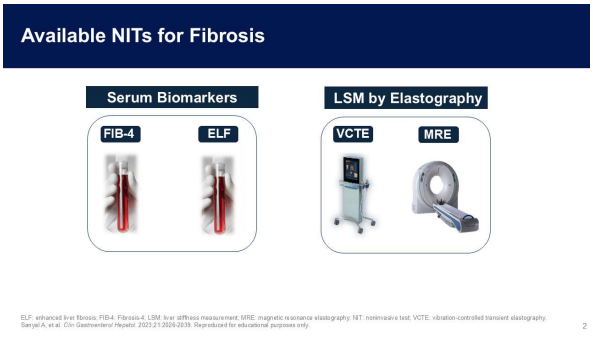
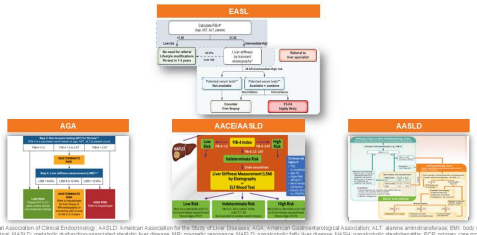
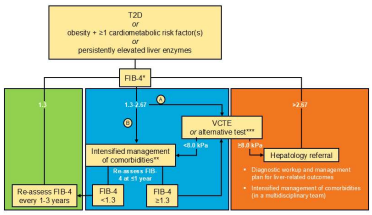
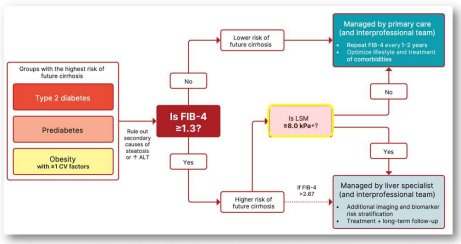
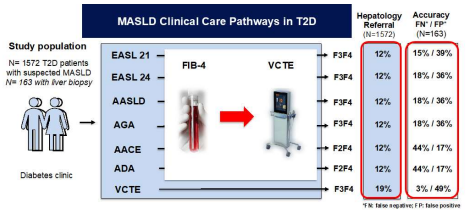
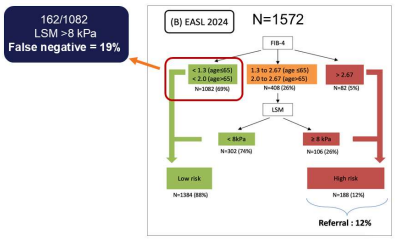
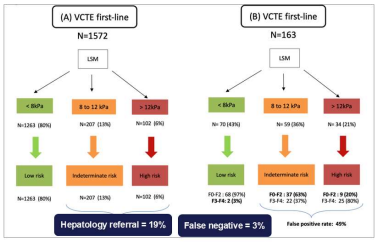
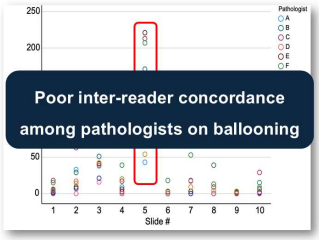
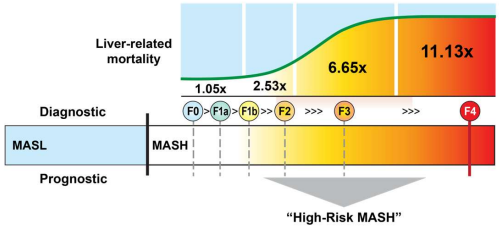
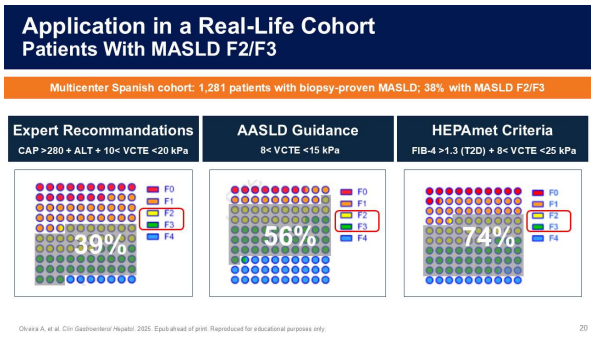
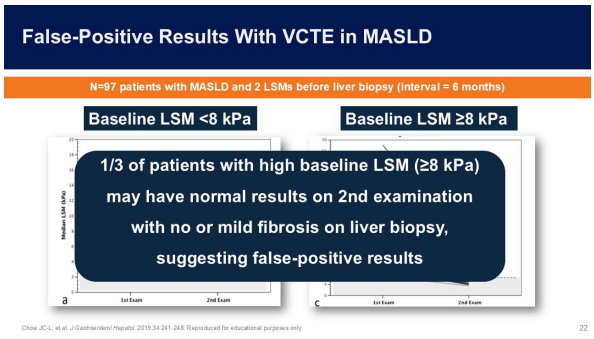
| | | |
|---|---|---|
| 1. |  | **Meena Bansal, MD, FAASLD**<br>Nos complace contar con su participación en este simposio, "Una nueva era para la MASH: cómo los tratamientos específicos para la enfermedad están cambiando las reglas del juego y las mejores prácticas para una integración clínica". |
| 2. |  | Me acompañan mis buenos amigos Laurent —un compañero local— y Frank, desde Alemania. Soy Meena Bansal, del Hospital Mount Sinai de Nueva York. |
| 3. |  | Le cedo la palabra a mi compañero, el Dr. Laurent Castera, quien nos hablará sobre las técnicas diagnósticas no invasivas.<br><br>**Prof. Laurent Castera, MD, PhD**<br>Buenos días. Buenas tardes. |
| 4. |  | Muchas gracias, Meena, por tu amable presentación. |
| 5. |  | Dado que el público aquí presente es muy experto, todos están familiarizados con las pruebas no invasivas disponibles para evaluar la fibrosis. Existen muchas opciones y, de hecho, este es un tema de gran actualidad. Así que resumiré brevemente las más utilizadas y validadas: los biomarcadores séricos FIB-4 y ELF, y las pruebas de rigidez hepática mediante elastografía (VCTE, más conocida como FibroScan) y elastografía por RM. |

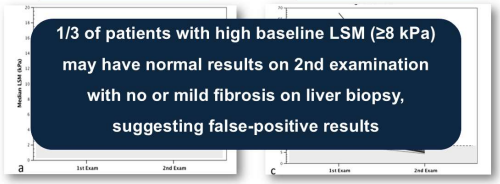
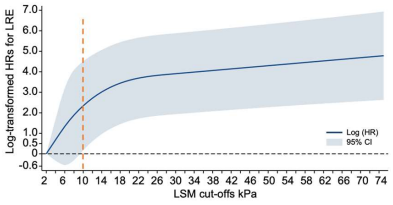
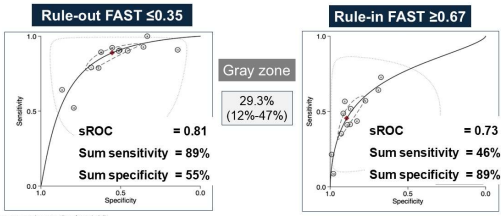
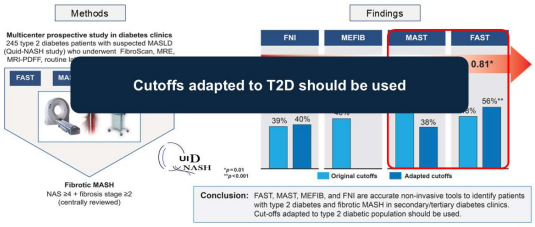
| | | |
|---|---|---|
| 6. | **Composite Scores for At-Risk MASH**<br>**FAST** = CAP + AST + LSM (VCTE)<br>- Rule-in: **≥0.67**<br>- Rule-out: **≤0.35**<br>- Gray zone: 0.35-0.67<br>**MAST** = PDFF + AST + LSM (MRE)<br>- Rule-in: **>0.242**<br>- Rule-out: **<0.165**<br>- Gray zone: 0.165-0.242<br>**MEFIB** = LSM (MRE) + FIB-4<br>- Rule-in: **MRE ≥3.3 kPa + FIB-4 ≥1.6**<br>- Rule-out: **MRE <3.3 kPa + FIB-4 <1.6**<br>- Gray zone: Neither rule-in nor rule-out<br>AST: aspartate aminotransferase; CAP: controlled attenuation parameter; FAST: FibroScan-AST; MASH: metabolic dysfunction–associated steatohepatitis; MAST: magnetic resonance imaging-AST; MEFIB: MRE combined with FIB-4; PDFF: proton density fat fraction.<br>Newsome PN, et al. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020;5:362-373. Noureddin M, et al. *J Hepatol*. 2022;76:781-787. Jung J, et al. *Gut*. 2021;70:1946-1953. | También existen puntuaciones compuestas para identificar la MASH con riesgo de progresión, ya que las anteriores se emplean para medir fibrosis avanzada; entre ellas, el índice FAST, el MAST (una versión del FAST que utiliza la ERM en lugar de VCTE) y la puntuación de FIB-4 y MRE (MEFIB). |
| 7. | **Outline**<br>1. Improving screening strategies to promote access to disease-specific therapy<br>2. Selecting patients who should be treated (F2/F3)<br>3. Excluding patients who should not be treated (F4) | Este es el esquema: Mejorar las estrategias de detección para facilitar el acceso a las terapias específicas, seleccionar los pacientes que deben tratarse y excluir a quienes no lo necesitan. |
| 8. | **Screening for MASLD With Fibrosis in Primary Care**<br><br>AACE: American Association of Clinical Endocrinology; AASLD: American Association for the Study of Liver Diseases; AGA: American Gastroenterological Association; ALT: alanine aminotransferase; BMI: body mass index; GI: gastrointestinal; MASLD: metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease; MR: magnetic resonance; NAFLD: nonalcoholic fatty liver disease; NASH: nonalcoholic steatohepatitis; PCP: primary care provider; T2DM: type 2 diabetes mellitus).<br>Cusi K, et al. *Endocr Pract*. 2022;28:528-562. European Association for the Study of the Liver (EASL). *J Hepatol*. 2021;75:659-689. Kanwal F, et al. *Gastroenterology*. 2021;161:1657-1669. Rinella ME, et al. *Hepatology*. 2023;77:1797-1835. Reproduced for educational purposes only. | Como se muestra en esta diapositiva, todo comenzó con las directrices de la EASL publicadas en 2021. Hace ya cuatro años se propuso un algoritmo secuencial que comienza con una prueba sencilla como FIB-4 y continúa con una segunda prueba más especializada, como VCTE o ELF. Desde entonces, muchas otras sociedades —lo cual es una señal muy positiva— han desarrollado algoritmos similares, entre ellas la AGA, la AASLD/AACE. Y por último, pero no menos importante, la AASLD. |
| 9. | **Guidelines Consensus: EASL-EASD-EASO**<br><br>*FIB-4 thresholds valid for aged <65 years (for aged >65 years: lower FIB-4 cutoff is 2.0). **Examples: Lifestyle intervention, treatment of comorbidities (eg, GLP-1RA), bariatric procedures. ***Examples: MRE, SWE, ELF, with adapted thresholds.<br>Andand More options, depending on medical history, clinical context, and local resources.<br>EASD: European Association for the Study of Diabetes; EASO: European Association for the Study of Obesity; GLP-1RA: glucagon-like peptide-1 receptor agonist; SWE: shear wave elastography.<br>EASL-EASD-EASO. *J Hepatol*. 2024;81:492-542. Reproduced for educational purposes only. | Estas son las conocidas directrices de la EASL-EASD-EASO que se publicaron hace ya un año. Y básicamente para la población de riesgo se empieza con una prueba sencilla, FIB-4. Si el valor es inferior a 1,3, el paciente se considera de bajo riesgo y no necesita más evaluación. Si el resultado supera 1,3, hay dos posibles escenarios: si el valor es intermedio, se recomienda repetir la prueba; si es más alto, se pasa directamente a VCTE. Si el valor es superior a 2,67 —lo que representa solo entre un 3 y un 5 % de los pacientes en la población general—, se recomienda la derivación directa a hepatología para la segunda prueba. |

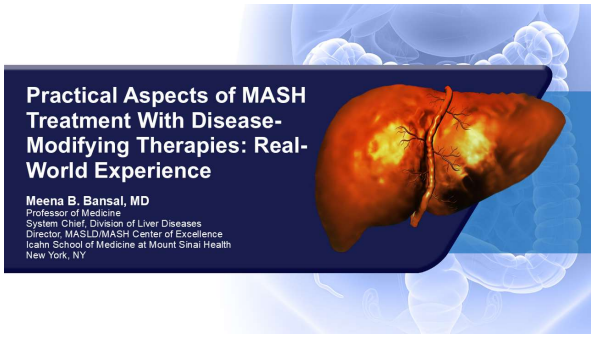
| | | |
|---|---|---|
| 10. | **6 International Guidelines Aligned!**<br> | La buena noticia es que actualmente seis guías internacionales coinciden en sus recomendaciones. Esto demuestra que el uso de las pruebas no invasivas (PNI) en la práctica clínica está ya plenamente consolidado. |
| 11. | **Simplifying Screening: Single FIB-4 Cutoff Strategy**<br> | Creo que, por sencillez, especialmente cuando hablamos con médicos de atención primaria que no están familiarizados con las PNI ni con la MASH, deberíamos simplificar utilizando un único valor de corte en atención primaria con FIB-4. Estas son las directrices más recientes de la ADA. Si el valor de FIB-4 es superior a 1,3, se puede pasar directamente a una segunda prueba. La más utilizada es VCTE. |
| 12. | **Comparison of 6 Algorithms in Diabetology Clinics**<br> | Me gustaría compartir este artículo reciente, aún en prensa en *CGH*, de nuestro grupo, realizado en una gran cohorte de pacientes con diabetes tipo 2 atendidos en la consulta de diabetología, en la que comparamos distintos algoritmos y diferentes criterios de referencia. Como se puede observar, en esta población el porcentaje de derivaciones sería de alrededor del 12 %, mientras que en atención primaria sería de aproximadamente un 5 %. También analizamos en un subgrupo con biopsia hepática los falsos negativos y falsos positivos. Como se ve, existen más falsos positivos que falsos negativos, independientemente del algoritmo utilizado. |
| 13. | **What Is the Best Strategy: Sequential Algorithm?**<br> | Si observamos el algoritmo EASD-EASL en una población amplia, resulta interesante comprobar que alrededor del 20 % de los pacientes quedan clasificados como falsos negativos cuando solo se usa FIB-4. Si nos fijamos en la medición de rigidez hepática, un 20 % de los pacientes no se detectan, lo cual no sorprende en una población con alta probabilidad previa. |

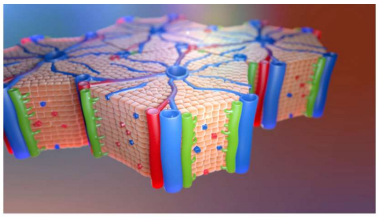
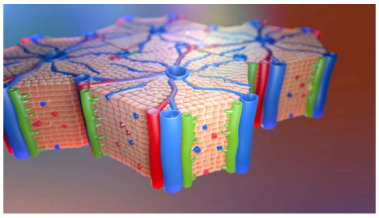
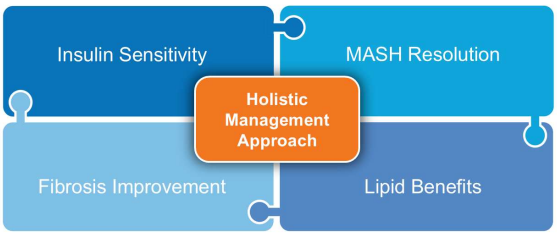
| | | |
|---|---|---|
| 14. | **What Is the Best Strategy: VCTE as First-Line?**<br> | Probamos como estrategia utilizar directamente la rigidez hepática como primera línea y observamos que la tasa de derivación aumentaba del 12 % al 19 %, reduciendo el número de falsos negativos a costa de más falsos positivos. |
| 15. | **Target Population to Be Treated**<br>Eligible Patients for MAESTRO-NASH: **CAP** ≥280 dB/m and **LSM** ≥8.5 kPa and **platelets** ≥140 k/μL<br>Characteristics / MAESTRO-NASH (N=888) / ESSENCE (N=800)<br>Age, mean (SD), y — 56 (11.5) — 56 (11.6)<br>CAP, mean (SD), dB/m — 346 (37) — 330 (45)<br>LSM-VCTE, mean (SD), kPa — 13.3 (6.8) — 12.9 (7.2) | Ahora bien, ¿cómo debemos seleccionar a los pacientes que deben tratarse? Se trata de los que presentan MASH con fibrosis F2 o F3. Permítanme recordarles la población objetivo en los dos ensayos de fase III publicados. Como se aprecia, las poblaciones eran muy similares en cuanto a edad, distribución por sexo e IMC (entre 34 y 35), y aproximadamente dos tercios de los pacientes estaban en estadio F3. El valor medio de FIB-4 era ligeramente superior en el estudio ESSENCE; ELF era muy similar; y los valores de CAP y rigidez hepática estaban entre 12 y 13 kPa. Estos son valores medios. Y el CAP de alrededor de 330 a 350. Conviene recordar que los pacientes elegibles para el ensayo MAESTRO-NASH debían presentar un CAP superior a 280 y una rigidez hepática superior a 8,5 kPa, además de un recuento plaquetario superior a 140 k/μl. |
| 16. | **Is Diagnosing MASH Relevant?**<br> | La pregunta en la práctica clínica es en qué medida es relevante el diagnóstico de MASH, dado que en estos estudios se observó una baja concordancia entre observadores para el diagnóstico histológico de MASH, especialmente en la evaluación de la balonización. Ahora que ya no dependemos de la biopsia hepática tras la autorización del resmetirom en EE. UU., no parece que hubiera sido fácil convencer a nuestro colega diabetólogo para que realizara pruebas de detección de MASH mediante biopsia hepática. |
| 17. | **Prognostic Is Not Related to MASH but to Fibrosis**<br> | En realidad, el pronóstico no está relacionado con la MASH en sí, sino con el grado de fibrosis. Todos conocen muy bien este metaanálisis, así que me lo saltaré por cuestiones de tiempo. |

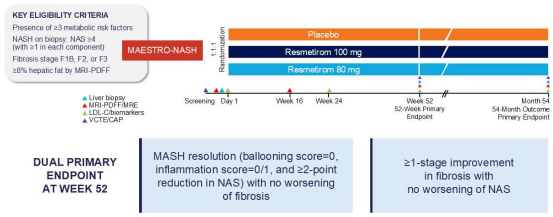
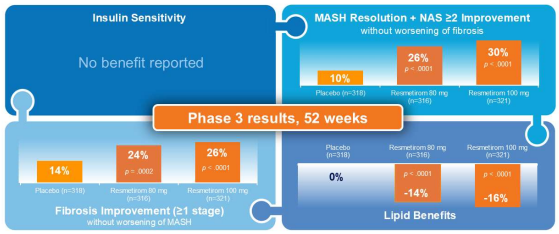
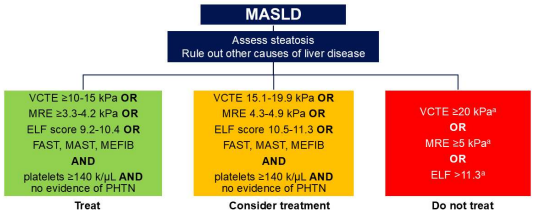
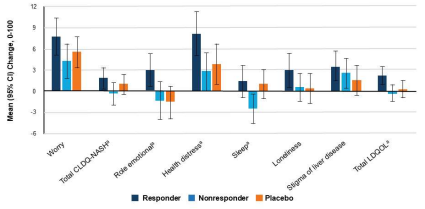
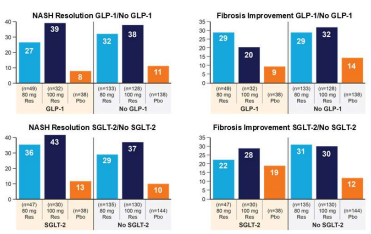
| | | |
|---|---|---|
| 18. | **NITs Have Suboptimal Performance for MASH but High Performance for Fibrosis**<br><br>[a]Unreliable.<br><br>AUROC: area under the receiver operating characteristic<br>Boursier O, et al. *Liver Int*. 2019;39:1521-1534. Andersson A, et al. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2022;20:2451-2461.e3. Selvaraj EA, et al. *J Hepatol*. 2021;75:770-785. Liang J-Y, et al. *J Hepatol*. 2023;79:592-604.<br>16 | Esta tabla resume que las PNI emergentes tienen un rendimiento subóptimo para MASH, pero alto para la fibrosis. Para F2, F3 y F4 —así como para F3 y F4— existen numerosos estudios y pacientes y un buen AUROC. |
| 19. | **ELF, VCTE, and MRE Predict Liver-Related Outcomes**<br><br>ELF VCTE MRE<br><br>HR: hazard ratio.<br>Sanyal AJ, et al. *Hepatology*. 2019;70:1913-1927. Mózes FE, et al. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2023;8:794-713. Ajmera V, et al. *Gastroenterology*. 2022;163:1075-1089.e5. Reproduced for educational purposes only.<br>17 | Otro punto importante es que todas estas pruebas predicen la aparición de acontecimientos hepáticos, y ya disponemos de varios estudios y metaanálisis para cada una de ellas. |
| 20. | **Proposed Algorithm for Selecting Patients for Treatment Using NITs: Expert Consensus**<br><br>MASLD<br>Assess for fibrosis<br>Treat<br>Consider treatment<br>Do not treat<br><br>*To reduce false-positive results, we propose that there be 2 concordant blood-based or liver stiffness above threshold values for VCTE or MRE that suggest the presence of significant/advanced fibrosis and not cirrhosis. In scenarios where only ELF is available in isolation, either a liver biopsy or a cutoff of 9.8 and higher is warranted. **If biopsy is performed and liver histology demonstrates Stage 2 or 3 disease, treatment is appropriate, as long as there is no clinical or imaging evidence of PHTN (eg, ascites apparent on imaging, gastroesophageal varices, history of hepatic encephalopathy).<br>PHTN: portal hypertension; plts: platelets.<br>Noureddin M, et al. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2024;22:2357-2377. Creative Commons license. Reproduced for educational purposes only.<br>18 | Esta es la conocida diapositiva sobre el consenso de expertos y el algoritmo propuesto para seleccionar a los pacientes candidatos a tratamiento mediante PNI. Imagino que todos están familiarizados con él, así que no entraré en detalle y dedicaré más tiempo a describir datos nuevos sobre su aplicación en la práctica real. Así, la población a tratar, según los expertos liderados por Mazen Noureddin, es aquella con una rigidez hepática por encima de 10 a 15 kPa, aunque se puede considerar el tratamiento hasta 20 kPa, excluyendo los casos de cirrosis. También pueden utilizarse la MRE, la puntuación ELF y también FAST. |
| 21. | **Proposed Algorithm for Selecting Patients for Treatment Using NITs: AASLD Guidance**<br><br>Not recommended<br>Recommended<br>May be used<br>MASLD<br>Imaging-based NILDA<br>Liver histology<br><br>*Modified from the AASLD NILDA guidelines. †Liver biopsy is not routinely recommended for staging of MASH. ‡Imaging-based NILDA is preferred (eg, SWE [applying local standards for F2-F3]) vs ELF score (9.2-10.4). The latter range is based on the IQR from the MAESTRO trial data; no recommendations are available from the AASLD NILDA guidelines.<br>NILDA: noninvasive liver disease assessment.<br>Chen VL, et al. *Hepatology*. 2025;81:312-328. Reproduced for educational purposes only.<br>19 | Esta es la guía de la AASLD. Llamo su atención sobre que, en cuanto al grado, los valores de corte varían ligeramente, de 8 a 15 kPa, pero también se acepta tratar hasta 20 kPa, tal como indica el consenso de expertos. |

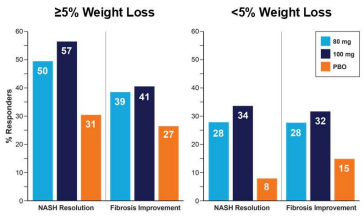
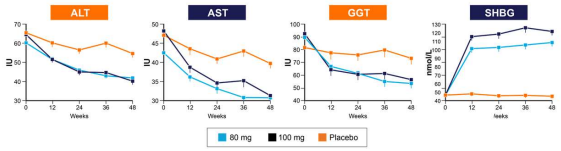
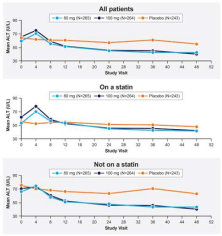
| | | |
|---|---|---|
| 22. |  | Veamos ahora cómo se comporta esto en cohortes de vida real. Este artículo, ya en prensa en *CGH* y publicado en Internet hace unos días, procede de una gran cohorte multicéntrica española liderada por Manuel Romero Gómez. Incluye casi 1300 pacientes con diagnóstico histológico de MASLD, de los cuales el 38 % presentaban MASLD con F2–F3. Cabe señalar que el criterio principal no era "MASH" sino "MASLD con F2–F3". Si aplicamos el criterio MASH, se pierde un 10 % de estos pacientes, hasta el 25 %. Según las recomendaciones de los expertos, se emplearon los criterios del ensayo MAESTRO-NASH. CAP por encima de 280 dB/m, ALT por encima de 20 UI/l en hombres y 17 UI/l en mujeres y VCTE entre 10 y 20 kPa. Si observamos la distribución de la fibrosis y cuántos pacientes se detectan con estos parámetros, se identifica alrededor del 40 %, es decir, menos de la mitad de los pacientes elegibles. Si aplicamos las guías AASLD, con un valor de corte de 15 kPa en lugar de 20 kPa, el porcentaje aumenta al 56 %. Los autores del grupo HEPAmet propusieron combinar FIB-4, la presencia o no de diabetes y VCTE, ampliando el rango de rigidez de 8 a 25 kPa, con lo que alcanzaron un 74 %. No obstante, no hay que olvidar que ese 74 % corresponde al 38 % inicial, de modo que el resultado global no es tan alto. El mensaje es que estos algoritmos son útiles, pero aún subóptimos. |
| 23. |  | También conviene llamar la atención sobre los falsos positivos con VCTE en la MASLD, especialmente por encima de 8 kPa. Este es un estudio del grupo de Vincent Wong, con 100 pacientes con MASLD y dos biopsias hepáticas. Y antes y después de la biopsia hepática, hubo un intervalo de 6 meses. Se puede ver que los pacientes con rigidez basal superior a 8 kPa presentaban una disminución en la segunda medición. El mensaje es que algunos pacientes con rigidez hepática inicial superior a 8 kPa pueden mostrar resultados normales en una reevaluación posterior y tener fibrosis nula o leve en la biopsia, lo que sugiere falsos positivos. |

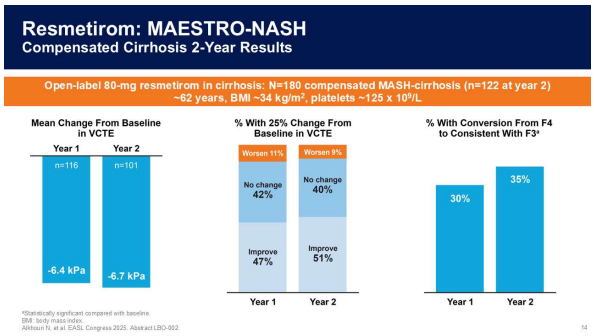
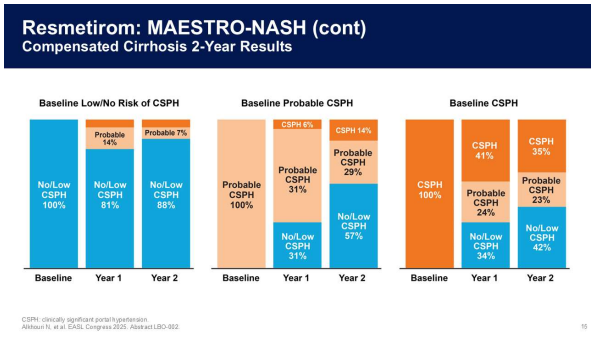
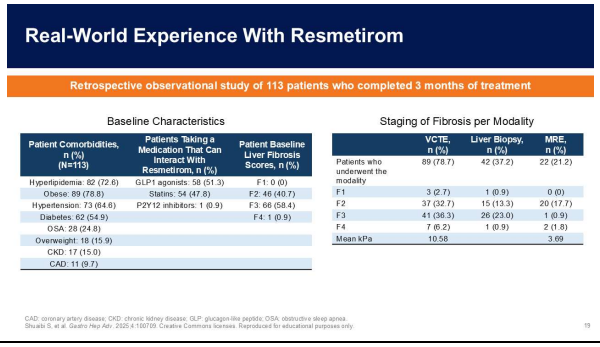
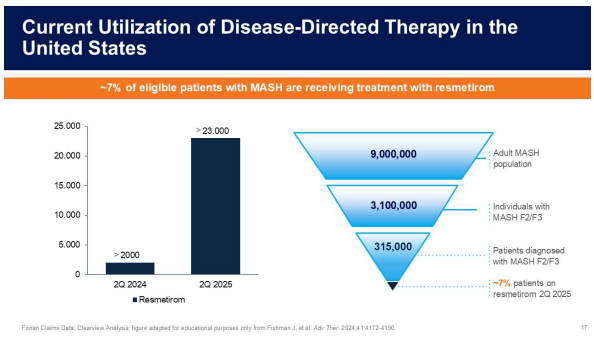
| | | |
|---|---|---|
| 24. | **False-Positive Results With VCTE in MASLD**<br>N=97 patients with MASLD and 2 LSMs before liver biopsy (interval = 6 months)<br>Baseline LSM <8 kPa / Baseline LSM ≥8 kPa<br>1/3 of patients with high baseline LSM (≥8 kPa) may have normal results on 2nd examination with no or mild fibrosis on liver biopsy, suggesting false-positive results<br><br>Chow JC-L, et al. *J Gastroenterol Hepatol*. 2019;34:241-248. Reproduced for educational purposes only.<br>22 | Este estudio, aunque antiguo, ilustra bien la magnitud del problema. En el mayor estudio realizado (más de 10 000 exploraciones), la obesidad se asoció a una alta tasa de fallos y resultados no fiables en la medición de rigidez hepática. Lo conocen bien. |
| 25. | **Risk of LRE Begins to Rise at LSM (VCTE) >10 kPa**<br>Prospective: 1403 patients with MASLD (NASH-CRN; BL LSM 7.7 kPa); mean follow-up 4.4 y; 89 LRE (6.3%)<br><br><br>BL, baseline; LRE: liver-related event.<br>Gawrieh S, et al. *J Hepatol*. 2024;81:600-609. Reproduced for educational purposes only.<br>24 | Otro aspecto relevante es que 10 kPa constituye un punto de inflexión clave para la aparición de acontecimientos hepáticos. |
| 26. | **Composite Scores for At-Risk MASH: Summary of Performance**<br>AUC: area under the curve; CC: correctly classified; NPV: negative predictive value; PPV: positive predictive value.<br>Stern C, Castera L. *Clin Mol Hepatol*. 2022;28(suppl):S196-S206.<br>25 | En cuanto a las puntuaciones compuestas, seré breve. Este cuadro resume la evidencia de las principales pruebas iniciales, que clasifican correctamente al 57-70 % de los pacientes. |
| 27. | **FAST Is the Most Validated**<br>Meta-analysis N=12 studies: 5835 patients with biopsy-proven NAFLD<br>Rule-out FAST ≤0.35 / Rule-in FAST ≥0.67<br><br><br>sROC: summary receiver operating characteristic.<br>Rawash F, et al. *Gut*. 2023;72:1359-1469. Reproduced for educational purposes only.<br>26 | FAST es, con diferencia, la más validada. Este es un metaanálisis que mostró una zona gris en torno al 30 %, |
| 28. | **Don't Forget Comorbidities: T2D**<br>Methods / Findings<br>Multicenter prospective study in diabetes clinics<br>245 type 2 diabetes patients with suspected MASLD (Quid-NASH study) who underwent: FibroScan, MRE, MRI-PDFF, routine l<br>Cutoffs adapted to T2D should be used<br><br><br>FNI: fibrotic NASH index; MRI: magnetic resonance imaging.<br>Castera L, et al. *J Hepatol*. 2024;81:195-206. Reproduced for educational purposes only.<br>27 | y no hay que olvidar el contexto clínico y las comorbilidades. Esto se refiere a pacientes con diabetes tipo 2 de la cohorte QUID-NASH. Al aplicar los valores originales de corte, la puntuación MAST superó a FAST; sin embargo, al adaptar los valores de corte a esta población, FAST pasó a mostrar un rendimiento superior a MAST. |

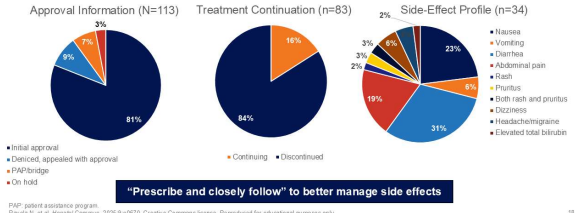
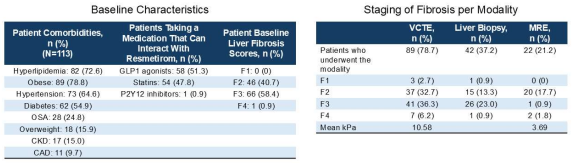
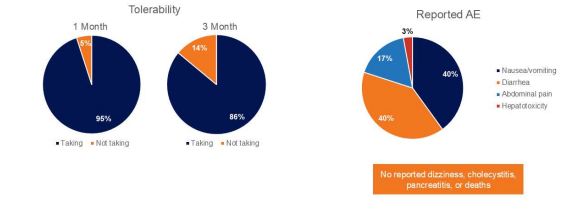
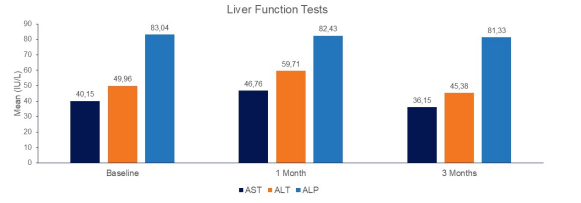
| | | |
|---|---|---|
| 29. | **Cutoffs for Diagnosing Cirrhosis**<br><br>NIT / Cutoff / Comments<br>**ELF** / ≥11.3 / ELF ≥11.3 is associated with increased risk of hepatic decompensation among patients with cirrhosis<br>**Imaging**<br>VCTE / ≥20 kPa / LSM by VCTE ≥20 kPa is associated with cirrhosis, but for ruling out, cirrhosis optimal cut point is <8 kPa<br>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<br><br>Rinella ME, et al. Hepatology. 2023;77:1797-1835. 29 | Entonces, ¿quiénes no deberían ser tratados? Existen valores de corte bien establecidos: 11,3 para ELF, 5 kPa para MRE. |
| 30. | **Patient Follow-Up Using NITs**<br><br>Expert Consensus: Assess safety and efficacy at 12 months; Worsening of NITs[a] → STOP; No change in NITs[b] → Consider continuing, add-on, or alternate approach; Assess treatment response: • ALT >17 IU/L and/or >20% improvement[b] or normalization • VCTE ≥30% drop in LSM • MRI-PDFF ≥30% in liver fat → Continue<br>AASLD Recommendations: Response assessment at 12 months; • Worsening of NILDA[a] • Consistent increase in ALT → No response → Stop resmetirom; • Improvement in LSM (kPa) by[c] VCTE ≥25% or MRE ≥20% from baseline • Normalization or significant improvement in ALT[d] → Beneficial response → Continue resmetirom; • Minor reduction in LSM (kPa)[c] VCTE <25% or MRE <20% from baseline • No significant improvement in ALT[d] • <30% reduction in MRI-PDFF[e] → Benefit uncertain → Re-evaluate strategy[f]<br>Monitor for safety at 3, 6, and 12 months<br><br>[a]ALT improvement should be accompanied by improvement in imaging (≥30 reduction in MRI-PDFF). [b]No improvement in ALT, ≥30% reduction in PDFF can still be predictive of response. VCTE alone may be inadequate to assess treatment response. [c]Assess based on the same imaging- or blood-based markers used to determine treatment eligibility. LSM improvement thresholds of VCTE ≥25% or MRE ≥20% are based on assay characteristics and not specifically validated for clinical decisions of resmetirom treated patients. There are currently no comparable data to determine response in blood-based NILDA. [d]Applies to patients with elevated ALT at baseline. No specific ALT response cutoffs are available from the MAESTRO trial. [e]MRI-PDFF reduction by <30% does not necessarily correlate with histologic response. [f]Options may include re-optimizing lifestyle interventions and considering other therapy, with or without stopping resmetirom.<br>Noureddin M, et al. Clin Gastroenterol Hepatol. 2024;22:2367-2377. Creative Commons license. Chen VL, et al. Hepatology. 2025;81:312-328. Reproduced for educational purposes only. 30 | Por supuesto, en las siguientes charlas veremos el uso en la práctica clínica del tratamiento. Pero si se produce un empeoramiento de una PNI, debe interrumpirse el tratamiento. En caso contrario, debe continuarse. |
| 31. | **Conclusions**<br><br>▪ Staged application of available NITs helps to rule-out patients who are unlikely to have significant disease<br>• FIB-4 followed by a second NIT (eg, FibroScan, ELF, or MRE)<br>• 6 international guidelines aligned<br><br>▪ NITs are the new standard for selecting patients with non-cirrhotic MASLD (F2-F3) for pharmacologic therapies<br>• VCTE is most widely available and validated NIT<br>• Optimal lower cutoff requires further validation in real-life cohorts<br>• Patients with VCTE >20 kPa should not be treated<br>• Do not hesitate to repeat VCTE if the patient has a high BMI (false-positive results)<br><br>31 | En conclusión: el uso escalonado de las PNI ayuda a descartar a los pacientes que probablemente no presentan enfermedad significativa (FIB-4 seguido de una segunda PNI). Seis guías internacionales coinciden: las PNI son el nuevo estándar para seleccionar a los pacientes con MASLD no cirrótica candidatos a tratamiento. VCTE es la PNI más disponible y validada. Los valores de corte inferiores óptimos requieren más validación en cohortes de vida real. Los pacientes con rigidez hepática por encima de 20 kPa no deben recibir tratamiento, y se recomienda repetir la exploración en pacientes con IMC alto, ya que este es un factor importante de falsos positivos. Muchas gracias por su atención. |
| 32. | <br> | **Meena Bansal, MD, FAASLD**<br>Me centraré ahora en los aspectos prácticos del tratamiento de la MASH con terapias modificadoras de la enfermedad y en la experiencia real que ya tenemos en Estados Unidos. |

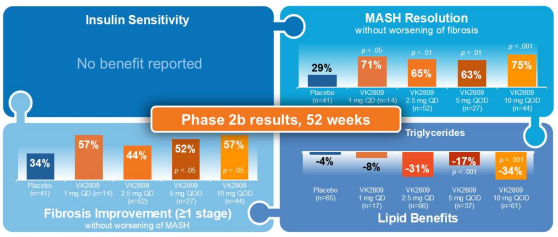
| | | |
|---|---|---|
| 33. | **Current and Emerging THR-β Agonists**<br><br>**Drug** / **Study Stage** / **Endpoints**<br>**Resmetirom** — FDA conditional approval, Phase 3, Biopsy-confirmed MASH (N=966) — Dual primary endpoint at 52-week: • MASH resolution with no worsening of fibrosis • ≥1-stage improvement in fibrosis with no worsening of NAS<br>**VK2809** — Phase 2, Biopsy-confirmed MASH (N=248) — 12-week reduction of liver fat content; 52-week biopsy data presented at AASLD<br>**TERN-501** — Phase 2, Presumed MASH (N=162) — 12-week reduction of liver fat content; Results available[a]<br>**ALG-055009** — Phase 2, Presumed MASH (N=100) — 12-week reduction of liver fat content; Data presented at AASLD TLM 2024<br>[a]No longer in development.<br>AASLD: American Association for the Study of Liver Diseases; FDA: US Food and Drug Administration; MASH: metabolic dysfunction-associated steatohepatitis; NAS: nonalcoholic fatty liver disease activity score; THR: thyroid hormone receptor; TLM: The Liver Meeting; Harrison S, et al. *N Engl J Med*. 2024;390:497-509; Loomba R, et al. The Liver Meeting 2024. Abstract 5016; ClinicalTrials.gov. NCT04173065. ClinicalTrials.gov. NCT05415722. ClinicalTrials.gov. NCT06342947. | Como sabemos, se están estudiando varios agonistas del receptor β de la hormona tiroidea: el resmetirom, obviamente, es el primer y único tratamiento aprobado por la FDA. Sin embargo, hay otros fármacos en investigación, como los de Viking y Aligos, cuyos datos se presentaron en el congreso de hepatología del pasado otoño. |
| 34. | **THR-β Agonists: Mechanism of Action**<br><br> | Este vídeo muestra el mecanismo de acción de los agonistas del receptor β de la hormona tiroidea. |
| 35. | **THR-β Agonists: Mechanism of Action**<br><br> | **[Vídeo]**<br>Los agonistas del receptor-β de la hormona tiroidea, o agonistas THR-β, son pequeñas moléculas diseñadas para actuar de manera específica en el hígado. Estos agentes entran en el núcleo dentro del hepatocito y se unen a THR-β para activar la expresión de genes diana, que median varias vías metabólicas. En primer lugar, se potencia la mitofagia, que 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. |
| 36. | **Need for a Holistic Management Approach for Patients With MASH**<br><br> | **Meena Bansal, MD, FAASLD**<br>Perfecto. Al abordar el manejo de los pacientes con MASH, debemos adoptar un enfoque integral. Aunque como hepatólogos nos interesa la resolución de la MASH y la mejora de la fibrosis, debemos recordar que la principal causa de muerte en estos pacientes es cardiovascular. Por ello, idealmente, también queremos observar beneficios en el perfil lipídico y mejoras en la sensibilidad a la insulina. |

| | | |
|---|---|---|
| 37. | **Resmetirom: Phase 3 Program**<br> | Todos conocemos el programa de registro del ensayo de fase III: un estudio de 52 semanas con biopsia, que evaluó dos criterios primarios: resolución de MASH sin empeoramiento de la fibrosis o mejora de la fibrosis en un estadio sin empeoramiento de la MASH. |
| 38. | **Resmetirom[a]: THR-β, Oral, Once Daily**<br> | Los resultados mostraron una mejora de la MASH en aproximadamente el 38 % de los pacientes tratados (frente al 10 % en el grupo con placebo), una reducción del LDL de un 16 %, y una mejora de la fibrosis en el 26 % frente al 14 % con placebo, sin cambios en la sensibilidad a la insulina. |
| 39. | **Expert Consensus Algorithm for Patient Selection Using NITs**<br> | Laurent ya mostró esta diapositiva sobre el consenso de expertos, cuyos criterios se basan en las características de los pacientes incluidos en el estudio MAESTRO-NASH. De ahí provienen esos rangos. el valor medio de rigidez hepática fue de unos 12 kPa, con un rango intercuartílico (IQR) de 10 a 15. |
| 40. | **Resmetirom: MAESTRO-NASH Health-Related Quality of Life (HRQOL)**<br>Improved HRQOL with improvement of fibrosis or resolution of MASH with resmetirom at week 52<br> | La FDA y la EMA también se interesan por cómo se sienten los pacientes. ¿Verdad? ¿Cómo se sienten estos pacientes? Este estudio de calidad de vida, realizado por el grupo de Zobair mostró una mejora significativa en múltiples parámetros de calidad de vida entre los pacientes que presentaron mejoría histológica, ya fuera por resolución de la MASH o por mejora de la fibrosis. |
| 41. | **GLP-1RA and SGLT-2 Inhibitor Therapy: No Impact on Biopsy Responses to Resmetirom**<br><br>▪ Patients with T2D on resmetirom + SGLT-2 inhibitor or GLP-1RA therapy had equivalent liver biopsy responses to patients with T2D not on these therapies<br>▪ There were no differences in safety or tolerability in patients with T2D treated with a combination of GLP-1RA + resmetirom | En el ensayo MAESTRO-NASH, se permitió que los pacientes recibieran un agonista GLP-1 en la dosis de 1 mg, siempre que no hubieran tenido una pérdida de peso considerable en los seis meses previos a la biopsia basal. Los resultados mostraron que ni el uso concomitante de GLP-1 ni el de inhibidores SGLT2 modificaron la respuesta histológica Tampoco hubo diferencias en la seguridad o la tolerabilidad. |

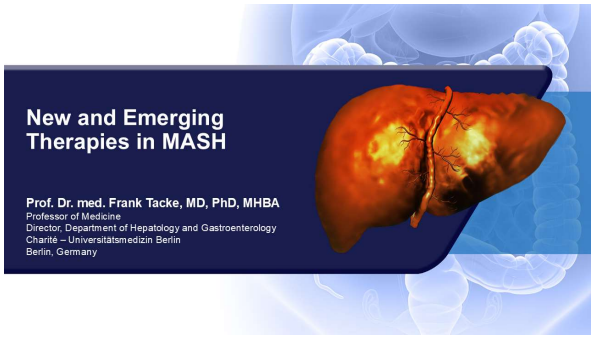
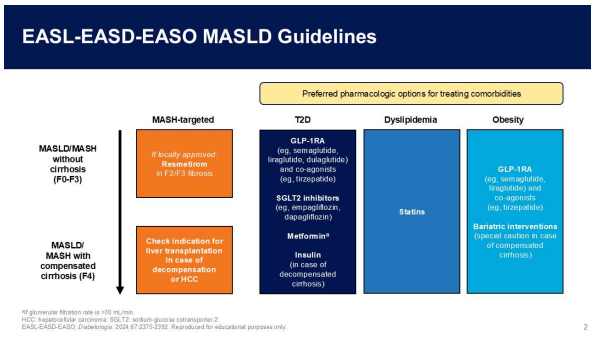
| | | |
|---|---|---|
| 42. | **Liver Biopsy Responses: Impact of Weight Loss**<br><br>▪ Weight loss ≥5% observed in about 22% of patients on resmetirom (12% on placebo) increased the percentage of patients with fibrosis improvement (41%) and NASH resolution (57%) on liver biopsy and maintained the difference from placebo with similar weight loss<br>Noureddin M, et al. The Liver Meeting. Abstract 0112. Reproduced for educational purposes only. 10 | Por otro lado, una vez incluidos los pacientes en el estudio en el momento basal, se les practicó la biopsia basal en caso de perder peso. Y esto era independiente de un GLP-1, si perdían más del 5 % de su peso basal, lo que se observó en unos 22 pacientes tratados con resmetirom, en comparación con el 12 % de los tratados con placebo. Se observó una mayor proporción de mejoría de la fibrosis (41 %) y resolución de la MASH (57 %). Esto demuestra que los cambios en el estilo de vida y la pérdida de peso siguen teniendo un efecto beneficioso y complementario al tratamiento farmacológico. |
| 43. | **Change From Baseline in Liver Enzymes[a] and SHBG**<br>▪ Significant reduction of liver enzymes relative to placebo, both percentage change and absolute reduction<br>▪ Associated with the biomarker SHBG that increases in proportion to resmetirom reflecting target engagement (exposure)<br><br>[a]Evaluated in patients with baseline ALT ≥30 IU.<br>ALT: alanine aminotransferase; AST: aspartate aminotransferase; GGT: gamma-glutamyl transferase; SHBG: sex hormone-binding globulin.<br>Harrison S, et al. N Engl J Med. 2024;390:497-509. Reproduced for educational purposes only. 11 | En los pacientes con ALT elevada al inicio, se observó que el tratamiento con resmetirom redujo los niveles de ALT, AST y GGT, mientras que la globulina fijadora de hormonas sexuales aumentó, lo que refleja la adhesión y la acción farmacodinámica sobre la diana. |
| 44. | **Initial Transient Increases in ALT Associated With Statin Use**<br>▪ 49% statin use<br>▪ 98% in current recommended dose<br>• Rosuvastatin 20 mg<br>• Atorvastatin 40 mg<br>▪ Patients taking a statin had lower baseline ALT levels than patients not taking a statin<br>• Transient increases to approximately 1.3x baseline in week 4 were observed in patients taking resmetirom and a statin<br>• No significant elevations were observed in patients taking resmetirom but no statin<br>• ALT levels improved relative to baseline over time in patients on resmetirom vs placebo, independent of statin use<br><br>Baum S, et al. The Liver Meeting. Abstract 3213. Reproduced for educational purposes only. 12 | Aproximadamente la mitad de los pacientes estaban en tratamiento con estatinas a las dosis recomendadas. En torno al 98 % recibía las dosis recomendadas de rosuvastatina 20 mg o atorvastatina 40 mg. Si se fijan en el gráfico superior, en el conjunto de pacientes, se observó un ligero aumento transitorio de las enzimas hepáticas en la semana 4, seguido de un descenso por debajo de los niveles del placebo. Al analizar si recibían o no estatinas, puede verse que ese aumento inicial solo se observó en quienes ya estaban en tratamiento con estatinas en el momento basal, lo cual es importante comunicar a los pacientes para evitar preocupaciones innecesarias: los valores pueden elevarse, pero no hay que preocuparse, ya que se normalizan posteriormente. |
| 45. | **Resmetirom: Phase 3 Safety Results**<br>| Patients (%) | Placebo (n=321) | Resmetirom 80 mg (n=322) | Resmetirom 100 mg (n=323) |<br>|---|---|---|---|<br>| ≥1 AE | 298 (92.8) | 296 (91.9) | 296 (91.6) |<br>| Grade 1: mild | 77 (24.0) | 73 (22.7) | 66 (20.4) |<br>| Grade 2: moderate | 169 (52.6) | 180 (55.9) | 183 (56.7) |<br>| Grade ≥3: severe | 52 (16.2) | 43 (13.4) | 47 (14.6) |<br>| ≥1 TEAE | 88 (27.4) | 124 (38.5) | 134 (41.5) |<br>| ≥1 Serious AE | 37 (11.5) | 35 (10.9) | 41 (12.7) |<br>| AE leading to discontinuation | 11 (3.4) | 9 (2.8) | 25 (7.7) |<br>| Death | 1 (0.3) | 1 (0.3) | 2 (0.6) |<br>| AEs affecting >10% of patients in any group | | | |<br>| **Diarrhea** | **50 (15.6)** | **87 (27.0)** | **108 (33.4)** |<br>| COVID-19 | 66 (20.6) | 69 (21.4) | 54 (16.7) |<br>| **Nausea** | **40 (12.5)** | **71 (22.0)** | **61 (18.9)** |<br>| Arthralgia | 40 (12.5) | 48 (14.9) | 35 (10.8) |<br>| Back pain | 38 (11.8) | 35 (10.9) | 27 (8.4) |<br>| Urinary tract infection | 27 (8.4) | 33 (10.2) | 27 (8.4) |<br>| Fatigue | 28 (8.7) | 33 (10.2) | 26 (8.0) |<br>| Pruritus | 22 (6.9) | 26 (8.1) | 37 (11.5) |<br>| Vomiting | 17 (5.3) | 28 (8.7) | 35 (10.8) |<br>AE: adverse event; TEAE: treatment-emergent adverse event.<br>Harrison S, et al. N Engl J Med. 2024;390:497-509. Reproduced for educational purposes only. 13 | En cuanto a los efectos secundarios, la diarrea y las náuseas fueron los más frecuentes, generalmente durante las primeras cuatro semanas, con resolución en torno a la semana 12. |

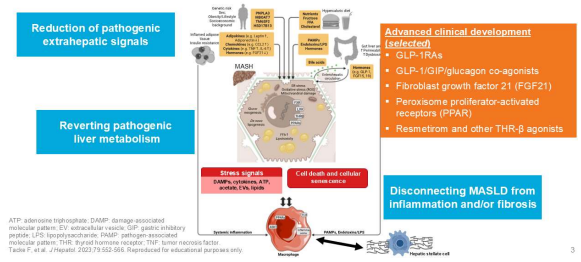
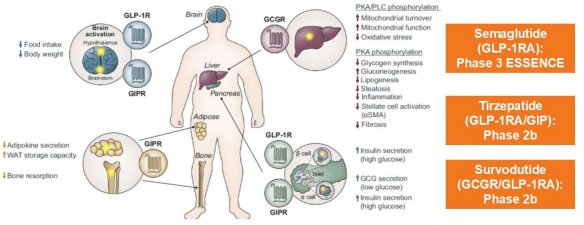
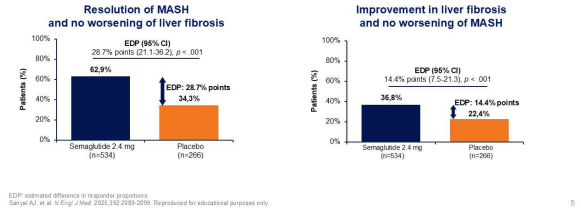
| | | |
|---|---|---|
| 46. |  | Estos datos se presentaron en el congreso de la EASL. Incluyen también pacientes con cirrosis compensada tratados con 80 mg en un estudio abierto. El IMC medio era de 34 kg/m$^2$ y el recuento plaquetario de unos 125 k/µl, por lo que se trata de una población avanzada. El cambio medio en la rigidez hepática medida por VCTE fue una reducción de 6,5 kPa. Y si nos fijamos en ese tipo de parámetros de aquellos que presentan una variación de al menos el 25 % con respecto al VCTE basal, que es lo que sugieren las recomendaciones de la ASLD en cuanto a la respuesta al tratamiento, podemos ver que casi la mitad presentaba una mejoría del VCTE basal, con lo que se cumplía ese umbral del 25 %, y alrededor del 40 % no presentaba cambios. Entre los pacientes que partían de fibrosis F4, un 30–35 % alcanzó valores de rigidez compatibles con F3 (definido como un valor menor a 15 kPa). |
| 47. |  | Centrándonos ahora en la derecha, los que tenían hipertensión portal clínicamente significativa según los criterios de Baveno en el momento basal, pueden ver que hay un cambio. Así que ahora solo el 41 % y luego el 35 % siguen teniendo hipertensión portal clínicamente significativa, mientras que muchos pacientes —más de la mitad— han pasado a un grupo de menor riesgo. Mientras esperamos los resultados de estos estudios, creo que estos datos son muy alentadores. |
| 48. |  | El perfil de seguridad en pacientes con cirrosis fue similar al observado en los de fibrosis F2–F3, sin efectos adversos graves relacionados con el fármaco. |
| 49. |  | Veamos ahora cuál ha sido la experiencia en Estados Unidos desde la aprobación en el segundo trimestre de 2024: más de 23 000 pacientes están actualmente en tratamiento en EE. UU. De los aproximadamente 300 000 pacientes diagnosticados de MASH, cerca del 7 % ya están recibiendo resmetirom. |

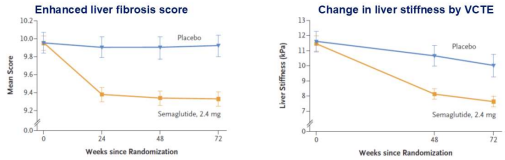
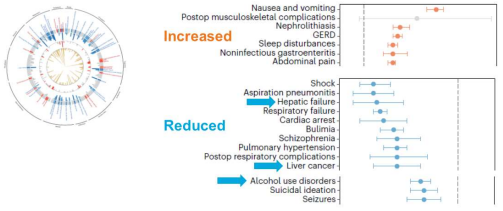
| | | |
|---|---|---|
| 50. | **Early Experience With Resmetirom**<br>"Prescribe and forget" is associated with a high discontinuation rate due to side effects<br><br>"Prescribe and closely follow" to better manage side effects<br>PAP: patient assistance program.<br>Ravela N, et al. *Hepatol Commun*. 2025;9:e0670. Creative Commons license. Reproduced for educational purposes only. 18 | ¿Cuál ha sido nuestra experiencia con las autorizaciones? Este es un estudio de la práctica real del grupo de Universidad de Indiana en el que pueden ver que la aprobación inicial es del 81 %, las que luego se denegaron y posteriormente recibieron la aprobación, en torno al 9 %. Así que aproximadamente el 90 % de los pacientes a los que se les recetó un medicamento pudieron obtenerlo. En cuanto a la continuación del tratamiento a los 3 meses, puede ver que el 84 % continúa con el tratamiento, mientras que el 16 % lo suspende: esto pone de relieve el perfil de efectos secundarios que aparece a la derecha, principalmente, náuseas, vómitos, diarrea y dolor abdominal. Es fundamental educar al paciente desde el principio para que espere estos efectos y los tolere por un tiempo, ya que suelen resolverse espontáneamente. |
| 51. | **Real-World Experience With Resmetirom**<br>Retrospective observational study of 113 patients who completed 3 months of treatment<br>Baseline Characteristics<br>Staging of Fibrosis per Modality<br><br>CAD: coronary artery disease; CKD: chronic kidney disease; GLP: glucagon-like peptide; OSA: obstructive sleep apnea.<br>Shuaibi S, et al. *Gastro Hep Adv*. 2025;4:100709. Creative Commons licenses. Reproduced for educational purposes only. 19 | En otro estudio retrospectivo de la práctica real en el que se analizó a 113 pacientes pueden ver que el 50 % estaba en tratamiento concomitante con GLP-1 y el 50 % con estatinas. Tenían un estadio de F2-F3. La fibrosis hepática se había evaluado mediante VCTE, biopsia o MRE. El valor medio de rigidez hepática era de 10,5 kPa y el de RME de 3,7 kPa, |
| 52. | **Real-World Experience With Resmetirom (cont)**<br>Retrospective observational study of 113 patients who completed 3 months of treatment<br><br>Shuaibi S, et al. *Gastro Hep Adv*. 2025;4:100709. Creative Commons licenses. Reproduced for educational purposes only. 20 | muy similares a los de otros estudios. El 95 % seguía tomando el medicamento después de 1 mes, que después cae el 86 %, con una tasa de abandono de alrededor del 14-15 %, muy similar. Así, educar al paciente es clave para minimizar esa tasa. De nuevo, los efectos secundarios fueron principalmente digestivos. |
| 53. | **Real-World Experience With Resmetirom (cont)**<br>Retrospective observational study of 113 patients who completed 3 months of treatment<br><br>ALP: alkaline phosphatase.<br>Shuaibi S, et al. *Gastro Hep Adv*. 2025;4:100709. Creative Commons licenses. Reproduced for educational purposes only. 21 | En cuanto a las pruebas hepáticas, se observó una disminución de AST y ALT tras 3 meses de tratamiento. |

| | | |
|---|---|---|
| 54. | **VK2809: THR-β Oral, Once Daily or Once Every Other Day**<br><br>QD: once daily; QOD: once every other day.<br>Loomba R, et al. The Liver Meeting 2024. Abstract 5016. | Respecto a otros agonistas del receptor β de la hormona tiroidea en desarrollo, estos son los resultados del compuesto de Viking Therapeutics presentados en el congreso de hepatología: resolución generalizada de MASH (tasa de respuesta algo superior con el placebo) y mejora de fibrosis, junto con beneficios en el perfil lipídico, especialmente en las dosis de 5 y 10 mg en días alternos. |
| 55. | **ALG-055009: THR-β Oral, Once Daily**<br><br>Loomba R, et al. The Liver Meeting 2024. Abstract 3226. | Estos son solo los datos de fase IIa, tras 12 semanas, en las que solo se logra una reducción de la grasa hepática superior a ese umbral del 30 %, lo que se asocia a una mejoría de la respuesta histológica de los lípidos. Y todavía no tenemos datos de la fibrosis. |
| 56. | **Case: 56-Year-Old Hispanic Woman**<br>▪ **Clinical status**<br>• BMI 27 kg/m$^2$<br>• BP 128/95 mm Hg<br>• $HbA_{1c}$ 37.7 mmol/mol (5.6%)<br>• AST 58 U/L<br>• ALT 40 U/L<br>• Platelets 170 k/µL<br>• LDL-C 1.55 mmol/L (60 mg/dL)<br>• HDL-C 1.01 mmol/L (39 mg/dL)<br>▪ **Medications**<br>• Metformin<br>• Atorvastatin 80 mg<br>▪ **NITs**<br>• FIB-4 3.02<br>• VCTE 11 kPa<br>BP: blood pressure; FIB-4: Fibrosis-4; $HbA_{1c}$: hemoglobin $A_{1c}$; HDL-C: high-density lipoprotein cholesterol. | Pasemos ahora a un caso clínico breve para ilustrar algunos puntos. Mujer hispana de 56 años, IMC de 27 kg/m$^2$, $HbA_{1c}$ bien controlada, AST 58 UI/l, ALT 40 UI/l, plaquetas 170 k/µl. LDL y HDL en buenos rangos. En tratamiento con metformina y atorvastatina 80 mg. Los resultados de las PNI son: FIB-4 de 3,02 y VCTE de 11 kPa. |
| 57. | **Question**<br>Is this patient a candidate for treatment with resmetirom?<br>A. Yes<br>B. No<br>C. Unsure | ¿Sería esta paciente candidata al tratamiento con resmetirom? Tienen que escanear un código QR para contestar. Vamos a verlo. Podemos comentarlo un poco más. No sé cómo avanzar esto. Vale.<br><br>Claramente la paciente cumple los criterios desde el punto de vista de la fibrosis F2-F3. Tiene un IMC de 27 kg/m$^2$. Creo que algunos de ustedes ya lo saben... Vale, todo el mundo está en ello. Muy bien. Está bien.<br><br>Supongamos que simplemente toman la decisión de iniciar el tratamiento con resmetirom... y más adelante podemos hablar de otros tratamientos que podrían ser importantes. |

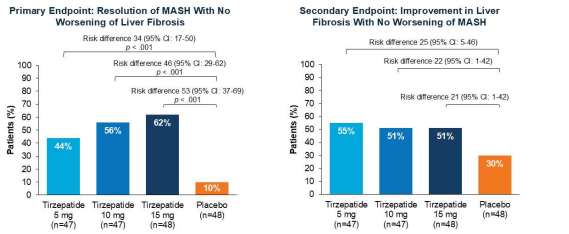
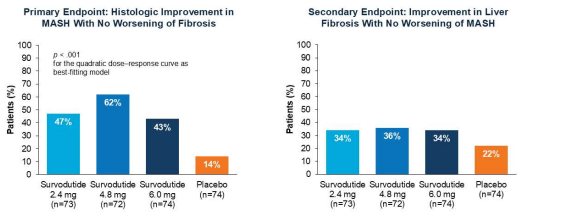
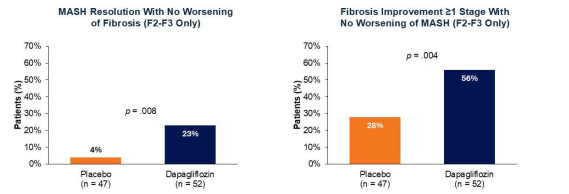
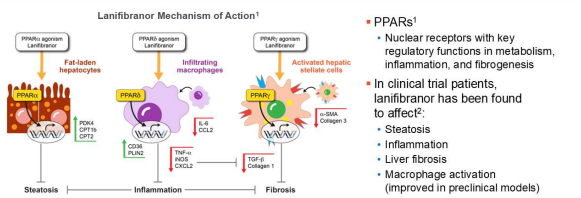
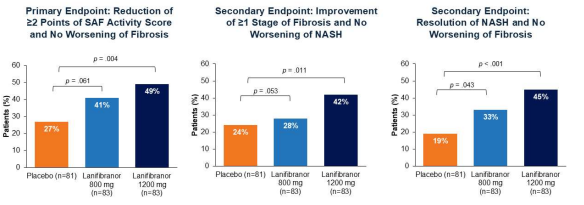
| | | |
|---|---|---|
| 58. | **Question**<br>What is the next best step for the management of this patient?<br>A. Switch to pravastatin 80 mg once daily<br>B. Begin dapagliflozin 5 mg once daily<br>C. Reduce atorvastatin to 40 mg once daily<br>D. Begin lisinopril 5 mg once daily<br>26 | Creo que es importante señalar que la dosis de atorvastatina (80 mg) que recibe la paciente es superior a la recomendada, por lo que debería reducirse a 40 mg. Dado que sabemos que el resmetirom también tiene un efecto sobre el LDL, pueden vigilar si el LDL se mantiene o no en el intervalo deseado en términos de riesgo cardiovascular. |
| 59. | **Question**<br>The patient's PCP orders laboratory testing after 4 weeks on treatment with resmetirom. The PCP notes that the patient's liver enzymes have increased:<br>Baseline / Current<br>AST (U/L) 58 87<br>ALT (U/L) 40 60<br>What should do you do next?<br>A. Reduce resmetirom to 60 mg every other day<br>B. Reassure the PCP and continue therapy<br>C. Order a PEth test<br>D. Repeat VCTE imaging<br>PEth: phosphatidylethanol; PCP: primary care physician.<br>27 | Ahora bien, el MAP del paciente solicita análisis después de 4 semanas de tratamiento. Pueden ver los datos basales allí: AST de 58 UI/l, ALT de 40 UI/l. Y ahora hay un ligero ascenso en las enzimas hepáticas y nos llaman: "¡Dios mío! ¿Tengo que suspender el tratamiento?" ¿Qué harían a continuación?<br>¿Verdad? Exacto. Hay que tranquilizar al médico de atención primaria y continuar el tratamiento. Yo les digo que no lo miren: ¿Por qué lo miran? Pero si alguien lo mira y hay un pequeño aumento de las enzimas hepáticas, no hay que preocuparse. Seguimos el tratamiento y revisamos los valores a los 3 meses. La única vez que reduciría la dosis de resmetirom... en realidad, la razón es que la dosis de 60 mg se debe a una interacción farmacológica con el clopidogrel. Y por eso se ofrece. Por supuesto, se puede reducir si es necesario, pero generalmente esa es la razón por la que existe la dosis de 60 mg. Podríamos repetir el VCTE (como hemos oído, las fluctuaciones pueden ser importantes). Una prueba PEth también sería razonable; La AST es superior a la ALT, así que todas estas son elecciones razonables. |
| 60. | **Summary**<br>▪ Resmetirom is a THR-β agonist and the first FDA-approved MASH-specific therapy<br>• Liver-specific mechanism of action<br>• Increases mitochondrial capacity for β oxidation<br>– Mitochondrial biogenesis and mitophagy<br>• Increases lipophagy<br>• Increases cholesterol clearance<br>• Reduces inflammation and fibrosis<br>▪ Current utilization of MASH-specific therapy in the United States remains low<br>▪ Real-world experience with resmetirom has shown:<br>• Patients need support to manage side effects when beginning treatment<br>• Temporary increases in liver enzymes are common within the first months of treatment<br>28 | Vale. En resumen: el resmetirom es un agonista del receptor β de la hormona tiroidea aprobado por la FDA para el tratamiento de la MASH. Tiene un mecanismo de acción dirigido y específico del hígado, que aumenta la capacidad mitocondrial para la β-oxidación, tanto mediante la biogénesis mitocondrial como a través de la mitofagia, y además incrementa la lipofagia lo que favorece la depuración de colesterol y reduce la inflamación y la fibrosis. Su uso en Estados Unidos aún es limitado, pero va en aumento. La experiencia real con resmetirom muestra que los pacientes necesitan apoyo para manejar los efectos secundarios al inicio del tratamiento, aunque la tasa de abandono es baja. Es habitual observar un aumento temporal de las enzimas hepáticas en el primer mes de tratamiento, por lo que no se recomienda realizar controles en ese |

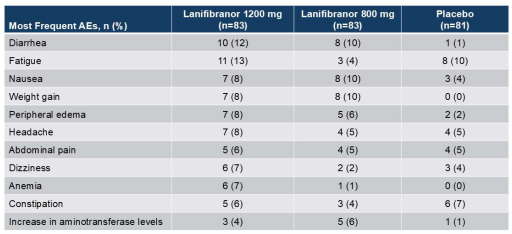
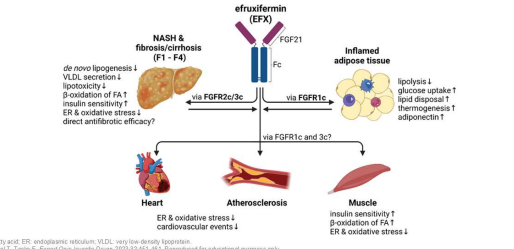
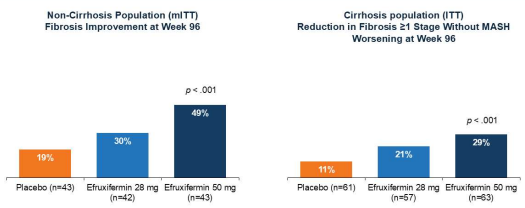
| | | |
|---|---|---|
| | | momento, sino monitorizar a los 3, 6 y 12 meses, tal como mostró Laurent. Y con esto, cedo la palabra a mi compañero. Muchas gracias. |
| 61. |  | **Prof. Dr. med. Frank Tacke, MD, PhD, MHBA**<br><br>Muchas gracias, Meena. Soy Frank Tacke, del Hospital Universitario Charité, en Berlín (Alemania), y estamos muy entusiasmados porque el lunes el resmetirom estará disponible en Alemania. Así que ahora ya sé qué hacer. Veamos qué podemos lograr con él. Mi tarea aquí, que no es poca, es explicar las nuevas terapias emergentes, el tema central de este congreso. Sé que todos están muy al tanto de los avances, pero es útil repasar qué viene a continuación, ya que eso determinará cómo trataremos a nuestros pacientes próximamente. |
| 62. |  | Un punto que ya se ha mencionado es que debemos tratar las comorbilidades de manera óptima antes de prescribir terapias dirigidas específicamente a la MASH. Esto significa que, en casos de obesidad o diabetes tipo 2, debemos elegir fármacos como los agonistas del receptor GLP-1, que también tienen un impacto beneficioso sobre la MASH. Los inhibidores de SGLT2 también se mencionaron anteriormente, y muchos de ustedes indicaron en el sondeo que añadirían 5 mg de dapagliflozina, lo cual es razonable en este caso. Las guías conjuntas de la EASL-EASD-EASO para la MASH ya incluyen una recomendación: considerar el uso de resmetirom en pacientes con fibrosis F2-F3, siempre que esté aprobado y disponible a nivel local. |

| | | |
|---|---|---|
| 63. | **Therapeutic Strategies Against Steatohepatitis and Fibrosis**<br>Reduction of pathogenic extrahepatic signals<br>Reverting pathogenic liver metabolism<br>Advanced clinical development (selected)<br>• GLP-1RAs<br>• GLP-1/GIP/glucagon co-agonists<br>• Fibroblast growth factor 21 (FGF21)<br>• Peroxisome proliferator-activated receptors (PPAR)<br>• Resmetirom and other THR-β agonists<br>Disconnecting MASLD from inflammation and/or fibrosis<br>MASH<br>Stress signals<br>Cell death and cellular senescence<br>Macrophage<br>Hepatic stellate cell<br> | Entonces, ¿qué tipos de objetivos terapéuticos tendremos en el futuro cercano? Gran parte de la investigación se ha centrado en reducir las señales patológicas que llegan al hígado, principalmente mediante la pérdida de peso, la posible modificación genética o los probióticos. Sin embargo, contamos con pocos fármacos que actúen directamente sobre el metabolismo hepático, capaces de revertir algunos de los mecanismos patogénicos subyacentes. El resmetirom ha sido el primer ejemplo de un fármaco con ese perfil, pero tal vez la modificación de las incretinas mediante la adición de glucagón o la modulación del eje FGF21 también puedan reforzar este concepto. En cambio, son escasos los medicamentos capaces de desconectar la esteatosis de la inflamación y la fibrosis, lo que representa el desafío más complejo. |
| 64. | **Metabolic Effects of GLP-1RAs and Co-Agonists**<br>GLP-1R<br>GIPR<br>GCGR<br>Brain<br>Liver<br>Pancreas<br>Adipose<br>Bone<br>↓Food intake<br>↓Body weight<br>↓Adipokine secretion<br>↑WAT storage capacity<br>↓Bone resorption<br>PKA/PLC phosphorylation<br>↑Mitochondrial turnover<br>↑Mitochondrial function<br>↓Oxidative stress<br>PKA phosphorylation<br>↑Glycogen synthesis<br>↑Gluconeogenesis<br>↓Lipogenesis<br>↓Steatosis<br>↓Inflammation<br>↓Stellate cell activation (αSMA)<br>↓Fibrosis<br>↑Insulin secretion (high glucose)<br>↑GCG secretion (low glucose)<br>↑Insulin secretion (high glucose)<br>Semaglutide (GLP-1RA): Phase 3 ESSENCE<br>Tirzepatide (GLP-1RA/GIP): Phase 2b<br>Survodutide (GCGR/GLP-1RA): Phase 2b<br> | Centrémonos brevemente en los análogos de las incretinas, los agonistas del receptor GLP-1 y los coagonistas. Durante los últimos años hemos aprendido que estos fármacos no solo actúan en el intestino (reduciendo la motilidad y la absorción de nutrientes), sino también en el cerebro y el páncreas. Cuando combinamos la acción del receptor del agonista GLP-1 con la del GIP —que actúa sobre el tejido adiposo— o con análogos de glucagón —que inciden directamente en las vías metabólicas hepáticas—, obtenemos efectos adicionales que podrían ser beneficiosos. Contamos con numerosos estudios que respaldan este enfoque. Los más avanzados corresponden a la semaglutida. Como saben, también están el ensayo de fase III de tirzepatida, ya aprobada para la obesidad y la diabetes tipo 2, y la survodutida, con datos de fase IIb, ambos dirigidos a los agonistas del receptor GLP-1 en combinación con glucagón. |
| 65. | **Semaglutide: Phase 3 Trial**<br>**Subcutaneous Doses Were Administered Once Weekly for 72 Weeks**<br>FDA Conditional Approval<br>Proportion of patients at week 72<br>Resolution of MASH and no worsening of liver fibrosis<br>EDP (95% CI)<br>28.7% points (21.1-36.2), $p < .001$<br>62.9%<br>EDP: 28.7% points<br>34.3%<br>Patients (%)<br>Semaglutide 2.4 mg (n=534)<br>Placebo (n=266)<br>Improvement in liver fibrosis and no worsening of MASH<br>EDP (95% CI)<br>14.4% points (7.5-21.3), $p < .001$<br>36.8%<br>EDP: 14.4% points<br>22.4%<br>Patients (%)<br>Semaglutide 2.4 mg (n=534)<br>Placebo (n=266)<br> | La semaglutida ya se ha aprobado en Estados Unidos para el tratamiento de la MASH con fibrosis, a partir de los resultados del ensayo de fase III, que mostró una diferencia significativa frente a placebo en la resolución de MASH tras un año y medio de tratamiento —un periodo algo mayor que el resmetirom—, así como una mejora en la fibrosis sin empeoramiento de la esteatohepatitis. |

| | | |
|---|---|---|
| 66. | **Semaglutide: Phase 3 Trial (cont)**<br>**Subcutaneous Doses Were Administered Once Weekly for 72 Weeks**<br>Changes in noninvasive tests over time<br>Enhanced liver fibrosis score<br>Change in liver stiffness by VCTE<br><br><br>Weight reduction: -10.5% vs -2% (Δ -8.5%)<br>VCTE: vibration-controlled transient elastography.<br>Sanyal AJ, et al. *N Engl J Med*. 2025;392:2089-2099. Reproduced for educational purposes only.<br>6 | Laurent mencionó que el valor "mágico" de rigidez hepática es de 10 kPa: debemos intentar situarnos por debajo de ese umbral de 10 kPa con nuestro tratamiento. Los datos publicados en The *New England Journal of Medicine* para semaglutida muestran una reducción media desde valores superiores a 10 hasta por debajo de 10 kPa, lo que sugiere un beneficio sostenido sobre la función hepática y la puntuación ELF. Creo que 9,8 es otro de estos números mágicos, y hay que reducir por debajo de 9,8. La reducción de peso fue algo menor que la observada en el ensayo de fase III que vimos en población no diabética, pero aun así superó el 10 %. |
| 67. | **Semaglutide: Phase 3 Trial Safety**<br>Safety analysis set (1195 participants)<br>AE: adverse event.<br>Sanyal AJ, et al. *N Engl J Med*. 2025;392:2089-2099.<br>7 | Los efectos secundarios de la semaglutida son bien conocidos. Son sobre todo efectos secundarios gastrointestinales: náuseas, diarrea y dolor abdominal. |
| 68. | **Semaglutide: Long-Term Effects in Real-World Settings**<br>VA database (T2D): GLP-1RA (n=215,970) vs several controls (>1,500,000), 7,239,854 person-years<br><br><br>GERD: gastroesophageal reflux disease; VA: Veterans Affairs.<br>Xie Y, et al. *Nat Med*. 2025;31:951-962. Reproduced for educational purposes only.<br>8 | ¿Y los efectos a largo plazo? Estamos acumulando datos del uso prolongado de esta clase de fármacos en diabetes tipo 2. El análisis de la base de datos del VA en Estados Unidos es particularmente interesante, ya que incluye un gran número de pacientes con controles emparejados. Se observó un aumento previsible de los efectos gastrointestinales, como era de prever, y de los eventos nefrológicos, pero también se aprecia una reducción significativa de los eventos cardiovasculares en estos datos de la práctica real y también nuestros resultados hepáticos. En estas grandes bases de datos también se aprecia una disminución de los casos de cáncer hepático y de insuficiencia hepática. Otro hallazgo notable fue una reducción de los trastornos por consumo de alcohol y otras dependencias, así como de la tasa de suicidios, lo que sugiere que la MetALD, la ALD también podrían beneficiarse del uso de agonistas del receptor GLP-1. He visto que algunos de ustedes hicieron clic en la prueba PEth para el resmetirom y el aumento de las transaminasas. Y tal vez eso también sea algo a tener en cuenta. Y quizá haya un lugar para los agonistas del receptor del GLP-1. |

| 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)** |

| | | |
|---|---|---|
| 69. | **Dual GIP and GLP-1RA Tirzepatide: Phase 2b Trial**<br>**Subcutaneous Doses Were Administered Once Weekly for 52 Weeks**<br><br>All data pertain to participants without end-of-treatment biopsies who were considered as nonresponders.<br>Loomba R, et al. *N Engl J Med*. 2024;391:299-310. Reproduced for educational purposes only. | En cuanto a la tirzepatida, los datos de fase IIb tras un año de tratamiento muestran resolución significativa de MASH y mejoría de la fibrosis, resultados muy alentadores para un fármaco ya disponible para tratar la obesidad y la diabetes tipo 2. |
| 70. | **Dual GCGR/GLP-1RA Survodutide: Phase 2b Trial**<br>**Subcutaneous Doses Were Administered Once Weekly for 48 Weeks**<br><br>All data pertain to participants without end-of-treatment biopsies who were considered as nonresponders.<br>Sanyal AJ, et al. *N Engl J Med*. 2024;391:311-319. Reproduced for educational purposes only. | La survodutida se encuentra actualmente en un ensayo clínico de fase III. El criterio de valoración fue algo diferente. Era la mejoría de MASH, que se cumplió, Sin embargo, las diferentes dosis de survodutida y el criterio de valoración de mejoría de la fibrosis hepática, si se analizan los subgrupos, también fueron bastante impresionantes en la población F2/F3. Estos son los datos originales publicados en *The New England Journal of Medicine* . |
| 71. | **SGLT2 Inhibitor Dapagliflozin for the Treatment of MASH: Phase 2b Trial**<br>RCT from China (6 centers), n=78 dapagliflozin 10 mg vs n= 76 placebo, biopsy at 48 weeks<br>(2% F0, 33% F1, 45% F2, 19% F3, 1% F4; aged 35 years; 85% male; BMI 29 kg/m²)<br><br>BMI: body mass index; RCT: randomized controlled trial.<br>Lin J, et al. *BMJ*. 2025; 389:e083735. Reproduced for educational purposes only. | Algunos se preguntaron por qué no añadir dapagliflozina al tratamiento. en relación con el caso del resmetirom presentado por Meena. Existe un ensayo clínico aleatorizado procedente de China. que es algo peculiar, porque incluía también fibrosis F0/F1. Pero si nos centramos en la población con fibrosis F2/F3 de este ensayo de fase IIb relativamente pequeño, podemos ver que la mejoría de la fibrosis fue realmente impresionante con los inhibidores de SGLT2, por lo que quizá es algo que vale la pena considerar y seguir. |
| 72. | **Lanifibranor: Mechanism of Action**<br>Lanifibranor is a pan-PPAR (PPAR α/δ/γ) agonist<br><br>α-SMA: α-smooth muscle actin; IL: interleukin; iNOS: inducible NO synthase; PDK: pyruvate dehydrogenase kinase; PLIN2: perilipin-2; TGF: transforming growth factor.<br>1. Lefere S, et al. *J Hepatol*. 2020;73:757-770. 2. Francque SM, et al. *N Engl J Med*. 2021;385:1547-1558. Reproduced for educational purposes only. | Algunos de los nuevos fármacos que estamos esperando los datos de lanifibranor, probablemente el próximo año, procedentes del ensayo clínico de fase III. Lanifibranor es un agonista pan-PPAR que actúa sobre más de un isotipo de los receptores PPAR: α, β, δ y γ. |
| 73. | **Lanifibranor: Phase 2b NATIVE Trial**<br><br>NASH: nonalcoholic steatohepatitis; SAF: Steatosis, Activity, and Fibrosis.<br>Francque SM, et al. EASL International Liver Congress 2021. Abstract OS-1644. Reproduced for educational purposes only. | Los datos del ensayo de fase II, tras 24 semanas de tratamiento —solo medio año—, fueron bastante significativos en los criterios de valoración de resolución de MASH y también de mejora de la fibrosis. |

| | | |
|---|---|---|
| 74. | **Lanifibranor: NATIVE Trial Safety**<br><br>Francque SM, et al. *N Engl J Med*. 2021;385:1547-1558. 14 | Los efectos secundarios que ya conocen se toleraron algo mejor desde el punto de vista gastrointestinal, aunque se observó un ligero aumento de peso. Por tanto, será necesario vigilar eso de cerca. |
| 75. | **Rationale for FGF21 Analogues**<br><br>FA: fatty acid; ER: endoplasmic reticulum; VLDL: very low-density lipoprotein.<br>Puengel T, Tacke F. *Expert Opin Investig Drugs*. 2023;32:451-461. Reproduced for educational purposes only. 15 | Por supuesto, probablemente uno de los fármacos emergentes más prometedores sean los análogos de FGF21, una hormona producida por el hígado que también ejerce efectos beneficiosos en otros tejidos, como el tejido adiposo y el sistema cardiovascular. Y creo que lo más impresionante son los datos que tenemos ahora, por ejemplo, con efruxifermin tras 2 años de tratamiento, publicados recientemente para la población no cirrótica en The Lancet y para la población cirrótica en el *New England Journal of Medicine*, en el congreso de la EASL. Se trata del análisis por intención de tratar después de 2 años. En realidad, se observa una diferencia mucho mayor entre el placebo y efruxifermin en cuanto a la mejoría de la fibrosis. |
| 76. | **Efruxifermin: Phase 2b HARMONY and SYMMETRY Trials**<br>**Efruxifermin is a long-acting FGF21 analog**<br><br>mITT: modified intention-to-treat.<br>Noureddin M, et al. *Lancet*. 2025;406:719-730. Noureddin M, et al. *N Engl J Med*. 2025;392:2413-2424. Reproduced for educational purposes only. 16 | Y si miramos el pequeño subgrupo de pacientes con biopsias disponibles en ambos momentos y que pudieron analizarse, se aprecia claramente una diferencia tras 2 años de tratamiento con efruxifermin tanto en la población no cirrótica como en la cirrótica. Son datos alentadores. Pero quizá en esta clase de fármacos sea aún más importante vigilar los efectos adversos gastrointestinales y la seguridad a largo plazo. Se mencionaron también un eritema en el lugar de la inyección, que considero manejable, así como una reducción de la densidad ósea. El riesgo de anticuerpos frente al fármaco parece ser considerable en esta clase. |
| 77. | **Summary**<br>▪ Many other MASH-specific drugs are in development<br>▪ Semaglutide improves MASH resolution without worsening of fibrosis and improves fibrosis without worsening of MASH or GI AEs and with long-term cardiometabolic benefits<br>▪ SGLT2 inhibitors (eg, dapagliflozin) may have liver benefit in addition to metabolic, cardiac, and renal benefits<br>▪ Co-incretin mimetics, FGF21 analogues, and pan-PPAR agonists in development<br>▪ Need more phase 3 data around other investigational agents<br>▪ New updates are needed to better distinguish between MASLD, MetALD, and ALD<br>• Potential benefits of incretin mimetics on alcohol use (disorder)<br>ALD: alcohol-related liver disease; MetALD: metabolic dysfunction and alcohol-related liver disease. 18 | Creo que tendremos muchos congresos sobre la MASH en París en los próximos años, porque hay muchísimos fármacos en desarrollo, más allá del primero ya aprobado, el resmetirom. Hay muchos otros medicamentos en fase de desarrollo. Los datos de la semaglutida son muy alentadores; ahora está aprobada en Estados Unidos también para el tratamiento de la MASH, porque mejora tanto la fibrosis como la resolución de la enfermedad. Los inhibidores de SGLT2, como la dapagliflozina, podrían aportar beneficios adicionales, además de sus efectos metabólicos, cardíacos y renales bien |

| | | |
|---|---|---|
| | | documentados. Los análogos de FGF21 son muy prometedores, al igual que los agonistas pan-PPAR. Creo que pronto veremos más datos al respecto. Por supuesto, necesitamos más datos a largo plazo sobre la seguridad, especialmente de las nuevas clases de medicamentos que vamos a utilizar. Y, desde luego, el aspecto de la MetALD, la ALD y quién se beneficia de cada uno de ellos sigue siendo un campo en expansión. Y quizá los análogos de las incretinas también desempeñen un papel en este contexto. Muchas gracias. |