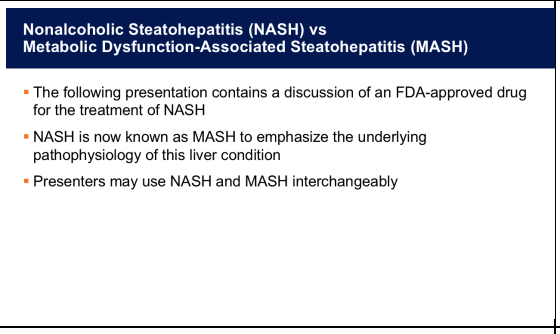
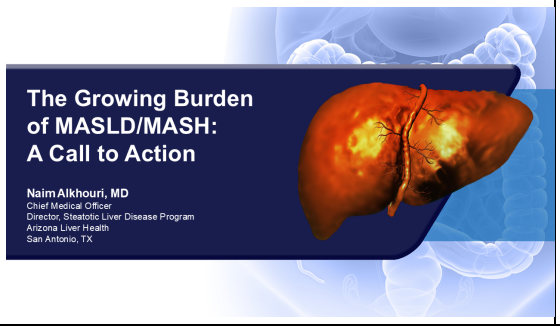
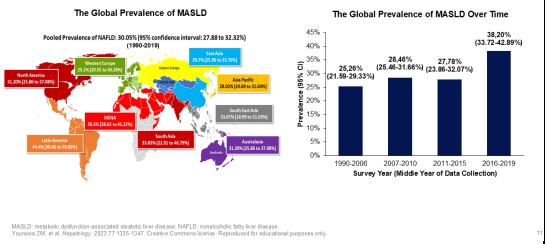
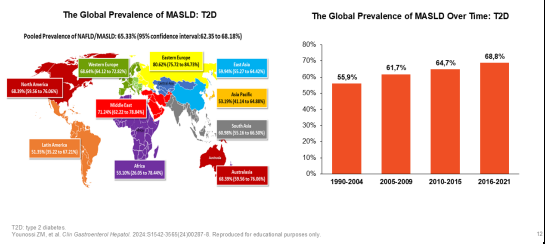
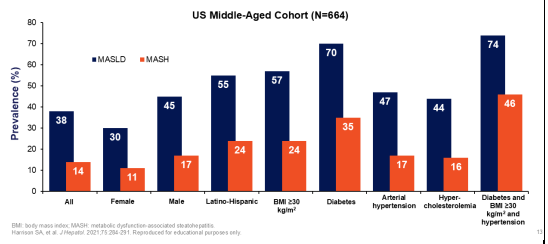
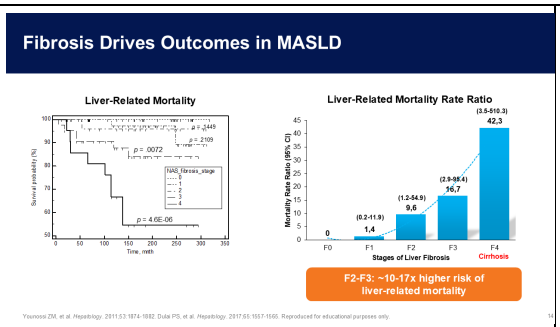
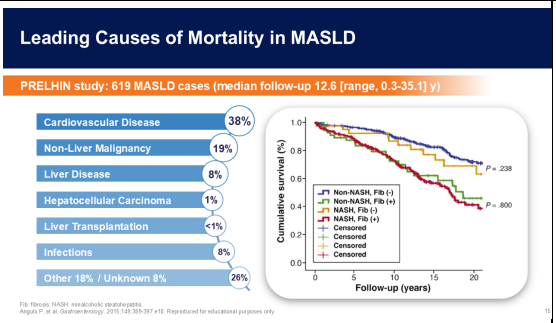
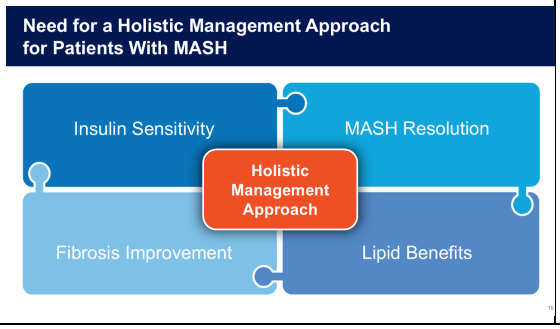
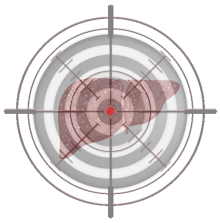
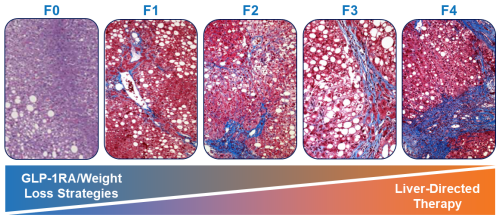
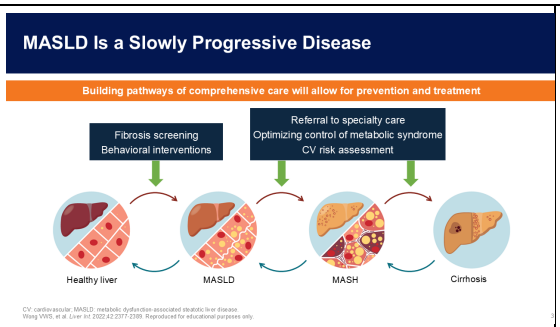
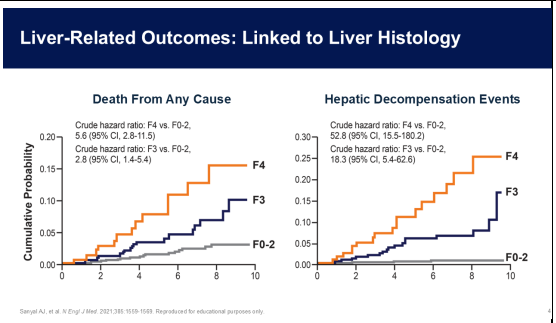
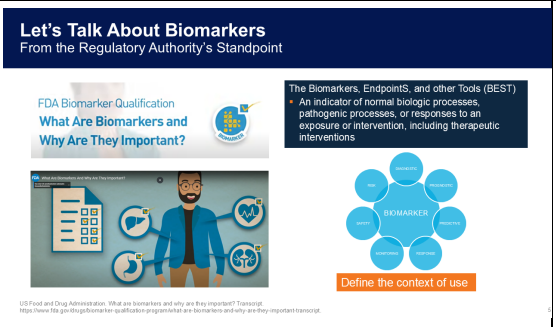
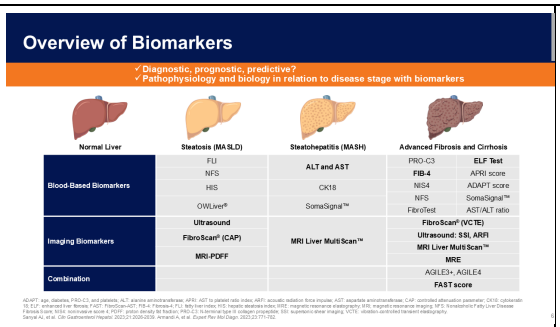
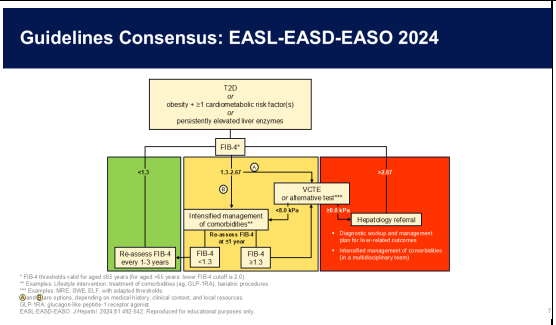
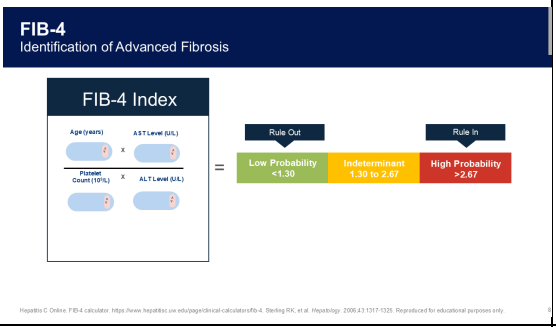
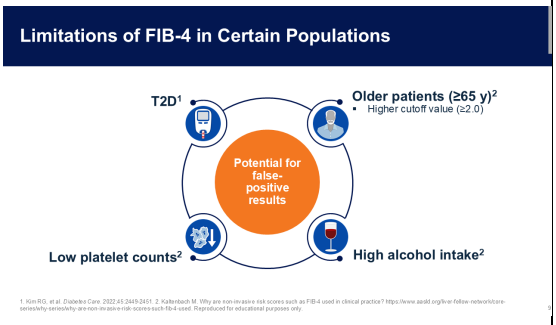
1		**[Naïm Alkhouri, MD, FAASLD]** Bienvenidos todos. Soy el Dr. Naïm Alkhouri, Director Médico del Summit Clinical Research de San Antonio, Texas, Estados Unidos, y estoy de visita aquí en Europa. Les doy la bienvenida a nuestro simposio, «Una nueva era en la MASH: Cómo están cambiando las reglas del juego los tratamientos específicos». Para mí es un placer estar aquí con ustedes, en el hermoso Berlín, en el marco del congreso de la UEG. Creo que en este congreso ya han oído hablar de la esteatosis hepática, una enfermedad en la que tenemos que hacer un cribado de pacientes de alto riesgo, identificar a los pacientes con fibrosis importante y empezar a administrarles tratamientos farmacológicos adecuados. Así que este será el tema principal de hoy.
2		Creo que todos somos conscientes de que ha cambiado la nomenclatura. Actualmente, utilizamos los términos «esteatosis hepática metabólica» y «esteatohepatitis asociada a disfunción metabólica», es decir, MASLD y MASH, por sus siglas en inglés.
3		Hoy me acompañan dos prestigiosos profesores y buenos amigos, el profesor Jörn M. Schattenberg, que es catedrático de Medicina y director del Departamento de Medicina, además de jefe de Gastroenterología, de la Universidad de Saarland, y el profesor Frank Tacke, que es director del Departamento Médico de Hepatología y Gastroenterología del Hospital Universitario Charité, aquí en Berlín. Muchas gracias por acompañarme.
4		Muy bien, empecemos. «El constante aumento de casos de MASLD y MASH: un llamamiento a la acción».

5	**Global Prevalence of MASLD: On the Rise** 	Sabemos que la MASLD es la hepatopatía crónica más frecuente en todo el mundo y, según las estimaciones obtenidas entre 1990 y 2019, el 30 % de la población mundial sufre MASLD o MASH. De hecho, disponemos de datos que indican la existencia de un aumento progresivo de la prevalencia. Así, en 1990, la prevalencia mundial rondaba el 25 %, cifra que aumentó hasta el período comprendido entre 2016 y 2019, situándose las estimaciones actuales en torno al 38 %. Las regiones con mayor prevalencia de MASLD en todo el mundo son la región MENA (Oriente Medio y Norte de África) y Latinoamérica. Hasta el 44 % de los latinoamericanos podrían tener MASLD o MASH.
6	**Global Prevalence of MASLD Among Those With T2D** 	Sabemos que el problema es aún mayor entre los pacientes con diabetes de tipo 2. De hecho, las estimaciones mundiales de prevalencia de MASLD en diabéticos se sitúan en torno al 65 %. Y de nuevo, también existe un aumento progresivo de la prevalencia de MASLD entre los diabéticos. Según las estimaciones más recientes, es del 68 %. De modo que dos tercios de los diabéticos sufren MASLD, por lo que resulta absolutamente primordial someterlos a un cribado e identificar los casos de pacientes con fibrosis importante y avanzada.
7	**Prevalence of MASH Among US Middle-Aged Cohorts: Compounding Risks** 	Este es un estudio que llevé a cabo en San Antonio, Texas, junto con el difunto Stephen Harrison, en el que estudiamos a la cohorte de mediana edad atendida en el hospital militar de San Antonio, Texas, que cuenta con muchos pacientes hispanos. Estos pacientes acudieron al hospital para someterse a una colonoscopia de cribado sin tener antecedentes conocidos de MASLD ni elevación de las enzimas hepáticas. Y les ofrecimos una RM-FGDP de vanguardia para diagnosticar MASLD. En caso de observar MASLD en la RM, se les ofreció una biopsia hepática, porque queríamos determinar, de manera prospectiva, la prevalencia de MASH y el estadio de la fibrosis. En este estudio observamos que, en la cohorte completa, el 38 % de los pacientes tenía MASLD. Pero lo que es más importante, el 14 % presentaba MASH, la forma agresiva de la enfermedad que puede provocar progresión a cirrosis y sus complicaciones. Si nos centramos en los pacientes con diabetes de tipo 2, hasta el 35 % tendrá MASH. Y si analizamos a los pacientes con obesidad y diabetes de tipo 2 y de etnia hispana, hasta el 46 % presenta la forma agresiva de MASH.

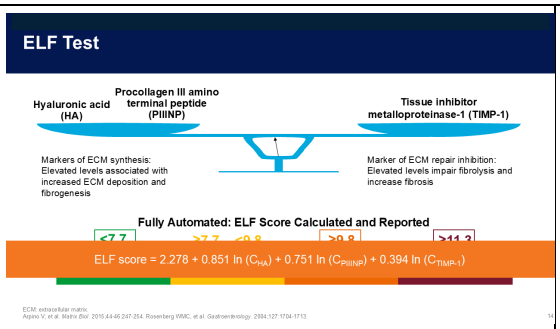
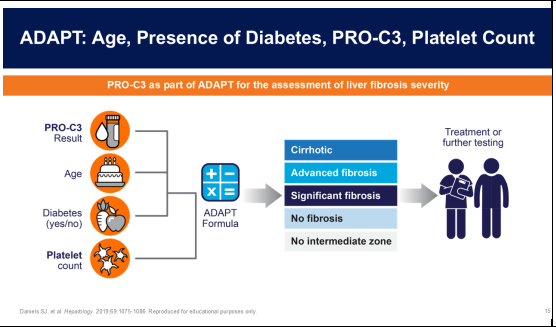
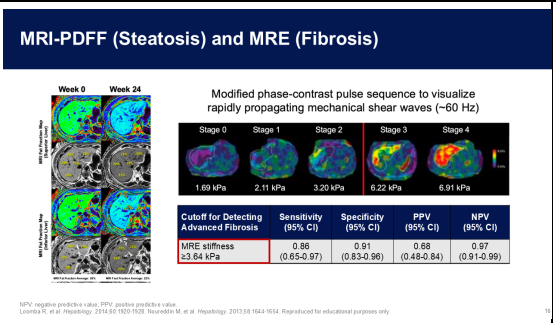
8		También sabemos por varios estudios que el estadio de la fibrosis, determinado mediante biopsia o pruebas no invasivas, es el factor pronóstico más importante para saber en qué pacientes se producirá cirrosis y qué pacientes corren riesgo de presentar desenlaces hepáticos adversos importantes. Hablamos de episodios de descompensación, como ascitis, encefalopatía y hemorragia digestiva por rotura de varices esofágicas. Este punto de inflexión comienza en la fibrosis F2. Por tanto, nuestro objetivo consiste en detectar a pacientes con fibrosis F2 y F3 y administrarles el tratamiento adecuado para evitar la progresión a cirrosis. Esto se debe a que, una vez que existe cirrosis, se produce un aumento exponencial de los desenlaces hepáticos y un aumento de los casos de carcinoma hepatocelular.
9		Estos son datos del estudio PRELHIN, realizado por el difunto Paul Angulo de la Clínica Mayo, en el que se analizaron las causas de mortalidad en una población con MASLD. Y al igual que en la población general, la primera causa de mortalidad fueron las enfermedades cardiovasculares, seguidas de las neoplasias malignas extrahepáticas. No obstante, el principal resultado de este estudio es que, en los pacientes con MASLD y MASH, la hepatopatía fue la tercera causa de mortalidad. En la población general, la hepatopatía suele ser la novena causa de mortalidad en los Estados Unidos. Por tanto, estos pacientes presentan mayores tasas de progresión y muchos de ellos fallecen, por desgracia, por la hepatopatía o pueden requerir un trasplante de hígado. En el estudio también se demostró claramente que el estadio de la fibrosis fue el factor pronóstico más importante.
10		Al hablar sobre el manejo de la MASH, hemos de adoptar un enfoque integral. Debemos centrarnos en los desenlaces hepáticos, con el fin de lograr la resolución de la MASH y una mejoría de la fibrosis, pero también tenemos que analizar el síndrome metabólico y comprobar si existe un beneficio lipídico. ¿Podemos mejorar la sensibilidad a la insulina? Se trata de algo muy importante al inicio de la enfermedad.

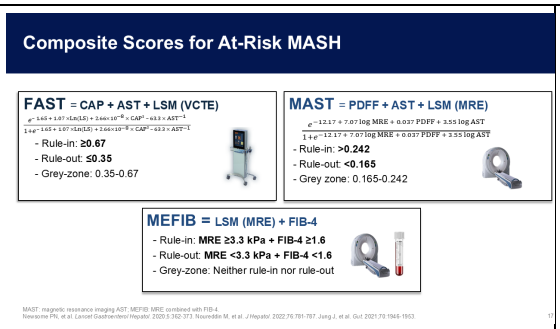
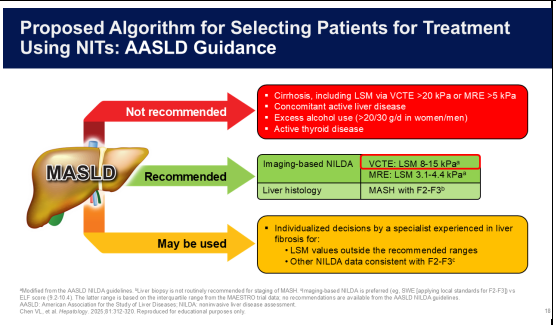
11	**Need for a Holistic Management Approach for Patients With MASH (cont)** Liver-targeted therapies allow for a faster and stronger effect on fibrosis 	Pero también queremos destacar la necesidad de un tratamiento hepático específico, el cual adquiere mayor importancia a medida que los pacientes evolucionan a una fibrosis más avanzada. La verdad es que hemos de actuar directamente sobre el hígado para corregir la fibrosis y, posiblemente, también aplicar este tratamiento junto con medidas higiénico-dietéticas y otros medicamentos con el fin de potenciar el efecto dirigido al hígado.
12	**How to Manage MASLD/MASH** 	En lo que se refiere al espectro de la MASH, hay cuatro estadios de la fibrosis, de modo que el estadio 4 corresponde a la cirrosis. Realmente creemos que las medidas higiénico-dietéticas y el uso de medicamentos que actúan sobre la pérdida de peso y la insulinorresistencia son muy importantes al principio del espectro de la enfermedad. Pero a medida que los pacientes evolucionan a una fibrosis importante y avanzada (con suerte, en el futuro también dispondremos de un tratamiento hepático específico para la cirrosis), debemos centrarnos en el uso de fármacos que actúen sobre la fibrosis y que puedan actuar junto con las medidas higiénico-dietéticas para corregir la fibrosis. Este es mi llamamiento a la acción y ahora me gustaría invitar al profesor Schattenberg a que nos enseñe a utilizar pruebas no invasivas para detectar a los pacientes de alto riesgo.
13	**Improving Screening and Diagnosis in the Era of Disease-Specific Therapy** Jörn M. Schattenberg, MD Professor of Medicine Director, Metabolic Liver Research Program University Medical Center Mainz Mainz, Germany Catalyst	**[Jörn M. Schattenberg, MD]** Gracias, Naïm, y gracias, queridos colegas, por estar aquí antes del descanso para el almuerzo. Creo que este es un tema muy importante y estoy encantado de seguir abordándolo. Nos has mostrado lo elevada que es la prevalencia de la enfermedad y está claro que no queremos que la sufran todos los pacientes que pasan por la consulta del gastroenterólogo. Tenemos que afinar más e identificar a los pacientes con riesgo para evitar que se produzcan desenlaces importantes, a sabre, progresión a cirrosis, carcinoma y descompensación. De modo que mi tarea consiste en mejorar el cribado y el diagnóstico, y me dispongo a guiarles por ello.
14	**Introduction** ▪ In this section, we will discuss • Available NITs for MASH, including blood-based, imaging, and combination tests • Use of NITs to risk stratify patients with MASH and monitor treatment response MASH: metabolic dysfunction-associated steatohepatitis; NIT: noninvasive test	Voy a hablar de las denominadas pruebas no invasivas, o PNI, tanto en sangre como de imagen. Utilizamos combinaciones de pruebas para aumentar su precisión. Y también voy a mostrarles algunos datos, porque disponemos de un tratamiento autorizado. La EMA ha emitido un dictamen favorable. Desde hace dos semanas, en Alemania se dispone de un fármaco, que pronto debería llegar al resto de los países europeos.

15		Volvamos a reflexionar sobre la MASLD. Se trata de una enfermedad que no matará al paciente de la noche a la mañana. Es una enfermedad de progresión lenta, pero, como todas las enfermedades metabólicas, produce lesiones en órganos específicos, en este caso, el hígado. Consiste en el subtipo de esteatohepatitis que produce formación de cicatrices y, finalmente, la degradación terminal del tejido hepático en fibra, lo que hace que el hígado deje de realizar sus funciones. Aunque evaluamos la presencia de fibrosis y empleamos intervenciones conductuales a modo de estrategia preventiva en los estadios iniciales, deberíamos utilizar los sistemas de derivación vigentes en los respectivos países para identificar a los pacientes con esteatohepatitis, el subtipo fibrosante inflamatorio, y administrarles tratamiento. Incluso en el contexto cirrótico, disponemos de recomendaciones para el cribado y seguimiento de estos pacientes.
16		Tal como ha indicado el profesor Alkhouri, el estadio de la fibrosis, al igual que en muchas hepatopatías, pero también en la MASLD, es el factor predictivo de mortalidad más importante en nuestros pacientes. Estos son datos que se han generado en estudios prospectivos, en los que participaron pacientes de los Estados Unidos, publicados en una de las revistas médicas más prestigiosas. Se puede apreciar la estrecha relación que existe entre los estadios histológicos de fibrosis F3 y F4 y un aumento de la mortalidad acumulada por cualquier causa. Esto también es válido para los eventos hepáticos, si bien en estos pacientes se observan otras causas de mortalidad, como las enfermedades cardiovasculares, pero también cánceres que surgen incluso fuera del hígado. En nuestro campo, hemos pasado con éxito de la histología hepática al estadio en estos pacientes.
17		Por este motivo ha habido muchas interacciones con las autoridades sanitarias, la FDA, y existen directrices sobre el uso de biomarcadores para diagnosticar y estratificar a esta población de pacientes. Si desean profundizar en el campo de los biomarcadores, hay muchos diferentes. Como clínicos, tendemos a simplificar su contexto de uso. Esto significa que se ha desarrollado un biomarcador específico para una determinada población. No se trata del mismo biomarcador que se utiliza para determinar la respuesta al tratamiento. Les recomiendo que consulten los criterios BEST. La FDA ya los ha sistematizado. Hoy voy a hablar de los biomarcadores diagnósticos y pronósticos.

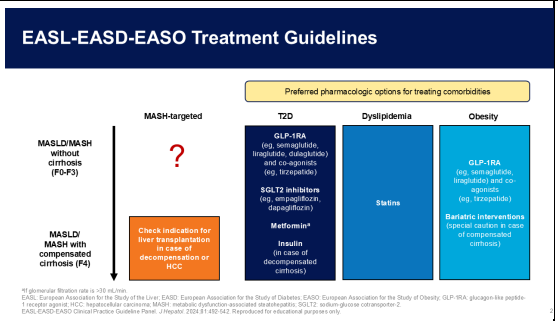
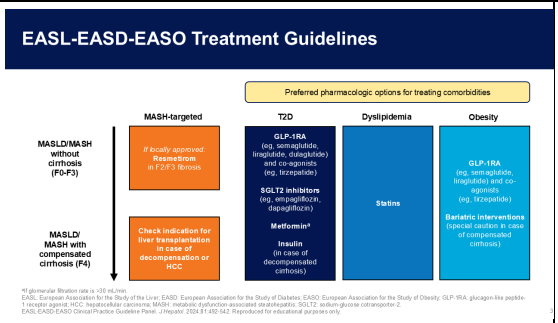
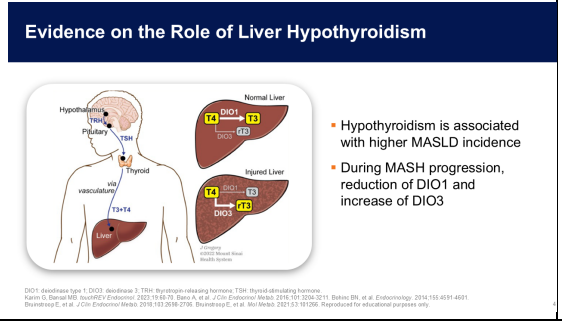
18		En este diagrama se indica que podemos utilizar diferentes contextos de uso o enfermedades de interés para identificar a los pacientes. Existen algunos biomarcadores de esteatosis y, en nuestra práctica cotidiana, empleamos la ecografía. Se trata de una buena técnica. Hay metodologías de cuantificación de la grasa más avanzadas. El desarrollo de un biomarcador que detecte específicamente el grado de inflamación hepática en la MASH ha supuesto todo un reto. Las transaminasas muestran cierta correlación, pero no son un parámetro perfecto. Basándome en la trascendencia del estadio de la fibrosis para la supervivencia global de nuestros pacientes, creo que la mayor parte del interés se ha centrado en los marcadores fibróticos. Voy a hablar brevemente de los que aparecen en negrita.
19		Las guías existentes, y el profesor Tacke, que nos acompaña hoy, han sido cruciales para elaborar las directrices de la EASL, en las que, entre otras cosas, se recomienda firmemente el uso de pruebas secuenciales. Se identifica a los pacientes en función del riesgo metabólico, por ejemplo, diabetes de tipo 2 u obesidad con factores de riesgo cardiometabólico. Se utiliza una prueba muy sencilla denominada índice FIB-4 para estratificar a toda la población según el riesgo: prevalencia baja de hepatopatía, riesgo alto de hepatopatía o un estadio intermedio o indeterminado en el que podría resultar útil un tratamiento adicional.
20		El índice FIB-4, aunque antiguo e imperfecto, es sólido, biológicamente viable y económico, además de un estratificador del riesgo. Se puede utilizar junto con la edad, los valores de AST y ALT y la cifra de plaquetas para descartar una enfermedad avanzada en una población amplia o un grupo grande de pacientes. Su capacidad para realizar un diagnóstico certero es más débil; sin embargo, sirve como estratificador del riesgo.
21		Algunos de sus puntos débiles se deben a que la edad forma parte del índice FIB-4. Es importante tener en cuenta la edad porque el tiempo de exposición al agente dañino, es decir, la inflamación del hígado debida al metabolismo alterado, es crucial. No obstante, hay que tener en cuenta que en los pacientes de edad avanzada, en particular, podría ser necesario utilizar puntos de corte diferentes. Los pacientes con diabetes de tipo 2 corren un mayor riesgo y tienen una mayor prevalencia de enfermedad. En estos casos, la prueba también es algo más imprecisa, por lo que habría que realizar pruebas secuenciales.

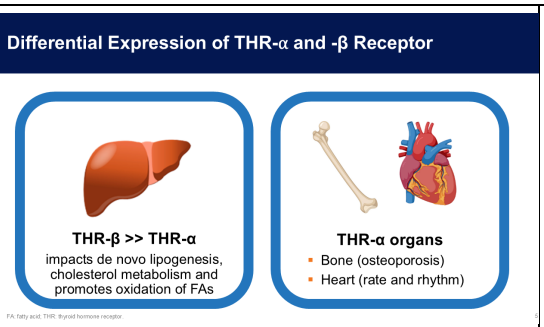
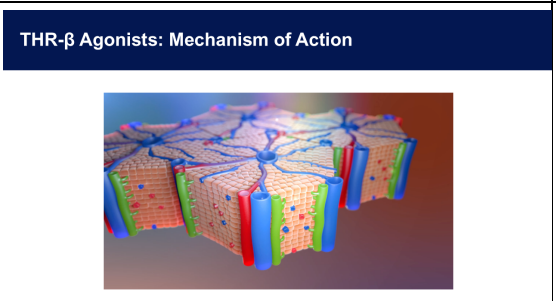
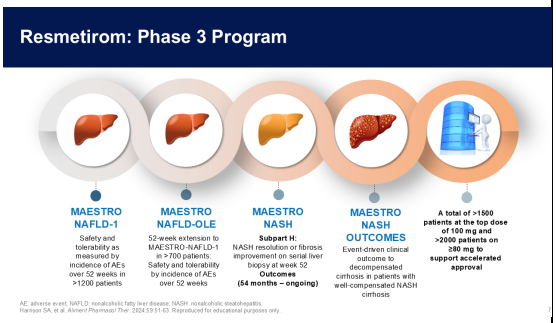
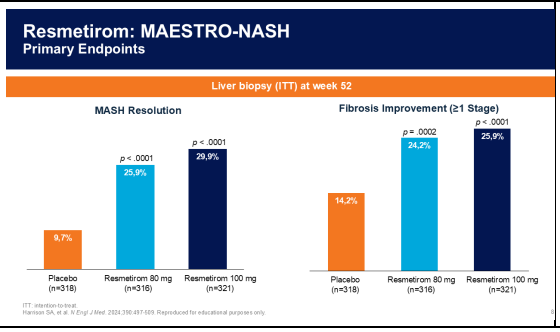
22	**Imaging Techniques Can Assess Both Fibrosis and Steatosis** Ultrasound-based imaging (VCTE, FibroScan™) can assess both steatosis and fibrosis[1-4] • Designed to explore a 3-cm³ volume of liver tissue • 50-Hz shear wave induced from tip of FibroScan probe LSM (kPa) CAP (dB/m) Fibrosis: • Moves slowly in healthy liver, quickly in a cirrhotic liver • Liver stiffness can be used to infer presence of fibrosis, although specific cutoffs are not able to discriminate between individual fibrosis stages[4] Steatosis: • Can simultaneously measure liver fat using CAP (expressed in dB/m) A LSM vs Fibrosis Stage[4] B CAP vs Steatosis Grade[4] LSM: liver stiffness measurement	Se requiere una prueba de segundo paso, que ya se encuentra disponible, y las directrices recomiendan el uso de metodologías elastográficas para tal fin. Una de las metodologías elastográficas que les muestro aquí es la VCTE (elastografía de transición a vibración controlada), o FibroScan. Se trata de una sencilla prueba de diagnóstico inmediato que permite cuantificar la fibrosis basándose en la rigidez del hígado. En la parte superior pueden ver que la discriminación de los estadios de la fibrosis, en particular, en los estadios avanzados, es buena, y se puede emplear la atenuación de los ultrasonidos para cuantificar la esteatosis hepática.
23	**FibroScan: Identification of Significant Fibrosis** CAP >275 dB/m Simple steatosis Ballooning and inflammation Early fibrosis (F1) Fibrotic MASH (F2) Fibrotic MASH (F3) Cirrhotic MASH (F4) NAFL NASH VCTE <6 kPa 6-8 kPa 8-10 kPa 10-14 kPa >14 kPa NAFL: nonalcoholic fatty liver; NASH: nonalcoholic steatohepatitis.	Simplificando un poco, obtendríamos algo así: el espectro continuo de la hepatopatía metabólica hasta la cirrosis, en el que los estadios se correlacionan con diferentes puntos de corte. Ahora bien, no son idénticos. La hepatopatía es un proceso continuo en todo momento, al igual que estas pruebas. Por tanto, les recomiendo no atribuir un determinado valor de corte a un estadio histológico exacto, aunque la prueba sí constituye una buena herramienta de estratificación del riesgo, especialmente cuando se utiliza de forma secuencial.
24	**Algorithm for Noninvasive Assessment of Clinically Significant PHTN** Baveno VII consensus in PHTN • HVPG values >5 mm Hg indicate sinusoidal PHTN • In patients with MASH-related cirrhosis, HVPG ≥10 mm Hg is strongly associated with the presence of clinical signs of PHTN[a] Decreasing occurrence Liver decompensation and liver-related death Increasing occurrence +Platelets >150 k/µL, Baveno VI-avoid endoscopy +Platelets >150 k/µL, exclude CSPH 5 kPa 10 kPa 15 kPa 20 kPa 25 kPa Normal Exclude cACLD Assume cACLD Assume CSPH: HCV, HBV, ALD, non-obese MASH *Note that these signs can also be present in a small proportion of patients with HVPG values <10 mm Hg.	Se han realizado ensayos prospectivos para evaluar la utilidad de estas pruebas elastográficas. Se mantienen los criterios de Baveno para estratificar el riesgo de hipertensión portal, o el concepto de hepatopatía crónica avanzada (hepatopatía crónica avanzada compensada) en estratos de 5 kPa y, en realidad, la mortalidad empieza a aumentar con un valor de corte de 10 kPa. Hemos analizado los datos publicados y que creemos firmemente que, con los dispositivos elastográficos, se puede estratificar a los pacientes en función del riesgo y hablar de valores pronósticos.
25	**Available Ultrasound-Based Radiologic Tests** TE (kPa) / Velacur™ (kPa) / ARFI (m/s) – SWE (kPa) Advantages • Can be performed in clinic with real-time results • Can be performed in clinic with real-time results • Can be integrated into a conventional ultrasound Disadvantages • Increased failure rate with obesity • Expensive device • Cutoff values with XL probe are slightly different from M probe • More time consuming than TE (although time can be reduced significantly with training) • Limited availability • Increased failure rate with obesity • Cutoff values for advanced fibrosis vary significantly SSW: supersonic shear wave.	Les he mostrado la VCTE; son varios los ecógrafos que pueden utilizarse para evaluar la rigidez hepática, que es el fenómeno físico que explica los cambios observados en la elastografía, el dispositivo FibroScan. Pero hay otros, como Velacur o las elastografías ARFI y ShearWave, que podrían integrarse en el ecógrafo del que disponen en sus consultas. Creo que este es un mensaje importante que podrían respaldar todos los gastroenterólogos a la hora de estratificar el riesgo de esta población.

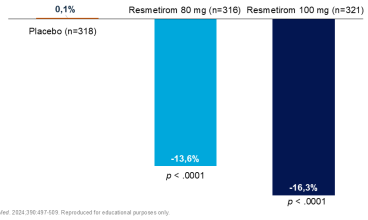
26		Aparte de los estudios de imagen, existen otros posibles biomarcadores sanguíneos. El Reino Unido ha establecido la puntuación ELF como prueba de segunda línea para la derivación a hepatología. Se trata del análisis de una combinación de tres péptidos estrechamente relacionados con la fibrosis. El resultado de la puntuación ELF requiere una fórmula un poco complicada. No se preocupen por la fórmula. Si se dispone de acceso a ella, se trata de una prueba muy práctica y, al igual que otras, estratifica a la población según el riesgo en pacientes con enfermedad leve o incluso con una alta probabilidad de descompensación futura. Los estadios de enfermedad avanzada, correspondientes a los estadios graves, se sitúan en una puntuación ELF superior a 9,8.
27		Una buena noticia es que se han identificado marcadores directos de fibrosis. Otro ejemplo que me gustaría destacar aquí es la puntuación ADAPT, que utiliza un colágeno PRO-C3 junto con la edad, la diabetes y la cifra de plaquetas, de modo que se unen todos los factores biológicos relacionados con la hepatopatía avanzada para identificar a la población de pacientes con fibrosis avanzada.
28		Si pensamos en las pruebas de alta gama, la tecnología de RM, el profesor Alkhouri ha mencionado que han realizado un estudio poblacional con RM. En el ámbito de la investigación resulta fácil, pero es algo más difícil en la práctica clínica. No obstante, la RM-FGDP, que cuantifica la grasa hepática, como se ve en el lado derecho de esta imagen, o la elastografía por resonancia magnética (ERM), que cuantifica la rigidez mediante tecnología de RM, se encuentran disponibles y se utilizan especialmente en ensayos de fase IIa y IIb.

29		Se puede incrementar la exactitud de las pruebas individuales combinando, por ejemplo, el aparato de elastografía con las enzimas hepáticas, la denominada puntuación FAST. O, cuando se tiene acceso a ERM, se pueden usar los mismos parámetros, cuantificación de grasa por RM y rigidez por RM junto con la AST, y obtener una puntuación MAST. O como tercera opción, y con esto termino con las abreviaturas, se puede obtener el índice MEFIB. Todas ellas son combinaciones de biomarcadores basados en pruebas de imagen y otras metodologías para identificar a los pacientes con inflamación y fibrosis hepática, especialmente útiles en el contexto de búsqueda de poblaciones para ensayos clínicos, pero también para vigilar e identificar a los pacientes susceptibles de recibir tratamiento.
30		¿Cómo debemos identificar a los pacientes para administrar tratamiento? Aquí les muestro las recomendaciones de la AASLD. Destaco que la Asociación Alemana de Gastroenterología también ha publicado una declaración de consenso sobre el uso de pruebas no invasivas para identificar a los pacientes aptos para recibir tratamiento. El único tratamiento disponible en Alemania en este momento es resmetirom. Según su ficha técnica, no se recomienda en caso de cirrosis, por lo que hay que descartar su existencia en los pacientes. Se recomienda en pacientes con estadios histológicos hepáticos F2 y F3. Al principio dije que ya no vamos a hablar de los estadios histológicos de nuestros pacientes. Nos centraremos en las PNI que utilizan la rigidez hepática. Se puede utilizar ERM, que se incluye en las directrices. Me atrevería a decir que, en la mayoría de los entornos prácticos, se dispone de un dispositivo de elastografía transitoria y hemos de tratar de llevarlo al límite en los pacientes que no tienen cirrosis, porque creo que el beneficio es máximo en esa población, si bien hay que descartar su presencia.
31		Otra pregunta importante es durante cuánto tiempo hay que tratar a los pacientes. Actualmente se utilizan algunas PNI para evaluar la respuesta al tratamiento farmacológico.

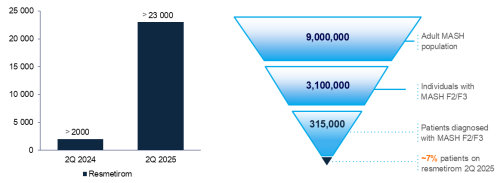
32	**Biomarkers to Assess Treatment Response** Liver Fat Fraction (MRI-PDFF) ▪ ≥5% absolute/≥30% relative reduction associated with improvement in NAS ALT/AST ▪ ≥17 U/L reduction predicts histologic response ELF/cT1/LSM ▪ ELF reduction by 0.5 from baseline ▪ cT1: >80 ms reduction from baseline or change in category ▪ LSM decrease by 25%–30% from baseline Baseline fat fraction 18.8% Week 16 fat fraction 8.3% ΔcT1 = 80 ms Alkhouri N, et al. *J of Hepatol.* 2020;82:439-445. Loomba R, et al. *Gastroenterology.* 2019;156:88-96.e5. Harrison SA, et al. *Lancet.* 2019;394:2012-2024. Reproduced for educational purposes only.	Entre los datos disponibles se encuentran los del ensayo MAESTRO-NASH, en el que se ha estudiado a pacientes durante un año para determinar una respuesta al tratamiento. Ese es un aspecto importante. A partir de este y otros ensayos se ha comprobado que las variaciones observadas en la RM-FGDP que superan una reducción relativa del 30 % (disminución de la esteatosis hepática) se correlacionan con una mejoría histológica. Se pueden ver si descienden las transaminasas, como AST y ALT, y hay otros biomarcadores. He mencionado la puntuación ELF, algunas técnicas de imagen por RM, cT1, por ejemplo, o determinaciones de la rigidez. Y creo que el profesor Alkhouri nos enseñará más cosas en esta sesión, ya que compartirá con nosotros su experiencia en la práctica clínica.
33	**Summary: Proposed Algorithm for Patient Follow-up Using NITs** Start resmetirom 3 months Confirm safety ▪ Routine DILI parameters ▪ Tolerability Assess safety and efficacy Worsening of NITs[a] STOP No change in NITs[a] Consider continuing, add-on, or alternate approach Treatment monitoring ▪ ALT ▪ VCTE ▪ PDFF Assess treatment response ▪ ALT >17 IU/L and/or >20% improvement[a] or normalization ▪ VCTE ≥30% drop in LSM ▪ MRI-PDFF ≥30% in liver fat Continue Assess response to therapy 6 months 12 months [a]ALT improvement should be accompanied by improvement in imaging (≥30 reduction in MRI-PDFF). If no improvement in ALT, ≥30% reduction in PDFF can still be predictive of response. VCTE alone may be inadequate to assess treatment response. DILI: drug-induced liver injury. Noureddin M, et al. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2024;22:2367-2377. Creative Commons license. Reproduced for educational purposes only.	Por esa razón voy a saltar esta diapositiva de resumen. Lo que está claro es que, si no hay beneficio para el paciente, debería interrumpirse el tratamiento. Sin embargo, incluso en el contexto de unas PNI sin cambios, podría haber beneficios individuales. Creo que es algo de lo que hablaremos con el profesor Alkhouri.
34	**Summary** ▪ NITs have replaced liver biopsy in managing patients with non-cirrhotic MASLD ▪ Guidelines recommend FIB-4 followed by a second NIT ▪ Imaging and blood-based tests for MASLD helps with: • Staging • Prediction • Treatment response ▪ The context of use and accuracy of testing varies	En resumen, considero que es importante reconocer que las PNI han sustituido a la biopsia hepática. Recomendamos realizar pruebas secuenciales, utilizando estratificadores del riesgo diagnóstico muy económicos, como el índice FIB-4, y otras pruebas, que pueden consistir en estudios de imagen o análisis de sangre. Y es importante recordar que estas pruebas se han desarrollado en un determinado contexto de uso y nos ayudan a orientar la identificación de los pacientes hoy en día. Gracias, y con esto, vamos a pasar a la siguiente presentación. Es para mí un honor y un placer ceder la palabra a Frank Tacke, responsable de las directrices y que va a hablar sobre las opciones terapéuticas, incluidas las hormonales, que existen en este momento. Frank.

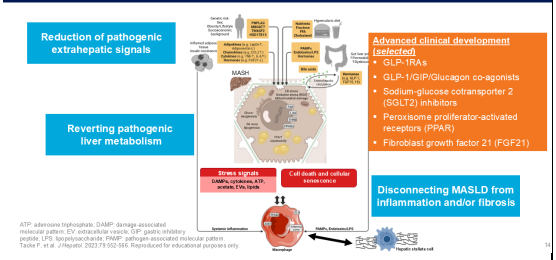
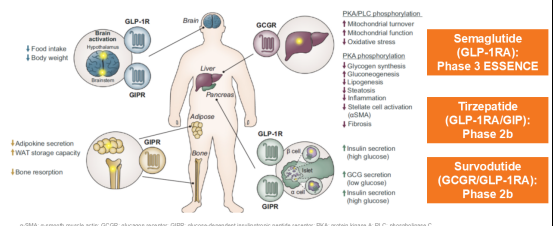
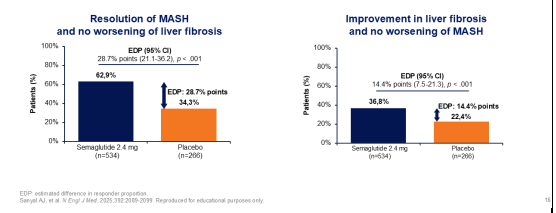
35		**[Frank Tacke, MD, PhD, MHBA]** Sí, muchas gracias. Me llamo Frank Tacke. Les doy la bienvenida a todos a Berlín. Pero déjenme recordarles que no estamos realmente en el centro de la ciudad. Así que tómense su tiempo para conocer la vida nocturna de Berlín. Me gustaría hablarles de las evidencias científicas que existen actualmente con respecto a las opciones terapéuticas para la MASLD/MASH. El profesor Schattenberg ya les ha comentado que queremos centrarnos en los pacientes con esteatohepatitis y fibrosis importante. Por supuesto, el estilo de vida es la base de todo, un estilo de vida saludable, aunque en la actualidad disponemos de opciones terapéuticas.
36		Y esto es lo que se recomienda en las directrices. Las directrices europeas han sido elaboradas por tres asociaciones: la EASL (Asociación Europea para el Estudio del Hígado), la EASD (Asociación Europea para el Estudio de la Diabetes) y la EASO (Asociación Europea para el Estudio de la Obesidad). Aquí pueden ver la gran importancia de la medicación concomitante elegida para tratar las enfermedades coexistentes. Por ejemplo, el uso de los agonistas del receptor del GLP-1 para tratar la diabetes o la obesidad porque también resultan beneficiosos para la MASLD/MASH, debido presumiblemente a su efecto adelgazante. Pero, hasta ahora, no disponíamos de ningún tratamiento específico para la MASH.
37		Esto cambió en Alemania hace dos semanas, ya que ahora disponemos del resmetirom, un agonista específico del receptor β de las hormonas tiroideas que se puede utilizar en la fibrosis F2 y F3.
38		¿Qué intentamos lograr con eso? Sabemos que el hipotiroidismo se asocia a una mayor incidencia de MASLD, pero también existe un fenómeno de hipotiroidismo local en el hígado.

39		En el hígado, las hormonas tiroideas actúan a través de un receptor llamado receptor β de las hormonas tiroideas, mientras que muchos de los efectos sistémicos que se asocian a los efectos tiroideos, como transpiración, taquicardia u osteopenia, están mediados realmente por el receptor α de las hormonas tiroideas. ¿Qué hace el resmetirom, como agonista del receptor β de las hormonas tiroideas específico del hígado? Para saberlo, hemos preparado un breve vídeo que probablemente explica el mecanismo mucho mejor que cualquiera de nosotros. Echemos un vistazo al hígado.
40		Los agonistas del receptor β de las hormonas tiroideas, o agonistas de THR-β, son pequeñas moléculas diseñadas para actuar en el hígado de manera específica. Entran en el núcleo del hepatocito y se unen a los THR-β para activar la expresión de genes diana, que intervienen en 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 ERO, limita el daño mitocondrial y la acumulación de lípidos de cadena larga tóxicos. Por último, el incremento de la lipofagia genera ácidos grasos libres que luego se transportan a las mitocondrias para producir ATP por medio de betaoxidación. En general, el tratamiento con agonistas de THR-β resulta eficaz para reducir el contenido de grasa hepática y la fibrosis.
41		Esto suena muy bien, pero analicemos los datos. ¿Respaldan la justificación científica que hay detrás de esto? Aquí pueden ver el amplio programa de estudios que ha dado lugar, finalmente, a la autorización del resmetirom para tratar la MASH con fibrosis F2 y F3. El ensayo más importante fue probablemente el MAESTRO-NASH, en el que los pacientes se sometieron a dos biopsias hepáticas, una antes del inicio del tratamiento con resmetirom y otra, un año después.
42		Lo que se observó fue un aumento significativo de la proporción de pacientes que lograron la resolución de la MASH al cabo de un año, así como una mejoría de la fibrosis, que es, por supuesto, muy importante para un hepatólogo, igual o superior a un estadio de la fibrosis. Aquí se aprecian diferencias significativas entre las dos dosis que se estudiaron.

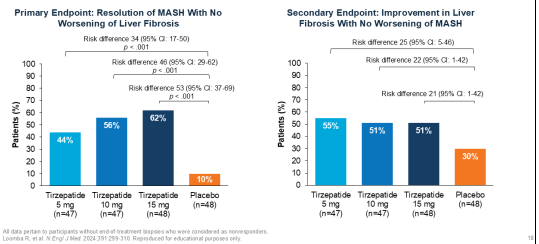
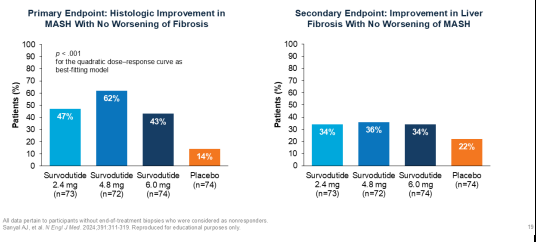
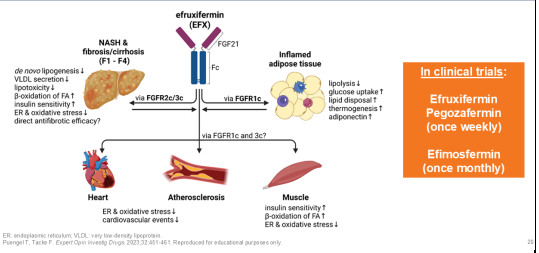
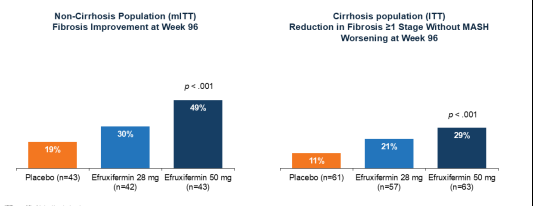
43	**Resmetirom: MAESTRO-NASH** **Secondary Endpoint** Key secondary endpoint LDL cholesterol at week 24 (ITT)  LDL: low-density lipoprotein Harrison SA, et al. *N Engl J Med*. 2024;390:497-509. Reproduced for educational purposes only.	Cabe señalar que el resmetirom también ejerce algunos efectos beneficiosos sobre las concentraciones de colesterol, de modo que aquí se puede ver cómo disminuye el colesterol LDL.

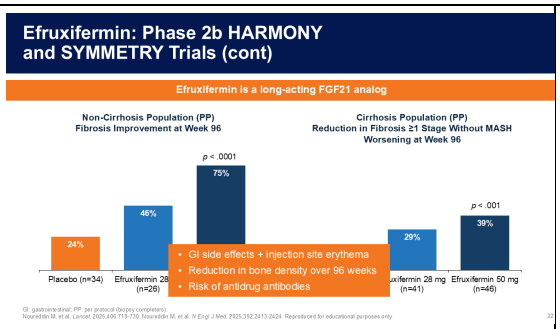
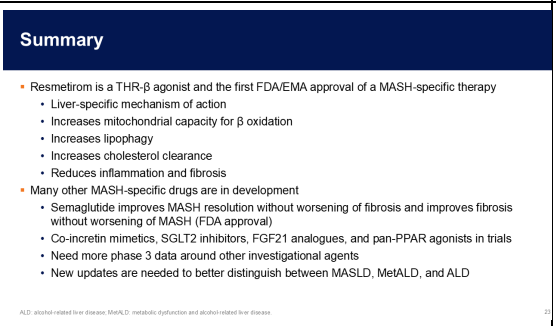
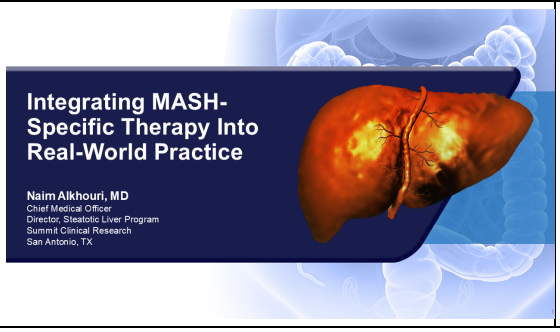
44	**Resmetirom: MAESTRO-NASH Safety**
	• Resmetirom was well tolerated
	• Consistent with previous phase 2 and phase 3 data, the most common AEs reported with greater frequency in the resmetirom groups vs placebo were:
	  • Excess of generally mild and transient diarrhea
	  • Generally mild nausea at the beginning of therapy
	Harrison SA, et al. *N Engl J Med*. 2024;390:497-509. Reproduced for educational purposes only.
		Según los datos de seguridad que disponemos del programa de ensayos de fase III, realmente se trata de un fármaco bastante bien tolerado. Aquí se observa que el número de acontecimientos adversos graves fue relativamente bajo y muy similar a la tasa del grupo de placebo. Los efectos secundarios más importantes que se notificaron en estos ensayos fueron diarrea y náuseas. Estamos deseando saber lo que va a contarnos Naïm Alkhouri sobre cómo se ha utilizado en los EE. UU. hasta ahora.

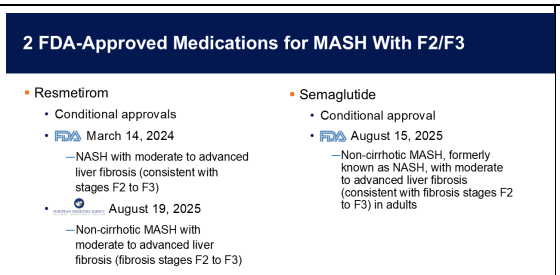
45	**Current Utilization of Disease-Directed Therapy in the United States** ~7% of eligible patients with MASH are receiving treatment with resmetirom  Foran Claims Data; Clearview Analysis; figure adapted for educational purposes only from Fishman J, et al. *Adv Ther*. 2024;41:4172-4190.	Si desviamos la mirada de Europa a los Estados Unidos, vemos que la aceptación de la medicación en los Estados Unidos es bastante alta. De momento, tan solo está recibiendo el fármaco una pequeña fracción de los pacientes aptos para hacerlo y en un minuto conoceremos la experiencia de Naïm.
46	**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: NCT05610722. ClinicalTrials.gov: NCT06342947.	El resmetirom no es el único agonista de THR-β en desarrollo, ya que existe un programa completo de otros laboratorios que aún no han obtenido la autorización, por lo que creo que en el futuro dispondremos de más datos acerca del uso de los agonistas de THR-β y también sobre si algunos de los fármacos tienen más ventajas que otros.

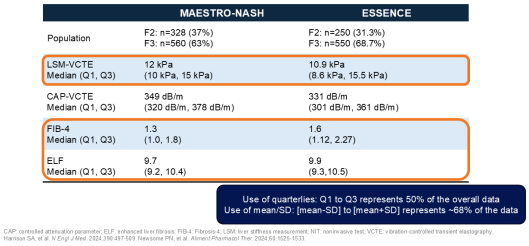
47	**Therapeutic Strategies Against Steatohepatitis and Fibrosis** 	Si pensamos en cómo introducir estos nuevos fármacos en el tratamiento de la esteatohepatitis y la fibrosis, ya contamos con algunos fármacos y ciertas estrategias que actúan sobre señales patógenas fuera del hígado. Y creo que el adelgazamiento, ya sea mediante intervenciones nutricionales o con agonistas del receptor del GLP-1, sería uno de los mecanismos más eficaces en la MASLD/MASH. Con los agonistas de THR-β, disponemos del primer fármaco que actúa realmente sobre el metabolismo hepático. Lo cierto es que no contamos con muchos fármacos que actúen sobre la inflamación o la fibrosis. Así que, por el momento, no podemos mejorar el metabolismo para obtener los efectos beneficiosos sobre las consecuencias metabólicas de la lesión, es decir, esteatohepatitis y fibrosis.
48	**Metabolic Effects of GLP-1RAs and Co-agonists** 	Por supuesto, me gustaría mencionar que los agonistas del receptor del GLP-1, los fármacos contra la obesidad, también son importantes en el tratamiento de los pacientes con MASLD/MASH. Disponemos de datos clínicos de fase III sobre la semaglutida, un fármaco contra la obesidad, como tratamiento de la MASH. También contamos con los datos de un ensayo de fase II de tirzepatida, un agonista de los receptores de GIP y GLP-1, y en este momento se está evaluando el concepto de utilizar el agonismo del receptor del GLP-1 y del glucagón, por ejemplo, con survodutida.
49	**Semaglutide: Phase 3 Trial** **Subcutaneous Doses Were Administered Once Weekly for 72 Weeks** FDA Conditional Approval Proportion of patients at week 72 	En cuanto a la semaglutida, los datos de los ensayos clínicos de fase III han dado lugar a su autorización para el tratamiento de la MASH por parte de la FDA. Aquí se observa que se logró la resolución de la MASH sin empeoramiento de la fibrosis hepática con una frecuencia significativamente mayor después de 1,5 años; en los ensayos de resmetirom se analizó la histología durante un año y en este caso, abarcó hasta 1,5 años. También se logró una mejoría de la fibrosis hepática.
50	**Semaglutide: Phase 3 Trial Safety** Safety analysis set (1195 participants) See table below	Por supuesto, la semaglutida tiene los efectos secundarios gastrointestinales que conocemos, especialmente náuseas, diarrea, estreñimiento y vómitos, que se observaron con más frecuencia en este grupo de dosis alta que en el de placebo.

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)**

51	**Dual GIP and GLP-1RA Tirzepatide: Phase 2b Trial** **Subcutaneous Doses Were Administered Once Weekly for 52 Weeks** 	En lo que respecta a la tirzepatida, que ya está autorizada para tratar la obesidad en Europa y Estados Unidos, los datos después de un año de tratamiento revelan que, en este ensayo clínico en fase inicial con diferentes dosis de tirzepatida, se logró la resolución de la MASH y la mejoría de la fibrosis con una frecuencia significativamente mayor.
52	**Dual GCGR/GLP-1RA Survodutide: Phase 2b Trial** **Subcutaneous Doses Were Administered Once Weekly for 48 Weeks** 	Contamos con datos similares relativos a la survodutida, un agonista doble de los receptores de glucagón y GLP-1, procedentes de un ensayo clínico de fase II. No se observó una clara proporcionalidad a la dosis, aunque ello podría deberse a que, con las dosis más altas, algunos pacientes tuvieron que cambiar a la dosis más baja, lo que podría haber influido en los resultados. También se observaron efectos significativos sobre la resolución de la MASH y una tendencia clara en cuanto a mejoría de la fibrosis.
53	**Rationale for FGF21 Analogues** 	Un fármaco o un grupo farmacológico que me gustaría mencionar son los agonistas de los receptores de FGF21 o los análogos de FGF21. El FGF21 es una hormona producida por el hígado que ejerce muchos efectos metabólicos beneficiosos en el organismo, así como en el sistema cardiovascular. Actualmente se están estudiando varios compuestos en ensayos clínicos. Lo que realmente resulta emocionante es que los nuevos componentes o las nuevas formulaciones farmacéuticas permiten una inyección semanal o incluso mensual de los fármacos. Y lo interesante es que, de algunos ensayos, no solo disponemos de datos después de 24 semanas de tratamiento, que revelaron un delta de mejoría de la fibrosis del 20 % aproximadamente.
54	**Efruxifermin: Phase 2b HARMONY and SYMMETRY Trials** **Efruxifermin is a long-acting FGF21 analog** 	Ahora también tenemos datos después de 96 semanas, es decir, tras dos años de tratamiento. Si miran aquí, a la izquierda, en un ensayo se utilizó eruxifermina en una población sin cirrosis. Y si se fijan en el lado derecho, los datos después de 96 semanas muestran una mejoría de la fibrosis en la población cirrótica, es decir, pacientes que pasaron de cirrosis a fibrosis. Se trata de algo bastante impresionante.

55		Si este es el análisis por intención de tratar, al analizar los protocolos (aquellos en los que realmente se dispuso de dos biopsias) podemos ver que parece existir un efecto sobre la mejoría de la fibrosis que aumenta con el paso del tiempo. Esto hace que tengamos grandes esperanzas en que podamos observar aún más beneficios con un tratamiento más prolongado con fármacos antifibróticos o con efectos sobre la fibrosis. Los efectos secundarios concretos de los análogos de FGF21 consisten en efectos secundarios gastrointestinales y disminución de la densidad ósea, por lo que hay que estrechar la vigilancia.
56		Permítanme hacer un resumen. El resmetirom es el primer fármaco autorizado por la FDA y la EMA y ahora también se encuentra disponible en Europa como tratamiento específico para la MASH, con muchas acciones beneficiosas en el hígado: aumenta la capacidad mitocondrial de betaoxidación, la lipofagia y la depuración del colesterol, además de reducir la inflamación y la fibrosis. Actualmente hay muchos otros fármacos en desarrollo y hemos repasado brevemente los datos de ensayos clínicos correspondientes a la semaglutida y a fármacos miméticos de incretinas. Necesitamos más datos de fase III sobre estos fármacos. Por supuesto, somos conscientes de que algunos de los pacientes no tienen una MASLD pura, sino también MetALD. Tenemos que conocer cuáles de los fármacos son muy importantes también para esta subclase de pacientes. Seguidamente, me complace ceder la palabra a Naïm Alkhouri, quien nos presentará algunos casos sobre cómo debemos utilizar todos estos fármacos en la práctica clínica. Gracias.
57		**[Naïm Alkhouri, MD, FAASLD]** Muchas gracias. Ha sido un magnífico resumen de toda la cartera de productos terapéuticos. En los próximos minutos voy a tratar de ayudarles a integrar todo lo que han escuchado en su práctica clínica. Vamos a hacer esto interactivo. Tengo algunas preguntas de sondeo y cuento con su participación.

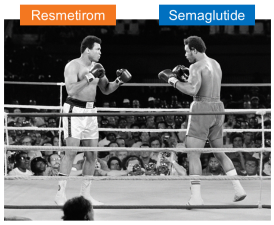
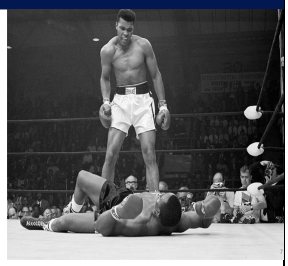
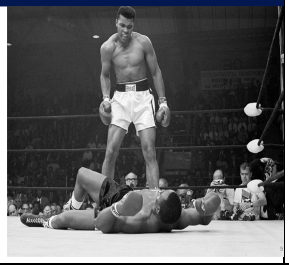
58		Todo cambió para nosotros en marzo de 2024, cuando la FDA autorizó el resmetirom como primer tratamiento dirigido al hígado en pacientes con MASH y fibrosis F2 o F3. La verdad es que esto ha cambiado todo lo que hacemos en la consulta, la conversación que mantenemos con los pacientes y la capacidad de ofrecerles la esperanza de que se trata de una enfermedad reversible y de que realmente podemos ralentizar su progresión, al menos tomando como base los datos de los que disponemos hoy día del ensayo MAESTRO-NASH. Además, el resmetirom ha sido autorizado recientemente en Europa, y en Alemania, por lo que ahora también cuentan ustedes con él. Por lo que sé, ya pueden recetarlo. La semaglutida también se autorizó en los Estados Unidos el 15 de agosto de este año. Así que en los Estados Unidos ahora existen dos medicamentos autorizados por la FDA. Ambos tienen la indicación en pacientes con MASH y fibrosis F2 o F3.

59	**Comparison of Overall Baseline NITs**  Use of quarterlies: Q1 to Q3 represents 50% of the overall data Use of mean/SD: [mean-SD] to [mean+SD] represents ~68% of the data CAP: controlled attenuation parameter; ELF: enhanced liver fibrosis; FIB-4: Fibrosis-4; LSM: liver stiffness measurement; NIT: noninvasive test; VCTE: vibration-controlled transient elastography. Harrison SA, et al. *N Engl J Med*. 2024;390:497-509. Newsome PN, et al. *Aliment Pharmacol Ther*. 2024;60:1525-1533	Nosotros seleccionamos a los pacientes en la consulta basándonos en pruebas no invasivas. No practicamos biopsias a los pacientes, aunque todos los datos de los ensayos que han visto se basaron en dos biopsias, una realizada al inicio y otra, después de entre 52 y 72 semanas de tratamiento. Aquí resumo los datos relativos a PNI de los ensayos MAESTRO-NASH y ESSENCE para mostrarles que los datos que ha compartido el profesor Schattenberg con ustedes les ayudarán realmente a seleccionar a la población correcta de pacientes que fue tratada en los ensayos clínicos. Si se fijan en la elastografía transitoria, las determinaciones de la rigidez hepática, pueden ver que, en el ensayo MAESTRO-NASH, la mediana fue de 12 kPa y la amplitud intercuartílica, de 10 a 15 kPa. En el estudio MAESTRO-NASH se exigió que todos los pacientes tuvieran una rigidez hepática de al menos 8,5 kPa. Por ese motivo, el punto de corte inferior era un poco más alto. Si se fijan ahora en el ensayo ESSENCE, la mediana de la rigidez hepática fue de 10,9 y la amplitud, de 8,5 a 15,5. Esto es lo que recomiendan las directrices. El punto dulce se sitúa entre 8 y 15 kPa. También quiero destacar que, en ambos estudios, el índice FIB-4 se situó realmente en la parte más baja, lo que significa que vamos a perder muchos pacientes si solo confiamos en el FIB-4. En el estudio MAESTRO-NASH, la mediana del FIB-4 fue de 1,3, lo que significa que el 50 % de los pacientes con MASH confirmada mediante biopsia con F2 o F3 tenían un índice FIB-4 inferior a 1,3. Tengan esto en cuenta. En el ensayo ESSENCE, la mediana fue de 1,6. Por último, en los Estados Unidos utilizamos de forma habitual la puntuación ELF (Enhanced Liver Fibrosis). La mediana osciló entre 9,7 y 9,9 y la amplitud, entre 9 y 10,5. Así que es posible que el punto de corte de 7,7 que se recomienda en algunas directrices sea demasiado bajo. De hecho, yo empiezo a tratar a los pacientes cuando la puntuación ELF es igual o superior a 9.

	MAESTRO-NASH	ESSENCE
Population	F2: n=328 (37%) F3: n=560 (63%)	F2: n=250 (31.3%) F3: n=550 (68.7%)
LSM-VCTE Median (Q1, Q3)	12 kPa (10 kPa, 15 kPa)	10.9 kPa (8.6 kPa, 15.5 kPa)
CAP-VCTE Median (Q1, Q3)	349 dB/m (320 dB/m, 378 dB/m)	331 dB/m (301 dB/m, 361 dB/m)
FIB-4 Median (Q1, Q3)	1.3 (1.0, 1.8)	1.6 (1.12, 2.27)
ELF Median (Q1, Q3)	9.7 (9.2, 10.4)	9.9 (9.3,10.5)

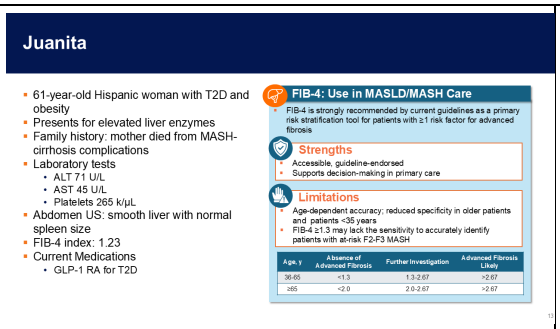
60	**Proposed Algorithm for Patient Selection Using NITs**  **Red Light: DO NOT TREAT** VCTE ≥20 kPa[a] **OR** MRE ≥5 kPa[a] **OR** ELF ≥11.3[a] **Yellow Light: TREAT with CAUTION** VCTE 15.1-19.9 kPa **OR** MRE 4.3-4.9 kPa **OR** ELF score 10.5-11.3 **OR** **AND** no evidence of PHTN **Green Light: TREAT** VCTE ≥8-15 kPa **OR** MRE ≥3.1-4.2 kPa **OR** ELF score ≥ 2-10.4 **OR** FAST, MAST, MEFIB **AND** no evidence of PHTN [a]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). FAST: FibroScan-AST; MAST: magnetic resonance imaging AST; MEFIB: MRE combined with FIB-4; MRE: magnetic resonance elastography; PHTN: portal hypertension. Noureddin M, et al. Clin Gastroenterol Hepatol. 2024;22:2267-2277. Chen VL, et al. Hepatology. 2025;81:312-320. Image from jingtree.com.	Creo que hemos visto una figura similar a esta. Este es el concepto de semáforo sobre cómo seleccionar a los pacientes para administrar tratamiento farmacológico. Tenemos la zona verde, que se basa en una rigidez hepática de entre 8 y 15 kPa. Hay puntos de corte para la elastografía por RM y la puntuación ELF. También tenemos la zona roja, en la que no queremos tratar con resmetirom o semaglutida, y es probable que estos pacientes tengan cirrosis si la rigidez hepática es superior a 20 kPa o si la elastografía por RM es superior a 5 kPa. Y luego tenemos la zona amarilla. Por ejemplo, una rigidez hepática de entre 15 y 20 kPa. Muchos de estos pacientes realmente tendrán una fibrosis F3, pero algunos de ellos presentarán cirrosis. Así que tenemos que hacer una ecografía abdominal completa, asegurarnos de que el hígado esté liso, de que no haya esplenomegalia y de que la cifra de plaquetas sea completamente normal; en tal caso, se podrá administrar un tratamiento hepático específico a estos pacientes.
61	**Real-World Evidence With Resmetirom (N=669): Baseline Characteristics/NITs** ▪ A total of 97 patients (14.5%) were diagnosed via liver biopsy ▪ The majority 608 (90.9%) were assessed using transient elastography ▪ 111 (16.6%) had ELF testing ▪ **38% on statin, 18% of GLP-1RA** AST, aspartate aminotransferase; HDL, high-density lipoprotein; IQR, interquartile range. Alkhouri N, et al. EASL Congress 2025. Poster SAT-438.	Estos son los datos de uso real que se generaron en seis centros universitarios de los Estados Unidos, en los que se trató a 669 pacientes después de la autorización de la FDA. En esta población, en torno al 14 % de los pacientes disponían de una biopsia histórica. Nos remontamos 3 años atrás, de modo que se consideró para administrar tratamiento a todos los pacientes que tuvieran una biopsia que mostrara fibrosis F2 o F3. Les animo a todos ustedes hoy en Alemania, si han practicado biopsias a pacientes durante los últimos años, a que hagan memoria y recuerden a aquellos con fibrosis F2 y F3. No obstante, el diagnóstico de la gran mayoría de los pacientes que reunieron los requisitos para recibir tratamiento, y que fueron autorizados por un seguro, se basó en la elastografía transitoria. Así pues, el 91 % cumplió los criterios elastográficos de entre 8 y 15 kPa y en torno al 15 % también contó con una evaluación ELF. También quiero destacar que se puede utilizar resmetirom con estatinas sin problema alguno. Aunque hay que tener en cuenta una consideración sobre la dosis de la estatina, el 38 % de los pacientes de esta cohorte de la práctica clínica recibían una estatina y el 18 % de ellos, una dosis estable de un agonista del GLP-1. Y seguían teniendo MASH con fibrosis F2 o F3. Posteriormente, se añadió resmetirom al agonista del GLP-1. En la tabla se pueden ver las características de los pacientes. Me sorprendió lo similares que fueron a las del ensayo MAESTRO-NASH, incluidas las determinaciones de la rigidez hepática y la puntuación ELF. Esto valida estos puntos de corte para las PNI en la práctica clínica.

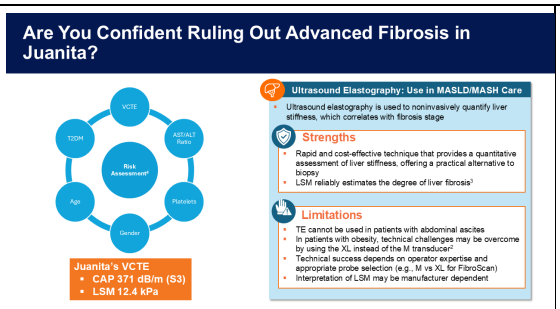
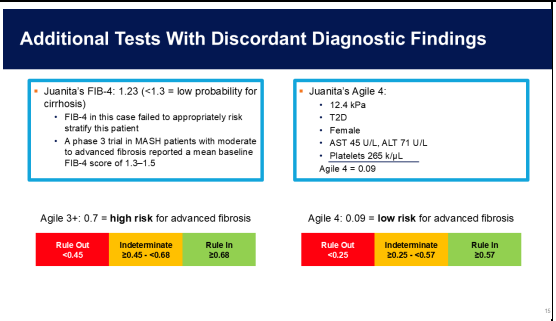
Parameter	
Age, median (IQR), years	57 (47-67)
Sex (male), n (%)	242 (41.6)
T2D (yes), n (%)	335 (50.1)
Hypertension (yes), n (%)	340 (50.8)
Low HDL	219 (55.6)
Elevated triglycerides	209 (47.2)
Obesity, n (%)	476 (82.4)
BMI, kg/m^2	36 (32-41)
LSM, median (IQR), kPa	10.9 (8.9-13.6)
CAP, dB/m	322 (296-352)
ELF score, median (IQR)	9.9 (9.5-10.6)
FIB-4 Index	1.27 (0.82-1.87)
AST, U/L	35 [24-52]
ALT, U/L	42 [27-66]
Platelet, x10^3/µL	241 (198-301)

62	**The Big Fight/The Rumble in the Jungle** Resmetirom Semaglutide 	Así que ahora tenemos un gran dilema en los Estados Unidos. Disponemos de dos medicamentos autorizados por la FDA, resmetirom y semaglutida. Como médicos, tenemos que tomar decisiones y decidir qué fármaco constituye la primera elección más correcta. Y, por supuesto, como les he indicado, puede añadirse resmetirom a un agonista del GLP-1 en dosis estable. Voy a compartir con ustedes algunos casos. También voy a hacerles algunas preguntas. No hay una respuesta correcta. Tengo mucha curiosidad por ver lo que responden.
63	**Fight 1** ▪ 56-year-old woman ▪ Past medical history of T2D for 12 years • Treated with dulaglutide for the past 5 years ▪ BMI 29.1 kg/m^2 ▪ HbA_{1c} 6.4% ▪ FibroScan • **LSM 11.3 kPa c/w F3** fibrosis • CAP 362 dB/m c/w S3 steatosis 	Veamos el caso de la paciente número 1. Mujer de 56 años con antecedentes de diabetes de tipo 2 desde hace 12 años. Lleva 5 años recibiendo tratamiento con un agonista del GLP-1, concretamente dulaglutida. Realmente logró adelgazar. El IMC disminuyó a 29,1 kg/m^2. Tiene la HbA_{1c} controlada para una persona diabética. Pero se realiza una determinación de la rigidez hepática y es de 11,3 kPa. Esto es compatible con una fibrosis en estadio F2–F3 y su puntuación CAP es compatible con una esteatosis importante. Así pues, se trata de una paciente diabética que ha recibido un agonista del GLP-1, con un buen control de la diabetes, y un IMC en el intervalo de sobrepeso, pero no de obesidad.
64	**Question** How would you treat this patient? A. Resmetirom B. Semaglutide C. Resmetirom + semaglutide D. Neither treatment	Ahí va una pregunta para ustedes: ¿Cómo tratarían a este paciente? ¿Empezarían a administrar resmetirom? ¿Cambiarían de dulaglutida a semaglutida? ¿Administrarían tanto resmetirom como semaglutida o ninguno de los dos tratamientos? Votemos. Veo que la mayoría de ustedes han optado por empezar a tratar a esta paciente con resmetirom. Estoy de acuerdo porque esta paciente ha recibido un agonista del GLP-1. La diabetes está bien controlada y, posiblemente, se trata de una paciente con fibrosis F3. Por tanto, en este momento me gustaría empezar con el tratamiento hepático específico, dado que ha estado recibiendo un agonista del GLP-1 y posteriormente se podrá reevaluar y considerar el cambio del agonista del GLP-1.
65	**Fight 2** ▪ 53-year-old man ▪ Past medical history of HTN, OSA, and obesity (BMI 39.2 kg/m^2) ▪ Presents with incidental finding of hepatosplenomegaly on ultrasound ▪ FibroScan • **LSM 8.6 kPa** c/w F2 fibrosis • CAP 371 dB/m c/w S3 steatosis 	Pasemos ahora al caso número 2: varón de 53 años con antecedentes de hipertensión arterial, apnea obstructiva del sueño y obesidad de clase II con un IMC de 39,2 kg/m^2 que consulta por una observación accidental de hepatoesplenomegalia en la ecografía. La rigidez hepática es de 8,6 kPa, lo que indica una posible fibrosis F2 incipiente, y la puntuación CAP es alta, de 371 dB/m.

66	**Question** How would you treat this patient? A. Resmetirom B. Semaglutide C. Resmetirom + semaglutide D. Neither treatment	La pregunta para ustedes es la siguiente: ¿Cómo tratarían a este paciente? ¿Resmetirom, semaglutida, ambos fármacos o ninguno de los tratamientos? **[Jörn M. Schattenberg, MD]** ¿Genera confusión la hepatoesplenomegalia en este caso? ¿O se trata únicamente de un hígado grande? **[Naïm Alkhouri, MD, FAASLD]** Ya saben, a veces nos encontramos con esto, y la esplenomegalia es de unos 12,5 cm. Pero tienen razón, cuando se observa esplenomegalia, siempre pensamos en cirrosis. Con este valor de kPa, si la esplenomegalia es de unos 12,5 cm, normalmente no reacciono ante ello. Pero si es de más de 14 cm, siempre me preocupa la esplenomegalia. Buena observación, pero a veces nos equivocamos al diagnosticar lo peor. Veamos a qué conclusión han llegado en este caso. Bien, creo que, dada la gran carga metabólica, el elevado IMC y el hecho de que se trata de una enfermedad incipiente, muchos de ustedes han elegido comenzar con semaglutida, pero muchos también han decidido que una buena opción quizá sea el resmetirom. Y algunos de ustedes apuestan por un tratamiento combinado. De nuevo, no hay una respuesta correcta. Creo que hemos de tener en cuenta las preferencias de los pacientes, si quieren ponerse una inyección o prefieren tomar un comprimido, así como cualquier exposición previa a un agonista del GLP-1. Así que esto es todo lo que hay que considerar. Pero estoy de acuerdo con esta elección.

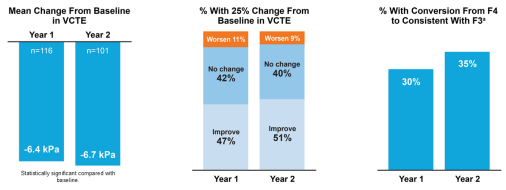
67	**Fight 3** ▪ 53-year-old man ▪ Past medical history of T2D (HbA_{1c} 7.4% on metformin) and obesity (BMI 34.2 kg/m²) ▪ Presents with incidental finding of hepatosplenomegaly on ultrasound ▪ FibroScan at baseline: • LSM 10.9 kPa c/w F3 fibrosis • CAP 371 dB/m c/w S3 steatosis ▪ After 1 year of treatment with semaglutide: BMI 32.8 kg/m² and HbA_{1c} 6.1% ▪ **VCTE** • **LSM 13.6 kPa** • CAP 326 dB/m • Add resmetirom 	Veamos ahora el caso número 3: varón de 53 años con antecedentes de diabetes de tipo 2. Su HbA_{1c} es del 7,4 %, solo recibe metformina y no tiene un buen control. Sigue teniendo obesidad, con un IMC de 34,2 kg/m². Acude al Dr. Schattenberg por hepatomegalia (de nuevo, debería ser hepatomegalia, bien) y una rigidez hepática según FibroScan de 10,9 kPa, por lo que quizá se encuentre en el estadio inicial F3, con una puntuación CAP de 371 dB/m. El paciente fue tratado por su endocrinólogo con semaglutida. Tras un año de tratamiento, el IMC ha descendido y la HbA_{1c} está muy bien controlada. Pero este es un mensaje clave para el día de hoy: cuando se empieza a administrar un agonista del GLP-1, como semaglutida, a un paciente hay que repetir la evaluación al cabo de un año. Aunque los pacientes adelgacen y muestren un mejor control de la diabetes, no todos lograrán una respuesta de la fibrosis. La elastografía transitoria de este paciente mostró un empeoramiento de la rigidez hepática, de 10,9 a 13,6 kPa, y disminuyó la puntuación CAP, por lo que podría haber pérdida de esteatosis. Esto es importante porque, en este caso, la pérdida de peso contribuyó a la disminución del IMC, aunque muy ligeramente, por lo que no se logró una respuesta óptima.
68	**Question** How would you treat this patient? A. Add resmetirom B. Add resmetirom and continue semaglutide C. Neither treatment	La pregunta para ustedes es la siguiente: ¿Cómo tratarían a este paciente? ¿Añadirían resmetirom y suspenderían la semaglutida por completo debido al empeoramiento de la fibrosis hepática o añadirían resmetirom a la semaglutida y el paciente recibiría tratamiento doble? O ninguno de los tratamientos. Votemos. Muy bien, excelente. Nadie quiere suspender la semaglutida porque con ella logramos un mejor control de la glucemia, pero creo que se trata de un paciente perfecto para añadir resmetirom a la semaglutida, ya que esta última no logró una respuesta de la fibrosis y debemos utilizar un tratamiento hepático específico.

69		Por último, me queda un caso para repasar la vigilancia de la respuesta al tratamiento. Se trata de Juanita, una mujer hispana de 61 años con diabetes de tipo 2 y obesidad. Consulta por elevación de las enzimas hepáticas y tiene antecedentes familiares importantes, de modo que su madre falleció por complicaciones de una cirrosis secundaria a MASLD. Sus análisis muestran cifras elevadas de ALT de 71 U/l y AST de 45 U/l y una cifra normal de plaquetas de 265 000/µl. Se realiza una ecografía abdominal completa, que muestra un hígado liso con un tamaño normal del bazo, y se calcula el índice FIB-4, que es de 1,23, es decir, inferior a 1,3, ¿de acuerdo? Ha estado recibiendo un agonista del GLP-1 para tratar la diabetes. ¿Qué harían a continuación? ¿Dirían que voy a tranquilizar a esta paciente porque su FIB-4 es inferior a 1,3 y decirle que vuelva en dos años? El mensaje que les quiero transmitir aquí es... por favor, no, no hagan eso. Se trata de una paciente con una probabilidad muy alta antes de la prueba de tener una afectación importante. Es hispana y tiene diabetes de tipo 2. También presenta unas enzimas hepáticas elevadas. Y tiene antecedentes familiares de cirrosis por MASH. De nuevo, se trata de un caso en el que voy a poner en duda el índice FIB-4. Y haría otra prueba. De hecho, el punto de corte de 1,3 se estableció inicialmente para descartar una fibrosis avanzada, no una fibrosis importante, no F2 o F3. Y si leen las directrices de la EASL del profesor Tacke, en realidad menciona un punto de corte inferior para el índice FIB-4, de entre 0,7 y 0,9, para descartar F2 o superior. En esta paciente, por tanto, hay que hacer otra prueba. No me voy a limitar al FIB-4. Tengan en cuenta que este valor de FIB-4 también se encuentra en el límite.

70		Así que cuando vean a estos pacientes, quiero que analicen la imagen completa. ¿Cuántos años tiene? ¿Tiene diabetes o no? ¿Cuál es el cociente entre AST y ALT? ¿Cuál es la cifra de plaquetas? ¿Tiene antecedentes familiares de cirrosis por MASH? En consultas de atención especializada y hepatología les animo a realizar una elastografía transitoria a estos pacientes. La elastografía transitoria no es perfecta. Tiene sus limitaciones. Si los valores de AST y ALT son muy altos, por encima de 200 U/l, se supone que no deben hacer una elastografía transitoria. Cuando un paciente tiene un IMC muy alto, superior a 40 kg/m^2, puede afectar a la exactitud de la elastografía transitoria. Así que el mensaje clave es que estas PNI no deben interpretarse de forma aislada. Ha de analizarse el cuadro clínico y la probabilidad previa a la prueba y, después, interpretar las PNI. Pero en el caso de esta paciente, no me limitaría al índice FIB-4. Le haría una elastografía transitoria. Y esto es lo que sucedió en el caso de Juanita. La elastografía transitoria reveló una rigidez hepática de 12,4 kPa. Lo habríamos pasado por alto si nos hubiéramos limitado a seguir las directrices y obtener solo el índice FIB-4. Por lo tanto, esto es compatible con una fibrosis F3.
71		Pueden decirme, «no estoy convencido porque el FIB-4 es demasiado bajo». Ahora tengo una PNI discordante, así que necesito algo más. Pueden considerar la posibilidad de practicar una biopsia hepática, pero disponemos de otras pruebas que pueden aumentar su valor predictivo positivo a partir de la rigidez hepática. Y una de ellas se denomina puntuación Agile 3+. Se ha desarrollado para predecir la fibrosis F3 y F4. Dicha puntuación incluye la rigidez hepática más los valores de AST y ALT, la cifra de plaquetas, la edad y la presencia de diabetes, y oscila entre 0 y 1. Cuanto más cerca esté de 1, más probabilidades hay de presentar fibrosis F3 o superior. En este caso se calculó la puntuación Agile 3+, que fue de 0,7, por encima del punto de corte de 0,6. Eso aumenta su valor predictivo positivo. Es posible que también les preocupe la posibilidad de que esta paciente tenga cirrosis, especialmente debido a sus antecedentes familiares. Así que debemos descartar la presencia de cirrosis. Les he mostrado que tiene una cifra de plaquetas normal. No hay esplenomegalia y el hígado está liso. Pero también existe una puntuación denominada Agile 4 que se desarrolló para descartar o diagnosticar cirrosis basándose en 2 puntos de corte diferentes. La puntuación Agile 4 de esta paciente fue muy baja, de 0,09. Por lo tanto, se trata de una paciente con fibrosis F3 sin cirrosis que, sin duda, debería recibir un tratamiento hepático específico.

72	**Ruling in Noncirrhotic MASH With Advanced Fibrosis (F3)** Clinical imaging and laboratory tests available to assist clinicians in accurately identifying patients likely to have noncirrhotic MASH with F3 fibrosis **Clinical parameters** Metabolic risk factors: Diabetes, obesity, hyperlipidemia, hypertension with no signs of portal hypertension **Imaging** Liver stiffness (VCTE): >8 to <20 kPa (~33% of patients with biopsy-confirmed F3 had VCTE ≥15 kPa) MRE: <4.2 kPa Ultrasound: No hepatic nodularity or evidence of portal hypertension on ultrasound, MRI or CT scan **Standard blood tests** Platelets: >140,000/µL (trajectory of platelet count showing stability over time can be helpful) Bilirubin: Normal total bilirubin <1.3 mg/dL (unless consistent with Gilbert Syndrome, where total bilirubin is ≥5-fold direct bilirubin and direct bilirubin levels are normal) Albumin: ≥4.0 g/dL **Special blood tests** ELF: 9.0 to <10.3 PEth: PEth <50 ng/mL - Can be used to rule out excessive alcohol intake: PEth >50 ng/mL investigate chronic alcohol use	De nuevo, para diagnosticar fibrosis F3 y descartar cirrosis, quiero que tengan en cuenta el cuadro clínico. ¿Cuántos años tiene la paciente? ¿Cuáles son los factores de riesgo metabólico? La diabetes es el más importante. Ahora quiero que analicen la prueba de imagen. ¿Cuál es la rigidez hepática? ¿Se dispone de una ecografía? ¿Hay esplenomegalia? ¿Tiene o no un hígado nodular? De modo que examinamos las pruebas de imagen. Ahora quiero que observen los análisis clínicos sistemáticos. ¿Cuál es la cifra de plaquetas? Este es el parámetro más importante. Pero también quiero que observen los valores de bilirrubina y albúmina porque, en la actualidad, no queremos tratar con resmetirom o semaglutida a pacientes con cirrosis. Todavía no se ha autorizado esa indicación. En caso de disponer de la puntuación ELF, puede ayudarles en casos controvertidos. Y se trata de un análisis de sangre. Además, en los Estados Unidos también se utiliza habitualmente la PET para descartar un consumo importante de alcohol. Por tanto, asegúrense de tratar a la población correcta de pacientes, que son aquellos con MASLD y MASH, y no con ALD.
73	**Juanita (cont)** ▪ Based on Juanita's high pre-test probability of having at-risk MASH (Hispanic woman with obesity and T2D + family history of MASH cirrhosis) + VCTE showing LSM of 12.4 kPa + high AGILE3+ score + lack of evidence for cirrhosis • She is started on resmetirom 80 mg daily —Weight 179 lbs	Así, ante la elevada probabilidad previa a la prueba de Juanita de presentar enfermedad avanzada debido a la diabetes, los antecedentes familiares, una VCTE con F3, una puntuación Agile 3+ elevada y la ausencia de cirrosis, se inició tratamiento con resmetirom, 80 mg/día. La dosis depende del peso, por lo que, con un peso menor de 100 kg o 220 lb, se comienza con 80 mg/día.

74	**Question** Juanita's primary care physician (PCP) checks her liver enzymes 4 weeks after starting resmetirom. The PCP observes that ALT has increased from 71 U/L to 91 U/L. What should you do next? A. Stop resmetirom due to lack of efficacy B. Increase resmetirom to 100 mg daily C. Order a PEth test D. Continue therapy	El médico de atención primaria de Juanita decidió comprobar las enzimas hepáticas 4 semanas después de iniciar el tratamiento con resmetirom. Y observó que el valor de ALT había aumentado de 71 a 91 U/l. Bien. ¿Qué deberíamos hacer a continuación? ¿Debemos suspender el tratamiento con resmetirom por el aumento de las enzimas hepáticas? ¿Debemos aumentar la dosis de resmetirom a 100 mg/día? ¿Debemos solicitar una PET para comprobar si consume demasiado alcohol? ¿O debemos continuar con el tratamiento y medir las enzimas hepáticas en 3 meses aproximadamente? Votemos. **[Jörn M. Schattenberg, MD]** Gracias, Naïm. Mientras esperamos, ¿puede recordarnos algo? Existen dos dosis, ¿cuáles son las recomendaciones? **[Naïm Alkhouri, MD, FAASLD]** Si el paciente pesa menos de 100 kg, la dosis será de 80 mg. Si pesa más de 100 kg, la dosis será de 100 mg. Así es como se administra el resmetirom. Muy bien, veamos sus conclusiones. De acuerdo, continuamos con el tratamiento. Les planteé esta pregunta para poner de relieve que resulta previsible observar un ligero aumento de los valores de ALT y la AST cuando el paciente empiece a recibir resmetirom, si estos se comprueban a las 4 semanas. Creemos que esto está relacionado con la muerte de los hepatocitos enfermos, la liberación de sus enzimas y una cierta remodelación del hígado. Normalmente, a las 8 semanas se observa que las enzimas vuelven a los valores basales. Y a las 12 semanas se observa una reducción de las enzimas hepáticas. No obstante, este aumento suele ser 1,5 veces mayor que el valor basal. Así que, si se empieza en 60 U/l, puede llegar a 90 U/l. No va a pasar de 60 a 500 U/l. Si eso sucede, debe interrumpirse el tratamiento de inmediato. Esta podría ser una situación muy preocupante. Muy improbable, pero por eso vigilamos las enzimas hepáticas.

75	**Resmetirom in MASH Cirrhosis: Sustained Reductions in Liver Stiffness (LSM) After 2-Year Treatment** After 2 years on resmetirom, >50% of patients achieved sustained ≥25% reduction in LSM by VCTE  ªPatients with confirmed F4 at baseline (liver biopsy, F4 and/or platelets <140/MRE ≥5 with VCTE ≥15) showed a transition from F4 to potential F3 at year 2 (VCTE <15 and ≥25% decrease from baseline). Alkhouri N, et al. EASL Congress 2025. Abstract LBO-002.	Por último, quiero dejarles esta diapositiva de avance. He dicho que no debe tratarse a pacientes con cirrosis, pero disponemos de algunos datos en pacientes cirróticos. Proceden de un estudio abierto en el que se trató a 122 pacientes con cirrosis por MASH (cirrosis compensada) con 80 mg de resmetirom durante un máximo de dos años y se determinó la rigidez hepática. Se observó una reducción clínicamente significativa de la rigidez hepática con respecto al valor basal de hasta 6,7 kPa. Y sabemos que una reducción de la rigidez hepática en 5 kPa tiene trascendencia clínica. También se comprobó que en más del 50 % de los pacientes se redujo la rigidez hepática en un 30 % o más con respecto al inicio y que en aproximadamente un tercio de los pacientes se corrigió potencialmente la cirrosis al lograr una rigidez hepática inferior a 15 kPa y reducirla en un 30 % o más.
76	**Just Do Something About MASH** 	Así pues, mi mensaje final consiste simplemente en actuar sobre la MASH. He estado hablando de ello el año pasado y lo llamo el «enfoque de las 3 S». La primera «S» es de «Screen», es decir, realizar un cribado a todos los pacientes de alto riesgo. Esto incluye a todos los pacientes diabéticos y a todos aquellos con obesidad y otros factores de riesgo metabólico. Una vez diagnosticada la MASLD, hay que estadificar la enfermedad (segunda «S», de «Stage»). Desde el primer día debemos saber si existe F2 o F3 porque se puede tratar a estos pacientes y, potencialmente, corregir la enfermedad o ralentizar su progresión. Y una vez que se identifica a pacientes con fibrosis F2 o F3, se debe iniciar el tratamiento (tercera «S», de «Start»). Ahora en Alemania se dispone de un medicamento autorizado por la EMA, el resmetirom. Así pues, traten de identificar a estos pacientes y administrarles tratamiento.
77	**Take-Home Messages** ▪ FDA-approved medications that are likely to benefit patients with at-risk MASH are here ▪ Resmetirom and semaglutide are FDA approved for at-risk MASHª (MASHª with F2-F3) ▪ Semaglutide has additional FDA approval for obesity and T2D ▪ **New Mantra in MASH:** "Screen, Stage, and Treat" ªResmetirom and semaglutide are approved for the treatment of adults with noncirrhotic NASH.	Para concluir, actualmente disponemos de medicamentos autorizados por la FDA para tratar la MASH de riesgo, definida como MASH y F2 o F3. El resmetirom es el único medicamento autorizado en Europa. La FDA ha autorizado recientemente el uso de semaglutida. Evidentemente, la semaglutida tiene otras indicaciones, como obesidad y diabetes, en Europa. Y el nuevo mantra es: cribado, estadificación y tratamiento. Muchas gracias por su atención.