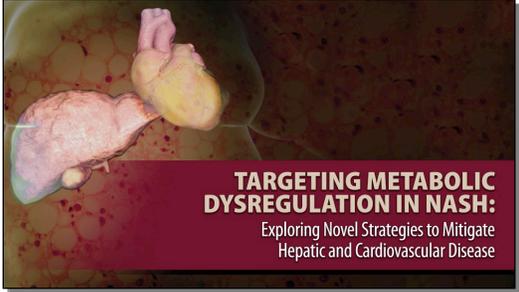
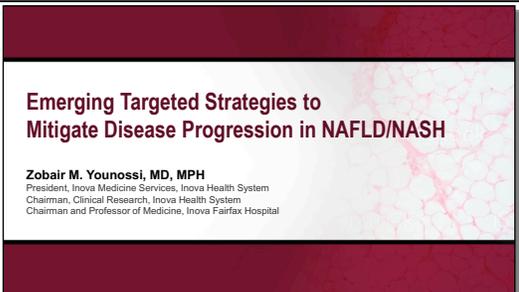
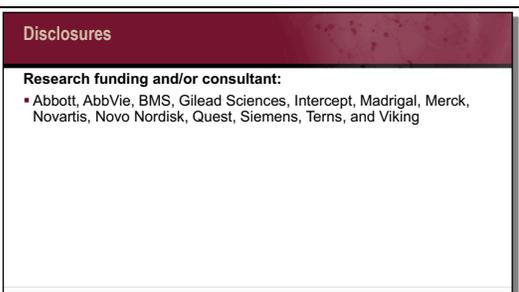


LA DESREGULACIÓN METABÓLICA EN LA EHNA COMO DIANA: BÚSQUEDA DE NUEVAS ESTRATEGIAS QUE MITIGUEN LAS ENFERMEDADES HEPÁTICAS Y CARDIOVASCULARES

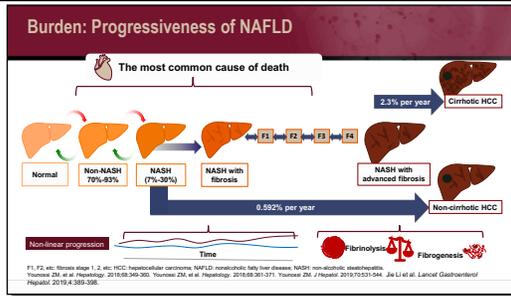
Estrategias emergentes dirigidas a mitigar la progresión de la enfermedad en HGNA/EHNA

1	 <p>TARGETING METABOLIC DYSREGULATION IN NASH: Exploring Novel Strategies to Mitigate Hepatic and Cardiovascular Disease</p>	<p>Hola, soy Zobair Younossi, presidente de Inova Medicine. Es un placer darle la bienvenida a este simposio sobre el trastorno de la regulación metabólica en la EHNA. Me centraré en explorar nuevas estrategias para medicar la enfermedad hepática y la esteatohepatitis no alcohólica (EHNA). Así mismo le invito a unirse a la presentación de la Dra. Kathleen Corey, que va a cubrir las estrategias para mitigar las enfermedades cardiovasculares en pacientes con EHNA.</p>
2	 <p>Emerging Targeted Strategies to Mitigate Disease Progression in NAFLD/NASH</p> <p>Zobair M. Younossi, MD, MPH President, Inova Medicine Services, Inova Health System Chairman, Clinical Research, Inova Health System Chairman and Professor of Medicine, Inova Fairfax Hospital</p>	<p>Mi tarea durante los próximos 40 minutos, más o menos, consistirá en hablar de las nuevas estrategias dirigidas a mitigar la progresión de la enfermedad en las enfermedades del hígado graso no alcohólico en la EHNA. Como he mencionado, me encuentro en el Inova Health System en Falls Church, Virginia.</p>
3	 <p>Disclosures</p> <p>Research funding and/or consultant:</p> <ul style="list-style-type: none"> Abbott, AbbVie, BMS, Gilead Sciences, Intercept, Madrigal, Merck, Novartis, Novo Nordisk, Quest, Siemens, Terns, and Viking 	<p>Estas son mis revelaciones.</p>

LA DESREGULACIÓN METABÓLICA EN LA EHNA COMO DIANA: BÚSQUEDA DE NUEVAS ESTRATEGIAS QUE MITIGUEN LAS ENFERMEDADES HEPÁTICAS Y CARDIOVASCULARES

Estrategias emergentes dirigidas a mitigar la progresión de la enfermedad en HGNA/EHNA

4



Vamos a repasar la progresión del hígado graso no alcohólico. Ahora bien, es importante recordar que el hígado graso no alcohólico es un espectro que incluye la grasa en el hígado sin ninguna evidencia de lesión hepatocelular; lo que se conoce como HGNA sin enfermedad o HGNA sin NASH. Para ello, es necesario que al menos el 5 % de los hepatocitos tengan grasa sin que haya evidencia de lesión hepatocelular.

Y, por supuesto, hay que excluir otras causas de enfermedad hepática que podrían simular el hígado graso: enfermedad hepática alcohólica, perihepatitis y otras causas de enfermedad hepática.

La esteatohepatitis no alcohólica es básicamente un subtipo del HGNA. Aquí, por supuesto, no solo hay que tener un 5 % de grasa en los hepatocitos, sino también evidencia de lesión hepática. Y requiere un criterio patológico específico para realizar el diagnóstico.

De hecho, al estudiar a los pacientes que tienen EHNA, se observa que son los que principalmente podrían desarrollar diferentes etapas de fibrosis.

Un número reducido de pacientes con HGNA sin NASH pueden progresar, pero la mayoría de estos pacientes que progresan tendrán EHNA histológica.

Los pacientes con fibrosis más avanzada, F3 y F4, pueden desarrollar no solo cirrosis, sino también cirrosis descompensada y también un carcinoma hepatocelular (CHC).

Y en este contexto se observa que la tasa de CHC cirrótico es aproximadamente de un 2,3 %. Y esto, por supuesto, es importante porque estos pacientes cumplen los criterios para ser examinados en busca de cáncer de hígado.

LA DESREGULACIÓN METABÓLICA EN LA EHNA COMO DIANA: BÚSQUEDA DE NUEVAS ESTRATEGIAS QUE MITIGUEN LAS ENFERMEDADES HEPÁTICAS Y CARDIOVASCULARES

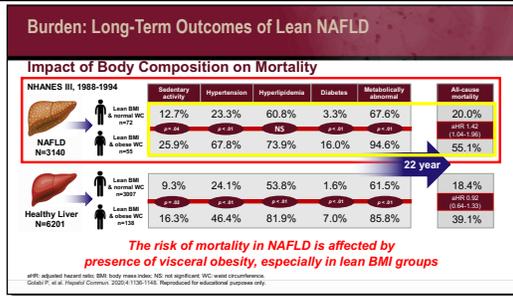
Estrategias emergentes dirigidas a mitigar la progresión de la enfermedad en HGNA/EHNA

		<p>Una peculiaridad del HGNA, que no se ve en algunas de las otras enfermedades hepáticas, por ejemplo, hepatitis B, es que se puede desarrollar CHC, o carcinoma hepatocelular, incluso en ausencia de cirrosis. Pero la tasa, la incidencia del CHC, es mucho menor en este contexto. Hay que prestar atención a esto, pero la tasa es más baja, por lo que no hay que examinar a estos pacientes para detectar el CHC.</p> <p>La segunda peculiaridad de esta enfermedad tiene que ver con la progresión y la regresión que se producen a lo largo de un periodo de tiempo. Se trata de una progresión no lineal de la enfermedad hepática. En algunos casos los pacientes progresan. En algunos casos se mantienen estables. Y, en otros casos, los pacientes sufren una regresión. Eso hace que esta enfermedad sea relativamente complicada.</p> <p>En realidad se puede observar una tasa en el grupo de placebo del 10 al 20 % en pacientes con EHNA en los ensayos clínicos, lo que puede explicarse por esta especie de progresión desigual o no lineal.</p> <p>También es importante recordar que, aunque la cirrosis es una causa común de mortalidad hepática, la primera causa de mortalidad en pacientes con HGNA es la mortalidad cardiovascular. Y por eso la presentación de la Dra. Corey será importante.</p>
--	--	---

LA DESREGULACIÓN METABÓLICA EN LA EHNA COMO DIANA: BÚSQUEDA DE NUEVAS ESTRATEGIAS QUE MITIGUEN LAS ENFERMEDADES HEPÁTICAS Y CARDIOVASCULARES

Estrategias emergentes dirigidas a mitigar la progresión de la enfermedad en HGNA/EHNA

5



La causa más común de la muerte es la mortalidad cardiovascular. De hecho, la mortalidad por cáncer no hepático, seguida por la mortalidad hepática serían las otras causas.

Ahora, en el contexto de los componentes metabólicos, que son factores de riesgo para el hígado graso no alcohólico con EHNA, es realmente importante recordar que es la composición corporal lo que afecta a la mortalidad.

Y eso se determina en realidad no solo por el índice de masa corporal, sino también por la circunferencia de la cintura. Cuantos más componentes del síndrome metabólico haya presentes, obviamente, mayor será la tasa de mortalidad que se tendrá.

Por otro lado, cuando se observa a los pacientes delgados, determinado por el índice de masa corporal y que también tienen una circunferencia de cintura normal, y se observa a los pacientes delgados que son delgados según el IMC, pero que son obesos por la circunferencia de cintura, se verá que la mortalidad es significativamente mayor en aquellos pacientes que tienen obesidad central determinada por una mayor circunferencia de cintura.

La obesidad visceral es la que realmente hace aumentar la mortalidad de estos pacientes.

LA DESREGULACIÓN METABÓLICA EN LA EHNA COMO DIANA: BÚSQUEDA DE NUEVAS ESTRATEGIAS QUE MITIGUEN LAS ENFERMEDADES HEPÁTICAS Y CARDIOVASCULARES

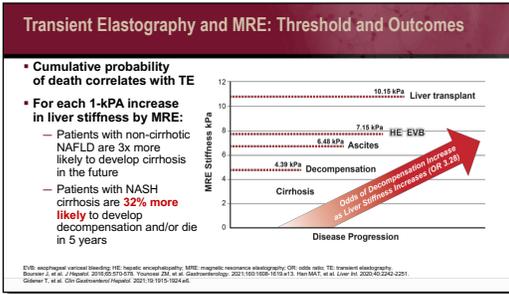
Estrategias emergentes dirigidas a mitigar la progresión de la enfermedad en HGNA/EHNA

<p>6</p>	<p>Burden: Extrahepatic Outcomes</p> <p>Associations With Extrahepatic Disease</p> <p>NAFLD</p> <p>Malignancy</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Site</th> <th>Rate</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Esophagus</td> <td>3.5</td> </tr> <tr> <td>Pancreas</td> <td>2.7</td> </tr> <tr> <td>Lung</td> <td>2.0</td> </tr> </tbody> </table> <p><small>Paik JJ, et al. Hepatol Commun. 2019;3:1450-1471. Galati F, et al. Medicine (Baltimore). 2018;97:e12114. Dale PI, et al. Hepatology. 2017;65:1057-1065. Younossi ZM, et al. Hepatology. 2015;61:1874-1882. Younossi ZM, et al. Hepatology. 2015;62:1725-1730. Davis C, et al. Hepatology. 2018;67:123-133. Younossi ZM, et al. Clin Gastroenterol Hepatol. 2016;14(10):1625-1632.e4. Younossi Z, et al. Clin Gastroenterol Hepatol. 2011;9(7):Younossi ZM, et al. doi: 10.1016/j.cgh.2010.06.009. Paik J, et al. JGIM. 2010;25:1038-1043. Younossi ZM, et al. AJGAP. 2010.</small></p>	Site	Rate	Esophagus	3.5	Pancreas	2.7	Lung	2.0	<p>Veamos ahora el otro componente de esta complicación metabólica que no está relacionado con el hígado.</p> <p>Como he mencionado, las enfermedades cardiovasculares y cerebrovasculares son muy comunes en estos pacientes. Son frecuentes las neoplasias no hepáticas, el cáncer gástrico, el cáncer de páncreas y el cáncer de pulmón.</p> <p>Probablemente una de las afecciones que menos se enfatiza es la sarcopenia, que también es común en pacientes con hígado graso no alcohólico.</p>
Site	Rate									
Esophagus	3.5									
Pancreas	2.7									
Lung	2.0									
<p>7</p>	<p>Interactive Question</p> <p>For every 1-kPa increase in liver stiffness, how much more likely are patients with cirrhosis NASH likely to develop decompensation and/or die in 5 years?</p> <p>A. 8%</p> <p>B. 21%</p> <p>C. 32%</p> <p>D. 46%</p>	<p>Permítame hacerle una pregunta sobre la evaluación de los resultados en estos pacientes.</p> <p>Si se observa a los pacientes con hígado graso no alcohólico o EHNA, especialmente a los que tienen EHNA con cirrosis, y se realiza una ERM (elastografía por RM), por cada kilopascal de aumento de la rigidez del hígado, ¿cuántas más probabilidades cree que tienen estos pacientes de desarrollar una descompensación o morir en cinco años?</p> <p>¿El 8 %?, ¿el 21 %, el 32 % o el 46 %?</p>								

LA DESREGULACIÓN METABÓLICA EN LA EHNA COMO DIANA: BÚSQUEDA DE NUEVAS ESTRATEGIAS QUE MITIGUEN LAS ENFERMEDADES HEPÁTICAS Y CARDIOVASCULARES

Estrategias emergentes dirigidas a mitigar la progresión de la enfermedad en HGNA/EHNA

8



Ahora veamos la elastografía, que es una forma de evaluar la rigidez del hígado, que es un sustituto de la fibrosis, que por sí misma es un predictor de la mortalidad.

Este es un estudio que se publicó en el último año, más o menos, en el que se analizaron ERM y se observaron los diferentes aumentos de las mismas a lo largo del tiempo.

Y como se puede ver en el gráfico de la derecha, cuando se pasa de la cirrosis al desarrollo de la descompensación hepática, se ve un salto importante de casi dos puntos en la rigidez del hígado por cada kilopascal (de 4,39 a 6,48) cuando hay presente ascitis como parte de la descompensación.

El trasplante de hígado, está indicado en torno a 10 kilopascales en la ERM.

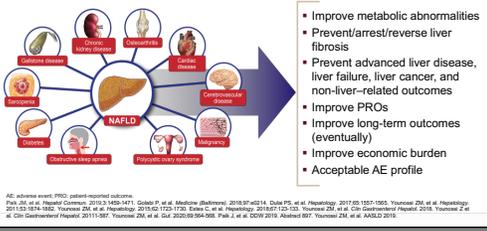
Cuando se observa a los pacientes de HGNA no cirróticos, por cada aumento de un kilopascal en la ERM, tienen tres veces más probabilidades de desarrollar cirrosis en el futuro.

Por otro lado, cuando se observa a los pacientes que tienen cirrosis causada por la EHNA, por cada aumento de un kilopascal en la ERM, tienen un 32 % más de probabilidades de desarrollar una descompensación o morir en cinco años.

La respuesta correcta a la pregunta anterior era el 32 %.

LA DESREGULACIÓN METABÓLICA EN LA EHNA COMO DIANA: BÚSQUEDA DE NUEVAS ESTRATEGIAS QUE MITIGUEN LAS ENFERMEDADES HEPÁTICAS Y CARDIOVASCULARES

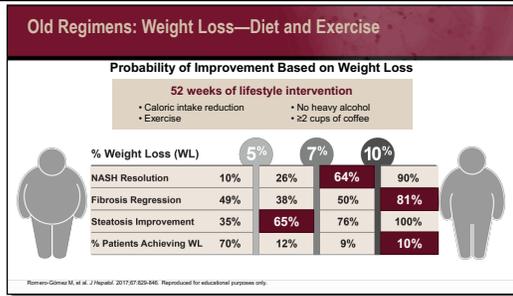
Estrategias emergentes dirigidas a mitigar la progresión de la enfermedad en HGNA/EHNA

<p>9</p>	 <p>Goals of Treatment for NAFLD and NASH</p> <ul style="list-style-type: none"> • Improve metabolic abnormalities • Prevent/arrest/reverse liver fibrosis • Prevent advanced liver disease, liver failure, liver cancer, and non-liver-related outcomes • Improve PROs • Improve long-term outcomes (eventually) • Improve economic burden • Acceptable AE profile <p><small>AE, adverse event; PRO, patient-reported outcome. Park JH, et al. Hepatol Commun. 2019;3:489-491. Gohbo P, et al. Medicine (Baltimore). 2018;97:e0214. Dalek PJ, et al. Hepatology. 2017;65:1567-1583. Younossi ZM, et al. Hepatology. 2015;61:1574-1582. Younossi ZM, et al. Hepatology. 2015;61:1725-1730. Evans C, et al. Hepatology. 2015;61:123-133. Younossi ZM, et al. Clin Gastroenterol Hepatol. 2015. Younossi Z, et al. Clin Gastroenterol Hepatol. 2011;9:97. Younossi ZM, et al. Gut. 2010;59:566-568. Park J, et al. CMAJ. 2010. Accepted 09/17/2010. Younossi ZM, et al. NAFLD 2010.</small></p>	<p>Veamos ahora los objetivos del tratamiento del hígado graso no alcohólico. Obviamente, uno de los objetivos más importantes sería mejorar las anomalías metabólicas porque estas anomalías metabólicas empeoran la enfermedad y aumentan la mortalidad de los pacientes con hígado graso no alcohólico.</p> <p>La segunda es prevenir, detener o revertir la fibrosis hepática, para evitar la enfermedad hepática avanzada. Pero también, desde el punto de vista del paciente, es importante mejorar su experiencia, como indican las medidas de los resultados comunicadas por los pacientes. Y, por supuesto, al final y en última instancia, hay que mejorar los resultados a largo plazo.</p> <p>Y hay que hacerlo de forma que sea económico, que mejore la carga económica del HGNA.</p> <p>Como creo que el HGNA se va a tratar como la diabetes u otros componentes del síndrome metabólico, se va a tener que tratar a los pacientes durante mucho tiempo. En ese contexto, es importante contar con medicamentos que tengan un perfil de acontecimientos adversos aceptable.</p>
<p>10</p>	<p>Interactive Question</p> <p>What do you feel is the biggest challenge that you face in managing patients with NAFLD/NASH?</p> <p>A. Few approved pharmacologic treatments</p> <p>B. Patients adhering to diet recommendations</p> <p>C. Patients adhering to exercise recommendations</p> <p>D. Managing comorbidities</p>	<p>Veamos ahora otra cuestión que puede ser importante para su consulta:</p> <p>¿Cuál cree que es el mayor reto al que se enfrenta en el tratamiento de los pacientes con HGNA y EHNA?</p> <p>¿Pocos tratamientos farmacológicos aprobados?</p> <p>¿Que los pacientes sigan las recomendaciones dietéticas? ¿Que los pacientes sigan las recomendaciones de ejercicio? ¿Tratar las comorbilidades?</p> <p>Veamos algunos de los datos que tenemos.</p>

LA DESREGULACIÓN METABÓLICA EN LA EHNA COMO DIANA: BÚSQUEDA DE NUEVAS ESTRATEGIAS QUE MITIGUEN LAS ENFERMEDADES HEPÁTICAS Y CARDIOVASCULARES

Estrategias emergentes dirigidas a mitigar la progresión de la enfermedad en HGNA/EHNA

11



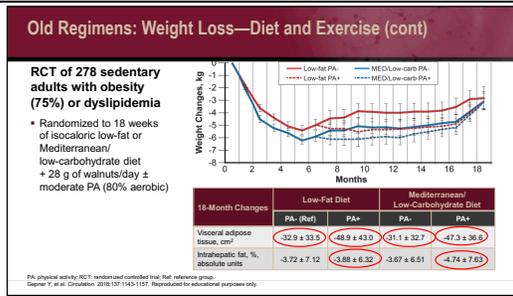
Cuando se observa la pérdida de peso con dieta y ejercicio, existe un importante estudio de Romero-Gomez publicado en 2017: «52 semanas de intervención en el estilo de vida con reducción de la ingesta calórica y ejercicio», se ve que si pierde alrededor del 50 % del peso inicial, aproximadamente el 70 % de los pacientes puede lograrlo. Solo el 10 % de los pacientes resuelven su EHNA, pero alrededor del 50 % de los pacientes presentan regresión de la fibrosis.

Ahora bien, para conseguir que un número significativo de pacientes mejore realmente tanto la resolución de la EHNA como la regresión de la fibrosis, hay que perder un 10 % o más.

Desgraciadamente, eso ocurre en aproximadamente un 10 % de los pacientes.

Es importante recordar que será difícil lograr una pérdida de peso significativa que conduzca a la mejora de la fibrosis.

12



Otro estudio analizó a pacientes adultos sedentarios con obesidad o dislipidemia que fueron asignados al azar a 18 semanas de dieta isocalórica baja en grasas, o a una dieta mediterránea con actividad física moderada.

Observe el gráfico de líneas. Como puede ver, estos dos tipos de intervención en el estilo de vida condujeron a una pérdida de peso significativa. Sin embargo, si observa la tabla siguiente, verá que es la dieta mediterránea la que mejoró no solo la pérdida de peso con actividad física, sino que también mejoró la adiposidad visceral así como la grasa intrahepática.

El mejor régimen que recomendamos, al menos en Estados Unidos, es combinar una actividad física moderada con una dieta mediterránea.

LA DESREGULACIÓN METABÓLICA EN LA EHNA COMO DIANA: BÚSQUEDA DE NUEVAS ESTRATEGIAS QUE MITIGUEN LAS ENFERMEDADES HEPÁTICAS Y CARDIOVASCULARES

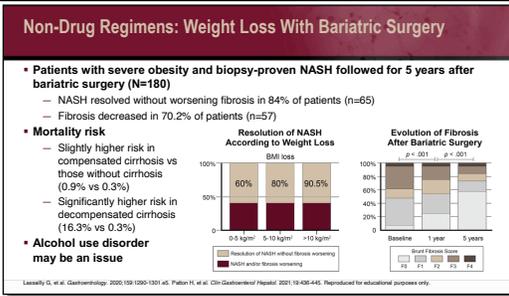
Estrategias emergentes dirigidas a mitigar la progresión de la enfermedad en HGNA/EHNA

<p>13</p>	<p>Old Regimens: The Impact of Diet on NAFLD</p> <ul style="list-style-type: none"> Open-label RCT in 74 subjects with NAFLD Study groups <ul style="list-style-type: none"> Standard of care (SoC) Intermittent caloric restriction 5:2 Low-carbohydrate high fat (LCHF) Primary outcome measure: MRS <p>MRS: magnetic resonance spectroscopy; Holmes RK, et al. JHEP Rep. 2021;3:10026. Reproduced for educational purposes only.</p>	<p>Los datos finales que voy a mostrar se han publicado y presentado o escrito muy recientemente. Se trata de un ensayo clínico abierto y aleatorizado con 74 sujetos con HGNA. Se les asignó al azar a tratamiento habitual, a restricción calórica intermitente, también llamada dieta de ayuno, o a dieta baja en carbohidratos y alta en grasas</p> <p>El resultado principal era examinar la grasa hepática mediante espectroscopia por RM.</p> <p>Aquí puede ver la composición de la dieta en términos de la ingesta de grasa y la ingesta de hidratos de carbono, pero lo más importante es la fracción de grasa del hígado, esto ocurrió, por supuesto, en ambos tipos de dieta, la dieta intermitente y también la dieta baja en carbohidratos/alta en grasas, en comparación con el tratamiento habitual.</p>
<p>14</p>	<p>Old Regimens: The Impact of Diet on NAFLD (cont)</p> <ul style="list-style-type: none"> 5:2 and LCHF diets were superior to SoC on short-term reduction of steatosis, weight, and insulin resistance 5:2 and LCHF have similar short-term efficacy Weight reduction is more important than composition of macronutrients Close monitoring and support was crucial for a successful diet treatment Sustainability and impact on long-term outcomes are unknown <p>Holmes RK, et al. JHEP Rep. 2021;3:10026.</p>	<p>La conclusión de estos autores fue que ambas dietas eran superiores al tratamiento habitual en la reducción a corto plazo de la esteatosis, el peso y la resistencia a la insulina. Y ambos tenían una eficacia a corto plazo, al menos, similar.</p> <p>Por otra parte, la reducción de peso era más importante que la composición real de los macronutrientes de la dieta.</p> <p>Además, en este estudio, por supuesto, se llevó a cabo un estrecho seguimiento y apoyo, y esto fue crucial para el éxito del tratamiento dietético.</p> <p>Y por último, es importante recordar que en estos momentos se desconoce la sostenibilidad de la pérdida de peso y el efecto en los resultados a largo plazo de estas intervenciones.</p>

LA DESREGULACIÓN METABÓLICA EN LA EHNA COMO DIANA: BÚSQUEDA DE NUEVAS ESTRATEGIAS QUE MITIGUEN LAS ENFERMEDADES HEPÁTICAS Y CARDIOVASCULARES

Estrategias emergentes dirigidas a mitigar la progresión de la enfermedad en HGNA/EHNA

15



Déjeme también que me muestre el enfoque de pérdida de peso extrema con cirugía bariátrica. Se trata de pacientes con obesidad grave y EHNA demostrada por biopsia a los que se les realizó un seguimiento durante cinco años. Se trata de una cohorte francesa cinco años después de la cirugía bariátrica. La EHNA se resolvió sin empeoramiento de la fibrosis en el 84 % de estos pacientes. Y de hecho, la fibrosis disminuyó en cerca del 70 % de los pacientes.

En la diapositiva puede ver las dos diferentes pérdidas de IMC, pero también de acuerdo a la resolución de EHNA sin fibrosis en una especie de beige y EHNA o empeoramiento de la fibrosis en color burdeos. Y como puede ver, los números en la parte beige son superiores. Lo mismo ocurre con la fibrosis.

Ahora bien, un par de cosas sobre la cirugía bariátrica que hay que recordar es que hay un riesgo ligeramente mayor en los pacientes con cirrosis compensada. Por lo tanto, hay que tener en cuenta este riesgo.

Y en segundo lugar, por supuesto, es que el trastorno por consumo de alcohol puede ser un problema.

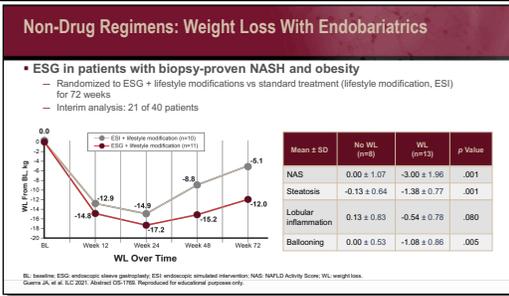
Y en realidad no solo el riesgo es mayor en los cirróticos compensados, del 0,9 al 0,3 %, sino que para los que tienen cirrosis descompensada, el riesgo es realmente sustancial.

Hay que tener en cuenta el estadio de la enfermedad hepática de estos pacientes antes de recomendar la cirugía bariátrica.

LA DESREGULACIÓN METABÓLICA EN LA EHNA COMO DIANA: BÚSQUEDA DE NUEVAS ESTRATEGIAS QUE MITIGUEN LAS ENFERMEDADES HEPÁTICAS Y CARDIOVASCULARES

Estrategias emergentes dirigidas a mitigar la progresión de la enfermedad en HGNA/EHNA

16



Por último, en lugar de la cirugía bariátrica, por supuesto, hay muchos intentos de utilizar la cirugía bariátrica endoscópica para tratar la pérdida de peso.

Existe un estudio que se presentó en nuestra reunión sobre el hígado, en el ILC 2021. En dicho estudio se aleatorizó a los pacientes a un tratamiento endoscópico (gastroplastia con manga endoscópica), frente a una intervención simulada, o una intervención endoscópica simulada.

Y como se puede ver, en ambos se produjo una pérdida de peso similar en la semana 12. Por supuesto, esto puede ser debido a la modificación del estilo de vida porque ambos grupos recibieron pautas de modificación del estilo de vida.

A medida que los pacientes avanzaban en el tiempo, en la semana 72 se ve que los que se sometieron a una endoscopia bariátrica, en realidad mantuvieron la pérdida de peso a diferencia de los pacientes que básicamente recibieron simulación.

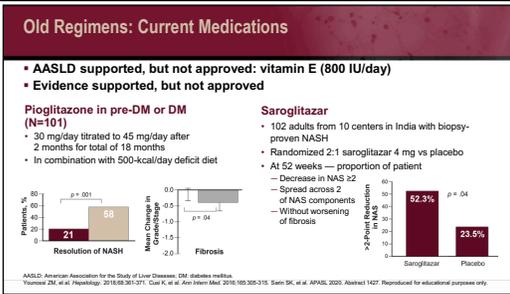
Y cuando se observan los componentes del hígado graso, ya sea la puntuación de actividad de HGNA, o la esteatosis, la inflamación lobular y la vacuolización, los que lograron la pérdida de peso tuvieron una mejora significativa del progreso histológico.

Por supuesto, es un número reducido de pacientes y de un estudio relativamente corto. Se trata de un análisis provisional. Tenemos que conseguir mejores datos.

LA DESREGULACIÓN METABÓLICA EN LA EHNA COMO DIANA: BÚSQUEDA DE NUEVAS ESTRATEGIAS QUE MITIGUEN LAS ENFERMEDADES HEPÁTICAS Y CARDIOVASCULARES

Estrategias emergentes dirigidas a mitigar la progresión de la enfermedad en HGNA/EHNA

17



Otros tipos de tratamiento que han estado disponibles para el hígado graso no alcohólico, son realmente los tratamientos antiguos y han sido una parte del documento de orientación de la Asociación Americana para el Estudio de la Enfermedad Hepática que se publicó en 2018.

Hay muchos fármacos que se han probado en pacientes con HGNA, con NASH. Uno de ellos es la vitamina E. En realidad, la vitamina E se utilizó en el ensayo PIVENS, y se suponía que era un segundo placebo, pero para sorpresa de los investigadores, la vitamina E a 800 UI para los no diabéticos sin cirrosis fue más beneficiosa que el placebo. De esta forma, la vitamina E es una opción para los pacientes con EHNA sin cirrosis ni diabetes.

La pioglitazona, inicialmente en el estudio PIVENS, no cumplió los criterios de resultado establecidos. Pero posteriormente, ha habido una serie de estudios que muestran que la pioglitazona en pacientes prediabéticos o diabéticos puede mejorar la histología en términos de resolución de la EHNA. Y hay algunos estudios que sugieren la mejora de la fibrosis.

El saroglitazar, que es otro agonista de los PPAR, se ha probado en la India. De momento no está disponible en Estados Unidos. Este es el estudio que condujo a la aprobación de este medicamento en la India. Será necesario realizar más estudios para que poder utilizar este medicamento.

LA DESREGULACIÓN METABÓLICA EN LA EHNA COMO DIANA: BÚSQUEDA DE NUEVAS ESTRATEGIAS QUE MITIGUEN LAS ENFERMEDADES HEPÁTICAS Y CARDIOVASCULARES

Estrategias emergentes dirigidas a mitigar la progresión de la enfermedad en HGNA/EHNA

<p>18</p>	<p>Old Regimens: Current Medications (cont)</p> <p>▪ Not supported</p> <ul style="list-style-type: none"> - Caspase inhibitors - Ursodeoxycholic acid - Anti-obesity medications - Betaine - N-acetyl-cysteine - Silymarin - Beta-carotene - Omega 3 fatty acid (PUFA, "fish oil") - Anti-TNF agents (pentoxifyline) - ACE inhibitors/ARBs - Probiotics (VSL#3) - Lipid-lowering agents (statins) <p><small>ACE: angiotensin-converting enzyme; ARB: angiotensin receptor blocker; PUFA: polyunsaturated fatty acid; TNF: tumor necrosis factor. Younossi MZ, et al. Hepatology. 2015;60:305-317; Guo X, et al. Ann Intern Med. 2016;165:505-515.</small></p>	<p>Los fármacos que se han utilizado y no han tenido una eficacia significativa se enumeran a la izquierda: ácido ursodesoxicólico; NAC; silimarina; ácido graso omega-3; inhibidores de la ECA.</p> <p>Los probióticos son interesantes porque, por supuesto, hay una razón patógena para utilizarlos, y tiene que ver con el hecho de que la disbiosis es frecuente en los pacientes con HGNA. Pero al menos los regímenes que se han utilizado no han demostrado su eficacia.</p> <p>Los hipotensores con estatinas serían importantes porque muchos de nuestros pacientes necesitan estatinas. Puedo afirmar que las estatinas son seguras y eficaces en cuanto a la reducción de los lípidos, pero en cuanto a su uso exclusivo para tratar la EHNA, no se ha demostrado su eficacia. Aun así no tengo ningún problema en utilizar estatinas en nuestros pacientes con EHNA.</p>
<p>19</p>	<p>Future Treatment Regimens: Drugs in Phase 2 and 3</p> <p><small>ACE: angiotensin-converting enzyme; FXR: farnesoid X receptor; PPAR: peroxisome proliferator-activated receptor; SGLT2: sodium-glucose cotransporter 2; SGLT2 inhibitors: dapagliflozin, empagliflozin, canagliflozin; SGLT2 agonists: dapagliflozin, empagliflozin, canagliflozin; SGLT2 inhibitors: dapagliflozin, empagliflozin, canagliflozin; SGLT2 agonists: dapagliflozin, empagliflozin, canagliflozin.</small></p>	<p>Estos son algunos de los futuros tratamientos. Conozcamos algunos de los más importantes.</p> <p>Como puede ver, algunos de ellos están relacionados con el inhibidor de la SDC1.</p> <p>Algunos están relacionados con productos bacterianos: la disbiosis. El agonista del FXR es parte de ellos.</p> <p>Los agonistas del PPAR, que acabamos de repasar; el lanifibranor es uno de ellos. Los veremos más adelante.</p> <p>Receptores de la hormona tiroidea. También hay una serie de otros mecanismos farmacológicos.</p> <p>Los agonistas del GLP-1 son probablemente los más prometedores, y también los trataré.</p>

LA DESREGULACIÓN METABÓLICA EN LA EHNA COMO DIANA: BÚSQUEDA DE NUEVAS ESTRATEGIAS QUE MITIGUEN LAS ENFERMEDADES HEPÁTICAS Y CARDIOVASCULARES

Estrategias emergentes dirigidas a mitigar la progresión de la enfermedad en HGNA/EHNA

<p>20</p>	<p>New Regimens: Drugs in Phase 3</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>AGENT</th> <th>MECHANISM</th> <th>MECHANISM</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>STOP Elafibranor</td> <td>Lipotoxicity/oxidative stress (PPARα/δ agonist)</td> <td>GOLDEN-505 (n=216, F3-F3) —Reversal of NASH without worsening the fibrosis</td> </tr> <tr> <td>STOP Cenicriviroc</td> <td>Inflammation/immune activation (CCR2/5 antagonist)</td> <td>CENTAUR (n=289, F1-F3) —Improvement in NAS by ≥ 2 points and ≥ 1-point decrease in lobular inflammation or hepatocellular ballooning without worsening of fibrosis at year 1</td> </tr> <tr> <td>STOP Selonsertib</td> <td>Apoptosis/necrosis (ASK1 inhibitor)</td> <td>STELLAR-4 (n=883, compensated cirrhosis) —Fibrosis improvement ≥ 1 stage without NASH worsening —Event-free survival</td> <td>STELLAR-3 (n=808, F3) —Fibrosis improvement ≥ 1 stage without NASH worsening —Event-free survival</td> </tr> <tr> <td>Semaglutide</td> <td>GLP-1</td> <td>Phase 3 SEMA (n=1200, F2-F3) —Improvement of fibrosis without worsening NASH —Reversal of NASH without worsening of fibrosis</td> </tr> <tr> <td>Resmetirom (MGL-3196)</td> <td>Lipotoxicity (FXR agonist)</td> <td>MAESTRO-NASH (n=2660, F2-F3) —NASH resolution with ≥ 5-point improvement in NAS without worsening of fibrosis</td> </tr> <tr> <td>Obeticholic acid</td> <td>Lipotoxicity/oxidative stress (FXR agonist)</td> <td>REGENERATE (n=2379, F1-F3) —Fibrosis improvement ≥ 1 stage without NASH worsening</td> </tr> </tbody> </table> <p><small>ClinicalTrials.gov: NCT01948443, NCT02271475, NCT02053063, NCT04822181, NCT02880428, NCT01048331</small></p>	AGENT	MECHANISM	MECHANISM	STOP Elafibranor	Lipotoxicity/oxidative stress (PPAR α / δ agonist)	GOLDEN-505 (n=216, F3-F3) —Reversal of NASH without worsening the fibrosis	STOP Cenicriviroc	Inflammation/immune activation (CCR2/5 antagonist)	CENTAUR (n=289, F1-F3) —Improvement in NAS by ≥ 2 points and ≥ 1 -point decrease in lobular inflammation or hepatocellular ballooning without worsening of fibrosis at year 1	STOP Selonsertib	Apoptosis/necrosis (ASK1 inhibitor)	STELLAR-4 (n=883, compensated cirrhosis) —Fibrosis improvement ≥ 1 stage without NASH worsening —Event-free survival	STELLAR-3 (n=808, F3) —Fibrosis improvement ≥ 1 stage without NASH worsening —Event-free survival	Semaglutide	GLP-1	Phase 3 SEMA (n=1200, F2-F3) —Improvement of fibrosis without worsening NASH —Reversal of NASH without worsening of fibrosis	Resmetirom (MGL-3196)	Lipotoxicity (FXR agonist)	MAESTRO-NASH (n=2660, F2-F3) —NASH resolution with ≥ 5 -point improvement in NAS without worsening of fibrosis	Obeticholic acid	Lipotoxicity/oxidative stress (FXR agonist)	REGENERATE (n=2379, F1-F3) —Fibrosis improvement ≥ 1 stage without NASH worsening	<p>Los medicamentos que no han demostrado su eficacia en los ensayos clínicos de fase 3 aparecen en la parte superior. El primero es elafibranor, un agonista dual del PPAR. Y el ensayo clínico GOLDEN-505, que tenía mucho potencial de eficacia, pero que posteriormente no mostró eficacia.</p> <p>Cenicriviroc, que básicamente se dirigía a la inflamación y la activación inmunitaria. Era un antagonista de la CCR2 y CCR5. Lamentablemente, el ensayo clínico de fase 3 no demostró su eficacia.</p> <p>Selonsertib, que era un inhibidor de la ASK1, en el ensayo clínico de fase 3, STELLAR-3 y STELLAR-4, no mostró eficacia.</p> <p>Semaglutida, resmetirom y el ácido obeticólico los trataremos a continuación.</p>
AGENT	MECHANISM	MECHANISM																						
STOP Elafibranor	Lipotoxicity/oxidative stress (PPAR α / δ agonist)	GOLDEN-505 (n=216, F3-F3) —Reversal of NASH without worsening the fibrosis																						
STOP Cenicriviroc	Inflammation/immune activation (CCR2/5 antagonist)	CENTAUR (n=289, F1-F3) —Improvement in NAS by ≥ 2 points and ≥ 1 -point decrease in lobular inflammation or hepatocellular ballooning without worsening of fibrosis at year 1																						
STOP Selonsertib	Apoptosis/necrosis (ASK1 inhibitor)	STELLAR-4 (n=883, compensated cirrhosis) —Fibrosis improvement ≥ 1 stage without NASH worsening —Event-free survival	STELLAR-3 (n=808, F3) —Fibrosis improvement ≥ 1 stage without NASH worsening —Event-free survival																					
Semaglutide	GLP-1	Phase 3 SEMA (n=1200, F2-F3) —Improvement of fibrosis without worsening NASH —Reversal of NASH without worsening of fibrosis																						
Resmetirom (MGL-3196)	Lipotoxicity (FXR agonist)	MAESTRO-NASH (n=2660, F2-F3) —NASH resolution with ≥ 5 -point improvement in NAS without worsening of fibrosis																						
Obeticholic acid	Lipotoxicity/oxidative stress (FXR agonist)	REGENERATE (n=2379, F1-F3) —Fibrosis improvement ≥ 1 stage without NASH worsening																						
<p>21</p>	<p>REGENERATE: Obeticholic Acid in NASH</p> <ul style="list-style-type: none"> Global phase 3 study Patients with biopsy-confirmed NASH and F2-F3 Randomized 1:1:1 <ul style="list-style-type: none"> OCA 10 mg, OCA 25 mg, vs placebo End of study analyses <ul style="list-style-type: none"> Progression to cirrhosis Complications secondary to cirrhosis Liver transplant All-cause mortality ~7.5 years in total study duration <ul style="list-style-type: none"> Minimum 4 years of follow-up <p><small>Younossi ZM, et al. Lancet. 2019;394:2184-2195.</small></p>	<p>Empecemos por el ácido obeticólico, que es un agonista del FXR. El estudio que presenté y que posteriormente se publicó en <i>Lancet</i>, fue un ensayo clínico global de fase 3 para pacientes con EHNA demostrada por biopsia con fibrosis en estadio dos y tres.</p> <p>Estos pacientes se aleatorizaron a 10 miligramos, 25 miligramos o placebo.</p> <p>El final del estudio fue la progresión a cirrosis y una serie de otros tipos de resultados, pero recuerde que este es un estudio de resultados. El análisis provisional que se publicó tenía que analizar dos criterios de valoración histológicos: uno era la resolución de la EHNA sin empeoramiento de la fibrosis; o la mejora de la fibrosis en un estadio sin empeoramiento de la EHNA.</p>																						

LA DESREGULACIÓN METABÓLICA EN LA EHNA COMO DIANA: BÚSQUEDA DE NUEVAS ESTRATEGIAS QUE MITIGUEN LAS ENFERMEDADES HEPÁTICAS Y CARDIOVASCULARES

Estrategias emergentes dirigidas a mitigar la progresión de la enfermedad en HGNA/EHNA

<p>24</p>	<p>Resmetrom: A Thyroid Receptor β Agonist</p> <ul style="list-style-type: none"> Phase 2 placebo-controlled study (N=125) lasting 36 weeks Randomized 2:1 resmetrom 80 mg \pm 20-mg dose adjustment at week 4 <p>≥ 30 Fat Reduction (%)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Week</th> <th>Placebo</th> <th>MGL-3196 (4)</th> <th>MGL-3196 (high exp)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>12</td> <td>16</td> <td>30</td> <td>60</td> </tr> <tr> <td>36</td> <td>30</td> <td>68</td> <td>75</td> </tr> </tbody> </table> <p>F2/F3</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Week</th> <th>Placebo</th> <th>MGL-3196 (4)</th> <th>MGL-3196 (high exp)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>12</td> <td>11</td> <td>22</td> <td>61</td> </tr> <tr> <td>36</td> <td>22</td> <td>68</td> <td>77</td> </tr> </tbody> </table> <p>Histologic Response</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Response</th> <th>Placebo</th> <th>Resmetrom</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Fibrosis response</td> <td>~10%</td> <td>~25%</td> </tr> <tr> <td>NASH resolution</td> <td>~10%</td> <td>~25%</td> </tr> </tbody> </table> <p><small>Harrison SA, et al. Lancet. 2019;394:2012-2024. Harrison SA, et al. Hepatology. 2018;66(1):suppl(S4). Reproduced for educational purposes only.</small></p>	Week	Placebo	MGL-3196 (4)	MGL-3196 (high exp)	12	16	30	60	36	30	68	75	Week	Placebo	MGL-3196 (4)	MGL-3196 (high exp)	12	11	22	61	36	22	68	77	Response	Placebo	Resmetrom	Fibrosis response	~10%	~25%	NASH resolution	~10%	~25%	<p>Otra familia de fármacos es el resmetirom, que es un agonista del receptor de la hormona tiroidea beta. El mecanismo es muy diferente al de los agonistas del FXR que he revisado. Estos son los datos del ensayo de fase 2 controlado con placebo durante 36 semanas.</p> <p>Y como se puede observar, se constató la reducción de grasa, más de un 30 % de reducción de grasa en los pacientes que recibieron el fármaco activo frente al placebo.</p> <p>A algunos de estos pacientes también se les realizó una biopsia de hígado. Y también hubo una mejora significativa de la respuesta de la fibrosis, así como de la resolución de la EHNA.</p>
Week	Placebo	MGL-3196 (4)	MGL-3196 (high exp)																																
12	16	30	60																																
36	30	68	75																																
Week	Placebo	MGL-3196 (4)	MGL-3196 (high exp)																																
12	11	22	61																																
36	22	68	77																																
Response	Placebo	Resmetrom																																	
Fibrosis response	~10%	~25%																																	
NASH resolution	~10%	~25%																																	
<p>25</p>	<p>MAESTRO-NAFLD-1: Resmetrom in NASH</p> <p>Phase 3 MAESTRO-NAFLD-1 Study Design (F1-F3)</p> <p>Screening Randomized (Placebo, 100 mg, 80 mg, 100 mg open label) Extension</p> <p>INCLUSION:</p> <ol style="list-style-type: none"> ≥ 3 metabolic risk factors FibroScan kPa ≥ 17; CAP ≥ 280 MRI-PDFF $\geq 8\%$ <p>Primary Endpoint: MRI-PDFF, FibroScan, LDL-C</p> <p><small>Harrison SA, et al. NASH. 2020. Abstract 1707. Reproduced for educational purposes only.</small></p>	<p>Este fármaco pasó a un ensayo clínico de fase 3 denominado estudio MAESTRO-NAFLD-1. Los datos preliminares de pruebas no invasivas, como la ERM, la elastografía por RM, la RM-FGDP, también mejorarán con este tratamiento.</p>																																	

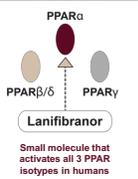
LA DESREGULACIÓN METABÓLICA EN LA EHNA COMO DIANA: BÚSQUEDA DE NUEVAS ESTRATEGIAS QUE MITIGUEN LAS ENFERMEDADES HEPÁTICAS Y CARDIOVASCULARES

Estrategias emergentes dirigidas a mitigar la progresión de la enfermedad en HGNA/EHNA

<p>26</p>	<p>MAESTRO-NAFLD-1: Resmetrom in NASH (cont)</p> <p>Week 16 MRI-PDFF (%) and MRE (kPa) Changes From BL</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="2">SHBG (mg/dL)</th> <th colspan="6">Hepatic and Inflammatory Biomarker Effects</th> </tr> <tr> <th>All</th> <th>SHBG (high)</th> <th>Biomarker</th> <th>BL</th> <th>SD</th> <th>PostBL*</th> <th>SD</th> <th>CFB</th> <th>p Value</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>MRI-PDFF, %</td> <td></td> <td></td> <td>ALT (BL >34 U/L)</td> <td>58.3</td> <td>47.4</td> <td>38.9</td> <td>16.1</td> <td>-17.7</td> <td>< .0001</td> </tr> <tr> <td>AL, %</td> <td>17.6</td> <td>17.9</td> <td>AST (BL >26 U/L)</td> <td>39.3</td> <td>12.2</td> <td>31.8</td> <td>11.3</td> <td>-6.9</td> <td>.0060</td> </tr> <tr> <td>Relative % change</td> <td>-53%</td> <td>-62%</td> <td>GGT (BL >36 U/L)</td> <td>70.2</td> <td>58.3</td> <td>54.6</td> <td>47.8</td> <td>-16.2</td> <td>.0015</td> </tr> <tr> <td>p value</td> <td>< .0001</td> <td>< .0001</td> <td>Adiponectin, µg/mg</td> <td>5.0</td> <td>3.5</td> <td>5.9</td> <td>1.6</td> <td>0.9</td> <td>< .0001</td> </tr> <tr> <td>MRE</td> <td></td> <td></td> <td>Reverse T3, ng/dL</td> <td>17.7</td> <td>5.4</td> <td>12.4</td> <td>4.8</td> <td>-5.3</td> <td>< .0001</td> </tr> <tr> <td>AL (±2.3, ±1-F)</td> <td>3.5</td> <td>3.5</td> <td>PRO-C3 (BL ≥14), ng/L</td> <td>19.2</td> <td>4.9</td> <td>16.0</td> <td>3.5</td> <td>-3.4</td> <td>.019</td> </tr> <tr> <td>Relative % change</td> <td>-0.34</td> <td>-0.46</td> <td>hs-CRP, mg/L</td> <td>4.9</td> <td>(1.9-8.4)</td> <td>3.3</td> <td>(1.5-6.2)</td> <td>-1.1</td> <td>.027</td> </tr> <tr> <td>p value</td> <td>.003</td> <td>.003</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p><small>*Biomarkers were assessed at weeks 12 or 24. CFB, complement factor B; hs-CRP, high-sensitivity C-reactive protein; SHBG, sex hormone binding globulin; T3, triiodothyronine. Harrison S, et al. AASLD 11/06/2020. Abstract 1107. Reproduced for educational purposes only.</small></p>		SHBG (mg/dL)		Hepatic and Inflammatory Biomarker Effects						All	SHBG (high)	Biomarker	BL	SD	PostBL*	SD	CFB	p Value	MRI-PDFF, %			ALT (BL >34 U/L)	58.3	47.4	38.9	16.1	-17.7	< .0001	AL, %	17.6	17.9	AST (BL >26 U/L)	39.3	12.2	31.8	11.3	-6.9	.0060	Relative % change	-53%	-62%	GGT (BL >36 U/L)	70.2	58.3	54.6	47.8	-16.2	.0015	p value	< .0001	< .0001	Adiponectin, µg/mg	5.0	3.5	5.9	1.6	0.9	< .0001	MRE			Reverse T3, ng/dL	17.7	5.4	12.4	4.8	-5.3	< .0001	AL (±2.3, ±1-F)	3.5	3.5	PRO-C3 (BL ≥14), ng/L	19.2	4.9	16.0	3.5	-3.4	.019	Relative % change	-0.34	-0.46	hs-CRP, mg/L	4.9	(1.9-8.4)	3.3	(1.5-6.2)	-1.1	.027	p value	.003	.003								<p>Le presentaré los datos. Como se puede observar, la RM-FGDP mejoró notablemente en estos pacientes que recibieron la dosis más alta de resmetirom. Y cuando se observan algunas de las pruebas no invasivas, como las enzimas hepáticas, la adiponectina o el PRO-C3, que es un marcador de fibrosis, varios de estos fármacos mostraron patrones de respuesta favorables.</p>
	SHBG (mg/dL)		Hepatic and Inflammatory Biomarker Effects																																																																																																	
	All	SHBG (high)	Biomarker	BL	SD	PostBL*	SD	CFB	p Value																																																																																											
MRI-PDFF, %			ALT (BL >34 U/L)	58.3	47.4	38.9	16.1	-17.7	< .0001																																																																																											
AL, %	17.6	17.9	AST (BL >26 U/L)	39.3	12.2	31.8	11.3	-6.9	.0060																																																																																											
Relative % change	-53%	-62%	GGT (BL >36 U/L)	70.2	58.3	54.6	47.8	-16.2	.0015																																																																																											
p value	< .0001	< .0001	Adiponectin, µg/mg	5.0	3.5	5.9	1.6	0.9	< .0001																																																																																											
MRE			Reverse T3, ng/dL	17.7	5.4	12.4	4.8	-5.3	< .0001																																																																																											
AL (±2.3, ±1-F)	3.5	3.5	PRO-C3 (BL ≥14), ng/L	19.2	4.9	16.0	3.5	-3.4	.019																																																																																											
Relative % change	-0.34	-0.46	hs-CRP, mg/L	4.9	(1.9-8.4)	3.3	(1.5-6.2)	-1.1	.027																																																																																											
p value	.003	.003																																																																																																		
<p>27</p>	<p>VK2809 (Thyroid Receptor Agonist) in NAFLD</p> <p>Multi-arm, dose-ranging, 12-week phase 2a trial</p> <ul style="list-style-type: none"> Primary endpoint: change in LDL-C vs placebo Secondary endpoint: change in liver fat by MRI-PDFF Exploratory endpoints: changes in atherogenic proteins <p><small>QD, every day; QOD, every other day. Loomis R, et al. AASLD 11/06/2020. Abstract A0071. Reproduced for educational purposes only.</small></p>	<p>Otro agonista del receptor de la tiroides en el HGNA es el fármaco denominado VK2809 de una empresa llamada Viking. Se presentó en 2020 en el ensayo de fase 2a, de varios grupos y de 12 semanas de duración.</p>																																																																																																		
<p>28</p>	<p>VK2809 (Thyroid Receptor Agonist) in NAFLD (cont)</p> <table border="1"> <caption>Patients With ≥30% Relative Reduction in Liver Fat at 12 Weeks</caption> <thead> <tr> <th>Group</th> <th>n</th> <th>Response (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Placebo</td> <td>12</td> <td>16.7</td> </tr> <tr> <td>VK2809 5 mg QD</td> <td>9</td> <td>100</td> </tr> <tr> <td>VK2809 10 mg QOD</td> <td>13</td> <td>76.9</td> </tr> <tr> <td>VK2809 10 mg QD</td> <td>11</td> <td>90.0</td> </tr> <tr> <td>VK2809 combined</td> <td>23</td> <td>87.9</td> </tr> </tbody> </table> <table border="1"> <caption>Patients With ≥30% Relative Reduction in Liver Fat at 16 Weeks (4 Weeks Post-Treatment)</caption> <thead> <tr> <th>Group</th> <th>n</th> <th>Response (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Placebo</td> <td>9</td> <td>22.2</td> </tr> <tr> <td>VK2809 5 mg QD</td> <td>8</td> <td>100</td> </tr> <tr> <td>VK2809 10 mg QOD</td> <td>8</td> <td>62.5</td> </tr> <tr> <td>VK2809 10 mg QD</td> <td>11</td> <td>54.5</td> </tr> <tr> <td>VK2809 combined</td> <td>27</td> <td>70.4</td> </tr> </tbody> </table> <p><small>Loomis R, et al. AASLD 11/06/2020. Abstract A0071. Reproduced for educational purposes only.</small></p>	Group	n	Response (%)	Placebo	12	16.7	VK2809 5 mg QD	9	100	VK2809 10 mg QOD	13	76.9	VK2809 10 mg QD	11	90.0	VK2809 combined	23	87.9	Group	n	Response (%)	Placebo	9	22.2	VK2809 5 mg QD	8	100	VK2809 10 mg QOD	8	62.5	VK2809 10 mg QD	11	54.5	VK2809 combined	27	70.4	<p>Este es el diseño del estudio. El resultado final es que observará que en la dosis más alta, este nuevo medicamento también tuvo una mejora significativa del contenido de grasa o la reducción relativa de la grasa en un 30 % o más después de 12 semanas.</p> <p>Y parte de esta mejora continuó 12 semanas después del tratamiento, en los sujetos tratados con el tratamiento activo.</p>																																																														
Group	n	Response (%)																																																																																																		
Placebo	12	16.7																																																																																																		
VK2809 5 mg QD	9	100																																																																																																		
VK2809 10 mg QOD	13	76.9																																																																																																		
VK2809 10 mg QD	11	90.0																																																																																																		
VK2809 combined	23	87.9																																																																																																		
Group	n	Response (%)																																																																																																		
Placebo	9	22.2																																																																																																		
VK2809 5 mg QD	8	100																																																																																																		
VK2809 10 mg QOD	8	62.5																																																																																																		
VK2809 10 mg QD	11	54.5																																																																																																		
VK2809 combined	27	70.4																																																																																																		

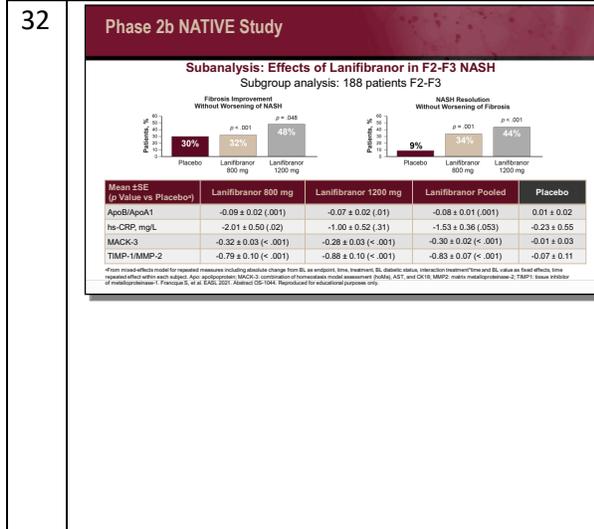
LA DESREGULACIÓN METABÓLICA EN LA EHNA COMO DIANA: BÚSQUEDA DE NUEVAS ESTRATEGIAS QUE MITIGUEN LAS ENFERMEDADES HEPÁTICAS Y CARDIOVASCULARES

Estrategias emergentes dirigidas a mitigar la progresión de la enfermedad en HGNA/EHNA

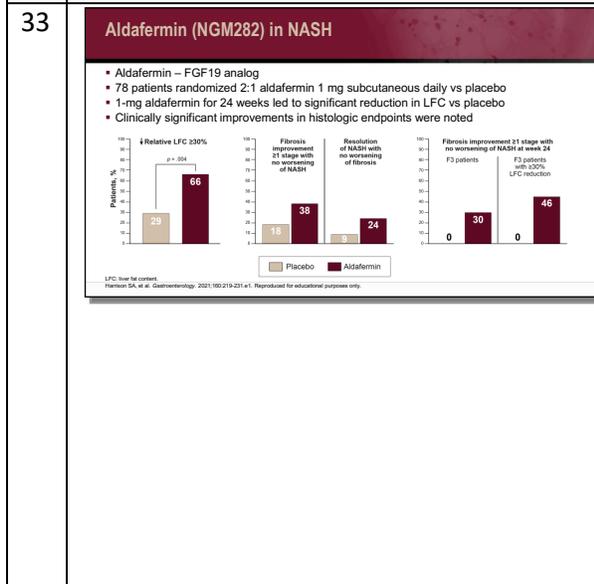
<p>29</p>	<p>Elafibranor in NASH: RESOLVE-IT</p> <ul style="list-style-type: none"> Elafibranor: a dual PPARα/PPARδ agonist Phase 3 study: randomized 2:1 elafibranor 120 mg vs placebo <ul style="list-style-type: none"> Initial 72-week treatment period + extension Results <p>Surrogate Efficacy Results (ITT Set): Histological Endpoints</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Histological endpoints</th> <th colspan="2">Elafibranor (n=717)</th> <th colspan="2">Placebo (n=353)</th> <th rowspan="2">Raw p Value</th> </tr> <tr> <th>n</th> <th>%</th> <th>n</th> <th>%</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Primary endpoint NASH resolution without worsening of fibrosis</td> <td>136/717</td> <td>19.2</td> <td>52/353</td> <td>14.7</td> <td>.0659</td> </tr> <tr> <td>Key secondary endpoint Fibrosis improvement of ≥ 1 stage</td> <td>176/717</td> <td>24.5</td> <td>79/353</td> <td>22.4</td> <td>.4457</td> </tr> </tbody> </table> <ul style="list-style-type: none"> No differences in treatment-emergent AEs compared with placebo Significantly reduced non-HDL cholesterol, TG, ALT, and GGT, suggesting target engagement Improvement in some surrogate markers (YKL-40, A2M, FibroTest) <ul style="list-style-type: none"> No improvement in others (FIB-4, ELF, NFS, CK18, FibroMeter) Development discontinued due to lack of efficacy of surrogate endpoints <p><small>ADM α-mangrovein; C18, colsonin; IL1F, reduced liver fibrosis; FIB-4, Fibrosis-4; HDL, high-density lipoprotein; NFS, NAFLD fibrosis score. Harrison SA, et al. NASH. N Engl J Med. 2020; August 12(12). Reproduced for educational purposes only.</small></p>	Histological endpoints	Elafibranor (n=717)		Placebo (n=353)		Raw p Value	n	%	n	%	Primary endpoint NASH resolution without worsening of fibrosis	136/717	19.2	52/353	14.7	.0659	Key secondary endpoint Fibrosis improvement of ≥ 1 stage	176/717	24.5	79/353	22.4	.4457	<p>Elafibranor es otro fármaco, agonista dual de los PPAR, que se encuentra en ensayo clínico de fase 3, como he mencionado. Lamentablemente, no se cumplió el criterio de valoración principal de este estudio, ni tampoco el criterio de valoración secundario clave. Y por ello, se ha interrumpido el desarrollo del elafibranor.</p>
Histological endpoints	Elafibranor (n=717)		Placebo (n=353)		Raw p Value																			
	n	%	n	%																				
Primary endpoint NASH resolution without worsening of fibrosis	136/717	19.2	52/353	14.7	.0659																			
Key secondary endpoint Fibrosis improvement of ≥ 1 stage	176/717	24.5	79/353	22.4	.4457																			
<p>30</p>	<p>Lanifibranor in NASH: NATIVE</p> <p>PANPPAR (PPARα/δ/γ) agonist</p> <ul style="list-style-type: none"> Phase 2b study of 247 patients, randomization 1:1:1 24 weeks treatment + 4 weeks of follow-up Stratification on T2D Once-daily oral administration Main inclusion criteria: patients with biopsy-proven NASH confirmed by central reader having SAF scores of 1-3 for steatosis, 3-4 for activity, and <4 for fibrosis  <p><small>By using SAF Activity score ≥ 2 as inclusion criterion rather than NASH 1-4, NATIVE selected a higher percentage of patients with severely active steatohepatitis associated with advanced fibrosis (although no a priori minimum fibrosis criterion was set). SAF, Steatosis, Activity and Fibrosis; T2D, Type 2 Diabetes. Francisque SM, et al. NASH. N Engl J Med. 2020; August 12.</small></p>	<p>Lanifibranor es otro triple agonista de los PPAR. Ya contamos con los datos de un estudio de fase 2b con 247 pacientes. Se administra por vía oral una vez al día.</p>																						
<p>31</p>	<p>Lanifibranor in NASH: NATIVE (cont)</p> <ul style="list-style-type: none"> Statistically significant decrease of ALT, AST, and GGT in both lanifibranor groups by week 4 Statistically significant increase in HDL-C at week 4 Statistically significant decrease in triglycerides at week 14 No change in LDL-C Statistically significant decrease of HbA_{1c} Beneficial metabolic profile and well tolerated <p>Full analysis set — F2-F3 patients</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Endpoint</th> <th>Placebo (n=82)</th> <th>Lanifibranor 800 mg (n=83)</th> <th>Lanifibranor 1200 mg (n=89)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Resolution of NASH and no worsening of fibrosis</td> <td>9%</td> <td>34%</td> <td>44%</td> </tr> <tr> <td>Improvement of fibrosis by ≥ 1 stage and no worsening of NASH</td> <td>30%</td> <td>32%</td> <td>48%</td> </tr> <tr> <td>Resolution of NASH and improvement of fibrosis</td> <td>7%</td> <td>24%</td> <td>33%</td> </tr> </tbody> </table> <p><small>Data are mean \pm SD or n (%). By using SAF Activity score ≥ 2 as inclusion criterion rather than NASH 1-4, NATIVE selected a higher percentage of patients with severely active steatohepatitis associated with advanced fibrosis (although no a priori minimum fibrosis criterion was set). HDL-C, high-density lipoprotein cholesterol; HbA_{1c}, glycosylated hemoglobin. Francisque SM, et al. NASH. N Engl J Med. 2020; August 12. Reproduced for educational purposes only.</small></p>	Endpoint	Placebo (n=82)	Lanifibranor 800 mg (n=83)	Lanifibranor 1200 mg (n=89)	Resolution of NASH and no worsening of fibrosis	9%	34%	44%	Improvement of fibrosis by ≥ 1 stage and no worsening of NASH	30%	32%	48%	Resolution of NASH and improvement of fibrosis	7%	24%	33%	<p>Y como se puede observar en la histología, se produjo una mejora significativa de la histología en términos de resolución de la EHNA sin empeoramiento de la fibrosis; la mejora de la fibrosis en una etapa; o la resolución de la EHNA y la mejora de la fibrosis, con una dosis más alta de lanifibranor de 1200 miligramos al día.</p> <p>Este fármaco tiene un potencial real de desarrollo. El perfil metabólico también fue favorable para este fármaco, que también fue bien tolerado.</p>						
Endpoint	Placebo (n=82)	Lanifibranor 800 mg (n=83)	Lanifibranor 1200 mg (n=89)																					
Resolution of NASH and no worsening of fibrosis	9%	34%	44%																					
Improvement of fibrosis by ≥ 1 stage and no worsening of NASH	30%	32%	48%																					
Resolution of NASH and improvement of fibrosis	7%	24%	33%																					

LA DESREGULACIÓN METABÓLICA EN LA EHNA COMO DIANA: BÚSQUEDA DE NUEVAS ESTRATEGIAS QUE MITIGUEN LAS ENFERMEDADES HEPÁTICAS Y CARDIOVASCULARES

Estrategias emergentes dirigidas a mitigar la progresión de la enfermedad en HGNA/EHNA



Otro subanálisis del mismo fármaco para un subgrupo que se acaba de presentar hace unas semanas, está estudiando a los pacientes con F2 y F3. Si observamos los marcadores de fibrosis, consistentes en marcadores séricos de fibrosis, y algunos parámetros metabólicos, ApoB y ApoA1; se puede observar que lanifibranor tuvo una mejora significativa de estos perfiles metabólicos y de fibrosis en comparación con el placebo.



Otra familia de fármacos es la aldafermina, que es un análogo del FGF19. Se trata de un estudio con 78 pacientes con EHNA, aleatorizados, en una proporción de dos a uno a 1 mg subcutáneo diario de aldafermina frente a placebo. 1 mg durante 24 semanas produjo una reducción significativa del contenido de grasa en el hígado.

Y como se puede observar, este es el placebo y por supuesto aquí está el 66 % en los medicamentos activos. Y para un subgrupo de estos pacientes, también hubo cierta mejora de la fibrosis y resolución de la EHNA.

LA DESREGULACIÓN METABÓLICA EN LA EHNA COMO DIANA: BÚSQUEDA DE NUEVAS ESTRATEGIAS QUE MITIGUEN LAS ENFERMEDADES HEPÁTICAS Y CARDIOVASCULARES

Estrategias emergentes dirigidas a mitigar la progresión de la enfermedad en HGNA/EHNA

<p>34</p>	<p>Aldafermin (NGM282) in NASH (cont)</p> <p>Safety:</p> <ul style="list-style-type: none"> No increase in GI AEs No increase in pruritus (4% aldafermin vs 8% placebo) Generally well tolerated and appears to be safe up to 24 weeks <p><small>GI gastrointestinal Hernon S, et al. AASLD 15.MAY.2020. Abstract 72. Reproduced for educational purposes only.</small></p>	<p>Las enzimas hepáticas también mejoraron, así como el PRO-C3, que es un marcador de fibrosis, con el tratamiento con aldafermina. No hubo un aumento de los efectos adversos gastrointestinales. No hubo un aumento significativo del prurito. Así que generalmente este tratamiento se tolera bien, hasta 24 semanas.</p>
<p>35</p>	<p>GLP-1a in NASH</p> <p>GLP-1a Liraglutide Semaglutide Tirzepatide Daglipron</p> <p><small>FFA free fatty acid Giacchetti N, et al. Curator 2021;13(4):5141. Reproduced for educational purposes only.</small></p>	<p>Por último, permítame recordarle el mecanismo de los medicamentos de GLP-1. Hay una serie de mecanismos diferentes que tienen que ver con la disminución del apetito, el aumento de la saciedad, que es probablemente más sensorial. También afecta al tejido adiposo en términos de mejora de la lipólisis resistente a la insulina. Probablemente tiene efectos en el hígado en términos de que la lipogénesis de novo disminuye. Y también, en el tracto gastrointestinal, en el que se produce una disminución del vaciado gástrico, la grasa de la dieta, etc.</p> <p>Hay una multitud de mecanismos en los que los agonistas del GLP-1 pueden afectar.</p>

LA DESREGULACIÓN METABÓLICA EN LA EHNA COMO DIANA: BÚSQUEDA DE NUEVAS ESTRATEGIAS QUE MITIGUEN LAS ENFERMEDADES HEPÁTICAS Y CARDIOVASCULARES

Estrategias emergentes dirigidas a mitigar la progresión de la enfermedad en HGNA/EHNA

<p>36</p>	<p>Phase 2 Study: Semaglutide in NASH</p> <p>Resolution of NASH With No Worsening of Liver Fibrosis (Primary Endpoint)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Group</th> <th>n</th> <th>Patients %</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Semaglutide 0.1 mg</td> <td>57</td> <td>40</td> </tr> <tr> <td>Semaglutide 0.2 mg</td> <td>59</td> <td>36</td> </tr> <tr> <td>Semaglutide 0.4 mg</td> <td>56</td> <td>59</td> </tr> <tr> <td>Placebo</td> <td>58</td> <td>17</td> </tr> </tbody> </table> <p>Improvement in Liver Fibrosis With No Worsening of NASH (Confirmatory Secondary Endpoint)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Group</th> <th>n</th> <th>Patients %</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Semaglutide 0.1 mg</td> <td>57</td> <td>49</td> </tr> <tr> <td>Semaglutide 0.2 mg</td> <td>59</td> <td>32</td> </tr> <tr> <td>Semaglutide 0.4 mg</td> <td>56</td> <td>43</td> </tr> <tr> <td>Placebo</td> <td>58</td> <td>33</td> </tr> </tbody> </table> <p>N=302 patients; 62% with T2D</p> <p><small>All are means, confidence and credible intervals are means. Hennessey et al. N Engl J Med. 2023;388(11):1211-1220. Reproduced for educational purposes only.</small></p>	Group	n	Patients %	Semaglutide 0.1 mg	57	40	Semaglutide 0.2 mg	59	36	Semaglutide 0.4 mg	56	59	Placebo	58	17	Group	n	Patients %	Semaglutide 0.1 mg	57	49	Semaglutide 0.2 mg	59	32	Semaglutide 0.4 mg	56	43	Placebo	58	33	<p>Estos son los datos de la semaglutida. Se trata de un ensayo clínico de fase 2. Estos datos se publicaron en el <i>New England Journal of Medicine</i> a principios de este año. Se administraron tres dosis diferentes de semaglutida frente a placebo.</p> <p>Y como se puede observar, algunos de los datos más altos de resolución de la EHNA, se observaron con una dosis de 0,4 mg de semaglutida en comparación con solo el 17 % en los pacientes que estaban recibiendo placebo.</p> <p>Ahora bien, desafortunadamente, cuando se observa la mejora de la fibrosis hepática, la tasa en el grupo de placebo fue muy alta: el 33 %. Aunque los grupos de semaglutida tuvieron una mejora de la fibrosis bastante buena, debido a que la tasa del grupo de placebo fue muy alta, no se considera un dato estadísticamente significativo.</p> <p>En la actualidad, este fármaco se está estudiando en un ensayo clínico de Fase 3.</p>
Group	n	Patients %																														
Semaglutide 0.1 mg	57	40																														
Semaglutide 0.2 mg	59	36																														
Semaglutide 0.4 mg	56	59																														
Placebo	58	17																														
Group	n	Patients %																														
Semaglutide 0.1 mg	57	49																														
Semaglutide 0.2 mg	59	32																														
Semaglutide 0.4 mg	56	43																														
Placebo	58	33																														
<p>37</p>	<p>New Regimens: Monotherapy Landscape in NASH</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Resolution of NASH without worsening fibrosis ▪ ≥1-stage improvements in fibrosis without worsening NASH <ul style="list-style-type: none"> — Efruxifermin — Lanifibranor — Alfafermin — Resmetrom — Seladelpar — Semaglutide — Obeticholic acid 	<p>Ahora bien, cuando se observa el panorama de la monoterapia para la EHNA, se recuerdan los dos resultados importantes de los que estamos hablando: resolución de la EHNA sin empeoramiento de la fibrosis; o mejora de la fibrosis en un estadio o más sin empeoramiento de la EHNA. Estos son algunos de los fármacos que se están considerando para el tratamiento de la EHNA.</p>																														

LA DESREGULACIÓN METABÓLICA EN LA EHNA COMO DIANA: BÚSQUEDA DE NUEVAS ESTRATEGIAS QUE MITIGUEN LAS ENFERMEDADES HEPÁTICAS Y CARDIOVASCULARES

Estrategias emergentes dirigidas a mitigar la progresión de la enfermedad en HGNA/EHNA

<p>38</p>		<p>Hay otros tratamientos dirigidos al metabolismo de los carbohidratos y los lípidos. En las próximas diapositivas abordaremos algunos de estos. Uno de ellos, por supuesto, son los inhibidores de la ACC. Parte del reto que tenemos es, debido a la complejidad de la patogénesis de la enfermedad, ver si se pueden combinar múltiples tratamientos diferentes.</p>
<p>39</p>	<p>Regimens With Cilofexor (FXR), Firsocostat (ACCI), and Semaglutide (GLP-1a)</p> <p>Primary: ≥1-Stage Improvement in Fibrosis Without Worsening NASH</p> <ul style="list-style-type: none"> Most common AE: pruritus, majority of cases mild in severity GI AE more common in FIR-containing groups, majority mild in severity Increased TGs in FIR-containing arms; no significant increases in LDL 	<p>Este es otro tratamiento de combinación resultado de una colaboración entre Gilead Sciences y Novo Nordisk. El tratamiento incluía un agonista del FXR, el cilofexor, y un inhibidor de la ACC, el firsocostat, así como un agonista del GLP-1, la semaglutida.</p> <p>Se trata de un ensayo clínico de fase 2. Como puede ver, a la izquierda se encuentra el tratamiento, el diseño del estudio. Cuando se observa el resultado primario del estudio, la mejora de un estadio de la fibrosis sin empeoramiento de la EHNA, se ve que el número de estos tratamientos, y especialmente los que tienen el inhibidor de la ACC firsocostat mostraron probablemente la mejor eficacia, cuando se combina específicamente con cilo.</p> <p>Pero, por supuesto, ninguno de ellos es significativo, y este estudio se tendrá que replicar en la fase 3. Ya hay un estudio en curso de la fase 3 del ensayo clínico.</p>

LA DESREGULACIÓN METABÓLICA EN LA EHNA COMO DIANA: BÚSQUEDA DE NUEVAS ESTRATEGIAS QUE MITIGUEN LAS ENFERMEDADES HEPÁTICAS Y CARDIOVASCULARES

Estrategias emergentes dirigidas a mitigar la progresión de la enfermedad en HGNA/EHNA

40

New Regimens: Combinations in NASH (cont)

Regimens With Cilofexor (FXRa), Firsocostat (ACCI), and Semaglutide (GLP-1a)

Randomization stratified by diabetes mellitus (1:1:1:1) open label n=106

SEMA OZ dose escalation: 0.24 mg, 0.5 mg, 1 mg, 1.7 mg, 2.4 mg

MRI-PDFF, MRE, CAP & LS (VCTE) Serum biomarkers

QIV every week: SEMA, semaglutide
Abbott PA, et al. ANSD 15M01 2025. Abstract L02. Reproduced for educational purposes only.

Existe un análisis de subgrupos del mismo estudio que se presentará posteriormente.

41

New Regimens: Combinations in NASH (cont)

Regimens With Cilofexor (FXRa), Firsocostat (ACCI), and Semaglutide (GLP-1a)

Absolute Change in MRI-PDFF at Week 24

Regimen	n	LSM Change (95% CI), %
SEMA	12 (60)	-0.6 (-1.5, 0.3)
SEMA + FIR	11 (55)	-11.6 (-14.7, -8.5)
SEMA + CILO 30 mg	14 (70)	-10.6 (-13.7, -7.5)
SEMA + FIR + CILO 30 mg	13 (65)	-9.6 (-12.7, -6.5)
SEMA + CILO 100 mg	12 (60)	+12.6 (9.5, 15.7)

Relative Change From BL

Median (IQR), %

BL Week 12 Week 24

- There were similar relative reductions in body weight across groups
- Most common AEs were GI
- Minimal pruritus in CILO
- Greatest reductions in PDFF in FIR groups
- Similar findings observed with CAP

ANSD15a, analysis of covariance; IQR, interquartile range; LSM, least squares mean.
Abbott PA, et al. ANSD 15M01 2025. Abstract L02. Reproduced for educational purposes only.

Pasemos a examinar ahora el tratamiento a la izquierda, donde se observa la rigidez del hígado, cómo cambia esta con el tiempo. De nuevo se observa que hubo una mejora significativa de la rigidez del hígado en comparación con los datos iniciales en algunos de estos tratamientos.

La mayor reducción en la RM-FGDP se produjo en el grupo de firsocostat. Y también se observó un hallazgo similar en los que mostraron cambios en la PAC, mediante FibroScan o elastografía por RM. Se trata de un parámetro de atenuación controlado.

42

New Regimens: Combinations in NASH (cont)

ACCI ± DGAT2 inhibitor

- **2 studies in patients with NAFALD**
 - PF-05221304 (ACCI, clesacostat) daily dose escalation (2-50 mg) vs placebo for 16 weeks
 - PF-05221304 (ACCI, clesacostat) 15 mg twice daily + PF-06865571 (DGAT2 inhibitor, ervogastat) vs placebo for 6 weeks
 - Primary endpoint % change in liver fat

CGAT7: investigational combination
Calle PA, et al. Nat Med 2021;17:1655-1664.

Otro de los tratamientos es un inhibidor de la ACC y un inhibidor de la DGAT2. Estos son los dos medicamentos que está desarrollando Pfizer. En uno de los estudios se administró durante 16 semanas un inhibidor de la ACC en monoterapia frente al placebo. Y el otro era una combinación de un inhibidor de la ACC con DGAT2 durante seis semanas. El criterio de valoración principal fue el cambio en la grasa del hígado.

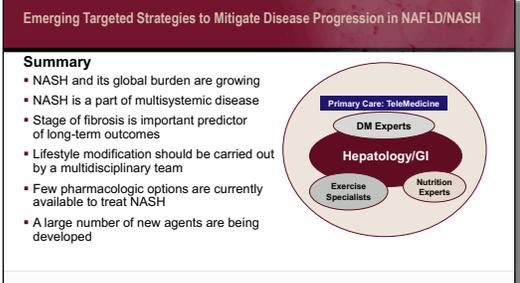
LA DESREGULACIÓN METABÓLICA EN LA EHNA COMO DIANA: BÚSQUEDA DE NUEVAS ESTRATEGIAS QUE MITIGUEN LAS ENFERMEDADES HEPÁTICAS Y CARDIOVASCULARES

Estrategias emergentes dirigidas a mitigar la progresión de la enfermedad en HGNA/EHNA

<p>43</p>	<p>New Regimens: Combinations in NASH (cont)</p> <p>ACCi Without DGAT2i</p> <p>PF-05221304 ≥10 mg 50%-65% dose-dependent reductions in liver fat</p> <p>AE: 8% experienced dose-dependent elevations in serum TG; 4% of patient withdrew from treatment (n=305)</p> <p><small>Calle RA, et al. Nat Med 2021;27:1836-1848. Reproduced for educational purposes only.</small></p>	<p>Veamos la primera diapositiva correspondiente al inhibidor de la ACC sin DGAT2. A la izquierda se encuentra la medición la rigidez del hígado, en la que se puede observar una disminución, especialmente con la dosis más alta de 50 miligramos.</p> <p>Cuando se observa la mejora de la grasa hepática en un 30 % o más, de nuevo, las dosis más altas del fármaco activo fueron significativamente mejores que el placebo.</p>																																													
<p>44</p>	<p>New Regimens: Combinations in NASH (cont)</p> <p>ACCi With DGAT2i</p> <p>PF-05221304 + PF-06865571 reduced liver fat by 45%</p> <p>AE: No discontinuation due (n=28)</p> <p><small>Calle RA, et al. Nat Med 2021;27:1836-1848. Reproduced for educational purposes only.</small></p>	<p>Ahora bien, cuando se observa el inhibidor de la ACC en combinación con DGAT2, a la izquierda se encuentra la medición la rigidez del hígado; y la reducción de la grasa en ambos a la derecha, se puede ver que en comparación con el placebo, los tratamientos activos mejoran significativamente la eficacia.</p>																																													
<p>45</p>	<p>New Regimens: Combinations in NASH (cont)</p> <p>ACCi ± DGAT2</p> <p>DGAT2 inhibitor mitigates adverse serum TG effect due to ACCi</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th colspan="4">PF-05221304 (ACCi) Monotherapy Study</th> <th colspan="4">PF-05221304 (ACCi) + PF-06865571 (DGAT2) Study</th> </tr> <tr> <th>Fasting Serum TG</th> <th>Placebo (n=61)</th> <th>PF-1304 QD 10 mg (n=62)</th> <th>PF-1304 QD 25 mg (n=58)</th> <th>PF-1304 QD 50 mg (n=61)</th> <th>Placebo (n=14)</th> <th>PF-1304 BID 15 mg (n=14)</th> <th>PF-571 BID 300 mg (n=27)</th> <th>PF-1304 + PF-571 BID 15 mg + 300 mg (n=26)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>≥400 mg/dL</td> <td>6 (10%)</td> <td>22 (36%)</td> <td>24 (41%)</td> <td>37 (61%)</td> <td>2 (14%)</td> <td>11 (38%)</td> <td>2 (7%)</td> <td>3 (12%)</td> </tr> <tr> <td>≥600 mg/dL</td> <td>2 (3%)</td> <td>11 (18%)</td> <td>11 (19%)</td> <td>20 (33%)</td> <td>1 (7%)</td> <td>4 (14%)</td> <td>1 (4%)</td> <td>0 (0%)</td> </tr> <tr> <td>≥800 mg/dL</td> <td>1 (2%)</td> <td>5 (8%)</td> <td>6 (10%)</td> <td>12 (20%)</td> <td>0 (0%)</td> <td>3 (10%)</td> <td>0 (0%)</td> <td>0 (0%)</td> </tr> </tbody> </table> <p><small>BID twice daily. Calle RA, et al. Nat Med 2021;27:1836-1848. Reproduced for educational purposes only.</small></p>		PF-05221304 (ACCi) Monotherapy Study				PF-05221304 (ACCi) + PF-06865571 (DGAT2) Study				Fasting Serum TG	Placebo (n=61)	PF-1304 QD 10 mg (n=62)	PF-1304 QD 25 mg (n=58)	PF-1304 QD 50 mg (n=61)	Placebo (n=14)	PF-1304 BID 15 mg (n=14)	PF-571 BID 300 mg (n=27)	PF-1304 + PF-571 BID 15 mg + 300 mg (n=26)	≥400 mg/dL	6 (10%)	22 (36%)	24 (41%)	37 (61%)	2 (14%)	11 (38%)	2 (7%)	3 (12%)	≥600 mg/dL	2 (3%)	11 (18%)	11 (19%)	20 (33%)	1 (7%)	4 (14%)	1 (4%)	0 (0%)	≥800 mg/dL	1 (2%)	5 (8%)	6 (10%)	12 (20%)	0 (0%)	3 (10%)	0 (0%)	0 (0%)	<p>Por supuesto, una cosa que es importante recordar, es que cuando se estudia la monoterapia, se ve que hay un aumento de los triglicéridos séricos en ayunas de más de 400, 600 u 800 miligramos en el lado de la monoterapia. Esto se resuelve cuando se añade la DGAT2 en la parte del grupo derecho de este estudio.</p> <p>En monoterapia, el inhibidor de la ACC puede tener un problema con los triglicéridos como acontecimiento adverso, que se soluciona al añadir la DGAT2.</p> <p>Esta es la monoterapia. Esta es básicamente la combinación, con una mejora significativa. E</p>
	PF-05221304 (ACCi) Monotherapy Study				PF-05221304 (ACCi) + PF-06865571 (DGAT2) Study																																										
Fasting Serum TG	Placebo (n=61)	PF-1304 QD 10 mg (n=62)	PF-1304 QD 25 mg (n=58)	PF-1304 QD 50 mg (n=61)	Placebo (n=14)	PF-1304 BID 15 mg (n=14)	PF-571 BID 300 mg (n=27)	PF-1304 + PF-571 BID 15 mg + 300 mg (n=26)																																							
≥400 mg/dL	6 (10%)	22 (36%)	24 (41%)	37 (61%)	2 (14%)	11 (38%)	2 (7%)	3 (12%)																																							
≥600 mg/dL	2 (3%)	11 (18%)	11 (19%)	20 (33%)	1 (7%)	4 (14%)	1 (4%)	0 (0%)																																							
≥800 mg/dL	1 (2%)	5 (8%)	6 (10%)	12 (20%)	0 (0%)	3 (10%)	0 (0%)	0 (0%)																																							

LA DESREGULACIÓN METABÓLICA EN LA EHNA COMO DIANA: BÚSQUEDA DE NUEVAS ESTRATEGIAS QUE MITIGUEN LAS ENFERMEDADES HEPÁTICAS Y CARDIOVASCULARES

Estrategias emergentes dirigidas a mitigar la progresión de la enfermedad en HGNA/EHNA

		<p>incluso con la dosis más alta de DGAT2, se resuelven casi prácticamente los aumentos de triglicéridos séricos en ayunas.</p>
<p>46</p>	 <p>Emerging Targeted Strategies to Mitigate Disease Progression in NAFLD/NASH</p> <p>Summary</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ NASH and its global burden are growing ▪ NASH is a part of multisystemic disease ▪ Stage of fibrosis is important predictor of long-term outcomes ▪ Lifestyle modification should be carried out by a multidisciplinary team ▪ Few pharmacologic options are currently available to treat NASH ▪ A large number of new agents are being developed <p>The diagram illustrates a multidisciplinary team approach centered on Hepatology/GI. It includes DM Experts, Exercise Specialists, and Nutrition Experts, all supported by Primary Care: TeleMedicine.</p>	<p>Permítame resumir el tratamiento de la esteatohepatitis no alcohólica.</p> <p>En general, como he mostrado en las primeras diapositivas, la EHNA y su carga global están aumentando.</p> <p>Es importante recordar que la EHNA es una parte de una enfermedad multisistémica.</p> <p>Aunque no he mostrado estos datos, hay muchos que sugieren que el estadio de la fibrosis es el factor más importante para predecir la evolución a largo plazo.</p> <p>La modificación del estilo de vida debería recomendarse para todos los pacientes a cargo de un equipo multidisciplinar. Es importante recordar que es difícil lograr la pérdida de peso y luego mantenerla, pero debe intentarse en todos los casos.</p> <p>En la actualidad, hay pocas opciones farmacológicas disponibles para el tratamiento de la EHNA.</p> <p>Hay un gran número de ensayos clínicos disponibles.</p> <p>Recomendamos que el tratamiento de la EHNA se inscriba en el contexto de los protocolos de</p>

LA DESREGULACIÓN METABÓLICA EN LA EHNA COMO DIANA: BÚSQUEDA DE NUEVAS ESTRATEGIAS QUE MITIGUEN LAS ENFERMEDADES HEPÁTICAS Y CARDIOVASCULARES

Estrategias emergentes dirigidas a mitigar la progresión de la enfermedad en HGNA/EHNA

		<p>Atención a pacientes con EHNA para incluir no solo a un patólogo y un gastroenterólogo, sino a un médico de atención primaria, un diabetólogo, un especialista en ejercicio físico y un especialista en nutrición.</p> <p>Con esto llegamos al final. De nuevo, gracias por su atención.</p>
--	--	---