así pues, dado el elevado número de pacientes, el número de hepatólogos es muy limitado y el de anatomopatólogos aún más. Necesitamos, por tanto, otros métodos de diagnóstico y esto es lo que ha impulsado el surgimiento de las técnicas no invasivas.</p>
36.		<p>En resumen, tenemos los biomarcadores séricos, que se validan con el índice FIB-4 y el test ELF, y una rigidez hepática validada mediante elastografía, ya sea mediante una elastografía transitoria controlada por vibración o ETCV, más conocida como FibroScan, o una elastografía por resonancia magnética o ERM.</p>
37.		<p>Así que sólo quiero destacar algunas cuestiones críticas a la hora de utilizar las NIT que son fundamentales y no se deben olvidar.</p>
38.		<p>En primer lugar, la disponibilidad, el coste y el contexto de uso.</p>

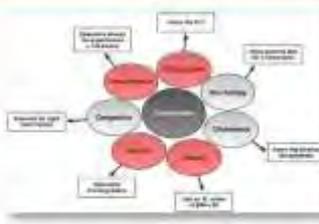
Una nueva era para la esteatohepatitis asociada a disfunción metabólica (MASH): Cómo los tratamientos específicos para la enfermedad están cambiando las reglas del juego y las mejores prácticas para una integración clínica

39.		<p>Por ejemplo, los biomarcadores séricos están ampliamente disponibles y tienen un coste reducido en comparación con la ERM, por ejemplo.</p>
40.		<p>Contexto de uso. Permítanme guiarles a través de esta diapositiva y este gráfico. Pongamos por caso que cuentan con una buena prueba, con un 80 % de sensibilidad y especificidad. Según la prevalencia, si trabaja en el ámbito de la atención primaria donde la prevalencia (en otras palabras, la probabilidad previa a la prueba) es baja (alrededor del 5 %), entonces se obtiene un valor predictivo negativo muy elevado (cercano al 100 %) y un valor predictivo positivo deficiente (17 %). Si utilizamos la misma prueba en un servicio de hepatología, donde la prevalencia es mucho mayor (entre el 20 % y el 30 %), sigue habiendo un VPN elevado, pero fíjense, el VPP no es perfecto, ya que va del 17 % al 50 %. Por lo tanto, tengan siempre esto en cuenta cuando interpreten las técnicas diagnósticas no invasivas.</p>
41.		<p>En el ámbito de la atención primaria, la prueba FIB-4 es claramente hoy la prueba más utilizada. Está realmente diseñada para su uso en poblaciones con una baja prevalencia de fibrosis F2/F3, no para la atención secundaria. Resulta útil para descartar 1,3, pero no para diagnosticar F2/F3. Asimismo, debería también adaptarse el valor de corte a la edad.</p>
42.		<p>En cuanto a los demás casos, resulta más adecuada como segunda prueba (ETCV o ERM).</p>

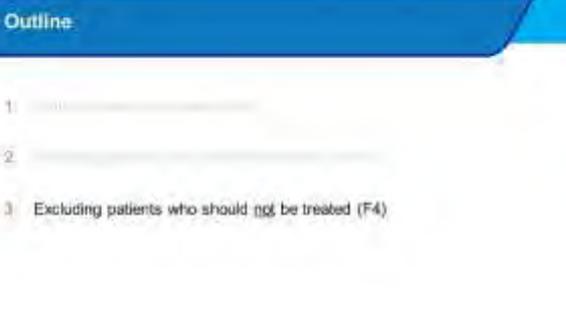
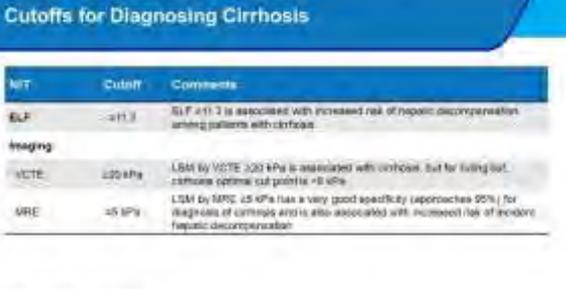
Una nueva era para la esteatohepatitis asociada a disfunción metabólica (MASH): Cómo los tratamientos específicos para la enfermedad están cambiando las reglas del juego y las mejores prácticas para una integración clínica

43.	 <p>Screening for MASLD in Primary Care</p>	<p>Por tanto, si estamos haciendo pruebas de detección de la MASLD en la atención primaria, la buena noticia es que tenemos muchos algoritmos, empezando por el algoritmo de la EASL publicado en 2021, aunque muchos otros algoritmos utilizan la misma filosofía.</p>																													
44.	 <p>Guidelines Consensus: EASL-EASD-EASO</p>	<p>Y recientemente, el año pasado, la guía de la EASL-EASD-EASO. Así que para abreviar, porque todos ustedes están muy familiarizados con este algoritmo, se empieza básicamente con una primera prueba muy sencilla y luego con una segunda prueba, aunque podemos debatir sobre el valor de corte.</p>																													
45.	 <p>Outline</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Identifying patients who should be screened (F1/F2) 2. Selecting patients who should be treated (F2/F3) 3. Identifying patients who should be followed 	<p>Así que ahora la pregunta clave es ¿cómo vamos a seleccionar a los pacientes que deben ser tratados? Porque como ya saben, la etiqueta vino sin una biopsia hepática.</p>																													
46.	 <p>Package Insert: Baseline Disease Characteristics From the MAESTRO-NASH Trial With Resmetlrom</p> <p>Eligible Patients: CAP ≥280 dB/m and LSM ≥8.5 kPa and platelets ≥140 k/μl</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="3">Assessment of Baseline Disease Severity</th> <th>Overall (N=888)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Overall severity</td> <td>Fibrosis stage, n (%)</td> <td>F3</td> <td>328 (37)</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td>F2</td> <td>560 (63)</td> </tr> <tr> <td rowspan="4">Other assessments</td> <td>ETCV, kPa, median (Q1, Q3)*</td> <td></td> <td>12 (11, 13)</td> </tr> <tr> <td>CAP, dB/m, median (Q1, Q3)*</td> <td></td> <td>249 (220, 278)</td> </tr> <tr> <td>FIB-4, median (Q1, Q3)*</td> <td></td> <td>1.3 (1.0, 1.6)</td> </tr> <tr> <td>ELF, number (Q1, Q3)*</td> <td></td> <td>9.7 (9.2, 10.4)</td> </tr> </tbody> </table>	Assessment of Baseline Disease Severity			Overall (N=888)	Overall severity	Fibrosis stage, n (%)	F3	328 (37)			F2	560 (63)	Other assessments	ETCV, kPa, median (Q1, Q3)*		12 (11, 13)	CAP, dB/m, median (Q1, Q3)*		249 (220, 278)	FIB-4, median (Q1, Q3)*		1.3 (1.0, 1.6)	ELF, number (Q1, Q3)*		9.7 (9.2, 10.4)	<p>Permítanme mostrarles esta tabla. Solo a modo de recordatorio, ¿cuáles fueron los pacientes aptos para el ensayo MAESTRO-NASH? Aquellos con un CAP de al menos 280 dB/m, una rigidez hepática superior a 8,5 kPa y una plaquetas superiores a 140 k/μl. Así que, dos tercios de los pacientes tenían una fibrosis de estadio F3 y un tercio de ellos una de F2. Como pueden ver, la mediana de la ETCV fue de 12 kPa, la mediana de la CAP fue de casi 250 dB/m, la mediana del FIB-4 fue de 1,3 y la mediana de la prueba ELF fue de 9,7.</p>				
Assessment of Baseline Disease Severity			Overall (N=888)																												
Overall severity	Fibrosis stage, n (%)	F3	328 (37)																												
		F2	560 (63)																												
Other assessments	ETCV, kPa, median (Q1, Q3)*		12 (11, 13)																												
	CAP, dB/m, median (Q1, Q3)*		249 (220, 278)																												
	FIB-4, median (Q1, Q3)*		1.3 (1.0, 1.6)																												
	ELF, number (Q1, Q3)*		9.7 (9.2, 10.4)																												
47.	 <p>NIT Performance for F2, F3, and F4</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="5">Meta-analyses</th> </tr> <tr> <th>NITs</th> <th>Studies (n)</th> <th>Patients (n)</th> <th>AUROC</th> <th>Sensitivity (%)</th> <th>Specificity (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ELF</td> <td>5</td> <td>581</td> <td>0.81</td> <td>83</td> <td>80</td> </tr> <tr> <td>VCTE</td> <td>37</td> <td>2763</td> <td>0.85</td> <td>85</td> <td>73</td> </tr> <tr> <td>MRP</td> <td>6</td> <td>209</td> <td>0.91</td> <td>78</td> <td>99</td> </tr> </tbody> </table>	Meta-analyses					NITs	Studies (n)	Patients (n)	AUROC	Sensitivity (%)	Specificity (%)	ELF	5	581	0.81	83	80	VCTE	37	2763	0.85	85	73	MRP	6	209	0.91	78	99	<p>Ahora bien, ¿qué valores de esta prueba sirven para diagnosticar una fibrosis significativa? En resumen, los resultados son buenos, con un AUROC que oscila entre 0,81 y 0,91, está claro que el nivel de evidencia es mucho mayor en el caso de la ETCV.</p>
Meta-analyses																															
NITs	Studies (n)	Patients (n)	AUROC	Sensitivity (%)	Specificity (%)																										
ELF	5	581	0.81	83	80																										
VCTE	37	2763	0.85	85	73																										
MRP	6	209	0.91	78	99																										

Una nueva era para la esteatohepatitis asociada a disfunción metabólica (MASH): Cómo los tratamientos específicos para la enfermedad están cambiando las reglas del juego y las mejores prácticas para una integración clínica

48.	<p>LSM (VCTE) Confounders With Risk of False-Positive Results</p> 	<p>No olviden que cuando se utiliza la rigidez hepática, independientemente de la técnica diagnóstica empleada, existen factores de confusión con riesgo de resultados falsos positivos. El principal, por supuesto, es la inflamación y la esteatohepatitis; la inexperiencia del operador (esto es para la ETCV); el consumo de alcohol, del que hablamos mucho, pero que está relacionado con la inflamación, y, por último, la obesidad, la cual es evidentemente un factor importante. Y esto se aplica más a las ETCV que a las ERM.</p>																		
49.	<p>VCTE vs MRE: Advantages and Pitfalls</p> <table border="1" data-bbox="319 694 766 896"> <thead> <tr> <th>VCTE</th> <th>Accuracy</th> <th>MRE</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>• High (AUC 0.88-0.98)</td> <td>• Very High (AUC > 0.88)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>• High (Thousands)</td> <td>• Lower (hundreds)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>• Widespread</td> <td>• Limited</td> <td></td> </tr> <tr> <td>• 2-75 kPa</td> <td>• 2-11 kPa</td> <td></td> </tr> <tr> <td>• BMI < 40 kg/m²</td> <td>• ?</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	VCTE	Accuracy	MRE	• High (AUC 0.88-0.98)	• Very High (AUC > 0.88)		• High (Thousands)	• Lower (hundreds)		• Widespread	• Limited		• 2-75 kPa	• 2-11 kPa		• BMI < 40 kg/m ²	• ?		<p>Si nos fijamos solo en las ventajas e inconvenientes de las dos técnicas, la precisión es alta en ambas, pero incluso mayor en la ERM en comparación con la ETCV. El nivel de evidencia es de miles de pacientes y cientos para la ERM. La disponibilidad es mayor en la ETCV y más limitada en la ERM. El rango de valor también es diferente, de 2 a 75 kPa, en el caso de la ETCV, y de 2 a 11 kPa, lo que significa que probablemente tenga más granularidad utilizando la ETCV, especialmente en pacientes gravemente enfermos (si desea fijarse en eventos relacionados con el hígado, por ejemplo). La principal limitación de la ETCV en la práctica es, como bien saben, el índice de masa corporal. Cuando está por encima de 35 kg/m², debería llamar la atención, pero cuando está por encima de 40 kg/m², se debe ser muy cauteloso a la hora de interpretar los datos.</p>
VCTE	Accuracy	MRE																		
• High (AUC 0.88-0.98)	• Very High (AUC > 0.88)																			
• High (Thousands)	• Lower (hundreds)																			
• Widespread	• Limited																			
• 2-75 kPa	• 2-11 kPa																			
• BMI < 40 kg/m ²	• ?																			
50.	<p>Suggested Cutoffs for F2-F3</p> <table border="1" data-bbox="255 1299 813 1523"> <thead> <tr> <th>Test</th> <th>Diagnostic Cutoff Values</th> <th>Comments</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ELF</td> <td>9.2-10.4</td> <td>ELF is > 9.2. An additional test which is validated at early Stage 2 or 3 fibrosis to reduce the risk of misclassifying patients. ELF 9.2-10.4, in the setting of MRE/LSM may be used to identify patients for treatment with sofosbuvir, when TE is not available. If ELF 10.5-11.0, additional studies are needed to evaluate the presence of cirrhosis (eg, liver stiffness above threshold values for VCTE or MRE).</td> </tr> <tr> <td>VCTE</td> <td>10-12 kPa</td> <td>Due to the variability of the technique, it is recommended to follow the recommended test practices, ensuring full restriction to: <ul style="list-style-type: none"> • Obtaining 15 measurements • Achieving an QR > 60% • Recommending the patient fast for 12 hours prior to the measurement. • Checking images to ensure the absence of rib casts. </td> </tr> <tr> <td>MRE</td> <td>3.4-4.3 kPa</td> <td>In the absence of laboratory criteria, or imaging features of cirrhosis (see case patients who should not be treated with sofosbuvir).</td> </tr> </tbody> </table>	Test	Diagnostic Cutoff Values	Comments	ELF	9.2-10.4	ELF is > 9.2. An additional test which is validated at early Stage 2 or 3 fibrosis to reduce the risk of misclassifying patients. ELF 9.2-10.4, in the setting of MRE/LSM may be used to identify patients for treatment with sofosbuvir, when TE is not available. If ELF 10.5-11.0, additional studies are needed to evaluate the presence of cirrhosis (eg, liver stiffness above threshold values for VCTE or MRE).	VCTE	10-12 kPa	Due to the variability of the technique, it is recommended to follow the recommended test practices, ensuring full restriction to: <ul style="list-style-type: none"> • Obtaining 15 measurements • Achieving an QR > 60% • Recommending the patient fast for 12 hours prior to the measurement. • Checking images to ensure the absence of rib casts. 	MRE	3.4-4.3 kPa	In the absence of laboratory criteria, or imaging features of cirrhosis (see case patients who should not be treated with sofosbuvir).	<p>Por cuestiones de tiempo, no entraré en detalles en esta diapositiva tan repleta de datos. Solo para que tengan una idea del valor de corte sugerido para diagnosticar una fibrosis F2/F3: la ELF es de 9,2 a 10,4, la ETCV de 10 a 15 kPa y de 15 a 20 kPa, y la ERM de 3 a 4,3 kPa.</p>						
Test	Diagnostic Cutoff Values	Comments																		
ELF	9.2-10.4	ELF is > 9.2. An additional test which is validated at early Stage 2 or 3 fibrosis to reduce the risk of misclassifying patients. ELF 9.2-10.4, in the setting of MRE/LSM may be used to identify patients for treatment with sofosbuvir, when TE is not available. If ELF 10.5-11.0, additional studies are needed to evaluate the presence of cirrhosis (eg, liver stiffness above threshold values for VCTE or MRE).																		
VCTE	10-12 kPa	Due to the variability of the technique, it is recommended to follow the recommended test practices, ensuring full restriction to: <ul style="list-style-type: none"> • Obtaining 15 measurements • Achieving an QR > 60% • Recommending the patient fast for 12 hours prior to the measurement. • Checking images to ensure the absence of rib casts. 																		
MRE	3.4-4.3 kPa	In the absence of laboratory criteria, or imaging features of cirrhosis (see case patients who should not be treated with sofosbuvir).																		
51.	<p>Composite Scores for At-Risk MASH</p> <table border="1" data-bbox="255 1635 813 1836"> <tbody> <tr> <td> <p>FAST = CAP + AST + LSM (VCTE)</p> <p>Rule-in: > 30 EF</p> <p>Rule-out: < 25 EF</p> <p>Grey zone: 0-25-0-37</p> </td> <td> <p>MAST = PDFF + AST + LSM (MRE)</p> <p>Rule-in: > 0.242</p> <p>Rule-out: < 0.168</p> <p>Grey zone: 0-0.168-0.242</p> </td> </tr> <tr> <td colspan="2"> <p>MEFIB = LSM (MRE) + FIB-4</p> <p>Rule-in: MRE > 3.3 kPa + FIB-4 > 1.5</p> <p>Rule-out: MRE < 3.3 kPa + FIB-4 < 1.5</p> <p>Grey zone: Neither rule-in nor rule-out.</p> </td> </tr> </tbody> </table>	<p>FAST = CAP + AST + LSM (VCTE)</p> <p>Rule-in: > 30 EF</p> <p>Rule-out: < 25 EF</p> <p>Grey zone: 0-25-0-37</p>	<p>MAST = PDFF + AST + LSM (MRE)</p> <p>Rule-in: > 0.242</p> <p>Rule-out: < 0.168</p> <p>Grey zone: 0-0.168-0.242</p>	<p>MEFIB = LSM (MRE) + FIB-4</p> <p>Rule-in: MRE > 3.3 kPa + FIB-4 > 1.5</p> <p>Rule-out: MRE < 3.3 kPa + FIB-4 < 1.5</p> <p>Grey zone: Neither rule-in nor rule-out.</p>		<p>Bien, permítanme unas breves palabras sobre la puntuación compuesta para el MASH en riesgo. Ya conocen las puntuaciones FAST, MAST y MEFIB.</p>														
<p>FAST = CAP + AST + LSM (VCTE)</p> <p>Rule-in: > 30 EF</p> <p>Rule-out: < 25 EF</p> <p>Grey zone: 0-25-0-37</p>	<p>MAST = PDFF + AST + LSM (MRE)</p> <p>Rule-in: > 0.242</p> <p>Rule-out: < 0.168</p> <p>Grey zone: 0-0.168-0.242</p>																			
<p>MEFIB = LSM (MRE) + FIB-4</p> <p>Rule-in: MRE > 3.3 kPa + FIB-4 > 1.5</p> <p>Rule-out: MRE < 3.3 kPa + FIB-4 < 1.5</p> <p>Grey zone: Neither rule-in nor rule-out.</p>																				

Una nueva era para la esteatohepatitis asociada a disfunción metabólica (MASH): Cómo los tratamientos específicos para la enfermedad están cambiando las reglas del juego y las mejores prácticas para una integración clínica

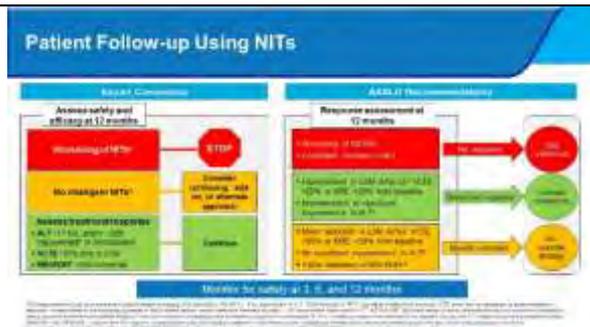
52.	 <p>Summary of Performance</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Source</th> <th>AUC</th> <th>LR</th> <th>At-Risk MASH</th> <th>Sub-out. Cutoff</th> <th>Sensitivity</th> <th>NPV</th> <th>Grey Zone</th> <th>FIB-4 Cutoff</th> <th>Spec. (F4)</th> <th>NPV</th> <th>LR</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>FIB-4</td> <td>0.88</td> <td>10.2</td> <td>0.2%</td> <td><0.35</td> <td>0.88</td> <td>0.94</td> <td>20%</td> <td><0.67</td> <td>0.48</td> <td>0.69</td> <td>10.2%</td> </tr> <tr> <td>MAST</td> <td>0.81</td> <td>2.4</td> <td>11.8%</td> <td><0.166</td> <td>0.86</td> <td>0.88</td> <td>18%</td> <td><0.282</td> <td>0.60</td> <td>0.69</td> <td>12.8%</td> </tr> <tr> <td>MRFI</td> <td>0.77</td> <td>0.82</td> <td>31.4%</td> <td>MRFI < 0.74 Pa and FIB-4 < 0.8</td> <td>0.81</td> <td>0.82</td> <td>12%</td> <td><0.67 and <0.282</td> <td>0.78</td> <td>0.88</td> <td>37.4%</td> </tr> </tbody> </table>	Source	AUC	LR	At-Risk MASH	Sub-out. Cutoff	Sensitivity	NPV	Grey Zone	FIB-4 Cutoff	Spec. (F4)	NPV	LR	FIB-4	0.88	10.2	0.2%	<0.35	0.88	0.94	20%	<0.67	0.48	0.69	10.2%	MAST	0.81	2.4	11.8%	<0.166	0.86	0.88	18%	<0.282	0.60	0.69	12.8%	MRFI	0.77	0.82	31.4%	MRFI < 0.74 Pa and FIB-4 < 0.8	0.81	0.82	12%	<0.67 and <0.282	0.78	0.88	37.4%	<p>Y de nuevo el resumen del rendimiento. Como pueden ver, vienen con un doble valor de corte y una zona gris. Por tanto, el valor de corte de la norma es 0,67 para FAST, 0,242 para MAST, y la ERM no es lineal, es una combinación de FIB-4 y ERM. A fin de cuentas, lo que importa, el VPP, como pueden ver está lejos de ser perfecto pasando de 0,5 a 0,7, pero la clasificación correcta básicamente varía entre el 57 % y 72 %. Y esto es lo que debe tenerse en cuenta.</p>
Source	AUC	LR	At-Risk MASH	Sub-out. Cutoff	Sensitivity	NPV	Grey Zone	FIB-4 Cutoff	Spec. (F4)	NPV	LR																																							
FIB-4	0.88	10.2	0.2%	<0.35	0.88	0.94	20%	<0.67	0.48	0.69	10.2%																																							
MAST	0.81	2.4	11.8%	<0.166	0.86	0.88	18%	<0.282	0.60	0.69	12.8%																																							
MRFI	0.77	0.82	31.4%	MRFI < 0.74 Pa and FIB-4 < 0.8	0.81	0.82	12%	<0.67 and <0.282	0.78	0.88	37.4%																																							
53.	 <p>Don't Forget Comorbidities: T2D</p> <p>Cutoffs adapted to T2D should be used</p>	<p>Me gustaría llamar su atención sobre el hecho de que no hay que olvidar las comorbilidades, incluida la diabetes de tipo 2. Estos fueron los resultados publicados el año pasado sobre la cohorte QUID-NASH. Cuando se comparan, de nuevo, las diferentes pruebas, se observa que MAST y FAST superan a MEFIB y también a FNI. Esto no es nada sorprendente, puesto que la FNI está destinada a la atención primaria. Ahora bien, si nos fijamos en el porcentaje de clasificados correctamente utilizando los valores de corte originales que se han publicado en la bibliografía (no dirigidos a la población con diabetes tipo 2 con una alta probabilidad previa a la prueba), se podría pensar que MAST superó a FAST. Ahora, si se adapta el valor de corte al ajuste, observen lo que sucede. Ocurre lo contrario, FAST supera a MAST en términos de pacientes correctamente clasificados. Por tanto, no olviden que el valor de corte debe adaptarse al contexto. Aunque este es solo un ejemplo para la diabetes de tipo 2, puede aplicarse también a otros contextos.</p>																																																
54.	 <p>Outline</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. ... 2. ... 3. Excluding patients who should not be treated (F4) 	<p>Ahora bien, ¿cómo podemos excluir a los pacientes?</p>																																																
55.	 <p>Cutoffs for Diagnosing Cirrhosis</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Test</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. Not for ruling out, estimate optimal cut point is >9 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 also associated with increased risk of incident hepatic decompensation.</td> </tr> </tbody> </table>	Test	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. Not for ruling out, estimate optimal cut point is >9 kPa.	MRE	≥5 kPa	LSM by MRE ≥5 kPa has a very good specificity (approaches 95%) for diagnosis of cirrhosis and is also associated with increased risk of incident hepatic decompensation.	<p>Y esto es, por supuesto, muy importante en la práctica porque el marcador es para F2/F3. Así que deben estar seguros de excluir a los pacientes con cirrosis, que podrían ser perjudiciales a falta de una etiqueta. Así que el valor de corte para la ELF es de 11,3, si estás por encima, mientras que para la ETCV sería de 20 kPa y 5 kPa, por lo que resulta bastante fácil recordar el valor de corte.</p>																																	
Test	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. Not for ruling out, estimate optimal cut point is >9 kPa.																																																
MRE	≥5 kPa	LSM by MRE ≥5 kPa has a very good specificity (approaches 95%) for diagnosis of cirrhosis and is also associated with increased risk of incident hepatic decompensation.																																																

Una nueva era para la esteatohepatitis asociada a disfunción metabólica (MASH): Cómo los tratamientos específicos para la enfermedad están cambiando las reglas del juego y las mejores prácticas para una integración clínica

<p>56.</p>		<p>Les presento al señor Diogo, un hombre de 55 años derivado por el médico de cabecera por presentar anomalías en la bioquímica hepática. Tiene antecedentes médicos de diabetes de tipo 2 desde hace 15 años y una dislipidemia, más reciente, desde hace 2 años. Antecedentes familiares: la madre tiene diabetes y el padre, hipertensión. La actividad social es principalmente sedentaria; bebe una copa de vino cada dos noches y fuma en pipa. Su IMC es de 27 kg/m² y su presión arterial es de 13/8 mm Hg. Presenta algunas molestias en el cuadrante superior derecho y su medicación incluye 80 mg de glicazida. Su médico de cabecera le ha suspendido la estatina por alteración de la bioquímica hepática. Estoy seguro de que se trata de una situación que se han encontrado con frecuencia en su consulta.</p> <p>NOTA: El paciente debe continuar el tratamiento con estatinas.</p>
<p>57.</p>		<p>Así que vamos a ver a los valores de laboratorio. Por cuestiones de tiempo, solo me gustaría destacar que, por supuesto, hay una ALT ligeramente elevada, más alta que la AST. La bilirrubina es normal, las plaquetas son normales, pero se observa un perfil lipídico elevado, con triglicéridos, colesterol, unas LDL elevadas y un HDL bajo. La HbA_{1c} está bien y la puntuación de riesgo de la ASCVD se acerca al 20 %, por lo que este paciente está claramente en riesgo dada su diabetes y su perfil lipídico.</p>
<p>58.</p>		<p>Si nos fijamos en los resultados del FIB-4, el FIB-4 es intermedio.</p>
<p>59.</p>		<p>La puntuación FAST es elevada (0,83) y la rigidez hepática es de 10,5 kPa.</p>

Una nueva era para la esteatohepatitis asociada a disfunción metabólica (MASH): Cómo los tratamientos específicos para la enfermedad están cambiando las reglas del juego y las mejores prácticas para una integración clínica

64.



En cuanto a los seguimientos, dependen del consenso de los expertos y las recomendaciones de la AASLD, y básicamente coinciden, lo que resulta tranquilizador. Por supuesto, si se produjera un empeoramiento en los resultados de las NIT (podemos comentar qué consideramos un empeoramiento de las NIT), el tratamiento debería interrumpirse. De lo contrario, en caso de evaluar la respuesta al tratamiento, si se produce un descenso del 30 % de la ETCV, un descenso del 30 % de la grasa hepática en la RM-PDFF y una mejora de la AST del 20 %, se deberá continuar con el tratamiento. De lo contrario, si no hay ningún cambio, puede valorar la posibilidad de continuar, de complementar el tratamiento o de alternarlo. Y estas son básicamente las dos recomendaciones, y que son susceptibles de debate, por supuesto.

[Meena Bansal, MD, FAASLD]

Sí, creo que incluso podemos hablar un poco sobre el caso que ha expuesto, que es una especie de cuento de hadas, ¿no es cierto? Es el caso perfecto: con rigidez hepática, todas las NIT son coherentes con un fibrosis F2/F3, claramente no hay cirrosis y, cuando se analizan las otras comorbilidades, la diabetes está razonablemente bien controlada, hay sobrepeso (IMC 27 kg/m²), pero aún así merece la pena centrarse en la fibrosis hepática y comenzar con el resmetirom. Pienso que otro de los puntos que vale la pena destacar y con el que muchos de ustedes pueden encontrarse (yo lo veo todo el tiempo; me interesa escuchar la opinión de Mary), es que al iniciar el tratamiento con estatinas se produce una vacilación en los pacientes con unas enzimas hepáticas entre 80-90 UI/l (como es el caso de este paciente). Así que a menudo somos nosotros los que tenemos que empezar a tomar estatinas. Yo diría que no hay que tener miedo a las estatinas, y que a este paciente se le retiró la estatina de forma equivocada. No sé si tienen algún comentario al respecto.

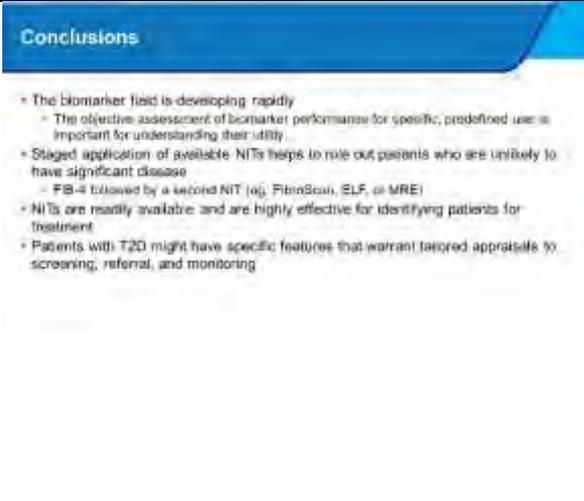
[Mary E. Rinella, MD]

Esta es una idea errónea muy común que los pacientes como este no debían tomar... quiero decir, que en mi caso calculo el riesgo de ASCVD de todos mis pacientes y, si es superior al 7 %, administro estatinas al paciente. La mayoría de los pacientes que van a ver con esta enfermedad deberían tomar estatinas de todos modos. Y esta persona tiene una dislipidemia mixta, por lo que también cabe esperar que el resmetirom reduzca las LDL en este paciente. De modo que podría empezar ambas o esperar,

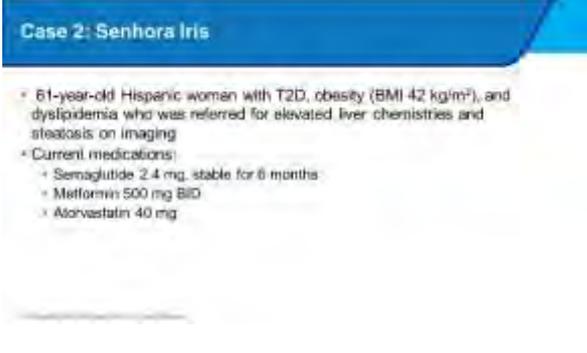
Una nueva era para la esteatohepatitis asociada a disfunción metabólica (MASH): Cómo los tratamientos específicos para la enfermedad están cambiando las reglas del juego y las mejores prácticas para una integración clínica

		<p>administrar primero el resmetirom y luego añadir una estatina, o podría hacer lo contrario. Pero en última instancia, si vamos a enfocarnos en el hígado de este paciente en particular, entonces nos centraremos en eso. Pero el nivel de las LDL también debería disminuir muy bien con el resmetirom.</p> <p>[Meena Bansal, MD, FAASLD] Sí, ese es un aspecto importante a tener en cuenta. Así que tal vez lo mejor es que vean cómo está la situación después de tomar resmetirom durante 6 meses, miren luego los parámetros lipídicos y después tomen su decisión en consecuencia.</p> <p>[Mary E. Rinella, MD] Sin embargo, cabe advertir que todavía no hemos observado beneficios cardiovasculares demostrados. Aunque no me sorprendería que algún día lo demostráramos. Pero para ser justos, con las estatinas está claro. Así que no sé si podemos decir al 100 % que no necesitaremos añadir también estatinas más adelante.</p> <p>[Meena Bansal, MD, FAASLD] Sí, y creo que el 45 %, casi el 50 % de los pacientes incluidos en el estudio MAESTRO-NASH tomaban estatinas.</p> <p>[Mary E. Rinella, MD] Exacto.</p> <p>[Profesor Laurent Castera, MD, PhD] ¿Le gustaría comentar algo sobre las transaminasas? Porque esto es lo que le preocupa al médico de cabecera, ya sé que es una situación muy habitual y que, nosotros, como especialistas, sabemos que no debemos preocuparnos por la transaminasa. Pero, ¿qué ocurre con la combinación de estatina y resmetirom?</p> <p>[Meena Bansal, MD, FAASLD] Sí, en el estudio, los sujetos que tomaban estatinas como tratamiento de base experimentaron una pequeña oscilación de las enzimas hepáticas al principio, pero que más tarde desapareció. Así que tenemos que educar a nuestros médicos de cabecera a no reaccionar de forma exagerada a esto, no lo comprueben, de verdad, no es necesario que lo comprueben después de 1 mes. No se recomienda comprobar las enzimas hepáticas después de empezar a tomar resmetirom 4 semanas después. La gente cree que lo lógico es comprobarlo a los 3 meses solo para asegurarse de que se están tomando, para echarle un vistazo. Pero, una vez más, la eficacia no es lo que prima en esto. Y realmente no se han notificado lesiones hepáticas inducidas</p>
--	--	--

Una nueva era para la esteatohepatitis asociada a disfunción metabólica (MASH): Cómo los tratamientos específicos para la enfermedad están cambiando las reglas del juego y las mejores prácticas para una integración clínica

		<p>por fármacos. Mary, no sé si tienes algún otro comentario que añadir.</p>
65.	 <p>Conclusions</p> <ul style="list-style-type: none"> The biomarker field is developing rapidly <ul style="list-style-type: none"> The objective assessment of biomarker performance for specific, predefined use is important for understanding their utility Staged application of available NITs helps to rule out patients who are unlikely to have significant disease <ul style="list-style-type: none"> FB-4 followed by a second NIT (eg, FibroScan, ELF, or MRE) NITs are readily available and 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>[Mary E. Rinella, MD] No, de hecho, creo que el siguiente caso que vamos a tratar solo pone de manifiesto que se trata de un concepto muy simple, pero creo que es importante porque, en mi opinión, cuando empiezas a medicar a alguien no puedes evitar mirar su química hepática. Pero en este caso concreto, no debe tomar ninguna decisión terapéutica basándose en la evaluación precoz de las enzimas hepáticas.</p> <p>[Meena Bansal, MD, FAASLD] También podemos hacer un comentario sobre la tiroides y las diferencias entre la guía ASLD y la opinión de los expertos. Ya sabe, el hipotiroidismo se asocia a una esteatosis hepática asociada a disfunción metabólica o MASLD. Como parte de las pruebas diagnósticas, antes incluso de llegar a este punto, es probable que un paciente tuviera una TSH.</p>
66.	 <p>AASLD Guidance for Patient Selection</p> <p>Not recommended</p> <ul style="list-style-type: none"> • Clinicals including LBM or NITC (ELF or MRE) of the liver • Clinicals assessing liver fibrosis (transient elastography) • Advice to avoid alcohol <p>Recommended</p> <ul style="list-style-type: none"> • Imaging-based: SLD, NITC, LBM, ELF, or MRE • Liver stiffness: LBM, ELF, or MRE • Fibrosis: LBM, ELF, or MRE <p>May be used</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fibroscan® (Elastography) as a secondary endpoint in liver fibrosis trials • LBM assesses overall liver inflammation (steatosis) • Other NITs data consistent with F2-F3 	<p>Aunque los hepatólogos suelen comprobarlo en su estudio, cerca del 15 % de los pacientes recibían levotiroxina como tratamiento de reposición de las hormonas tiroideas al entrar a formar parte del estudio. Y por eso consideran la enfermedad como una enfermedad tiroidea activa. Pero, de nuevo, si el sujeto está en tratamiento contra el hipotiroidismo, no hay expectativas de que eso cambie y realmente no tiene por qué ser controlado específicamente. Una vez más, aunque los están controlando, no tiene nada que ver con el resmetirom.</p> <p>[Mary E. Rinella, MD] Sí, creo que es engañoso decir eso, tener en cuenta eso, porque plantea estas preguntas, ¿verdad? Pero no, estoy completamente de acuerdo contigo.</p>
67.	 <p>Conclusions</p> <ul style="list-style-type: none"> The biomarker field is developing rapidly <ul style="list-style-type: none"> The objective assessment of biomarker performance for specific, predefined use is important for understanding their utility Staged application of available NITs helps to rule out patients who are unlikely to have significant disease <ul style="list-style-type: none"> FB-4 followed by a second NIT (eg, FibroScan, ELF, or MRE) NITs are readily available and 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>[Profesor Laurent Castera, MD, PhD] Bueno, tal vez sea el momento de pasar a la conclusión y escuchar lo que Mary va a decir después. Así que está, creo, muy convencido de que el campo de los biomarcadores se está desarrollando rápidamente y que la evaluación objetiva del rendimiento de los biomarcadores para un uso específico y predefinido es importante para comprender su utilidad. La aplicación por etapas de las NIT disponibles ayuda a descartar a los pacientes con pocas probabilidades de presentar una enfermedad importante y [debe ser] el índice FIB-4 seguido de una segunda NIT (FibroScan, ELF o ERM). Las técnicas diagnósticas no invasivas son</p>

Una nueva era para la esteatohepatitis asociada a disfunción metabólica (MASH): Cómo los tratamientos específicos para la enfermedad están cambiando las reglas del juego y las mejores prácticas para una integración clínica

		<p>fácilmente accesibles y resultan muy eficaces a la hora de identificar a los pacientes aptos para el tratamiento. Y no hay que olvidar que los pacientes con diabetes de tipo 2 pueden presentar características específicas que justifiquen métodos personalizados de cribado, derivación y seguimiento. Muchas gracias por su atención.</p>
68.		<p>[Mary E. Rinella, MD] Bien, vamos a empezar con nuestro primer caso. Se trata de una mujer hispana, de 61 años, con diabetes, obesidad, con un IMC de 42 kg/m², dislipidemia, que se ha derivado por una bioquímica hepática elevada y una esteatosis en los estudios de diagnóstico por la imagen, una situación muy típica. Recibe semaglutida, 2,4 mg. Se ha mantenido estable con esta dosis durante 6 meses. También está tomando metformina y atorvastatina 40 mg.</p>
69.		<p>Por tanto, la evaluación analítica inicial es una AST de 55 UI/l y una ALT de 62 UI/l. En nuestro laboratorio, 30 UI/l es el límite superior de la normalidad, aproximadamente. Presenta un valor de plaquetas de 188 k/μl, una HbA_{1c} del 7,1%, una bilirrubina de 1,2 mg/dl y un índice FIB-4 de 2,9. La CAP es elevada y mediante un FAST se obtiene una rigidez hepática moderada de 0,83. ¿Tienen algún comentario que hacer antes de continuar? ¿Tienen algo interesante que señalar?</p> <p>[Meena Bansal, MD, FAASLD] Ciertamente parece compatible con una fibrosis F2/F3. El recuento de plaquetas es bueno, lo cual es tranquilizador. El cociente de AST/ALT es favorable.</p> <p>[Mary E. Rinella, MD] ¡Ajá! Piensan que es demasiado perfecto para ser cierto. Pero esencialmente es un cuento de hadas. Volvemos otra vez al cuento de hadas. Así es Laurent, ¿tienes algo más que añadir? Se trata de un caso muy rápido.</p> <p>[Profesor Laurent Castera, MD, PhD] Así que hay que tener cuidado con el IMC si hay rigidez hepática.</p> <p>[Mary E. Rinella, MD] Sí, este es un punto importante a tener en cuenta.</p> <p>[Profesor Laurent Castera, MD, PhD] Básicamente, las otras NIT son bastante coherentes entre sí.</p>

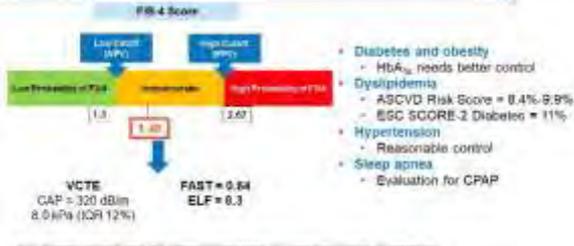
Una nueva era para la esteatohepatitis asociada a disfunción metabólica (MASH): Cómo los tratamientos específicos para la enfermedad están cambiando las reglas del juego y las mejores prácticas para una integración clínica

70.	<p>Case 2: Señora Iris (cont)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Resmetirom is started • 4 weeks later she sees her PCP who checks her liver enzymes <ul style="list-style-type: none"> - AST 68 IU/L - ALT 75 IU/L - Bilirubin 18.8 µmol/L (1.1 mg/dL) • The PCP reaches out concerned about the liver enzymes 	<p>[Mary E. Rinella, MD] Sí. Así que este paciente empezó a tomar resmetirom y realmente... En realidad, se trata de un tipo muy frecuente de paciente. Cerca de la mitad de mis pacientes ya reciben un GLP-1. Así que esto es bastante típico, al menos en mi consulta. Y las cuestiones para los controles del médico de cabecera, la pruebas de la función hepática, son como estas. Por eso se siguen elevando. En realidad son un poco más elevados. No sé si las cifras se han invertido, pero en cualquier caso, la bilirrubina es más o menos la misma y el médico de cabecera ahora está preocupado después de que usted haya hecho esto.</p>
71.	<p>Case 2: Señora Iris (cont)</p> <ul style="list-style-type: none"> • What is the next best step in the management of this patient? <ol style="list-style-type: none"> A. Stop resmetirom immediately B. Continue resmetirom and monitor liver enzymes in 4 weeks C. Continue resmetirom and monitor liver enzymes in 2 months 	<p>Así que ahora vamos a responder. De acuerdo. De acuerdo. Interesante. Bueno, sí, esto es un poco así. Así que es bueno que nadie haya dicho «A». Porque en realidad no es necesario hacerlo. Tanto si hace su evaluación a los 3 meses, un poco más tarde o un poco antes, está bien. Creo que probablemente cualquiera de los dos está bien. Pero recomendamos realizar la primera evaluación a los 3 meses y, de nuevo, esto está relacionado básicamente con la seguridad, como lo haría con la nueva medicación. La eficacia debe evaluarse realmente más tarde.</p> <p>[Meena Bansal, MD, FAASLD] Y creo que este es el punto del que estábamos hablando, cuando se está en una fase inicial y a veces se observa esa ligera oscilación, pero que luego mejorará.</p> <p>NOTA: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK603251 Resmetirom En una elevada proporción de pacientes que reciben resmetirom se producen elevaciones leves y transitorias de la aminotransferasa sérica, generalmente en las primeras 4 semanas de tratamiento. Estas elevaciones suelen ser leves, desaparecen espontáneamente y no se acompañan de síntomas ni ictericia. Además, estos primeros cambios solían ir seguidos de una disminución de las enzimas séricas, que a menudo volvían a estar dentro de los límites normales entre 3 y 6 meses después. Estas mejoras en las enzimas relacionadas con el hígado se correlacionaron en cierta medida con la disminución de la grasa hepática y la evidencia histológica de esteatohepatitis. Después de 52 semanas de tratamiento, las biopsias hepáticas demostraron una resolución de la NASH entre el 26 % y el 30 % de los pacientes. Se desconoce si estos</p>

Una nueva era para la esteatohepatitis asociada a disfunción metabólica (MASH): Cómo los tratamientos específicos para la enfermedad están cambiando las reglas del juego y las mejores prácticas para una integración clínica

		<p>cambios se mantienen o aumentan con un tratamiento adicional. El tratamiento no da lugar a una pérdida de peso, y las mejoras en la histología hepática y la fibrosis pueden perderse una vez que se interrumpe el tratamiento. El análisis de las pruebas hepáticas de más de 1300 adultos con NASH tratados con resmetirom, a dosis de 80 o 100 mg diarios durante un máximo de 1 año, identificó a 2 pacientes con una lesión hepática, que se consideró posiblemente relacionada con la administración de resmetirom. La latencia hasta la aparición inicial fue de 2 y 3 meses (ALT 236 U/l y 578 U/l, fosfatasa alcalina desconocida y 64 U/l, bilirrubina 0,6 y 1,1 mg/dl). Ambos pacientes se recuperaron por completo en el plazo de 1 a 2 meses, tras la interrupción del tratamiento. A un paciente se le reinició el tratamiento y volvió a desarrollar una lesión hepática en 28 días (ALT 3226 U/l, ALP 140 U/l, bilirrubina 10,9 mg/dl) que fue más grave que el episodio inicial, pero que se resolvió espontáneamente en los 2 meses posteriores a la interrupción. En ambos casos siguieron siendo posibles otros diagnósticos.</p>
72.		<p>[Mary E. Rinella, MD] Sí. Estas son las recomendaciones que propusimos. Realizar una evaluación de seguridad a los 3 meses y luego realmente se puede empezar a hacer, creo, una terapia Gestalt, una evaluación para ver si hay alguna eficacia a los 6 meses, pero realmente no tomar una decisión de cambio de tratamiento, yo diría que, en el plazo de 12 meses sin interrupción, sería lo apropiado. ¿Tienen algún comentario adicional sobre eso, Meena o Laurent? [Meena Bansal, MD, FAASLD] No, estoy de acuerdo. Creo que, ya sabe, hay... Solo está controlando el tratamiento a los 6 meses, pero no está buscando realmente la eficacia hasta los 12 meses.</p>

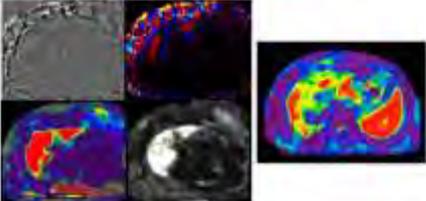
Una nueva era para la esteatohepatitis asociada a disfunción metabólica (MASH): Cómo los tratamientos específicos para la enfermedad están cambiando las reglas del juego y las mejores prácticas para una integración clínica

		<p>NOTA: Evaluación de la seguridad y la respuesta al tratamiento con resmetirom. Los cambios en las NIT a los 3 meses no fueron predictivos de manera fiable en relación a la respuesta al tratamiento en el ensayo MAESTRO-NASH, por lo que la evaluación a los 3 meses debe reservarse para confirmar la ausencia de lesiones hepáticas inducidas por los fármacos. La evaluación de la respuesta en pacientes con resmetirom no debería realizarse, idealmente, hasta el punto temporal de los 12 meses. Aunque una mejora de la PDFF fue más predictiva de la respuesta, es posible que esto no se realice de forma sistemática y que se proporcionen otros puntos de referencia de las NIT a tener en cuenta. *La mejora de la ALT debe ir acompañada de una mejora en los estudios de diagnóstico por la imagen (reducción de ≥ 30 en la RM-PDFF). Si no hay una mejora de la ALT, una reducción de ≥ 30 % de la PDFF puede seguir siendo predictiva de respuesta. La ETCV por sí sola puede ser insuficiente para evaluar la respuesta al tratamiento. Basándose en el estudio MAESTRO-NASH, pueden producirse mejoras histológicas sin los correspondientes cambios en la ETCV o en las enzimas hepáticas, lo que subraya la importancia de tomar en consideración la RM-PDFF o la biopsia hepática antes de determinar que los pacientes no responden al tratamiento.</p>
73.	<p>Case 3: Señor Ronaldo</p> <ul style="list-style-type: none"> 48-year-old man with T2D, hypertension, and sleep apnea BMI 35 kg/m² Labs <ul style="list-style-type: none"> ALT 110 IU/L AST 74 IU/L A1C 8.5 mmol/mol (7.5%) Total cholesterol 7.57 mmol/L (293 mg/dL) HDL 1.47 mmol/L (57 mg/dL) LDL 4.86 mmol/L (188 mg/dL) BP 130/80 Non-smoker Current medications: albuterol, metformin, spironolactone 50 mg 	<p>[Mary E. Rinella, MD] De acuerdo. Esto empieza a complicarse. Les presento a Ronaldo, un paciente de 48 años con hipertensión diabética y apnea del sueño. Su IMC es de 35 kg/m². Las enzimas hepáticas están ligeramente más elevadas. La HbA_{1c} es de 7,5 %. El colesterol total es de 293 mg/dl. La HDL, de 57 mg/dl. La LDL es de 188 mg/dl. Diría que la presión arterial está al límite. No fuma y solo toma albuterol, metformina y espironolactona, lo cual es extraordinario.</p>
74.	<p>Fibrosis Risk Stratification and Comorbidity Assessment</p> 	<p>De acuerdo. Así que se calcula su FIB-4 y es de 1,4. ¿Por qué no comenta, Laurent, cómo podríamos interpretarlos?</p> <p>[Profesor Laurent Castera, MD, PhD] Creo que no es determinante.</p> <p>[Mary E. Rinella, MD] Sí.</p> <p>[Profesor Laurent Castera, MD, PhD] En serio. Creo que significa que, por supuesto, se necesita una segunda prueba. Y se ve que el ELF es de 8,3, el FAST de 0,64, y el ETCV de 8 kPa. Así que estamos entrando en la zona gris. No</p>

Una nueva era para la esteatohepatitis asociada a disfunción metabólica (MASH): Cómo los tratamientos específicos para la enfermedad están cambiando las reglas del juego y las mejores prácticas para una integración clínica

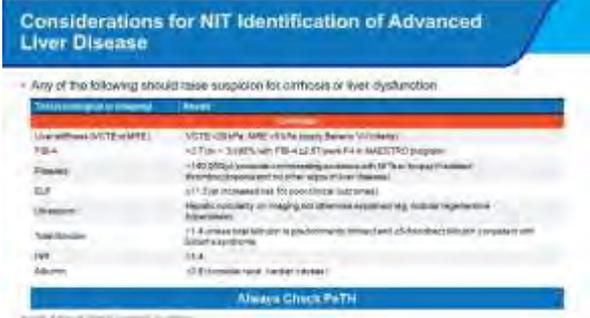
		<p>estamos seguros de si la fibrosis es significativa o avanzada.</p> <p>[Mary E. Rinella, MD] Cierto. Pero en realidad no hay indicios de una fibrosis muy significativa. Desde luego. Se podría argumentar que la HbA_{1c}, que es la diabetes, podría estar un poco mejor controlada. El paciente podría, ya sabe, perder un poco más de peso. La puntuación de riesgo ASCDV indicaría que el paciente también se beneficiaría de la administración de una estatina y de un mejor control de la hipertensión y la apnea del sueño. Una vez más, no. Uno trata de hacer lo que debe, lo que se supone que debe hacer en un caso como este.</p>
75.	<p>Case 3: Senhor Ronaldo (cont)</p> <p>* Should we consider adding any additional therapy at this time?</p> <p>A. GLP-1RA B. Resmetrom (if available) C. GLP-1RA + statin D. Resmetrom (if available) + statin</p>	<p>Y entonces, supongo que la siguiente pregunta es, ¿qué hay que hacer? ¿Verdad? Este es también un escenario muy, muy frecuente. Así que empezaremos la votación. De acuerdo. Cualquier comentario o...</p> <p>[Meena Bansal, MD, FAASLD] Sí, creo que la opción «C» tiene mucho sentido. Esta persona tiene apnea del sueño. Tiene otros factores de riesgo, como la obesidad. Por lo tanto, creo que un agonista del receptor GLP-1 tiene mucho sentido. Su puntuación de riesgo del ASCVD también es elevada. Y en un paciente con diabetes, está claro que querrá empezar a administrar una estatina. Y supongo que volvemos a la misma pregunta. ¿Empieza dos tratamientos al mismo tiempo solo con fines de supervisión, o los va escalonando un poco para poderlos supervisar y comprobar su evolución?</p> <p>[Profesor Laurent Castera, MD, PhD] Yo también estaría de acuerdo.</p> <p>[Mary E. Rinella, MD] Sí. Quiero decir, que se podría administrar primero uno y luego el otro, pero a fin de cuentas, creo que el paciente realmente necesita tomar una estatina además de un GLP-1, si bien, un GLP-1 también aportaría beneficios cardiovasculares. Creo que este sería un caso muy claro de GLP, con o sin estatinas.</p> <p>[Meena Bansal, MD, FAASLD] Y creo que es evidente que con un IMC de 8 kPa, lo más probable es que no tenga una fibrosis significativa, aunque esto puede cambiar. Por lo tanto, la clave es el seguimiento anual de los cambios longitudinales en el tiempo. Con la gran cantidad de datos que hemos visto en esta reunión, se trata de esos cambios longitudinales, ya sabe, de llegar a esos 10 kPa. ¿Verdad? Es donde hay un punto de inflexión claro. Por tanto,</p>

Una nueva era para la esteatohepatitis asociada a disfunción metabólica (MASH): Cómo los tratamientos específicos para la enfermedad están cambiando las reglas del juego y las mejores prácticas para una integración clínica

		<p>sin duda queremos hacer una evaluación anual de la fibrosis.</p>
76.	<p>Case 4: Senhora Almeida</p> <ul style="list-style-type: none"> 49-year-old woman with recently diagnosed T2D diabetes and untreated dyslipidemia Former college athlete, eats a healthy diet, occasional alcohol Medications: Metformin, semaglutide 1 mg/wk Examination is normal except for BMI (40.2 kg/m²) Laboratory results <ul style="list-style-type: none"> AST 49 IU/L ALT 49 IU/L Total bilirubin 20.5 μmol/L (1.2 mg/dL) Platelets 134 k/μL INR 1.1 	<p>[Mary E. Rinella, MD] Sí, es un paciente de alto riesgo. Bien, la siguiente paciente tiene 49 años. También con diabetes, dislipidemia no tratada, y que solía estar muy en forma pero que ha ganado bastante peso. Está tomando metformina, semaglutida 1 mg y, como he mencionado, tiene sobrepeso. El cociente AST/ALT es de 1 y 49 UI/l, respectivamente. La bilirrubina es de 1,2 mg/dl, las plaquetas 134 k/μl y el CIN de 1,1.</p>
77.	<p>Case 4: Senhora Almeida (cont)</p> <ul style="list-style-type: none"> Risk stratification <ul style="list-style-type: none"> FIB-4 2.56 VCTE <ul style="list-style-type: none"> LSM 19 kPa CAP 220 dB/m ICR 12% ELF 9.9 	<p>Por supuesto, se descartan otras causas de enfermedad hepática. Y se obtiene un FIB-4 de 2,56. La rigidez hepática está elevada: 19 kPa y el ELF es de 9,9. ¿Algún comentario rápido sobre lo que haría a continuación o alguna idea?</p> <p>[Meena Bansal, MD, FAASLD] Así que el recuento de plaquetas era bajo. Ahora estoy un poco preocupada por la enfermedad más avanzada. Y si se fija, la CAP es bastante baja, ¿verdad? Y eso se ve en las enfermedades hepáticas más avanzadas. Me preocupa la cirrosis en esta paciente.</p> <p>[Profesor Laurent Castera, MD, PhD] Sí, comparto tu preocupación. Personalmente sospecharía de un desgaste de la NASH o de una cirrosis.</p> <p>[Mary E. Rinella, MD] Sí, estoy de acuerdo. De hecho, se llevaron a cabo estudios de diagnóstico por la imagen transversales. Como pueden ver, se trata de un hígado un poco nodular y el bazo es ligeramente más grande de lo normal.</p>
78.	<p>Case 4: Senhora Almeida (cont)</p> <ul style="list-style-type: none"> MRE 5.5 kPa MRI-PDFF 16% 	<p>Luego se sometió a la paciente a una ERM, que mostró una rigidez hepática bastante elevada, de 5,5 kPa.</p>

Una nueva era para la esteatohepatitis asociada a disfunción metabólica (MASH): Cómo los tratamientos específicos para la enfermedad están cambiando las reglas del juego y las mejores prácticas para una integración clínica

79.	<p>Case 4: Senhora Almeida (cont)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Inflammation grade 2 • Ballooning grade 1 • Steatosis grade 2 • Bridging fibrosis (Stage 3) • HVPG 6 mm Hg 	<p>[Meena Bansal, MD, FAASLD] Llegados a este punto, esto realmente saca a relucir la cuestión de la que estamos hablando. Aquí se puede ver que la PDFF es del 16 %. Así que en una prueba mucho mejor en la búsqueda de grasa en el hígado se puede ver, mientras que la CAP no fue capaz de detectarla.</p> <p>[Mary E. Rinella, MD] Tampoco es el mismo día, ni nada de eso. Pero, sí, estoy de acuerdo. Esta es la biopsia. Lo interesante de esta biopsia es que se interpreta como un estadio 3 con un NAS de 5. El HVPG está justo por encima del límite superior de la normalidad. Así que técnicamente se encuentra en una fase temprana de hipertensión portal. Yo personalmente miraría esta biopsia y diría que esta paciente tiene cirrosis. Y punto. Incluso sin la biopsia. Pero creo que la cuestión en este caso es que no es raro que aparezca una lectura que indique un estadio F3 y que en realidad no sea un F3. Y eso es importante porque es necesario utilizar todos los datos de los que se pueda disponer, ya sea una evaluación de laboratorio, una exploración física, una evaluación y pruebas diagnósticas no invasivas para hacerse una idea de cuál es la respuesta correcta para esta paciente. Así que en el caso de esta paciente, como dije, estaría totalmente en desacuerdo con el hecho de que se trata de un estadio 3.</p>
80.	<p>Case 4: Senhora Almeida (cont)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Summary • Bridging fibrosis (Stage 3); NAS 5 • VCTE 19 kPa • MRE 5.5 kPa • ELF 9.9 	<p>Se trata de una paciente que claramente ha superado esa cifra.</p>
81.	<p>Case 4: Senhora Almeida (cont)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Is this patient a good candidate for resmetrom if available? A. No B. Yes C. Unsure 	<p>Voy a dejar este caso un poco de lado porque nos queda todavía un caso más. Entonces, ¿qué harían con esta paciente? Sí, esa es una buena respuesta. Así que creo que, hasta que no sepamos más y no haya nada intrínseco, no hay ninguna razón de peso para decir: «¡Oh! No se puede tratar a alguien con cirrosis». Pero aún no tenemos las pruebas necesarias. Y hay muchas pruebas que lo demuestran. Simplemente no se han leído. Y simplemente no tenemos esa recomendación. Eso no está en la valoración y por eso no lo haría con esta paciente en particular.</p>

		<p>NOTA: Figura 1: Algoritmo propuesto para la selección de pacientes mediante pruebas no invasivas. En pacientes con MASLD (esteatosis confirmada por imagen o sospecha de estenosis por la presencia de factores de riesgo cardiometabólico y la exclusión de otras causas de enfermedad hepática), la carga de fibrosis debe abordarse con técnicas diagnósticas no invasivas, con el objetivo de centrarse en aquellos pacientes con una fibrosis clínicamente significativa (F2 o F3) y excluir a aquellos con probabilidades de tener una cirrosis o hipertensión portal. Debe valorarse la posibilidad de realizar una determinación del fosfatidiletanol (PEth) para identificar a los pacientes que puedan tener MetALD o ALD. Aunque el tratamiento con resmetirom puede ser eficaz en el contexto de un consumo moderado o elevado de alcohol, es necesario seguir estudiándolo. Por lo tanto, se recomienda no tratar con resmetirom a los pacientes con un PETH superior a 200. Si se dispone de una biopsia hepática y se determina una fibrosis de estadio 2 o 3, se pueden anular los parámetros basados en las NIT, siempre que no haya evidencia clínica o pruebas de diagnóstico por la imagen que determinen la presencia de una hipertensión portal (consulte el texto para obtener más información).</p>																		
82.	 <p>Considerations for NIT Identification of Advanced Liver Disease</p> <p>Any of the following should raise suspicion for cirrhosis or liver dysfunction</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Test(s) (serological or imaging)</th> <th>Values</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Liver enzymes (ALT & AST)</td> <td>>3x ULN or ALT > 1.5x ULN (early) or > 2x ULN (late)</td> </tr> <tr> <td>ALP</td> <td>>2x ULN or > 3x ULN with GGT > 2x ULN (early) or > 3x ULN (late)</td> </tr> <tr> <td>Gamma-GT</td> <td>> 100 U/L (or > 2x ULN) or > 100 U/L with > 2x ULN (late)</td> </tr> <tr> <td>ELF</td> <td>> 11.3 or > 10 (or > 10 for post-cirrhosis)</td> </tr> <tr> <td>US elastography</td> <td>Shear wave elastography (SWE) or transient elastography (TE) > 15 kPa (or > 15 kPa)</td> </tr> <tr> <td>MR elastography</td> <td>> 14.8 kPa (or > 14.8 kPa) or > 14.8 kPa (or > 14.8 kPa)</td> </tr> <tr> <td>FFR</td> <td>> 1.4</td> </tr> <tr> <td>Albumin</td> <td>< 3.5 g/dL (or < 3.5 g/dL)</td> </tr> </tbody> </table> <p>Always Check PEth</p>	Test(s) (serological or imaging)	Values	Liver enzymes (ALT & AST)	>3x ULN or ALT > 1.5x ULN (early) or > 2x ULN (late)	ALP	>2x ULN or > 3x ULN with GGT > 2x ULN (early) or > 3x ULN (late)	Gamma-GT	> 100 U/L (or > 2x ULN) or > 100 U/L with > 2x ULN (late)	ELF	> 11.3 or > 10 (or > 10 for post-cirrhosis)	US elastography	Shear wave elastography (SWE) or transient elastography (TE) > 15 kPa (or > 15 kPa)	MR elastography	> 14.8 kPa (or > 14.8 kPa) or > 14.8 kPa (or > 14.8 kPa)	FFR	> 1.4	Albumin	< 3.5 g/dL (or < 3.5 g/dL)	<p>[Mary E. Rinella, MD] Esto es básicamente lo que debería tener en cuenta, y lo que hemos comentado en el transcurso del debate. ELF muy elevado, superior a 11,3, anomalías en la bilirrubina. Es la bilirrubina directa, no solo la total. Es necesario fijarse en la bilirrubina directa para ver si hay algún indicio de insuficiencia hepática o cualquier otra evidencia de disfunción sintética o deterioro. Eso debería ser una señal de advertencia de que el paciente tiene una función sintética alterada. Y, por tanto, no es la persona adecuada para empezar a tomar un fármaco nuevo. El otro aspecto importante a tener en cuenta es el PETH. Hemos hablado mucho del PETH en esta reunión, pero realmente es muy importante. En mi consulta, lo compruebo con cada nuevo paciente que veo y, dependiendo del nivel que vea o de su historia clínica, a veces lo vuelvo a comprobar. Esto es importante porque los pacientes que presentan un elevado consumo de alcohol pueden tener, como ya sabe, una función sintética más deteriorada y corren un mayor riesgo. Y esos pacientes realmente no se</p>
Test(s) (serological or imaging)	Values																			
Liver enzymes (ALT & AST)	>3x ULN or ALT > 1.5x ULN (early) or > 2x ULN (late)																			
ALP	>2x ULN or > 3x ULN with GGT > 2x ULN (early) or > 3x ULN (late)																			
Gamma-GT	> 100 U/L (or > 2x ULN) or > 100 U/L with > 2x ULN (late)																			
ELF	> 11.3 or > 10 (or > 10 for post-cirrhosis)																			
US elastography	Shear wave elastography (SWE) or transient elastography (TE) > 15 kPa (or > 15 kPa)																			
MR elastography	> 14.8 kPa (or > 14.8 kPa) or > 14.8 kPa (or > 14.8 kPa)																			
FFR	> 1.4																			
Albumin	< 3.5 g/dL (or < 3.5 g/dL)																			

Una nueva era para la esteatohepatitis asociada a disfunción metabólica (MASH): Cómo los tratamientos específicos para la enfermedad están cambiando las reglas del juego y las mejores prácticas para una integración clínica

		<p>someten a pruebas, especialmente si el nivel de PEth es superior a 200.</p> <p>NOTA: Noureddin, Bansal y Rinella, se preparan para la presentación.</p> <p>Otros criterios clínicos</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cualquier antecedente de manifestaciones clínicas de descompensación hepática (ascitis, varices, encefalopatía hepática) • Bilirrubina elevada (asegúrese de que no haya síntomas de ictericia, orina oscura, heces de color arcilla; principalmente bilirrubina indirecta si se sospecha de un síndrome de Gilbert) • Tendencias de la albúmina y las plaquetas • Hallazgos en la exploración física: eritema palmar, angioma aracniforme, contractura de Dupuytren
83.		<p>[Meena Bansal, MD, FAASLD] Permítanme terminar con este concepto de toma de decisiones compartida para la gestión de enfermedades a largo plazo, buscando la participación del paciente. Obviamente, un enfoque centrado en el paciente, que pasa por comprender sus valores y luego tomar una decisión conjunta.</p>