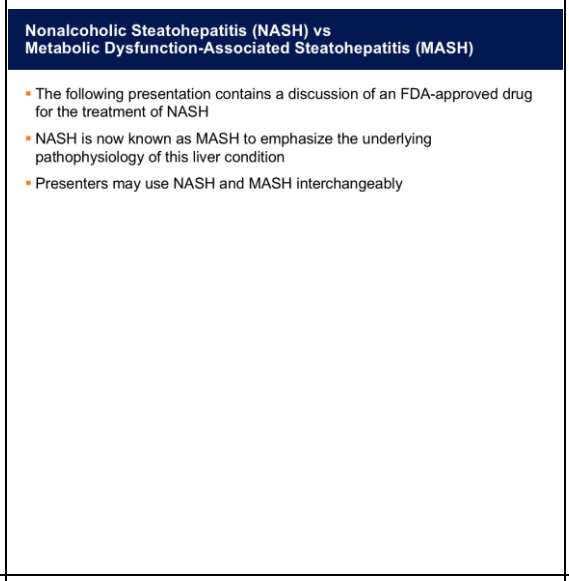
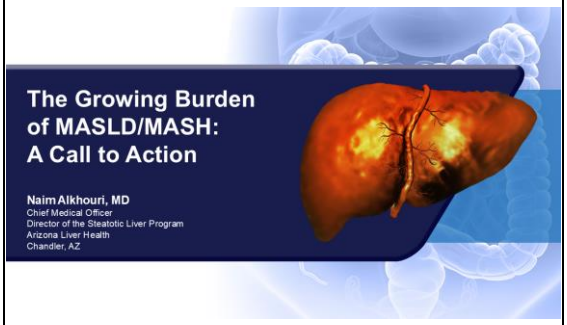
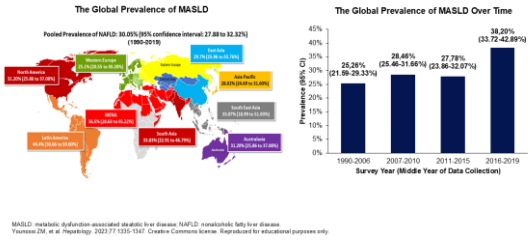
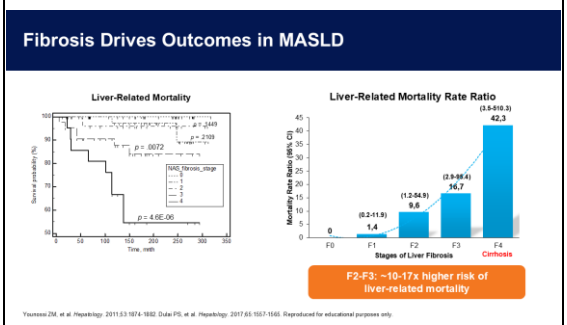
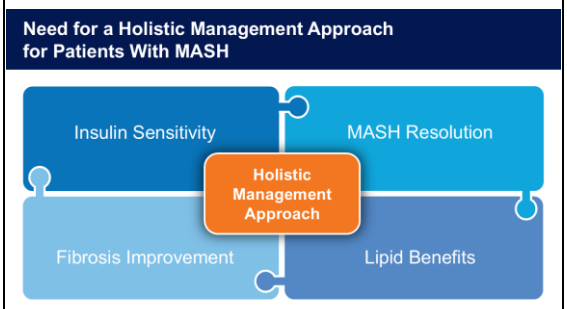
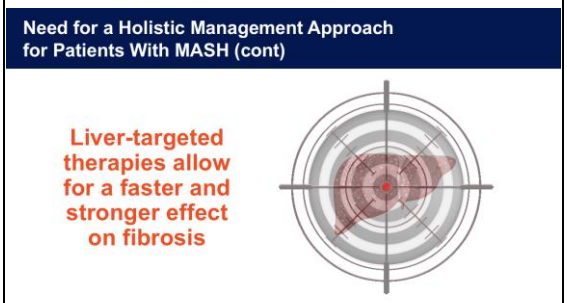
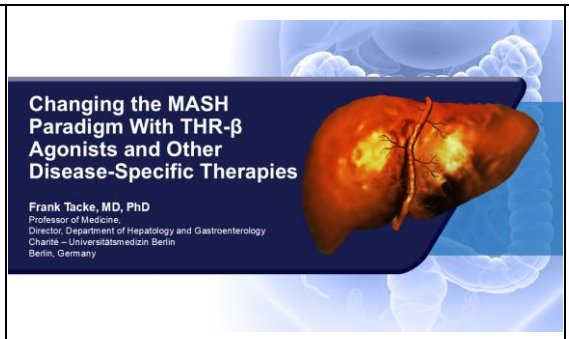
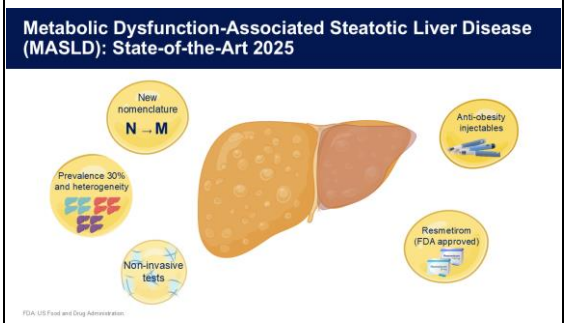
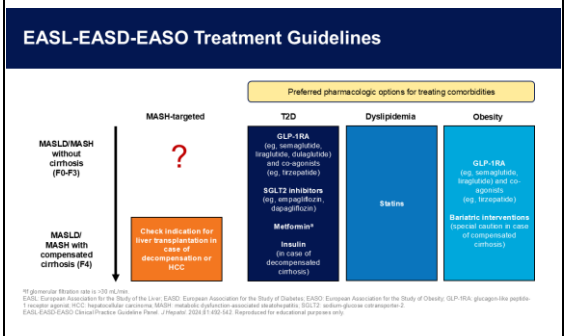
1.		**[Naim Alkhouri, MD, FAASLD]** Soy el Dr. Naim Alkhouri, director médico del Arizona Liver Health en Phoenix, los Estados Unidos. Esta sesión lleva por título «Una nueva era para la MASH: Cómo los tratamientos específicos para la enfermedad están cambiando las reglas del juego y las mejores prácticas para una integración clínica».
2.		Por lo tanto, la siguiente presentación incluye la explicación de un fármaco aprobado por la FDA para el tratamiento de la NASH. Esta es la ficha técnica de la FDA en los Estados Unidos. Nos referiremos a él como resmetirom. Sé que aún no está aprobado en Europa, pero esperamos que este verano ya esté disponible para que lo puedan administrar. La enfermedad denominada NASH ahora ha cambiado el nombre y se la conoce por MASH, pero cuando diseñamos el ensayo MAESTRO-NASH —gracias al cual se obtuvo la aprobación del fármaco por parte de la FDA—, todavía se usaba la antigua denominación, por lo que es posible que los ponentes utilicen, indistintamente, los términos NASH y MASH.
3.		

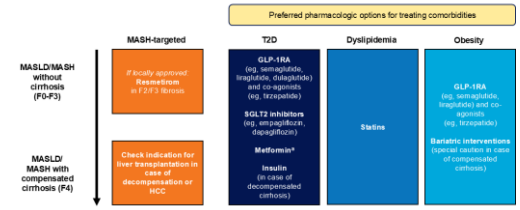
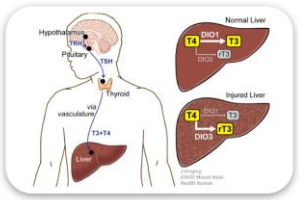
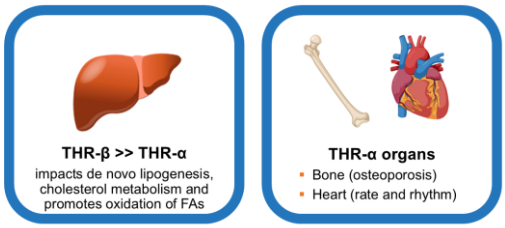
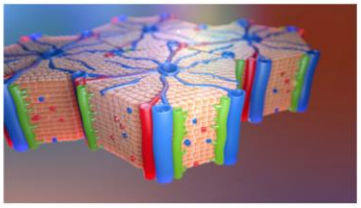
4.	**Overview and Target Audience** **This activity is jointly provided by AKH Inc., Advancing Knowledge in Healthcare and Catalyst Medical Education, LLC.** **This activity is supported by an educational grant from Madrigal Pharmaceuticals.** **ACTIVITY OVERVIEW –** Mitigating disease progression in MASH has been challenging due to a lack of disease-specific therapies. With FDA approval of the first MASH-specific therapy, and several other agents in advanced stages of development comes, a new era of disease management. This activity will explore the mechanism of action and efficacy of these novel therapies, including thyroid hormone receptor-β (THR-β) agonists, along with data on late-stage investigational therapies. Experts will also focus on case-based scenarios that discuss considerations for disease staging and assessment through non-invasive tests to ensure pharmacological management is tailored to the individual needs of each patient. **TARGET AUDIENCE –** This initiative is intended for hepatology and gastroenterology healthcare providers, as well as other specialty clinicians involved in the management of patients with MASLD/MASH.	
5.	**Learning Objectives** Upon successful completion of this activity, participants should be better able to: ▪ **Describe** the mechanistic and clinical rationale for THR-β agonists as a means of treating MASLD/MASH ▪ **Evaluate** the evidence on THR-β agonists, and other disease-specific therapy classes, considering efficacy, safety/tolerability, and PROs ▪ **Identify** best practices for facilitating and documenting an accurate, non-invasive, and timely diagnosis of MASLD/MASH to support access to disease-specific therapy ▪ **Develop** guideline-aligned management paradigms for MASLD/MASH that incorporate pharmacotherapy tailored to individual clinical scenarios	
6.	**Agenda** ▪ The Growing Burden of MASLD/MASH: A Call to Action ▪ Changing the MASH Paradigm with THR-b Agonists and Other Disease-specific Therapies ▪ Rising to the Need to Improve Diagnosis in the Era of Disease-Specific Therapy ▪ Integrating MASLD/MASH-Specific Therapy into Guideline-Aligned Real-World Practice ▪ Q&A and Closing Remarks	
7.	**Accreditation & Credit Designation Statements** **Criteria for Success** Certificates of completion will be awarded based on the participant's attendance and submission of the activity evaluation/claim credit form. You must participate in the entire activity to receive credit. There is no fee to participate in this activity. If you have questions about this activity, please contact AKH Inc. at tbrignoni@akhcme.com. AKH Credit provided by AKH Inc., Advancing Knowledge in Healthcare In support of improving patient care, this activity has been planned and implemented by AKH Inc., Advancing Knowledge in Healthcare and Catalyst Medical Education, LLC. AKH Inc., Advancing Knowledge in Healthcare is jointly accredited by the Accreditation Council for Continuing Medical Education (ACCME), the Accreditation Council for Pharmacy Education (ACPE), and the American Nurses Credentialing Center (ANCC), to provide continuing education for the healthcare team. **Physicians** AKH Inc., Advancing Knowledge in Healthcare designates this live activity for a maximum of 1.0 *AMA PRA Category 1 Credit(s)™*. Physicians should claim only the credit commensurate with the extent of their participation in the activity. **Type of Activity:** Application-based **Fee Information:** There is no fee for this educational activity	

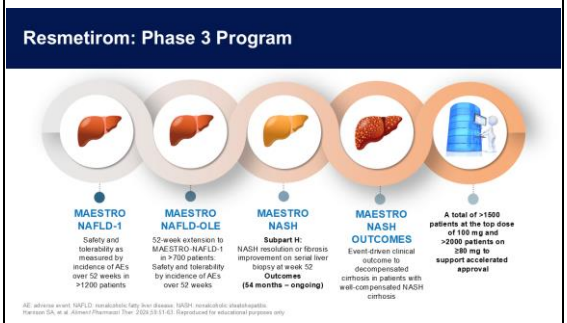
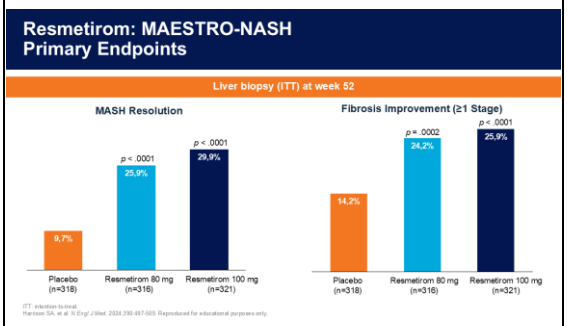
8.	**Disclosures** **Disclosure** It is the policy of AKH Inc. to ensure independence, balance, objectivity, scientific rigor, and integrity in all of its continuing education activities. The author must disclose to the participants any significant relationships with ineligible companies whose products or devices may be mentioned in the activity or with the commercial supporter of this continuing education activity. Identified conflicts of interest are mitigated by AKH prior to accreditation of the activity. AKH planners and reviewers have no relevant financial relationships to disclose. **Naim Alkhouri, MD, FAASLD**, has disclosed the following relevant financial relationships: Advisor - 89bio, Akero, Boehringer Ingelheim, Echosens, Fibronostics, Gilead Sciences, Histoindex, Intercept Pharmaceuticals, Ipsen, Madrigal Pharmaceuticals, NorthSea Therapeutics, Novo Nordisk, Perspectum, Pfizer, and Regeneron; Researcher - 89bio, Akero Therapeutics, Arbutus Biopharma, AstraZeneca, BioAge, Boehringer Ingelheim, Bristol Myers Squibb, Corcept Therapeutics, Galectin Therapeutics, Genentech, Gilead Sciences, Healio, Hepagene Therapeutics, Intercept Pharmaceuticals, Inventiva Pharma, Ionis Pharmaceuticals, Ipsen, Lilly, Madrigal Pharmaceuticals, Merck, NGM Biopharmaceuticals, Noom, NorthSea Therapeutics, Novo Nordisk, Perspectum, Pfizer, PharmaNN, Poxel, Regeneron, Viking Therapeutics, and Zydus; Speaker - AbbVie, AstraZeneca, Echosens, Gilead Sciences, Intercept Pharmaceuticals, Ipsen, Madrigal Pharmaceuticals, and Perspectum. **Laurent Castera, MD, PhD**, has disclosed the following relevant financial relationships: Consultant - Boehringher Ingelheim, Boston Pharmaceutical, Echosens, Gilead, GSK, Madrigal, MSD, Novo Nordisk, Pfizer, Sagimet, Siemens Healthineers; Speaker - AstraZeneca, Echosens, Gilead, Inventiva, Madrigal, and Novo Nordisk. **Prof. Dr. med. Frank Tacke, MD, PhD, MHBA**, discloses the following financial relationships: Consultant - Intuitive **STAFF/REVIEWERS** Louis Settembrino, CHCP, Catalyst Medical Education, LLC, President and CEO: has disclosed no financial relationships. Dorothy Caputo, MA, BSN, RN, AKH Lead Nurse Planner/Reviewer, has no financial relationships to disclose. Trish Brignoni, AKH Director Operations & Compliance, has no financial relationships to disclose. Stephanie S. Wenick, MPhil, Medical Writer, has served as a consultant medical writer for REGENXBIO, Inc. AKH and Catalyst Medical Education, LLC Planners and Reviewers, has no financial relationships to disclose. All of the relevant financial relationships listed for these individuals have been mitigated.	
9.	**Disclaimer** This course is designed solely to provide the healthcare professional with information to assist in his/her practice and professional development and is not to be considered a diagnostic tool to replace professional advice or treatment. The course serves as a general guide to the healthcare professional, and therefore, cannot be considered as giving legal, nursing, medical, or other professional advice in specific cases. AKH Inc. specifically disclaim responsibility for any adverse consequences resulting directly or indirectly from information in the course, for undetected error, or through participant's misunderstanding of the content. If you would like to opt out from future communications from AKH please send an email to optout@akhcme.com with your information with "Opt Out" in the subject line. **Disclosure of Unlabeled Use and Investigational Product** This educational activity may include discussion of uses of agents that are investigational and/or unapproved by the FDA. Please refer to the official prescribing information for each product for discussion of approved indications, contraindications, and warnings.	
10.	 	Muy bien, empecemos. «El constante aumento de casos de MASLD y MASH: un llamamiento a la acción».
11.	**Global Prevalence of MASLD: On the Rise**  MASLD: metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease, NAFLD: nonalcoholic fatty liver disease. Younossi ZM, et al. Hepatology. 2023;77:1335-1347. Creative Commons license. Reproduced for educational purposes only.	Creo que todos sabemos que la MASLD es la enfermedad hepática más frecuente en todo el mundo. Afecta a alrededor del 30 % de la población adulta, con una mayor prevalencia en América Latina (hasta el 44 % de los adultos), seguida de Oriente Medio y África del Norte (en la región MENA, hasta el 36 % de los adultos padecen una MASLD). Y, desafortunadamente, la prevalencia global va en aumento con el paso del tiempo. Por lo tanto, las estimaciones más recientes calculan que la MASLD afecta al 38 % de la población adulta. También contamos con datos sobre niños y adolescentes, donde las

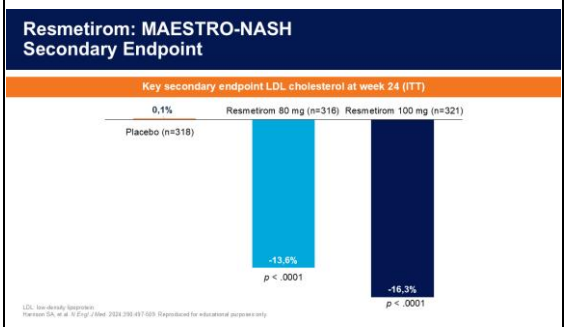
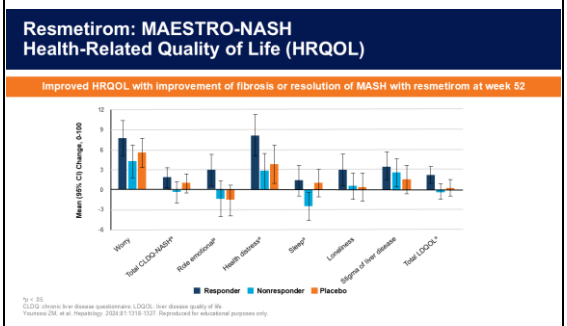
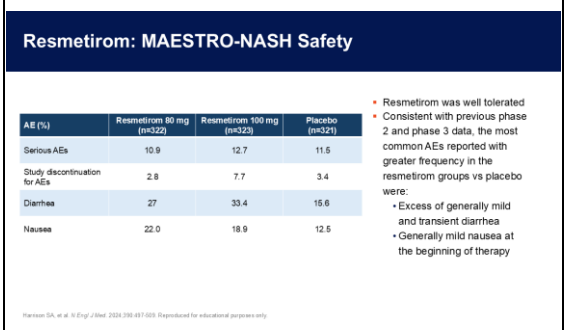
		estimaciones indican que la MASLD afecta a alrededor del 10 % de los niños.
12.		En la biopsia inicial, la fibrosis es el factor pronóstico más importante de resultados. Contamos, además, con varios estudios que demuestran que los pacientes con una fibrosis F2-F3 tienen un riesgo real de evolucionar hacia una cirrosis a lo largo de su vida, así como de desarrollar complicaciones relacionadas con la cirrosis a edades más avanzadas. El estadio de la fibrosis puede llegar a predecir la mortalidad en términos generales, la mortalidad relacionada con el hígado y los resultados hepáticos adversos graves. En una revisión sistemática, los pacientes con una fibrosis F2-F3 tuvieron un riesgo entre 10 y 17 veces mayor de mortalidad relacionada con el hígado. Por eso cuando desarrollamos nuevos tratamientos, pueden observar que dividimos los ensayos clínicos en aquellos con una MASH, una fibrosis F2-F3, y uno de los principales objetivos de estos ensayos es prevenir su evolución hacia una cirrosis. Luego tenemos ensayos sobre la cirrosis masiva, que llevamos a cabo por separado. En este caso nos encontramos tratando de prevenir las consecuencias relacionadas con el hígado, como el desarrollo de una ascitis, hemorragias varicosas y una encefalopatía. Pero creo que el mensaje clave que se llevarán hoy es que deben conocer el estadio en el que se encuentra la fibrosis en todos los pacientes con MASLD. Es decir, la estadificación es fundamental porque tiene importantes implicaciones pronósticas y, en función del estadio de fibrosis, el algoritmo de tratamiento va a cambiar.

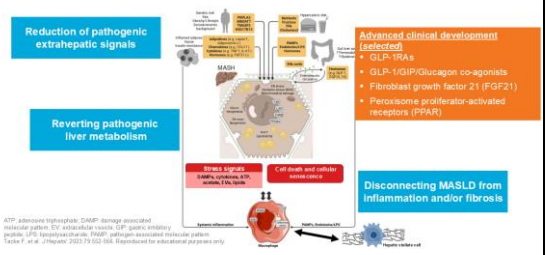
13.		Por lo tanto, necesitamos un enfoque holístico para tratar a los pacientes con MASH. Como hepatólogos, siempre nos centramos en los resultados hepáticos, por lo que en los ensayos clínicos informamos sobre la resolución de la MASH y la mejora de la fibrosis en un estadio. Pero con cualquier enfoque terapéutico, debemos analizar cada componente del síndrome metabólico y ver qué sucede con el peso. ¿Estamos logrando que los pacientes pierdan peso? Como saben, hay fármacos que no influyen en el peso, mientras que existen fármacos muy eficaces a la hora de provocar la pérdida de peso. ¿Qué sucede con la sensibilidad a la insulina? ¿Estamos reduciendo la HbA_{1c}, ayudando a prevenir la diabetes y la prediabetes? ¿Obtenemos algún beneficio lipídico? Y debemos fijarnos en los triglicéridos, el colesterol LDL y el colesterol HDL. Así que, una vez más, hay que tener en cuenta el panorama general y no podemos ser tan cortos de miras y fijarnos solo en los resultados hepáticos.
14.		Existe una necesidad evidente de tratamientos dirigidos al hígado. Disponemos de medicamentos que pueden tratar varios aspectos del síndrome metabólico. Pero, sin duda, en pacientes con una fibrosis F2 y F3, es muy necesario contar con tratamientos dirigidos al hígado, y me alegra de que en los Estados Unidos tengamos un medicamento aprobado por la FDA que en breve debería llegar a Europa. Pero necesitamos más fármacos que puedan funcionar de forma independiente como tratamiento en monoterapia, pero también en combinación con otros medicamentos.

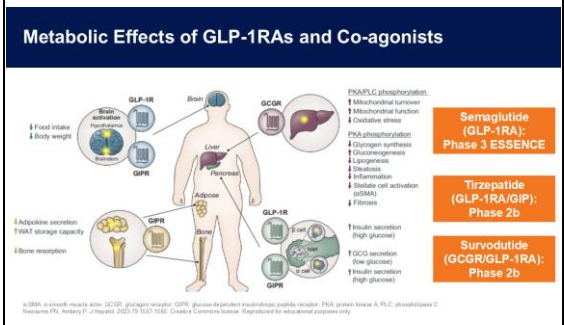
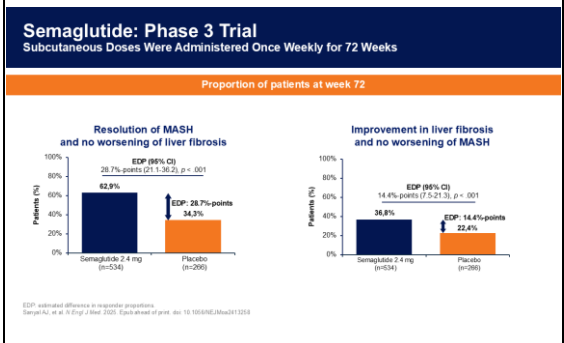
15.		**[Prof. Dr. med. Frank Tacke, MD, PhD, MHBA]** Es todo un placer para mi hablar con ustedes sobre cómo los nuevos tratamientos que están surgiendo pueden cambiar nuestra forma de abordar específicamente la MASLD y la MASH.
16.		
17.		A modo de recordatorio, ¿en qué punto nos encontramos actualmente con nuestras directrices? Sabemos que la base de cualquier enfoque terapéutico para la MASLD/MASH pasa por intervenir en el estilo de vida con una dieta saludable, reducir el peso en caso de sobrepeso y obesidad, instaurar la abstinencia de alcohol y hacer ejercicio. Asimismo, debemos controlar las comorbilidades lo mejor posible, lo que significa que los pacientes con diabetes de tipo 2 se beneficiarán de los tratamientos para reducir peso, como los agonistas del receptor del GLP-1 y los inhibidores del SGLT2. La dislipidemia debe tratarse con estatinas. La obesidad puede aprovecharse de la farmacoterapia o de la cirugía bariátrica. Pero lo que hasta ahora está aún por determinar, y sigue estándolo en Europa, es la cuestión de si podemos ofrecer en pacientes con enfermedades de riesgo algún tratamiento dirigido a la MASH.

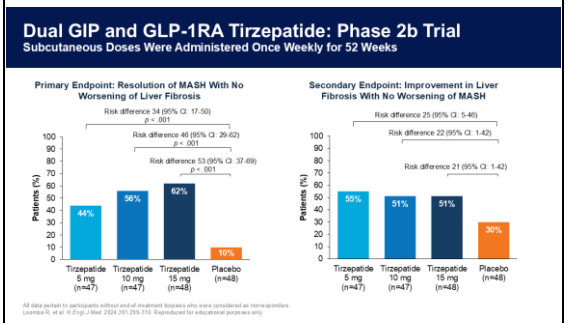
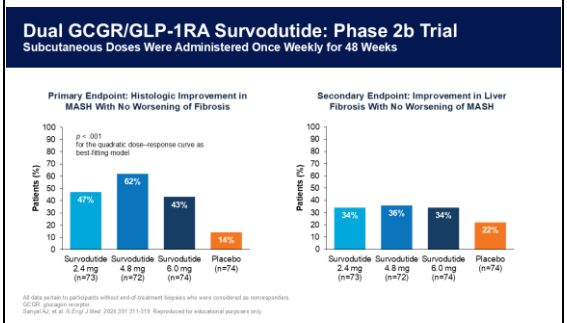
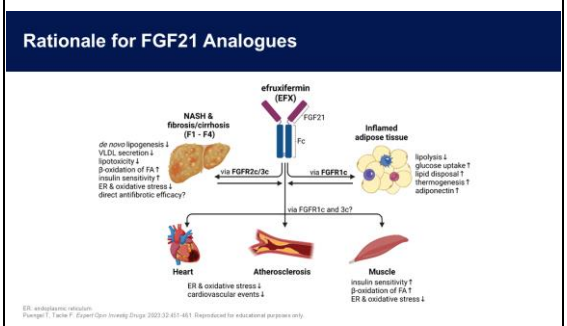
18.	**EASL-EASD-EASO Treatment Guidelines** 	Y para ello, las directrices recomiendan utilizar (si está aprobado a nivel local) resmetirom en la fibrosis F2-F3.
19.	**Evidence on the Role of Liver Hypothyroidism**  ▪ Hypothyroidism is associated with higher MASLD incidence ▪ During MASH progression, reduction of DIO1 and increase of DIO3	¿Y por qué? Disponemos de numerosas pruebas en las últimas décadas que demuestran la existencia de un hipotiroidismo asociado a la MASLD, pero también tenemos una carencia local de la hormona tiroidea activa en el hígado debido a algunos cambios en el metabolismo de esta hormona.
20.	**Differential Expression of THR-α and -β Receptor** 	A estas alturas, sabemos que algunas de las acciones beneficiosas en el hígado son muy específicas del agonismo del receptor β de la hormona tiroidea, lo que se traduce en un aumento de la lipogénesis de nueva aparición, del metabolismo del colesterol o de la activación de ciertos factores de transcripción que promueven la oxidación de los ácidos grasos. Por otro lado, algunos de los efectos más sistémicos, como la taquicardia o la pérdida de densidad ósea, están relacionados con la acción del receptor α de la hormona tiroidea.
21.	**THR-β Agonists: Mechanism of Action** 	Y ese es, en cierto modo, el concepto del resmetirom. Esta es una pequeña animación que nos gustaría compartir con ustedes sobre cómo funciona el resmetirom. **[Animación]** Los agonistas de los receptores β de la hormona tiroidea, o agonistas de la THR-β, son pequeñas moléculas específicamente

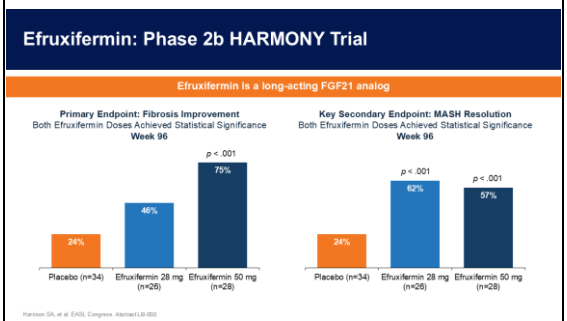
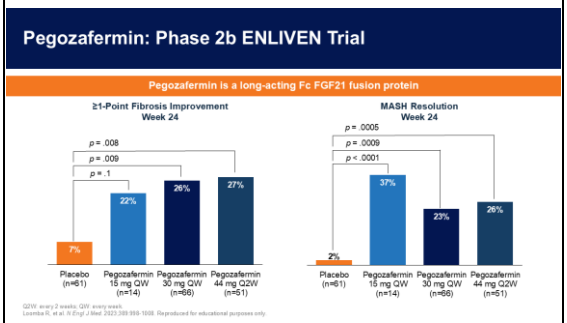
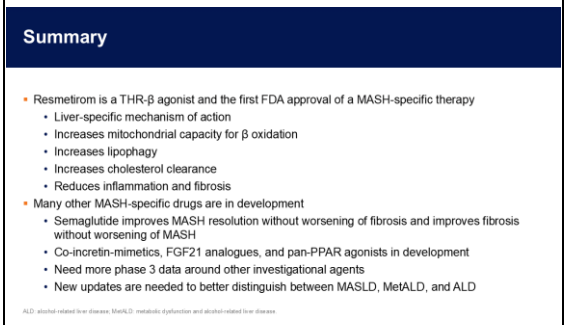
		diseñadas para actuar en el hígado. Entran en el núcleo del hepatocito y se unen a los THR-β para activar la expresión de los genes diana, que median varias vías metabólicas. En primer lugar, el aumento de la mitofagia elimina las mitocondrias dañadas, mientras que la biogénesis mitocondrial genera nuevos 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, los aumentos de la lipofagia generan ácidos grasos libres que luego se transportan a las mitocondrias para producir ATP por medio de la β-oxidación. 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.
22.		**[Prof. Dr. med. Frank Tacke, MD, PhD, MHBA]** Creo que el truco está en que el resmetirom se dirige específicamente al hígado, por lo que se acumula en este órgano y activa de forma específica la vía del receptor β de la hormona tiroidea. Y esto se ha demostrado en varios estudios; a continuación pueden ver un breve resumen. Así pues, al final, más de 1500 pacientes fueron tratados con la dosis más alta y más de 2000 pacientes con la dosis más baja. Esto nos proporciona muchos datos sobre su seguridad y eficacia.
23.		Sin embargo, los datos más importantes sobre la eficacia se obtuvieron en el ensayo MAESTRO-NASH, en el que se evaluó el beneficio histológico. Como pueden observar a continuación, al iniciar el tratamiento con resmetirom a una dosis de 80 o 100 mg, al cabo de un año, se logró una resolución de la MASH con una

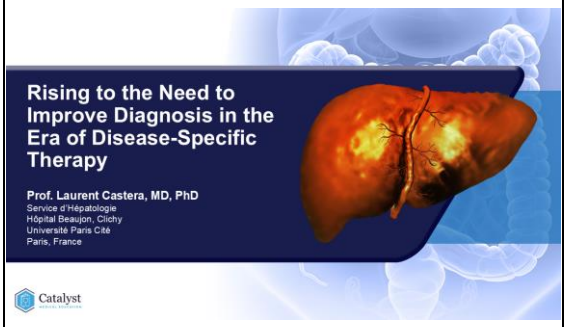
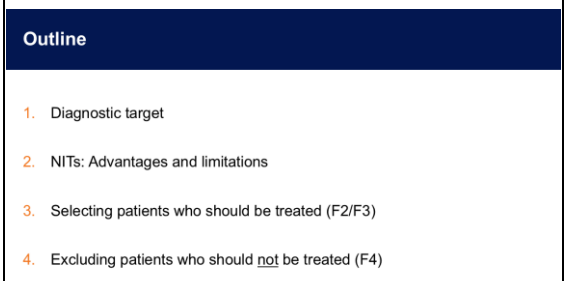
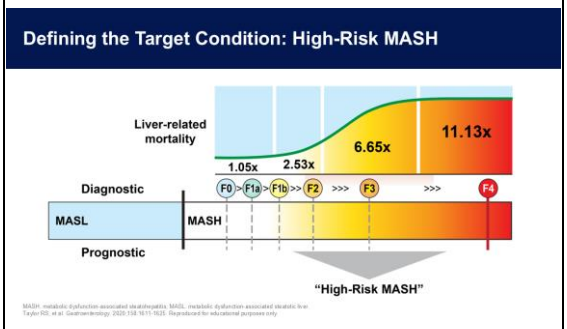
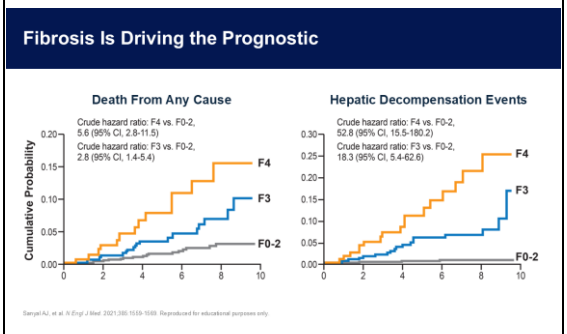
		frecuencia estadísticamente significativa en el grupo tratado con resmetirom, así como una mejora estadísticamente significativa de la fibrosis (probablemente el resultado más importante) en los participantes tratados con resmetirom. La diferencia del delta con respecto al placebo es de entre un 14 % y un 18 %, por lo que quizá no sea tan alto como cabría esperar. Por otro lado, contamos con muchos marcadores no invasivos que apuntan en la dirección correcta.
24.		Un ejemplo es que el colesterol LDL disminuye considerablemente, así como los valores de la elastografía transitoria y las medidas no invasivas de fibrosis. Por lo tanto, hay múltiples evidencias de que los pacientes se benefician con este tratamiento.
25.		También hay algunos datos que indican que los pacientes que están respondiendo mejoran o también experimentan una mejora en la calidad de vida relacionada con la salud (como se puede ver aquí) en diferentes áreas que se han evaluado en el ensayo clínico de fase III.
26.		¿Y qué pasa con la seguridad? Supongo que aprenderemos de Naim cómo es en la práctica médica real. Los datos de los ensayos clínicos son muy convincentes. Existen algunos efectos secundarios gastrointestinales, una cifra de abandonos del estudio por efectos secundarios muy bajo y, en general, una cifra baja de acontecimientos adversos graves.

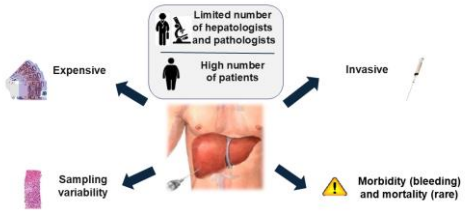
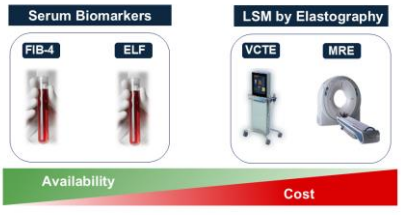
27.	**Other THR-β Agonists in Development** | Drug Candidate	Study Stage	Endpoints | |---|---|---| | VK2809 | Phase 2 Biopsy-confirmed MASH (N=248) | 12-week reduction of liver fat content 52-week biopsy data presented at AASLD | | TERN-501 | Phase 2 Presumed MASH (N=162) | 12-week reduction of liver fat content Results available[a] | | ALG-055009 | Phase 2 Presumed MASH (N=100) | 12-week reduction of liver fat content Data presented at AASLD TLM 2024 | [a]No longer in development AASLD: American Association for the Study of Liver Diseases; TLM: The Liver Meeting ClinicalTrials.gov: NCT04173065; ClinicalTrials.gov: NCT05615722; ClinicalTrials.gov: NCT06342947	El resmetirom no es el único agonista del receptor β de la hormona tiroidea en fase de desarrollo. Por lo tanto, contamos con diferentes compuestos de diferentes empresas en distintas fases de desarrollo. Así que supongo que podemos esperar que este campo se amplíe en el futuro y nos ofrezca más opciones.
28.	**Therapeutic Strategies Against Steatohepatitis and Fibrosis**  ATP: adenosine triphosphate; DAMP: damage-associated molecular pattern; EV: extracellular vesicle; GIP: gastric inhibitory peptide; LPS: lipopolysaccharide; PAMP: pathogen-associated molecular pattern Tacke F, et al. J Hepatol. 2023;79:552-566. Reproduced for educational purposes only.	No obstante, si pensamos, conceptualmente, qué hacemos con el tratamiento, supongo que gran parte de nuestros esfuerzos actuales se centran en reducir las señales extrahepáticas patógenas. Por ejemplo, cuando pensamos en modificar la nutrición, en perder peso o en utilizar agonistas del receptor GLP-1, todos ellos actúan fuera del hígado. Por el momento, no disponemos de fármacos que desconecten la MASLD de sus consecuencias (desde la inflamación hasta la fibrosis), pero creo que con resmetirom tenemos el primer fármaco que intenta actuar directamente en el hígado y revertir algunas de las características patógenas del metabolismo hepático. Aunque no es el único. Creo que estamos obteniendo algunos datos sobre cómo pueden funcionar los agonistas del receptor GLP-1 miméticos de la incretina, los coagonistas GLP-1/GIP/glucagón. Los agonistas de FGF21 (acabamos de tener una presentación muy interesante al respecto en la sesión general) y de PPAR también están sobre la mesa. Permítanme destacar brevemente algunos de los resultados obtenidos con el uso de estos fármacos en ensayos clínicos.

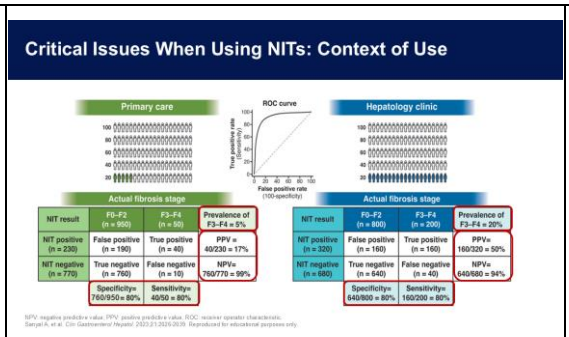
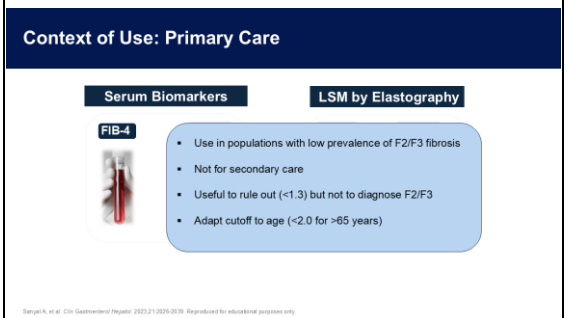
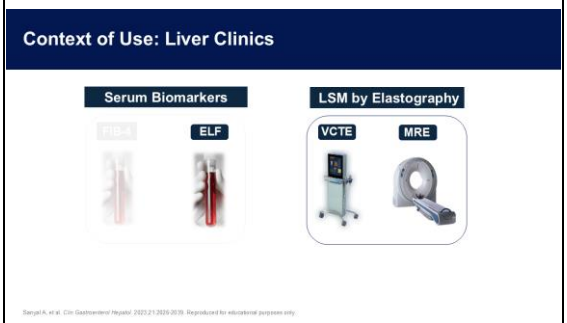
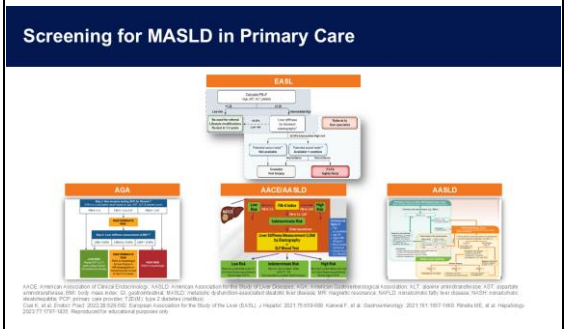
29.		Los agonistas del receptor GLP-1, que ya están aprobados para su uso clínico, actúan sobre el intestino y ralentizan la motilidad gastrointestinal. Sin embargo, el agonismo del receptor GLP-1 también permanece activo en el cerebro, además de en el páncreas, lo que explica algunos de sus beneficiosos efectos. Y es muy tentador especular que si se añade un agonismo del receptor de glucagón o un agonismo del receptor de GIP, se obtendrán efectos más específicos también en el tejido adiposo o en el hígado. Y así es como están los datos en este momento: contamos con la semaglutida, el agonista tradicional del receptor GLP-1 en fase III (ensayo clínico positivo en fase III para MASH); con tirzepatida, el agonista del receptor GLP-1 clínicamente aprobado, y con GIP, para el tratamiento de la obesidad y la diabetes de tipo 2 (con datos de fase IIb relativos a MASH). Y tenemos, por ejemplo, el survodutida u otros, que pueden servir como ejemplo de agonistas del receptor del glucagón GLP-1 en el ensayo de fase IIb.
30.		La semaglutida. Esos datos acaban de ser publicados por la revista *New England Journal of Medicine* la semana pasada, creo, o el 30 de abril. El resultado tras año y medio de tratamiento en una población con obesidad, MASLD/MASH y fibrosis hepática relevante ha sido impresionante. Observamos un número estadísticamente significativo mayor de resoluciones de la MASH y una mejora de la fibrosis hepática. Sin embargo, la diferencia entre el delta y el placebo es de aproximadamente un 14 % en lo que respecta a la semaglutida.

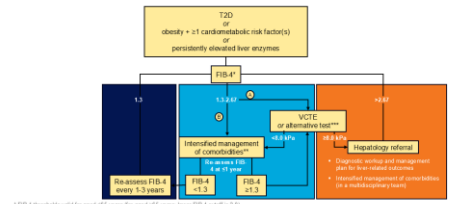
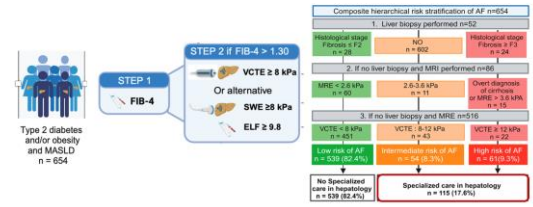
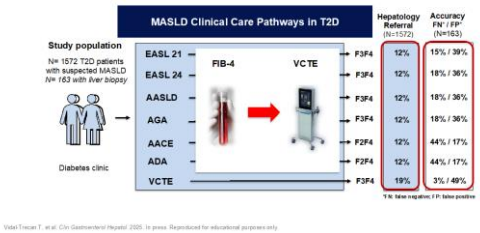
31.	**Semaglutide: Phase 3 Trial Safety** Safety Analysis Set (1195 participants) AE, n (%) / Semaglutide 2.4 mg (n=800) / Placebo (n=395) All AEs 690 (86.2) 315 (79.7) Fatal AEs 3 (0.4) 6 (1.5) Serious AEs 107 (13.4) 53 (13.4) AEs leading to trial discontinuation 21 (2.6) 13 (3.3) AEs affecting ≥10% of participants **Nausea 290 (36.2) 52 (13.2)** **Diarrhea 215 (26.9) 48 (12.2)** **Constipation 178 (22.2) 33 (8.4)** **Vomiting 149 (18.6) 22 (5.6)** COVID-19 134 (16.8) 74 (18.7) **Decreased appetite 112 (14.0) 11 (2.8)**	Y con semaglutida, sí tenemos los efectos secundarios esperados, como náuseas, diarrea y estreñimiento; es decir, efectos secundarios relacionados con el tracto gastrointestinal (aquí resaltados en negrita porque fueron los que resultaron estadísticamente significativos en este ensayo de fase III).
32.		Disponemos de datos sobre la tirzepatida, ya aprobada para el tratamiento de la obesidad y la diabetes de tipo 2. Estos son los datos del artículo del *New England Journal of Medicine* del año pasado. Como pueden observar, al sumar GLP-1 más GIP parece aumentar el número de pacientes que se benefician de una resolución de la MASH (evaluada tras un año de tratamiento). Para la fibrosis, el delta es de aproximadamente un 20 % en comparación con el placebo.
33.		Los datos con survodutida, el agonista del receptor del glucagón GLP-1, que se administra como tratamiento durante 1 año o 48 semanas en un ensayo clínico de fase IIb, son muy similares. No se trata realmente de un efecto dependiente de la dosis, pero se pudo demostrar la mejora histológica de la MASH, así como la mejora de la fibrosis hepática sin empeoramiento de la MASH.
34.		Otros fármacos que reciben mucha atención o la merecen son los análogos del FGF21. Un ejemplo sería la efruxifermina, otros serían la pegozafermina, por ejemplo, que son derivados del hígado, pero que tienen efectos muy beneficiosos no solo para el metabolismo hepático, sino también para el tejido adiposo y el sistema cardiovascular.

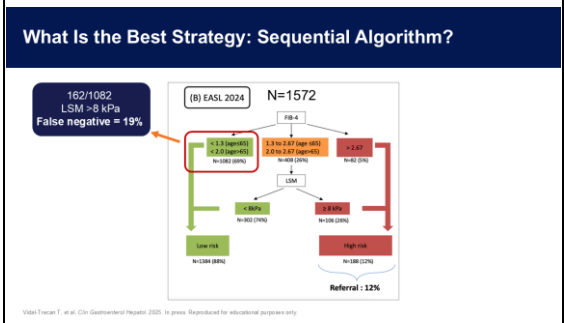
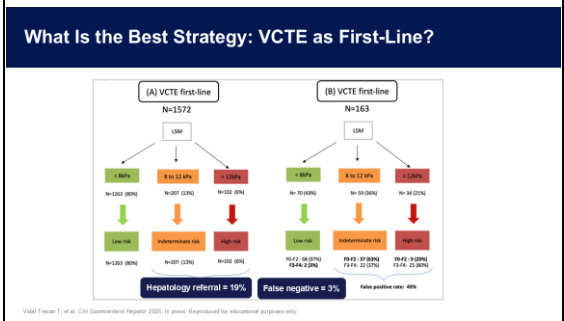
35.		Acabamos de ver en la sesión general los datos relativos a la población con cirrosis. Estos son los datos de 96 semanas para la población sin cirrosis (F2-F3) del ensayo HARMONY, en el que observamos realmente en los pocos pacientes a los que se les realizó una biopsia después de 2 años de tratamiento que la observación inicial tras 24 semanas de una mejora de la fibrosis hepática era en realidad mucho mayor si se analizaba después de 2 años.
36.		Estos datos son, sin duda, muy alentadores, y sólo para completarlos, quiero mostrarles también los datos de la pegozafermina y del análogo del FGF21 de acción prolongada. Estos son los datos tras 24 semanas, solo 0,5 años de tratamiento muestran una mejora estadísticamente significativa de la fibrosis y la resolución de la MASH, lo cual es muy alentador.
37.		Número de fármacos en fase de desarrollo en este momento. Nos interesa mucho conocer su opinión sobre cómo combinarlos y cómo utilizarlos. El resmetirom será el primer agonista THR-β aprobado en Europa, esperemos que muy pronto (ya ha sido aprobado por la FDA). Es específico para el hígado y aumenta muchas de las características metabólicas que queremos cambiar en la MASLD/MASH. Pero hay otros medicamentos para la MASH en fase de desarrollo que creo que debemos seguir de cerca. La semaglutida, para la que creo que ya se ha presentado la ampliación para esta enfermedad. Actualmente se están desarrollando los miméticos de la coincretina, los análogos del FGF21 y los agonistas pan-PPAR. Sin duda, esperamos más datos clínicos de la fase III. Y supongo que un aspecto que aún no hemos abordado

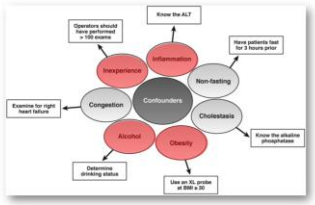
		es hasta qué punto los pacientes con MetALD y ALD también se beneficiarían de estos fármacos, y quizá eso sea también un tema de reflexión para un debate posterior. Muchas gracias.
38.		**[Profesor Laurent Castera, MD, PhD]** Esta sala tiene un significado especial para mí, ya que lleva el nombre de Jean-Pierre Benhamou, fundador de nuestro centro en Beaujon, Clichy (Francia).
39.		A continuación, les presento el esquema que voy a seguir: objetivo diagnóstico, ventajas y limitaciones de las pruebas no invasivas, selección de pacientes que deben ser tratados (F2/F3), exclusión de pacientes que no deben ser tratados (F4).
40.		Objetivos diagnósticos. Como saben, la progresión de la MASL y la MASH es continua hasta llegar a la fase de cirrosis. En lo que nos estamos centrando, por supuesto, es en la denominada MASH de alto riesgo, es decir, NAS igual o superior a 4 con una fibrosis F2/F3. Y también sabemos que la mortalidad relacionada con el hígado aumentará.
41.		En estos casos, la fibrosis influye claramente en el pronóstico. Esto ya se ha demostrado anteriormente en términos de mortalidad por cualquier causa y en episodios de descompensación hepática.

42.	**Liver Biopsy Is Impractical With Many Limitations** 	
43.	**Outline** 1. Diagnostic target 2. NITs: Advantages and limitations 3. Selecting patients who should be treated (F2/F3) 4. Excluding patients who should not be treated (F4)	Entonces, ¿cuáles son las ventajas y limitaciones de las pruebas no invasivas o PNI?
44.	**Available NITs** 	Son bien conocidas. Entre los biomarcadores séricos, tenemos el índice FIB-4 y la puntuación de la prueba de fibrosis hepática mejorada o ELF. Es una puntuación inventada por Siemens. Y para medir la rigidez del hígado mediante una elastografía, la técnica pionera es la elastografía transitoria controlada por vibración o ETVC (más conocida como FibroScan y elastografía por RM).
45.	**Critical Issues When Using NITs: Availability and Cost** 	El uso de las PNI plantea problemas decisivos: disponibilidad, coste y contexto de uso. Por supuesto, el índice FIB-4 es barato y está ampliamente disponible en comparación con la elastografía por resonancia magnética (ERM), por ejemplo. Pero el coste es inversamente proporcional a la disponibilidad en general.

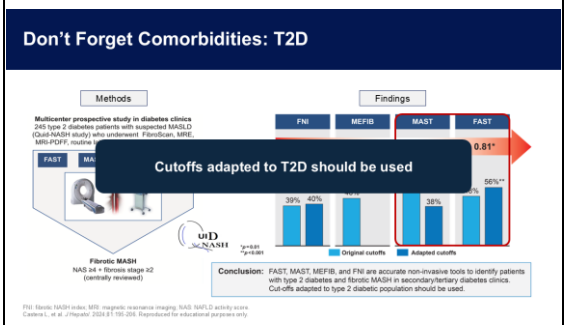
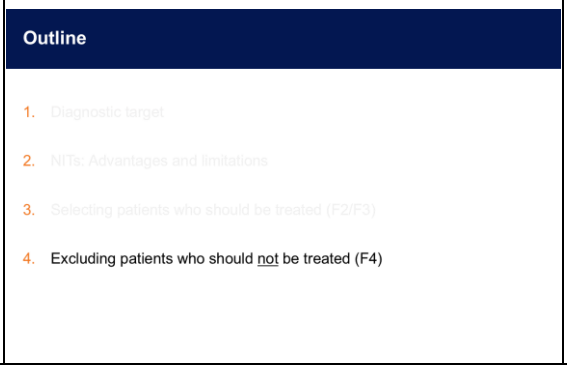
46.		
47.		Contexto de uso. Por supuesto, el entorno en el que va se a utilizar este marcador es importante. La atención primaria es donde se utiliza el índice FIB-4. Se supone que debe utilizarse en poblaciones con una baja prevalencia de fibrosis F2/F3, principalmente para descartar una fibrosis F2/F3, pero no para diagnosticarla. Asimismo, también deben adaptar el valor de corte a la edad (que forma parte de la fórmula) a menos de 2 para los pacientes mayores de 65 años.
48.		El resto de las pruebas, la elastografía transitoria controlada por vibración (ETCV) y la ERM, son para la clínica hepática.
49.		Por lo tanto, en el ámbito de la atención primaria, ahora disponemos de muchos algoritmos para su detección. El primero fue publicado en el 2021, hace cuatro años, por la Asociación Europea para el Estudio del Hígado (EASL). No entraré en detalles, pero pueden ver que fueron seguidos de muchos otros, incluidos los algoritmos AGA, AACE/AASLD, luego AASLD y, más recientemente, el EASL-EASD-EASO.

50.	**Guidelines Consensus: EASL-EASD-EASO** 	Por lo tanto, la filosofía y el concepto consisten en aplicar un algoritmo secuencial a las poblaciones de riesgo, comenzando por el FIB-4. Y luego se me ocurre una segunda prueba, sobre la que no voy a entrar en detalles, por supuesto, sobre el valor de corte, pero tendremos un pequeño caso clínico para ilustrarlo.
51.	**Implementing Screening in Diabetology** 	La diabetes de tipo 2 es, sin lugar a dudas, uno de los principales factores de riesgo. Estos son los nuevos datos que permiten detectar a personas con diabetes. Esto es en una clínica de diabetología, por lo que no es un entorno como el de la atención primaria. Es un estudio realizado por mi colega Cyrielle Caussie en Lyon, Francia. Trató de aplicar el índice FIB-4, seguido de una ETVC, con el valor de corte recomendado por la ELF o de una elastografía por ondas de cizalla en nuestra clínica, así como también en otras clínicas especializadas en la diabetes en Francia. Luego los pacientes se derivaron a la atención especializada. Para resumir, parece un poco complicado. Y se termina con una derivación a la atención especializada (alrededor del 18 %). Si estuvieran en la atención primaria, revisando a todos los pacientes sin factores de riesgo, estarían por debajo del 5 %.
52.	**Comparison of Algorithms in Diabetology** 	Estos son datos de nuestro grupo que no tardarán en ser publicados en la prensa. Tenemos, pues, una gran cohorte de pacientes con diabetes de tipo 2, y como ven 1500 de ellos han finalizado, y un subgrupo con una biopsia hepática. Básicamente, analizamos la eficacia de todos los algoritmos recomendados, incluidos los de la EASL 21/24, AASLD, AGA, AACE y ADA. Y, como pueden ver, el porcentaje de derivaciones a hepatología es de alrededor

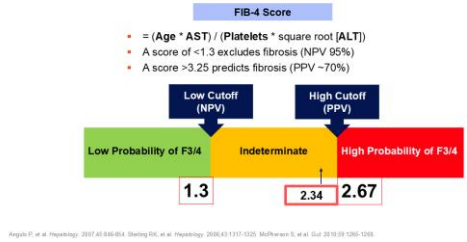
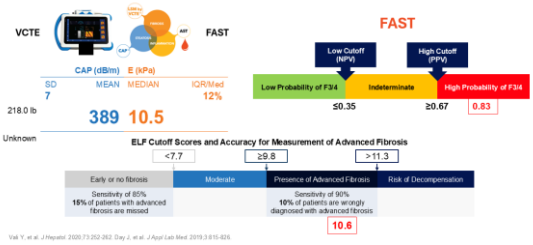
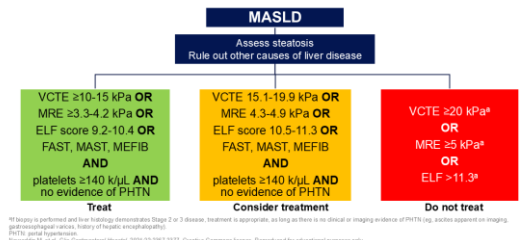
		del 12 % para todos los algoritmos. A continuación, analizamos el subgrupo de pacientes con una biopsia hepática para determinar la precisión en términos de falsos negativos y falsos positivos. Como ven, cuando se utiliza el F3F4 como criterio de valoración, hay más falsos positivos y falsos negativos, pero aún así, con este algoritmo se obtiene cerca de un 20 % de falsos negativos.
53.		Ahora permítanme centrarme en la última recomendación de la EASL en el caso de cohortes grandes. Y la pregunta es: si el índice FIB-4 es inferior a 1,3 (o inferior a 2 en las personas mayores de 65 años), ¿qué ha pasado? Se supone que son personas de bajo riesgo, pero al analizar los resultados de la rigidez hepática en esta subpoblación, se comprueba que casi el 20 % presenta una rigidez hepática superior a 8 kPa. Por lo tanto, habría un falso negativo y no se detectarían utilizando el algoritmo en esta configuración.
54.		Si se analiza otro enfoque teniendo en cuenta la probabilidad previa, es decir, la prevalencia, la prevalencia esperada es mucho mayor en esta población. Por lo tanto, otra posibilidad es utilizar una prueba secundaria como una ETVC de primera línea. Esto es lo que hemos hecho, y como ven aumentaría la derivación a hepatología a casi un 20 % en lugar de un 12 %. Las tasas de falsos negativos que les mostré eran de alrededor del 20 %, que luego disminuyeron considerablemente hasta el 3 %, a costa de una tasa más alta de falsos positivos con la que lidiamos como especialistas.

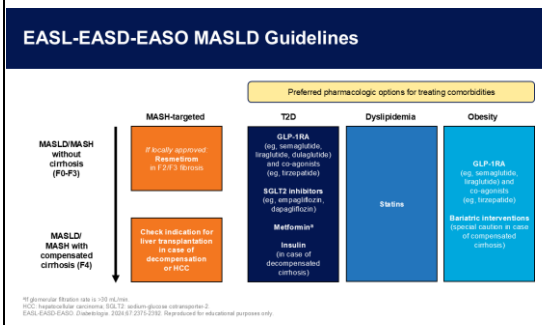
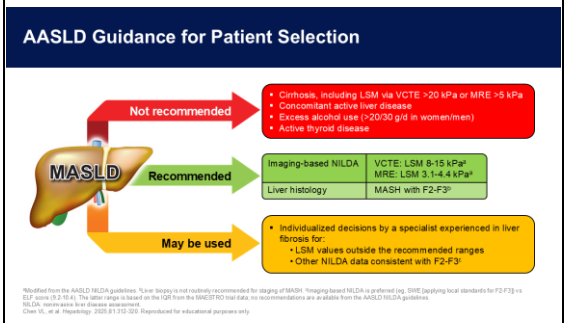
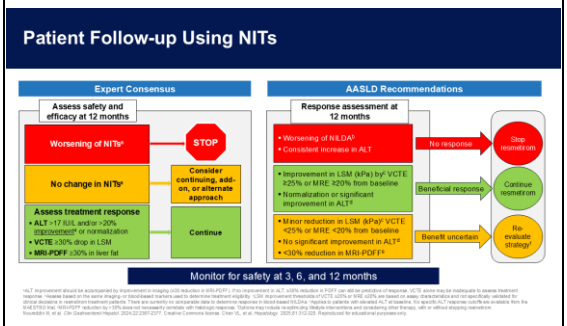
55.	**Outline** 1. Diagnostic target 2. NITs: Advantages and limitations 3. Selecting patients who should be treated (F2/F3) 4. Excluding patients who should not be treated (F4)	Ahora bien, ¿qué ocurre con los pacientes que necesitan tratamiento?
56.	**Package Insert: Baseline Disease Characteristics From the MAESTRO-NASH Trial With Resmetirom** **Eligible Patients**: **CAP** ≥280 dB/m and **LSM** ≥8.5 kPa and **platelets** ≥140 k/μL 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); FIB-4, median (Q1, Q3)[a]: 1.3 (1.0, 1.8); ELF, median (Q1, Q3)[a]: 9.7 (9.2, 10.4)	Permítanme recordarles las características de las poblaciones que participaron en el ensayo MAESTRO-NASH: dos tercios de los pacientes tenían una fibrosis F3, y cuando analizamos las PNI, el valor de CAP era de unos 350 dB/m, una FIB-4 de 1,3, una ELF (estos son valores medios) de 9,7 y una rigidez hepática en torno a 12 kPa. Sin embargo, estos pacientes fueron seleccionados en función de sus valores de CAP, LSM y la cifra de trombocitos.
57.	**NIT Performance for F2, F3, and F4** Meta-analyses NITs — Studies (n) — Patients (n) — AUROC — Sensitivity (%) — Specificity (%) ELF — 5 — 581 — 0.81 — 69 — 80 VCTE — 37 — 2763 — 0.83 — 80 — 73 MRE — 6 — 209 — 0.91 — 78 — 89	En cuanto al rendimiento para determinar una fibrosis F2, F3 y F4, disponemos de un metaanálisis. Y, entre los diferentes marcadores, el nivel más alto de evidencia, claramente, es para la ETVC. Como pueden ver, el área bajo la curva ROC es bastante parecida (ligeramente superior con una ERM), pero el número de pacientes es menor.
58.	**LSM (VCTE) Confounders With Risk of False-Positive Results** 	Solo a modo de recordatorio, independientemente de la técnica que utilicen, la rigidez hepática es propensa a dar resultados falso positivos, debido a factores de confusión como la inflamación, la inexperiencia del operario, el alcohol (que siempre es el tema tabú) y la obesidad. Y esto es claramente un problema para la ETVC, probablemente más que para ERM.

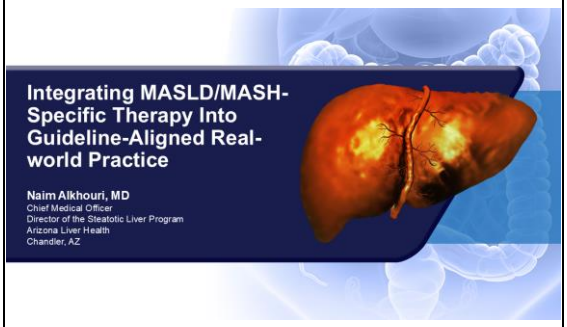
59.	**VCTE vs MRE: Advantages and Pitfalls**  AUC: area under the curve.	Permítanme recordarles las ventajas y desventajas de la ETVC frente a la ERM. Una precisión de muy alta a altísima; una menor evidencia para la ERM; disponibilidad limitada; limitación: ya han visto que el IMC no es un problema demasiado importante para la ERM; y el coste es intermedio y alto para la ERM.
60.	**Suggested Cutoffs for F2-F3** IQR: interquartile range; TE: transient elastography Nourredine M, et al. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2024;22:2367-2377.	Esta es una diapositiva muy completa, pero veo que ustedes están bastante familiarizados en su práctica con los valores límite recomendados para una ELF o ETVC, de 10 a 15 kPa o de 15 a 20 kPa. Y la ERM debe ser inferior a 5 kPa. Y esto lo voy a recalcar una vez más.
61.	**Composite Scores for At-Risk MASH** FAST: Fibro Scan-AST; MAST: magnetic resonance imaging AST; MEFIB: MRE combined with FIB-4; PDFF: proton density fat fraction. Newsome PN, et al. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020;5:362-373. Nourredine M, et al. *J Hepatol*. 2022;76:781-787. Jung J, et al. *Gut*. 2021;70:1946-1953.	Un breve comentario al respecto de la puntuación compuesta de una MASH de riesgo. La FAST es una CAP más AST y LSM utilizando una ETVC, la MAST es una copia de la FAST pero utilizando una RM, y el índice MEFIB es una ERM y un índice FIB-4.
62.	**Summary of Performance** CC: correctly classified. Stern C, Castera L. *Clin Mol Hepatol*. 2023;29(suppl):S196-S206.	Si nos fijamos en el rendimiento, esto es solo un resumen, no es un estudio comparativo. Para resumir, los valores de corte establecidos son de 0,67 para la FAST, de 0,242 para la MAST, mientras que la ERM es una combinación, es ligeramente distinta. El valor predictivo positivo se sitúa entre 0,5 y 0,69, así que está bien, pero tampoco es fantástico. Y, al final del día, por supuesto, lo que importa, es el porcentaje de pacientes que están correctamente clasificados, verdadero positivo y verdadero negativo. Y, una vez más, ya ven que esto varía-

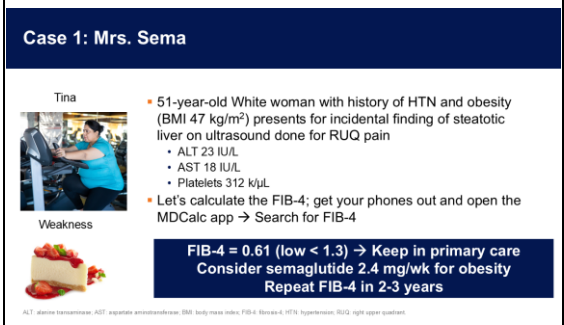
63.		Lo que quiero decir es que, si utilizan el valor de corte original y este se ha definido con una sensibilidad del 90 % y una especificidad del 90 %, y la zona gris, entonces la zona gris es importante. Veamos cómo se traduce esto en la práctica. Nos encontramos con un grupo de casi 250 pacientes con una diabetes de tipo 2 a los que se les ha realizado una biopsia hepática, FibroScan, ERM, PDFF por RM y pruebas rutinarias. Si comparamos cara a cara en esta población, podemos ver que en términos de AUROC FAST, MAST supera a MEFIB y FNI. El FNI está más orientado a la atención primaria. Pero si nos fijamos en los pacientes clasificados correctamente, era más alto para MAST, y la razón es que la zona gris es más pequeña. Pero si cambiamos el valor de corte en esta población y lo fijamos con una sensibilidad y especificidad del 90 %, verán que se obtiene el resultado contrario: FAST supera a MAST en términos de clasificación correcta (56 % y 38 %). Por lo tanto, es importante que adapten esto a su entorno y también a su población de estudio.
64.		

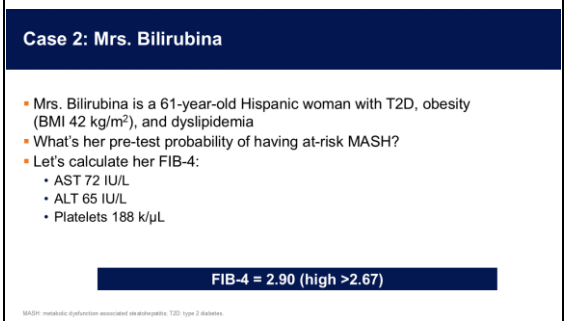
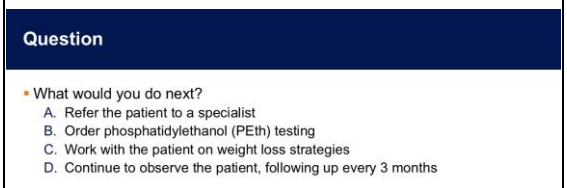
65.	**Cutoffs for Diagnosing Cirrhosis** NIT / Cutoff / Comments ELF / ≥11.3 / ELF ≥11.3 is associated with increased risk of hepatic decompensation among patients with cirrhosis Imaging VCTE / ≥20 kPa / LSM by VCTE ≥20 kPa is associated with cirrhosis, but for ruling out, cirrhosis optimal cut point 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 Rinella ME, et al. Hepatology. 2023;77:1797-1835.	Lo más importante en la práctica es saber cuáles son los valores de corte de exclusión de la cirrosis. Porque, como bien saben, el marcador es para una F2/F3, por lo que en su consultorio tienen que descartar una cirrosis, y pueden excluir con confianza la cirrosis si utilizan 11,3 para ELF o 20 kPa; lo siento, no descartar, confirmar una cirrosis y una ERM de 5 kPa; por supuesto, este paciente debe ser excluido del tratamiento.
66.	**Case 1: Dhr. Vermeer** ▪ 55-year-old man referred by his PCP due to abnormal liver biochemistry ▪ **Medical history:** T2D for 15 years, dyslipidemia for 2 years ▪ **Family history:** Mother had diabetes, and father had hypertension and IHD ▪ **Social history:** • He exercises occasionally • Mainly sedentary job • Drinks 1 glass of wine every other night, smokes a pipe ▪ **Prior examination:** BMI 27 kg/m^2, BP 130/80 mm Hg ▪ **Symptoms:** Has some right upper quadrant discomfort ▪ **Medications:** Gliclazide 80 mg by mouth twice daily and fish oil; PCP stopped statin due to abnormal liver biochemistry BP: blood pressure; IHD: ischemic heart disease; PCP: primary care physician	Así que seguimos adelante con un caso clínico. Se trata de un hombre de 50 años, derivado por su médico de cabecera por unas pruebas hepáticas anómalas. Padece diabetes de tipo 2 desde hace 15 años, dislipidemia desde hace 2 años y tiene antecedentes familiares de diabetes e hipertensión. Y aunque hace ejercicio de vez en cuando, su trabajo es principalmente sedentario. Bebe una copa de vino cada dos noches y fuma en pipa. Presenta un IMC de 27 kg/m^2, una presión arterial de 130/80 mm Hg, algunas molestias en el cuadrante superior derecho, que no son muy específicas, y está tomando 80 mg de gliclazida por vía oral, aceite de pescado y, como de costumbre, el médico de cabecera le suspendió la estatina por las anomalías en las pruebas hepáticas. Creo que probablemente este caso les recuerde al tipo de pacientes que atienden en su consultorio.
67.	**Case 1: Dhr. Vermeer (cont)** Laboratory Values ALT 99 IU/L AST 72 IU/L Total bilirubin 13.7 µmol/L (0.8 mg/dL) Albumin 40 g/L (4.0 g/dL) Platelets 170,000/µL Total cholesterol 6.9 mmol/L (265 mg/dL) LDL 4.75 mmol/L (184 mg/dL) HDL 0.93 mmol/L (36 mg/dL) Triglyceride 2.71 mmol/L (240 mg/dL) HbA_{1c} 52 mmol/mol (6.9%) ASCVD Risk Score  ASCVD: atherosclerotic cardiovascular disease; HbA_{1c}: glycosylated hemoglobin; HDL: high-density lipoprotein; LDL: low-density lipoprotein	Por lo tanto, los valores analíticos, la ALT, están aproximadamente dos veces por encima del límite superior de la normalidad, la bilirrubina normal, al igual que la albúmina, la cifra de trombocitos, el colesterol ligeramente elevado, los triglicéridos también elevados, la HbA_{1c} es de 6,9 % y la puntuación de riesgo

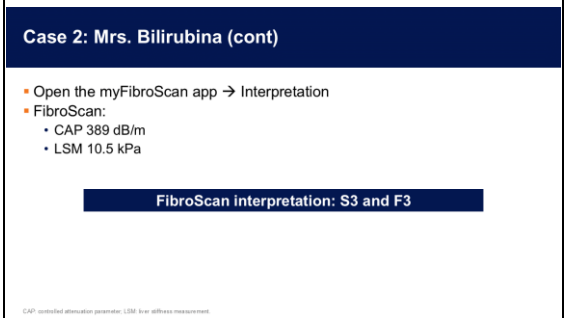
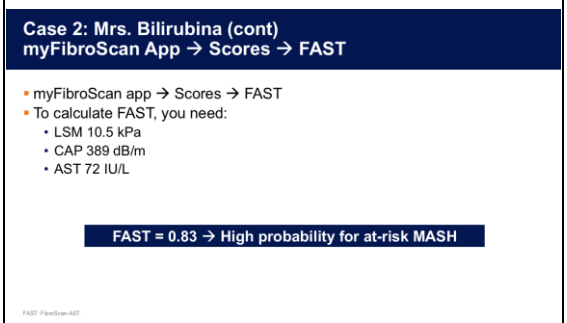
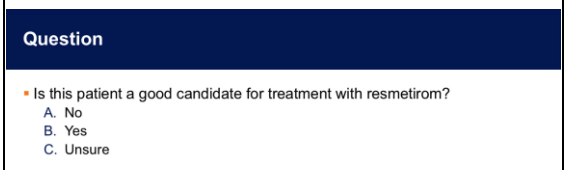
		cardiovascular es de aproximadamente el 20 %.
68.	**FIB-4 for Ruling Out Advanced (F3/4) Fibrosis** 	Creo que ha llegado el momento de votar, antes de que les muestre la puntuación de FIB-4. Este paciente tiene una puntuación de 2,34. Entonces, ¿qué harían con él?
69.	**Question** ▪ What would you do next? A. Order ELF B. Perform VCTE C. Order liver biopsy D. Continue to follow the patients with annual FIB-4	Hay varias opciones: ¿Solicitarían una ELF, realizarían una ETVC, solicitarían directamente una biopsia hepática o continuarían realizando un seguimiento anual del índice FIB-4 del paciente? Bien, esta es la opción mayoritaria, un 80 %, vale, tenemos una ETVC. Bien, algunos piden una ELF.
70.	**Additional NITs to Narrow Down the Indeterminate Zone** 	Y esto es lo que se hizo. Como pueden ver, el CAP es de 390 dB/m, por lo que es muy alto (recuerden que va de 100 a 400 dB/m), lo que indica una esteatosis grave. Rigidez hepática por encima de 10 kPa (10,5 kPa), puntuación FAST de 0,83 y puntuación ELF de 10,6. Entonces... ¿qué harían con este paciente?
71.	**Expert Consensus Algorithm for Patient Selection Using NITs** 	Si siguen el algoritmo, el algoritmo de consenso, pueden ver que todos los valores se encuentran dentro de lo que cabría esperar para los pacientes que podrían optar al tratamiento. Se situaría en el recuadro verde.

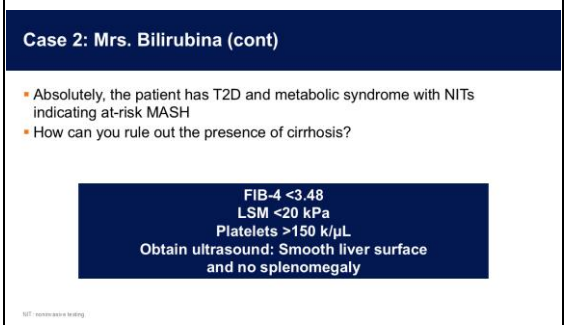
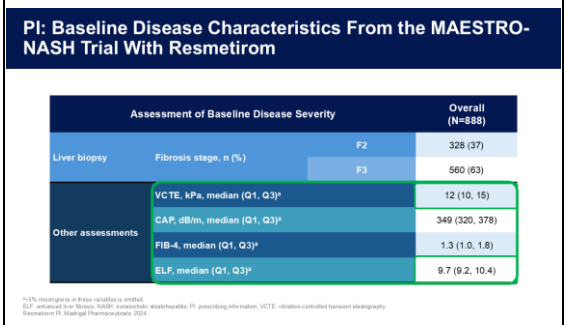
72.		Pero volvamos a las directrices de la EASL-EASD-EASO que ya ha explicado Frank. Este hombre tiene un ligero sobrepeso (un IMC de 27 kg/m^2) y una diabetes bien controlada. Por lo tanto, creo que sería un buen candidato para empezar con resmetirom. Además, ya tomaba gliclazida para la diabetes y ningún agonista del receptor del GLP-1.
73.		Permítanme recordarles las directrices de la AASLD para la selección de pacientes, que difieren ligeramente de las recomendaciones de los expertos (y esto lo podemos discutir más adelante), ya que la rigidez hepática es de 8 kPa en lugar de los 10 kPa recomendados por el grupo de expertos de la MASLD.
74.		Luego, por supuesto, quiero insistir de nuevo en que si se superan los 20 kPa con rigidez hepática, no se puede tratar a estos pacientes. Además, en cuanto al seguimiento del tratamiento, el empeoramiento de las PNI debería suponer la interrupción del tratamiento. Si no hay cambios, podrían valorar seguir con el tratamiento, añadir algo más o adoptar un enfoque alternativo. La respuesta al tratamiento con una ALT, una reducción del 30 % en la LSM con una ETVC, o un 30 % de PDFF en la resonancia magnética en la grasa hepática, ustedes, por supuesto, pueden continuar. Nuevamente pueden ver que los valores de corte son ligeramente distintos entre la recomendación de la AASLD y el consenso de los expertos. Por supuesto, esto también podemos debatirlo y, por favor, no olviden controlar la seguridad a los 3, 6 y 12 meses.

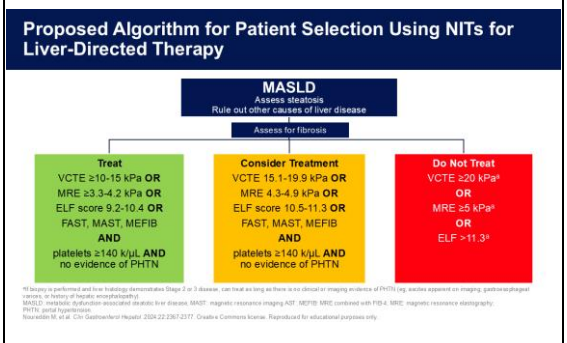
75.	**Conclusions** ▪ The biomarker field is developing rapidly • The objective assessment of biomarker performance for specific, predefined use is important for understanding their utility ▪ Staged application of available NITs helps to rule out patients who are unlikely to have significant disease • FIB-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	En conclusión, el sector de los biomarcadores está experimentando un rápido desarrollo. 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 PNI disponibles ayuda a descartar a los pacientes con pocas probabilidades de presentar una enfermedad importante. El índice FIB-4, seguido de una segunda PNI (FibroScan, ELF o ERM según la disponibilidad local). Las PNI están fácilmente disponibles y son muy eficaces para identificar a los pacientes que necesitan tratamiento, y los pacientes con diabetes de tipo 2 pueden presentar características específicas que justifiquen evaluaciones personalizadas para la detección, la derivación y el seguimiento.
76.		**[Naim Alkhouri, MD, FAASLD]** Bueno, solo me quedan algunos casos para ustedes para el final y luego pasaremos a la ronda de preguntas y respuestas. Pero primero voy a hablar de integrar el tratamiento específico para la MASH en la práctica real de acuerdo con las directrices existentes.
77.	**Useful Apps for Risk Stratification** myFibroScan AGA NASH App AGA MD CALC MDCalc Healthcare company	Les recomiendo encarecidamente que descarguen estas aplicaciones en el teléfono si aún no las tienen. Una es la aplicación myFibroScan. Es lo que el profesor Castera les estaba mostrando con la primera puntuación. Esto les permitirá determinar los pacientes con un riesgo de MASH. También lo utilizo habitualmente para calcular la puntuación denominada puntuación AGILE4. Lo cual puede ser una forma muy práctica de descartar la presencia de una cirrosis. También tengo un par de aplicaciones en mi teléfono que pueden

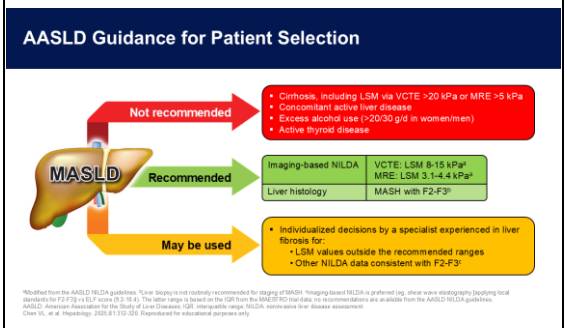
		ayudarles a calcular el índice FIB-4, incluida la aplicación MDCalc.
78.		Les presento a continuación el siguiente caso: la señora Sema. Es una mujer blanca de 51 años con antecedentes de hipertensión y obesidad. Su IMC de 47 kg/m^2 es normal para los Estados Unidos. Se presenta con un hallazgo fortuito de hígado esteatósico en la ecografía y sus niveles de ALT/AST están dentro los límites de la normalidad. Se podría argumentar que la ALT se podría considerar ligeramente elevada para una mujer, pero aún así no se trata de una elevación significativa. La cifra de trombocitos es perfectamente normal. A continuación pueden calcular el índice FIB-4 en su teléfono. Se lo puedo decir sin necesidad de calculadora, hago un FIB-4 mental y creo que va a ser bajo porque la ALT es más alta que la AST y la cifra de trombocitos está perfectamente bien. Si calculan el FIB-4, el resultado será 0,61. Por lo tanto, es definitivamente inferior a 1,3. Y según las directrices, les recomendamos que mantengan a esta paciente en la atención primaria. No hay motivo para derivarla a un hepatólogo ni para realizar una elastografía transitoria. Llegados a este punto, deben centrar su atención en la pérdida de peso y, posiblemente, en el uso de medicamentos contra la obesidad que ofrezcan una buena eficacia, como la semaglutida. A continuación, el FIB-4 debe repetirse cada 2 o 3 años.

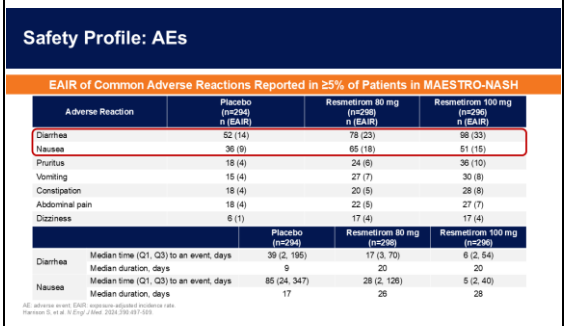
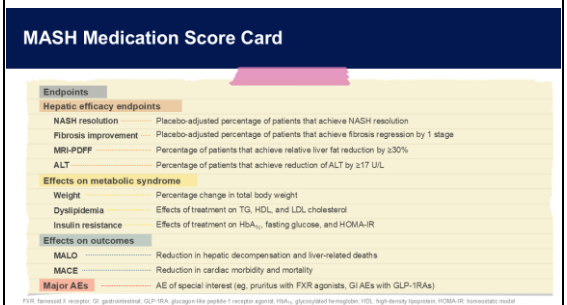
79.		El segundo caso es la Sra. Bilirubina. Es una mujer hispana de 61 años con una diabetes de tipo 2, una obesidad con un IMC elevado, de 42 kg/m^2, y dislipidemia. Cuando se analiza su probabilidad previa al test de que padezca una MASH de riesgo, la probabilidad es muy alta según los datos que el profesor Castera les mostró en pacientes con una diabetes de tipo 2. Todos sabemos que los pacientes hispanos también tienen una mayor prevalencia de MASL, pero también una enfermedad más progresiva. Además, padece un síndrome metabólico y es mayor, tiene 61 años. Por lo tanto, al mirar su AST/ALT, ya saben que la AST es más elevada que la ALT. Eso siempre es una señal de alerta de fibrosis avanzada. Y la cifra de trombocitos, aunque normal, sigue estando en el límite inferior, con 188 k/µl. Por lo tanto, es probable que el FIB-4 mental vuelva a ser alto. Si hacen el cálculo, el resultado será de 2,9. Es superior a 2,67.
80.		Bueno, una pregunta para ustedes. ¿Qué harían a continuación? ¿Derivarían a esta paciente a un especialista basándose únicamente en el FIB-4? ¿Solicitarían una prueba de PEth para evaluar el consumo de alcohol? ¿Trabajarían con la paciente en estrategias para perder peso? ¿O continuarían observando a la paciente y realizando un seguimiento cada tres meses? Votemos. Excelente. Veamos, la mayoría de ustedes, basándose en que el índice FIB-4 es de 2,9, derivarían a esta paciente a un especialista. Y, por supuesto, en nuestra clínica especializada, realizaremos una elastografía transitoria o una ELF para estratificar aún más el riesgo de esta paciente. No creo que sea mala idea hacer pruebas de PEth. Actualmente existe una iniciativa en este sentido para convertirla en

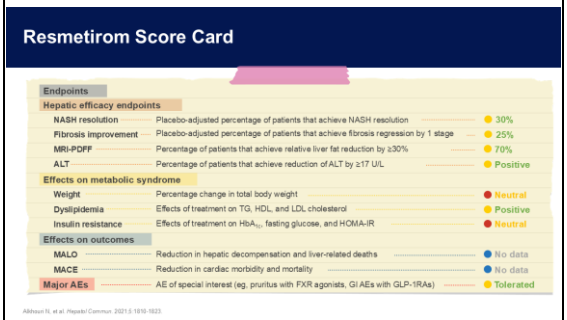
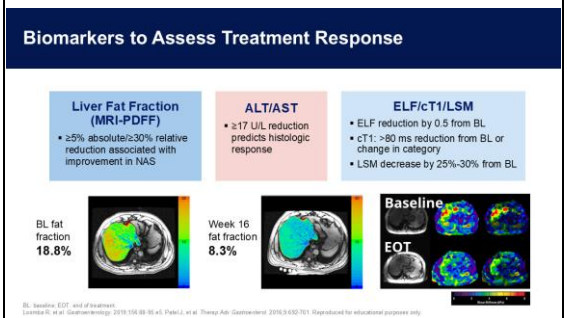
		una prueba rutinaria para evaluar el consumo de alcohol, especialmente con la nueva categoría de MetALD. Y, por supuesto, debemos trabajar con todos los pacientes en estrategias para perder peso. Pero si tenemos a una paciente con un ELF de 2,9 y diabetes, debe ser atendida por un especialista y no debemos mantenerla en el ámbito de la atención primaria.
81.		De acuerdo. Así pues, realizamos la prueba ETVC FibroScan a esta paciente y la puntuación CAP fue de de 389 dB/m, mientras que la rigidez hepática fue de 10,5 kPa. Por lo tanto, si utilizan la interpretación que les ofrece la aplicación myFibroScan, obtendrán una esteatosis grave y una posible fibrosis F3.
82.		Si calculan la puntuación FAST basándose en la rigidez hepática, el CAP y la AST, su FAST será de 0,83. Por lo tanto, vuelvo a insistir en muchos de los puntos que el profesor Castera ha destacado anteriormente. Pero, como ya saben, ahora disponemos de varias pruebas que sugieren que esta paciente presenta una MASH de riesgo, entre ellas un FIB-4 superior a 2,67, una rigidez hepática compatible con una fibrosis F2/F3 y una puntuación FAST compatible con una MASH de riesgo.
83.		En base a esto, ¿esta paciente es una buena candidata para el tratamiento con resmetirom? Votemos. Bien, de nuevo, el 70 % de ustedes ha respondido que sí, que esta paciente es una buena candidata para el resmetirom. Ya saben, me gustaría escuchar a las personas que dijeron que no, ¿cuáles son sus motivos de preocupación? Nos gustaría conocer su opinión al respecto y

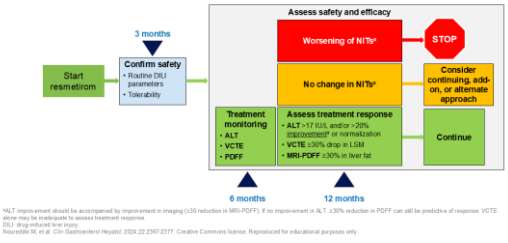
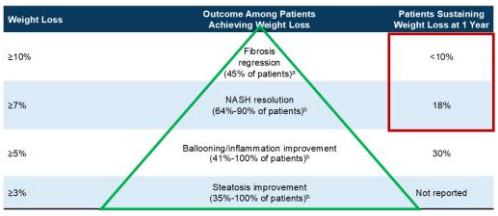
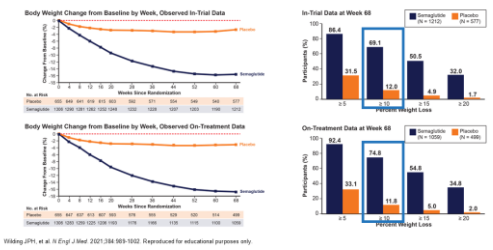
		estaremos encantados de responder a sus preguntas.
84.		De acuerdo. En mi opinión, creo que es una buena candidata. Esto es exactamente lo que queremos ver, no solo 1 PNI que sugiera una MASH de riesgo, sino varias PNI en una paciente con una alta probabilidad previa al test de padecer una MASH de riesgo. ¿Cómo podemos descartar que no tenga cirrosis? Creo que es bastante fácil. Su FIB-4 es inferior a 3,48, que es el valor de corte para la cirrosis. La rigidez hepática es inferior a 20 kPa. La cifra de trombocitos es superior a 150 k/µl. Me gusta realizar una ecografía de referencia a mis pacientes y asegurarme de que el hígado tiene un contorno liso y que no hay esplenomegalia. Y este fue el caso de esta paciente.
85.		Una vez más, el profesor Castera les mostró esta diapositiva, en la que se observan los valores de corte que utilizamos. Me gustaría hablar un poco sobre la experiencia del uso de resmetirom en los Estados Unidos y sobre la implementación de las directrices. Teníamos un póster aquí en la reunión y no pude compartir las diapositivas del póster. Pero, tras la aprobación de la FDA, tratamos a unos 650 pacientes con resmetirom en la práctica clínica real. En aproximadamente un año, en seis centros académicos, calificamos a la mayoría de los pacientes, el 86 % según una elastografía transitoria. Realizamos una biopsia previa en aproximadamente el 20 % de los pacientes, compatible con una F2/F3, y alrededor del 12 % de los pacientes se sometió a una prueba ELF adicional. Y así fue como los clasificamos. Se produjo un pequeño solapamiento al utilizar más de una metodología para clasificar a los pacientes.

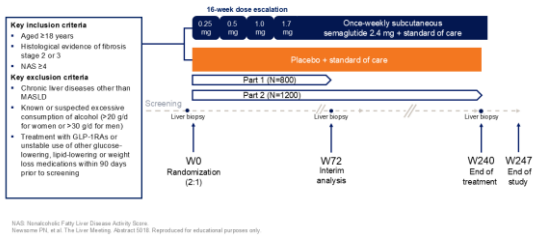
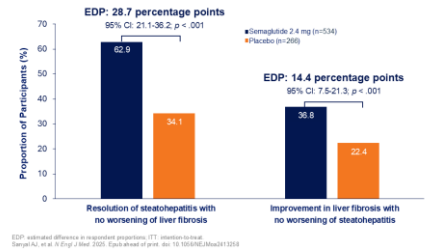
		También descubrimos que casi el 50 % de nuestros pacientes en los Estados Unidos tomaban estatinas y, al principio, alrededor del 20 % tomaba GLP-1, pero ahora casi el 30 % de los pacientes con diabetes toma una dosis estable de GLP-1. Y les añadimos sin problemas resmetirom. En el ensayo MAESTRO-NASH, el 15 % de los pacientes que presentaban un GLP-1 estable respondieron bien al resmetirom, sin que se observaran efectos en la respuesta a este fármaco. En estos momentos, estamos viendo hasta un 30 % en la práctica clínica real. En el ensayo MAESTRO-NASH, la dosis más alta de semaglutida fue de 1 mg en ese momento. Simplemente porque era la dosis más alta aprobada para la diabetes. Pero ahora tenemos pacientes que acuden a nosotros con una dosis para la obesidad de 2,4 mg, una dosis para la diabetes de 2 mg y otros agonistas duales como la tirzepatida, lo que nos confirma que la politerapia es aceptable en pacientes con un GLP-1 estable.
86.		Creo que todos hemos visto el algoritmo. Creo que ya hablamos del recuadro verde, donde es muy seguro tratar a los pacientes con resmetirom. Y realmente no tienen que preocuparse demasiado por la cirrosis. Pero quiero centrarme en el recuadro amarillo. Son casos límite en los que no quiero que se pierda la oportunidad de tratar. Por lo tanto, si tienen una elastografía transitoria entre 15 y 20 kPa, disponemos de datos que indican que, si se realiza una biopsia, alrededor del 35 % tendrá cirrosis, pero el 60 % tendrá en realidad una F3. Y estos pacientes podrían beneficiarse del tratamiento con resmetirom. Lo mismo sucede con la puntuación ELF. Por lo tanto, creo que lo que debemos hacer en estos casos es asegurarnos de que la cifra de trombocitos es completamente normal.

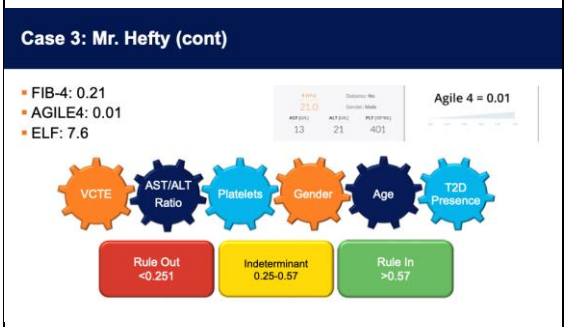
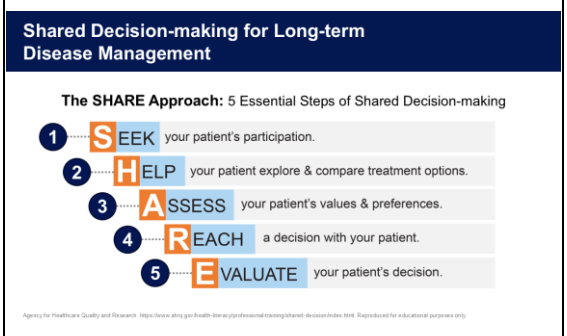
		Realizamos una ecografía y volvemos a buscar una posible esplenomegalia para asegurarnos de que no la hay. Y, en caso de duda, pueden calcular otras puntuaciones como la puntuación AGILE4. Eso puede descartar la presencia de una cirrosis si es inferior a 0,25. Y si aún tienen dudas, también pueden realizar una prueba ELF. Por ejemplo, si la elastografía transitoria se encuentra entre 15 y 20 kPa. Pero, una vez más, la mayoría de estos pacientes no presentarán una cirrosis en la biopsia. Y no quiero que pierdan la oportunidad de tratar la F3. Pero, de nuevo, con precaución, porque no debemos tratar a pacientes con una cirrosis en este momento. Los resultados del ensayo MAESTRO-NASH aún están por llegar y los esperamos para el 2027. Esto podría ampliar la indicación para tratar a personas con cirrosis. Mañana, en la última sesión, presentaré los datos de 122 pacientes con cirrosis compensada que tratamos con 80 mg de resmetirom. No se lo pierdan. Son datos muy prometedores, como ya saben. Y el mensaje clave es que fue seguro y que los pacientes compensarían esa cirrosis.
87.		Una vez más, hay algunos matices con los algoritmos. ¿Por dónde empezarían? Creo que si se empiezan a tratar a los pacientes entre 8 y 10 kPa, probablemente estén tratando en exceso a algunos pacientes. Pero definitivamente hemos visto pacientes en el ensayo MAESTRO-NASH entre 8 y 10 kPa con una fibrosis F2 y F3. De hecho, me retracto, en el ensayo MAESTRO-NASH el kPa más bajo permitido fue de 8,5 kPa. Por lo tanto, yo diría que entre 8,5 y 10 kPa.

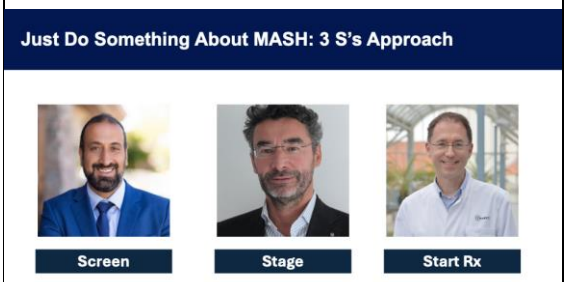
88.		En cuanto a los acontecimientos adversos relacionados con el resmetirom, los dos acontecimientos adversos más comunes que comento con mis pacientes, incluso antes de que tomen la primera pastilla, son la diarrea y las náuseas. Suelen aparecer al cabo de unos días de tratamiento. Por lo general, son leves y autolimitados, y duran entre 3 y 4 semanas. Y disponemos de estrategias de mitigación que podemos implementar. En la práctica clínica real también estamos observando acontecimientos adversos similares a los que vimos en el ensayo MAESTRO-NASH. Otros acontecimientos adversos que hemos visto incluyen también el prurito. Tuve un paciente que desarrolló una erupción cutánea. La tasa de abandono en la práctica real ha sido ligeramente superior a la del ensayo, pero creo que esto es habitual con los datos de la práctica real.
89.		En cuanto a los diferentes medicamentos MASH, el profesor Tacke mencionó muchos de los que podrían aparecer antes de que termine esta década. A esto lo llamé Tarjeta de puntuación de medicamentos MASH, que publiqué hace unos años para ofrecer un marco de referencia sobre cómo evaluar diferentes ensayos y diferentes medicamentos. Por supuesto, vamos a analizar los criterios de valoración de la eficacia hepática. ¿Cuál fue la tasa de resolución de la MASH? Y asegúrense de ajustar los resultados para tener en cuenta el efecto placebo. ¿Cuál es la tasa de mejoría de la fibrosis en 1 estadio? Pero también observen las PNI en todos los ensayos, sin olvidarse de la MRI-PDFF, ALT, ELF y PRO-C3. Luego hay que analizar los resultados del ensayo en términos de los efectos obtenidos en el peso, la dislipidemia y la resistencia a la insulina. Lo cual va a desempeñar un papel trascendental en la

		forma de seleccionar los distintos fármacos. Con el tiempo, nos gustaría ver datos sobre los principales resultados adversos para el hígado. Y no disponemos de estos datos todavía en la actualidad. Creo que el primer conjunto de datos será el ensayo de resultados MAESTRO-NASH. Contamos con algunos datos sobre los acontecimientos adversos graves cardíacos de determinados fármacos. Y eso también es importante tenerlo en cuenta en nuestra toma de decisiones. En cualquier tratamiento también hay que tener en cuenta los acontecimientos adversos y, en ocasiones, se producen acontecimientos adversos de especial interés que pueden limitar su uso en determinadas poblaciones.
90.		Esta es la tarjeta de puntuación del resmetirom. Pueden ver la tasa de resolución de la NASH, la mejora de la fibrosis con la dosis más alta y los efectos sobre la dislipidemia y otros parámetros del síndrome metabólico. Y seguimos a la espera de los datos relativos a los resultados hepáticos y cardíacos.
91.		En cuanto a la evaluación de los biomarcadores para determinar la respuesta, creo que ya lo hemos comentado brevemente: la PDFF mediante una RM es, en realidad, una forma muy precisa de evaluar la respuesta al resmetirom y también ha demostrado ser una buena forma de evaluar la respuesta con otros mecanismos de acción. La reducción de la ALT sigue siendo importante y el umbral es una reducción absoluta de 17 unidades o una reducción del 20 % con respecto al valor basal. Si van a basarse en la rigidez hepática, el umbral es del 25 % al 30 %. Si van a utilizar la ELF, debería ser más de

		0,5 unidades. Y existen otras tecnologías, como la T1 corregida, en las que el umbral es una reducción de 80 ms.
92.	**Summary: Proposed Algorithm for Patient Follow-up Using NITs (cont)** 	Hemos hablado sobre cómo vamos a supervisar a los pacientes. Por lo tanto, para no perder tiempo, voy a saltarme esta diapositiva. Ahora vemos algunos datos reales de los Estados Unidos, especialmente en la evaluación a los seis meses, con, según mi experiencia, una reducción significativa de la ALT/AST y la esteatosis, y tal vez una ligera reducción de la rigidez hepática. Pero creo que eso llevará más de seis meses.
93.	**Weight Loss Through Lifestyle Modification in MASLD** 	La pérdida de peso mediante un cambio en el estilo de vida es, por supuesto, un aspecto importante del tratamiento de la enfermedad. La pérdida de peso gracias a cambios en el estilo de vida: solo el 10 % de los pacientes consigue perder un 10 % de su peso. Por eso necesitamos medicamentos.
94.	**STEP 1: Effects of Once-Weekly Semaglutide** 	Y disponemos de datos sobre la semaglutida y tirzepatida que muestran una gran eficacia en el tratamiento de personas con obesidad, con y sin diabetes. Estos son datos del estudio Step 1 que muestran una pérdida de peso del 16 % al 17 %. Lo que quería destacar es que, si nos fijamos en ese umbral del 10 % que intentamos alcanzar en nuestros pacientes con MASH, con la semaglutida se puede lograr en un 70 %-75 % de los casos, un porcentaje mucho mayor que el obtenido con los cambios en el estilo de vida.

95.	**ESSENCE Phase 3 Trial: Semaglutide in At-Risk MASH** 	
96.	**ESSENCE: Primary Endpoints (ITT Population)** 	Y creo que hemos visto los datos del ensayo ESSENCE. Por lo tanto, no voy a repetirlo, pero también es muy prometedor tanto en la resolución de la MASH como en la mejora de la fibrosis.
97.	**Case 3: Mr. Hefty** ▪ 29-year-old man with no significant past medical history; presents to your office for a free FibroScan test that you offer ▪ BMI is 46.3 kg/m^2 ▪ VCTE shows the following: • CAP 392 dB/m (S3) • LSM of 21 kPa (F4) with IQR of 27% ▪ You order laboratory tests: • AST 13 IU/L • ALT 21 IU/L • Platelets 401 k/µL ▪ What would you do next?	Bueno, tengo un último caso para ustedes, el Sr. Hefty. Es un varón de 29 años, sin antecedentes médicos significativos que acude a ustedes para someterse a una prueba gratuita de FibroScan. Su IMC es de 46,3 kg/m^2. La elastografía transitoria muestra un CAP de 392 dB/m y una rigidez hepática de 21 kPa, lo que concuerda con la cirrosis si se consulta la aplicación myFibroScan. Sin embargo, hay varias salvedades a tener en cuenta. La primera es que es joven. Tiene una probabilidad previa al test baja de padecer cirrosis. Su IMC es muy alto, lo que puede afectar a la precisión de la rigidez hepática. Y su recorrido intercuartílico es cercano al 30 %, lo que indica que las mediciones de la rigidez hepática eran muy dispares. Solicitan ustedes un análisis de sus enzimas hepáticas y los resultados son completamente normales, siendo su cifra de trombocitos de 400 000/µl. ¿Qué harían a continuación? Una vez más, se trata de un caso real. Y lo vemos en nuestros consultorios. Lo último que quiero es que alguien le diga a este

		paciente de 29 años que tiene una cirrosis MASH y que vamos a empezar a vigilarle por un posible carcinoma hepatocelular. A continuación le hacemos una esofagogastroduodenoscopia. Porque, una vez más, la probabilidad previa al test es muy baja. Y la calidad del FibroScan no es óptima. El IMC es muy alto y la cifra de trombocitos es muy alta. Entonces, no tiene ningún sentido.
98.		Por lo tanto, lo que pueden hacer es calcular el FIB-4 y, si el resultado es 0,2, eso les indica que probablemente el FibroScan no es preciso. Pero se puede calcular un AGILE4. Como pueden ver AGILE4 volverá a 0,01. AGILE4 pasa de 0 a 1. Y cuanto más se acerque a 1, más probabilidades tiene de padecer cirrosis. El valor de corte para predecir una cirrosis es de 0,57; un valor inferior a 0,25 permite descartar la cirrosis. Este paciente no tiene ninguna posibilidad de desarrollar cirrosis. Su ELF también vuelve a 7,6. Así que, una vez más, solo quiero que interpreten la rigidez hepática y el contexto del paciente. Observen el cuadro clínico completo. Este es un paciente al que le dirían que no tiene cirrosis. Pero si quiero estar 100 % seguro, no tengo ningún problema en hacerle una biopsia de hígado. Puede que tenga algún grado de fibrosis, pero dudo mucho que tenga cirrosis.
99.		Quiero dejarles esta diapositiva sobre la toma compartida de decisiones. Esto es lo que llamamos el enfoque SHARE. Y me gusta ponerlo en práctica en mi consultorio. Por lo tanto, antes de decidir iniciar el tratamiento con resmetirom o bien de optar por otros tratamientos, hay que solicitar la participación de los pacientes, involucrarlos

		en la toma de decisiones y, a continuación, ayudarles a explorar y a comparar las opciones de tratamiento. No hemos hablado de la cirugía bariátrica, pero esa es otra opción de tratamiento muy eficaz. A continuación, hay que evaluar los valores y preferencias del paciente y preguntarle si le importa que le pongamos una inyección. ¿Tiene algún problema con las inyecciones en lugar de las pastillas? En lo que respecta a la intervención en el estilo de vida, ¿qué tipo de dieta serían más propensos a seguir? Y luego tomen una decisión conjunta con su paciente. Una vez que hayan tomado una decisión, evalúenla y vuelvan a valorarla periódicamente.
100.		Acto seguido quiero dejarles el nuevo mantra que tenemos para la MASH para el 2025, que es «simplemente haz algo». Se parece al eslogan que ya conocen de la marca Nike: «just do it» (simplemente hazlo). Pero esto es «hacer algo». Y hacer algo es el enfoque de las 3 S. La S número 1 es la prueba de detección de MASLD y MASH y todas las poblaciones de alto riesgo, como los pacientes con diabetes de tipo 2. Y luego, cuando identifiquen la MASLD, deberán determinar el estadio, deberán conocer el estadio de la fibrosis en el 2025. No está bien decirle a un paciente: «Tiene el hígado graso, pierda peso. Vuelva más tarde. Ya veremos qué pasa». Esto no es aceptable en el momento en el que se realiza el diagnóstico. Probablemente, el paciente padecía una MASLD desde hacía 15 años y una MASH desde hacía 5 o 6 años.

101.	**Take-Home Messages** ▪ 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 demonstrated beneficial effects for patients with at-risk MASH in the ESSENCE trial ▪ **New Mantra in MASH:** "Screen, Stage, and Treat" [a]Resmetirom is approved for the treatment of adults with noncirrhotic NASH. FDA, US Food and Drug Administration	Por lo tanto, es necesario determinar el estadio, conocer el estadio basal de la fibrosis. Una vez identificada una F2/F3, pueden iniciar de inmediato un tratamiento dirigido a la MASH en los Estados Unidos. Y esto pronto llegará a Europa. En resumen: cribado, estadio e inicio del tratamiento. Gracias por su atención.