24 JORNADAS DE AVANCES EN HEPATOLOGIA
PROGRAMA DE DOCTORADO
Biomedicina, Investigación Traslacional y Nuevas Tecnologías en Salud.

Biomarcadores de diagnóstico y progressión en MASLD

Isabel Graupera

Hospital Clinic de Barcelona

16 Mayo de 2025

Clínic Barcelona | Universitat de Barcelona | IDIBAPS Institut D'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer

Agenda

- ¿Porqué necesitamos biomarcadores?
- Biomarcadores diagnósticos
- Biomarcadores pronósticos

Agenda

- ¿Porqué necesitamos biomarcadores?
- Biomarcadores diagnósticos
- Biomarcadores pronósticos

CASOS CLINICOS

- Varón 56 años con elevación **persistente de transminasas y astenia**
- Fumador, consumo alcohol social (4 UBE/fin de semana)
- No comorbilidades, BMI: 28.3 kg/m².

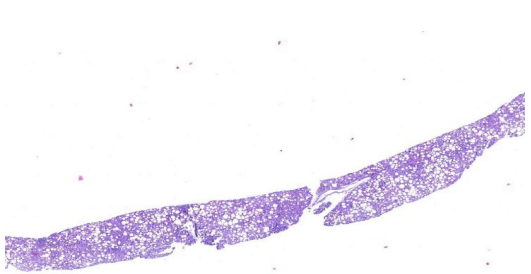
Valores analíticos	valor
Bilirrubina (mg/dL)	0.5
AST (UI/L)	**61**
ALT (UI/L)	**192**
GGT (UI/L)	**97**
AP (UI/L)	143

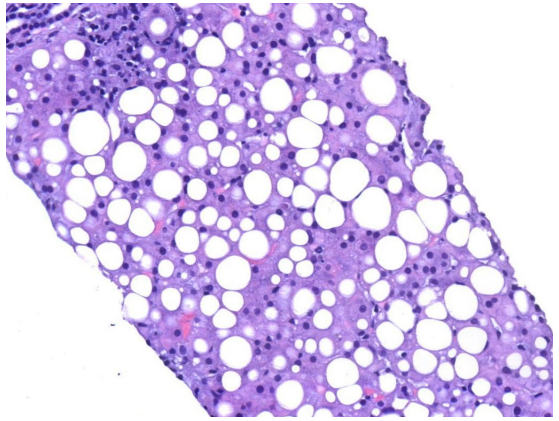
- Mujer de 48 años, **asintomática**, que participa en el proyecto LIVERSCREEN, **programa de cribrado de fibrosis**
- No hábitos tóxicos
- DM tipo 2, BMI: 32.5 kg/m²

Valores analíticos	valor
Bilirrubina (mg/dL)	0.4
AST (UI/L)	26
ALT (UI/L)	32
GGT (UI/L)	**56**
AP (UI/L)	143

CASOS CLINICOS

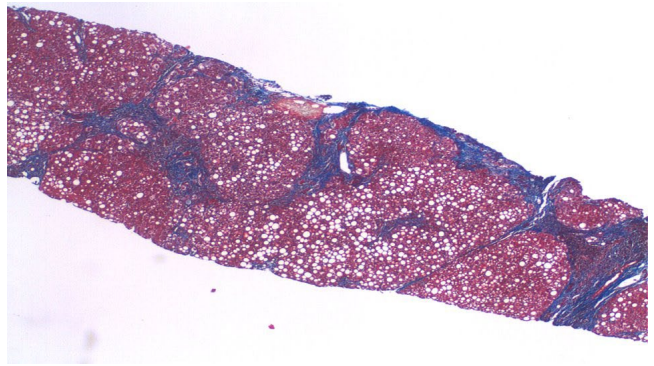
ECO abdominal: hígado de tamaño normal, esteatosis moderada, bazo normal





NO FIBROSIS
NAS score 3→Esteatosis (2), inflamación (1), no balonitzación

ECO abdominal: hígado heterogéneo, superficie irregular, no esteatosis, bazo normal



Fibrosis: F4
NAS score: 4 →Esteatosis (2) Balonización (1), inflamación (1)

CASOS CLINICOS

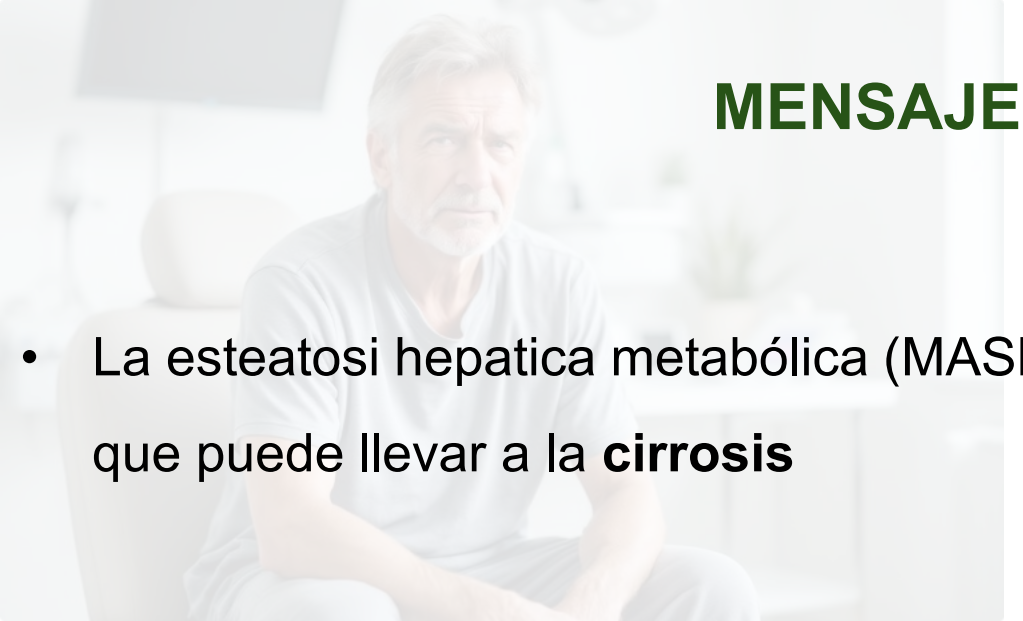
ECO abdominal: hígado de tamaño normal, esteatosis moderada, bazo normal

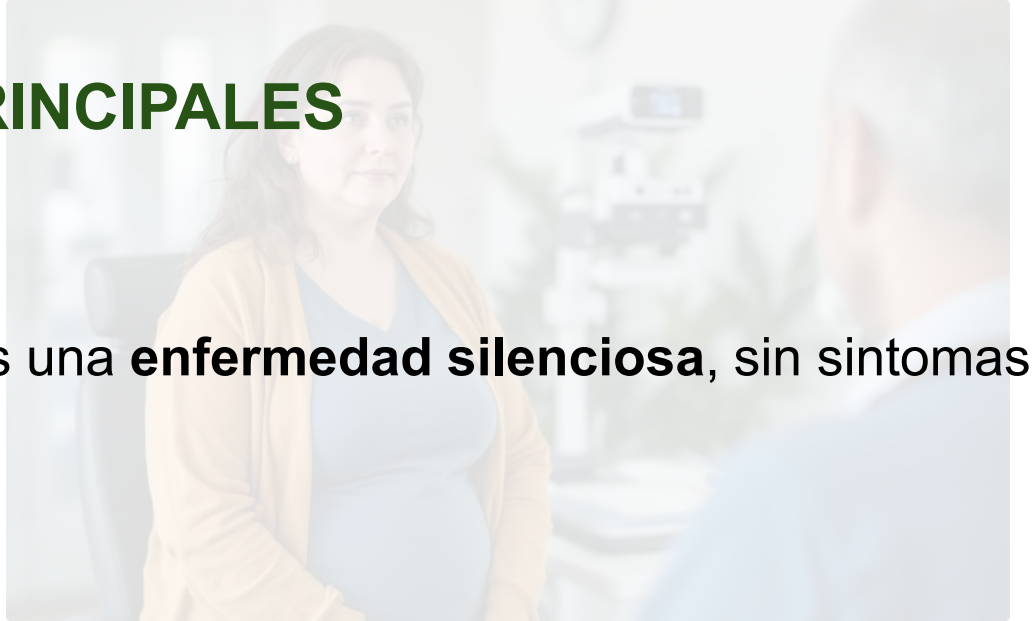
NO FIBROSIS
NAS score 3→Esteatosis (2), inflamación (1), no balonitzación

ECO abdominal: hígado heterogéneo, superficie irregular, no esteatosis, bazo normal

Fibrosis: F4
NAS score: 4 →Esteatosis (2) Balonización (1), inflamación (1)

CASOS CLINICOS





MENSAJES PRINCIPALES

- La esteatosi hepatica metabólica (MASLD) es una **enfermedad silenciosa**, sin sintomas y que puede llevar a la **cirrosis**
- La **analítica** en un paciente con **cirrosis** puede ser **normal.**
- **La ecografia abdominal** puede ser **casi normal.**

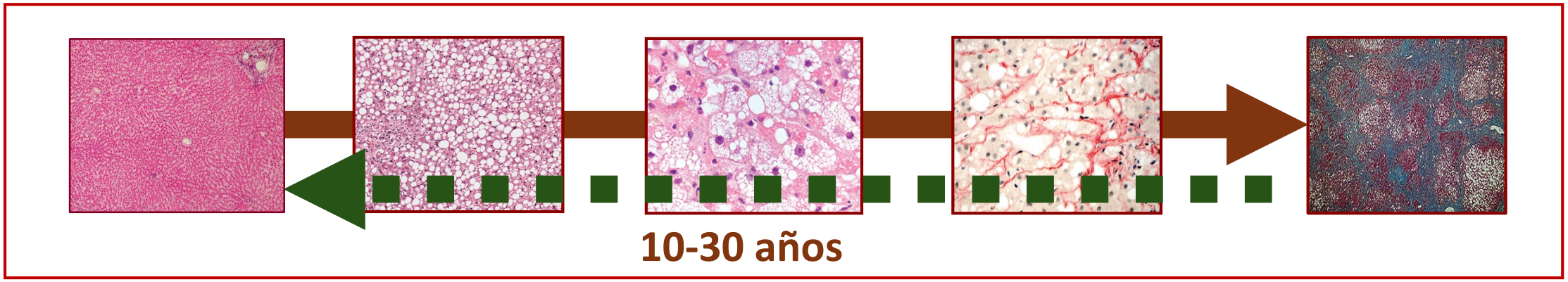
ECO abdominal: hígado de tamaño normal, esteatosis moderada, bazo normal

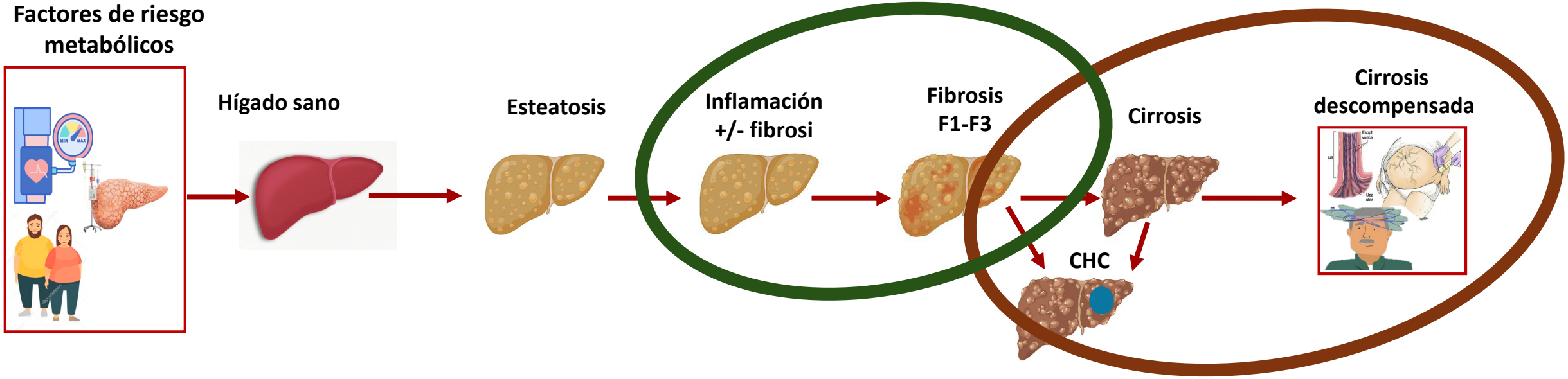
ECO abdominal: **hígad**o heterogéneo, superficie irregular, no esteatosis, bazo normal

NO FIBROSIS
NAS score 3→Esteatosis (2), inflamación (1), no balonitzación

Fibrosis: F4
NAS score: 4 →Esteatosis (2) Balonización (1), inflamación (1)

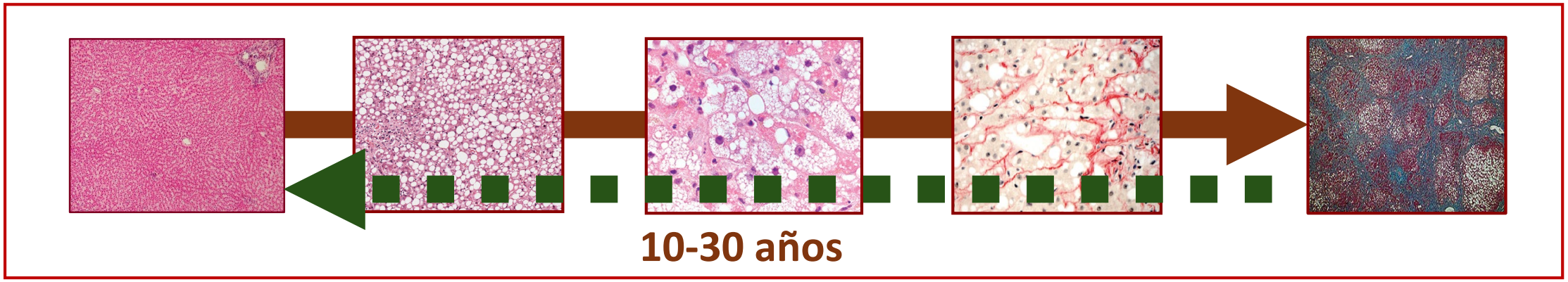
Historia Natural de la Enfermedad por MASLD

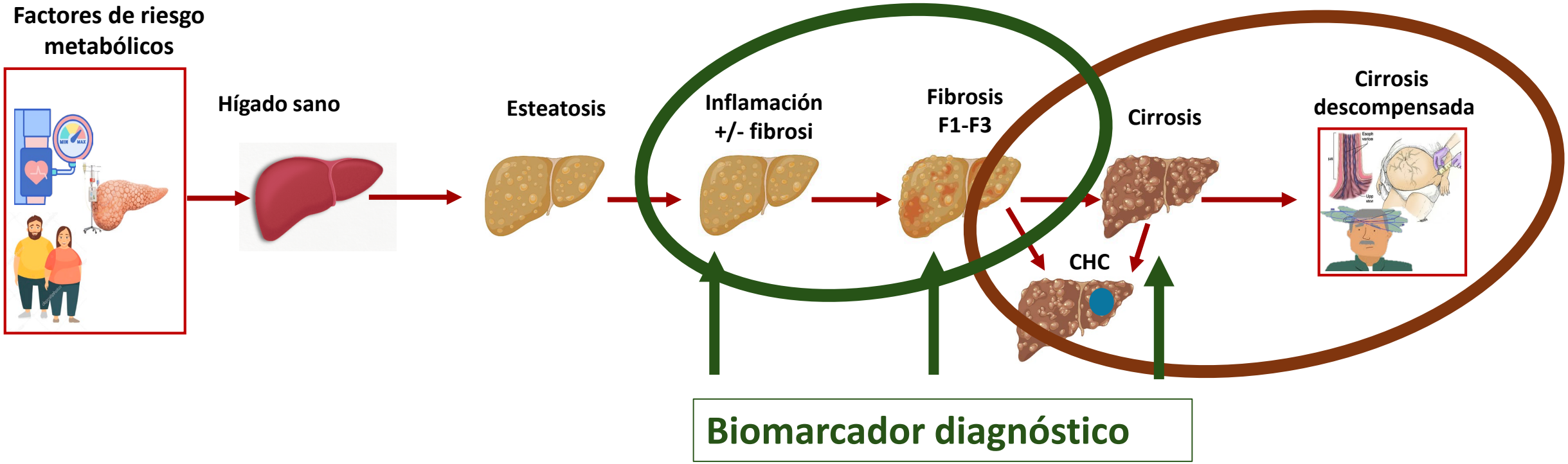




de Alwis NMW, Day CP. J Hepatol 2008 ,Singh. Clin Gastroenterol Hepatol. 2015; McPherson. J Hepatol. 2015; Wong. Gut. 2010; Hamaguchi. Diabetes care. 2010

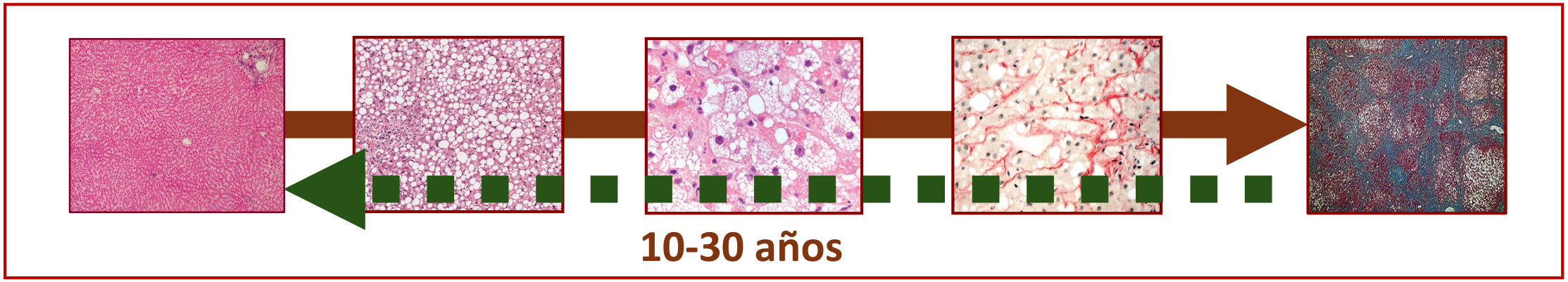
Historia Natural de la Enfermedad por MASLD

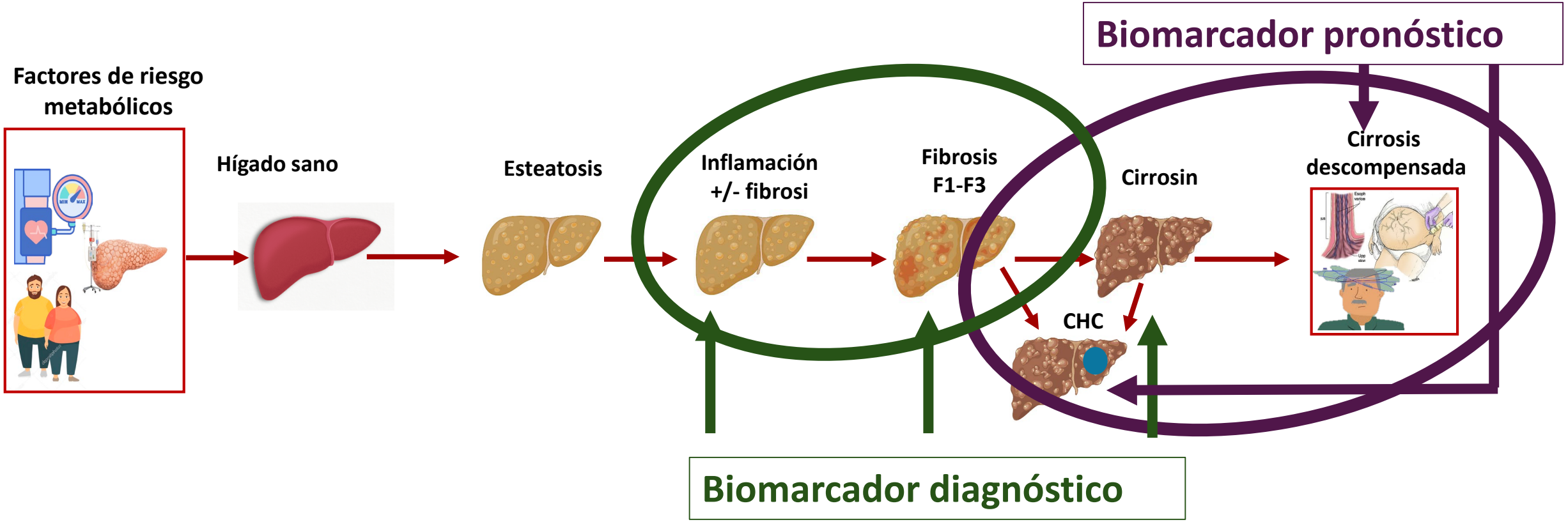




de Alwis NMW, Day CP. J Hepatol 2008 ,Singh. Clin Gastroenterol Hepatol. 2015; McPherson. J Hepatol. 2015; Wong. Gut. 2010; Hamaguchi. Diabetes care. 2010

Historia Natural de la Enfermedad por MASLD



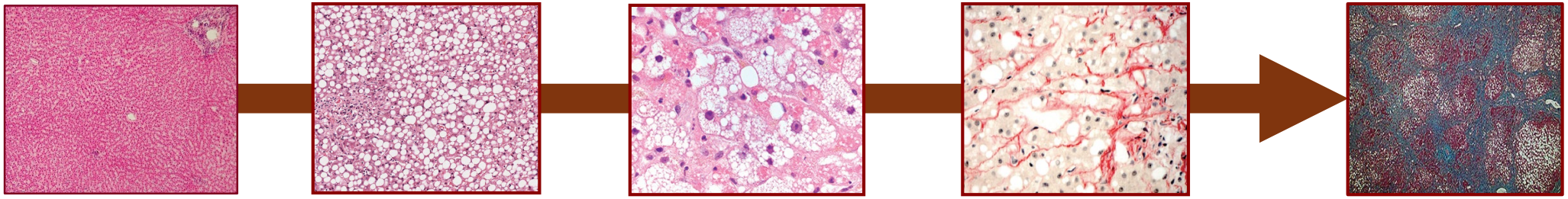


de Alwis NMW, Day CP. J Hepatol 2008 ,Singh. Clin Gastroenterol Hepatol. 2015; McPherson. J Hepatol. 2015; Wong. Gut. 2010; Hamaguchi. Diabetes care. 2010

Agenda

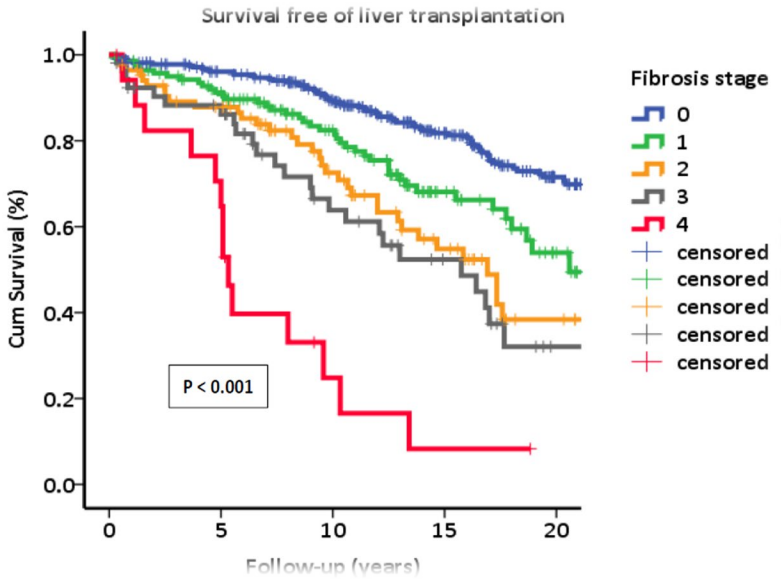
- ¿Porqué necesitamos biomarcadores?
- Biomarcadores diagnósticos
- Biomarcadores pronósticos

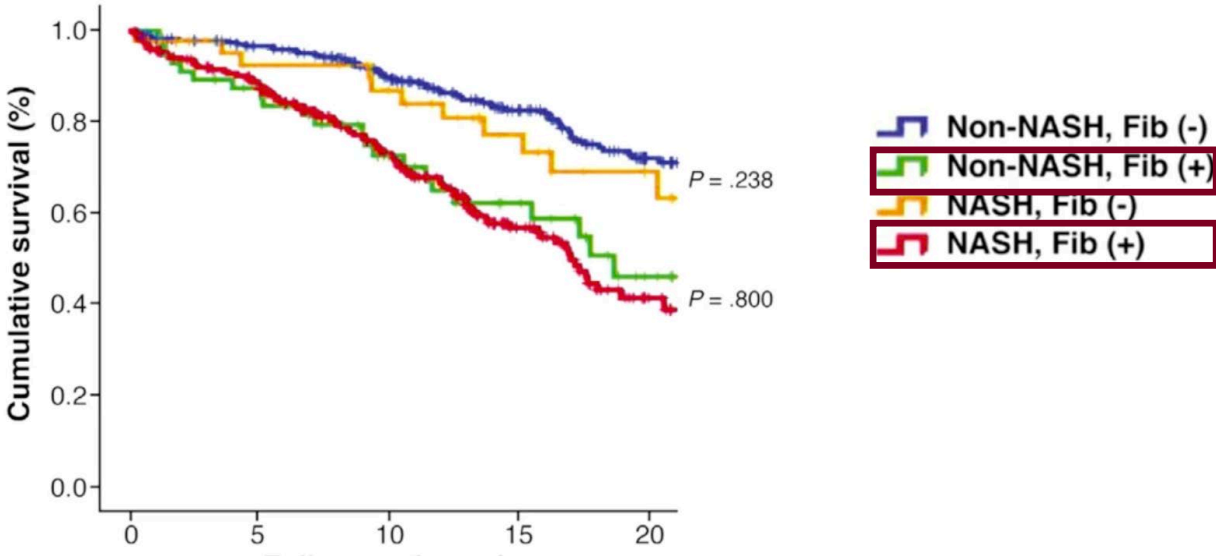
¿Porqué buscar la FIBROSIS?



10-30 años

619 pacientes con NAFLD- mediana seguimient o12.6 años

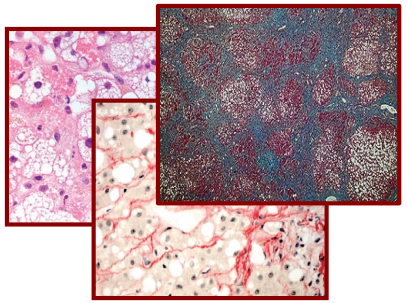




Angulo et al, Gastro, 2015

Tipos de biomarcadores

GOLD STANDARD→ INVASIVO: La biopsia hepática



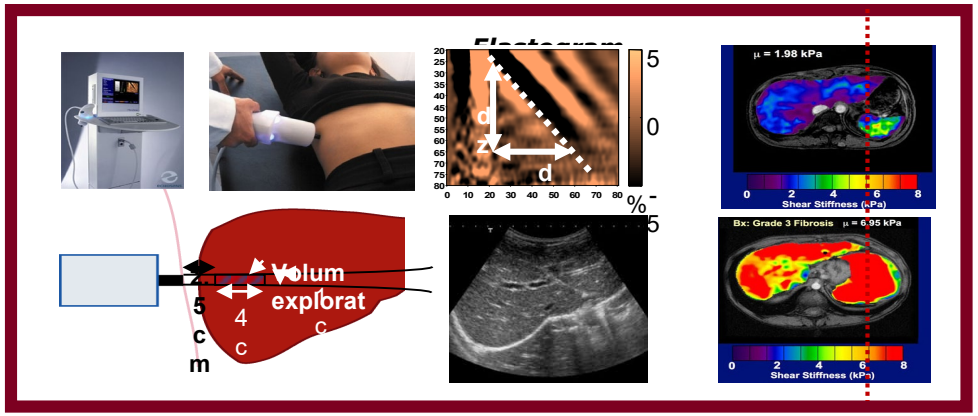
METODOS NO INVASIVOS

Marcadores serológicos

FIB4

ELF

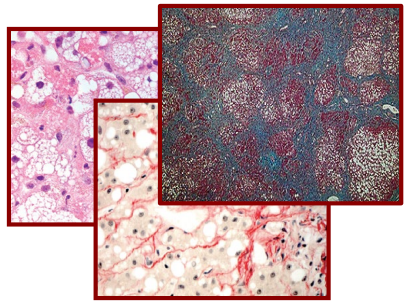
Técnicas de imagen



Elastografia SWE RNM

Tipos de biomarcadores

GOLD STANDARD→ INVASIVO: La biopsia hepática



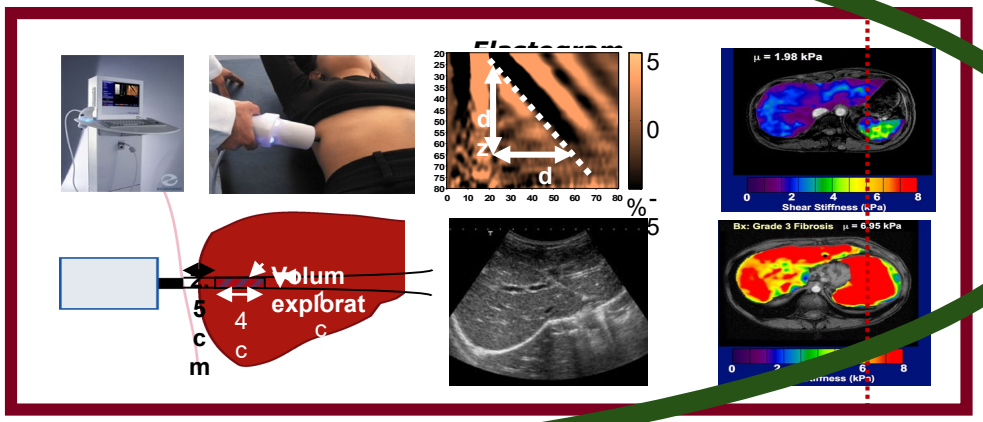
METODOS NO INVASIVOS

Marcadores serológicos

FIB4

ELF

Técnicas de imagen



Elastografia SWE RNM

Biomarcadores no invasivos (NITs) para identificar fibrosis

NIT (biomarcador)	Variables que incluye el NIT	Cut-off to rule-OUT	Cut-off to rule-IN
FIB-4	**Edad** ×**AST** (UI/L)]/[**PLT** (10 9/L)×**ALT** 1/2 (UI/L)	< 1.3 (2*)	≥ 2.67
ELF	2.494 + 0.846*ln**(HA)** + 0.735*ln(**PIIINP)** + 0.391*ln(**TIMP-1**).		≥ 9.8
VCTE	Rigidez en kPa	< 8 kPa	≥ 10 kPa
MRE	Rigidez		≥ 4.1 kPa

* > 60 años

EASL Guidelines 2021, JHepatol

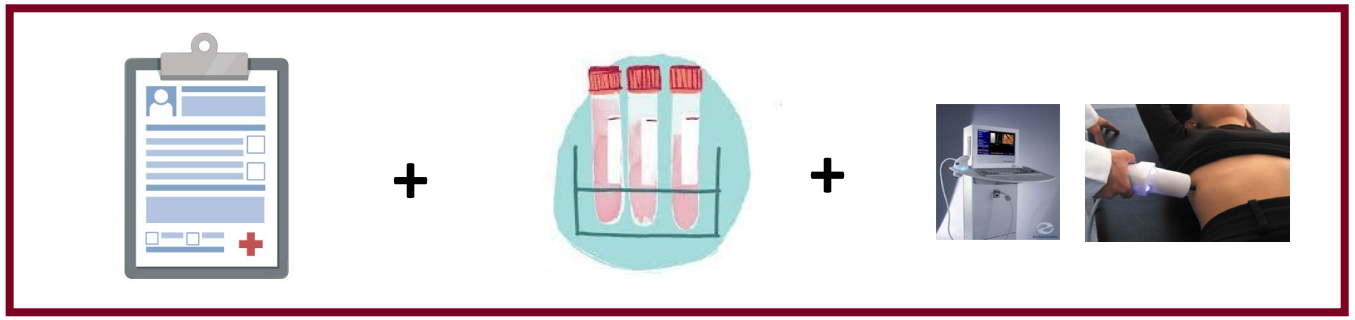
Biomarcadores no invasivos (NITs) para identificar fibrosis

NIT	Variable a diagnosticar	Studios evaluados	Número de pacientes	AUROC
VCTE	MASH	2	192	0,65-0,74
MRE		4	224	0,83
VCTE	≥ F2	37	2.763	0,85
MRE		7	798	0,92
VCTE	≥ F4	44	4.219	0,85
MRE		7	798	0,92

TENEMOS BUENOS BIOMARCADORES individuales (NITs) PARA DIAGNOSTICAR LA PRESENCIA DE FIBROSIS

Besutti Liver Int 2019; Anderson CGH 2022; Selvaraj J Hep 2021; Liang J Hep 2023

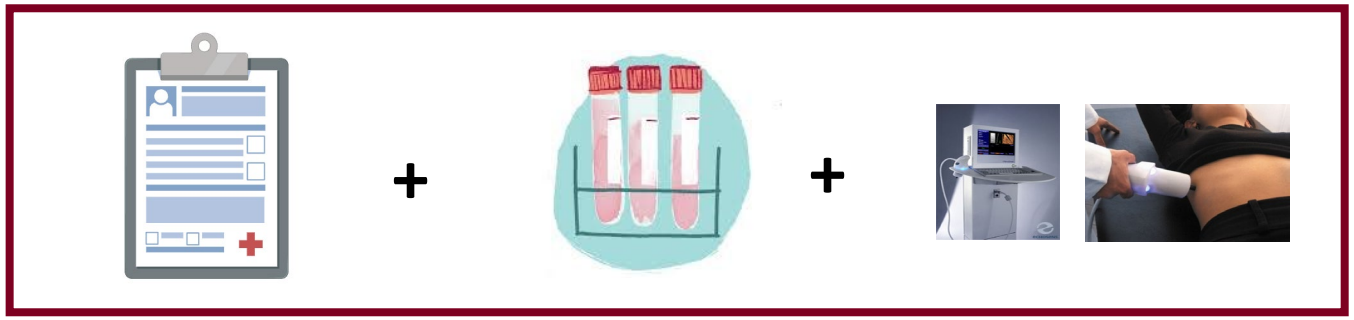
Biomarcadores COMBINADOS para identificar pacientes con FIBROSIS avanzada (F≥ 3-4)

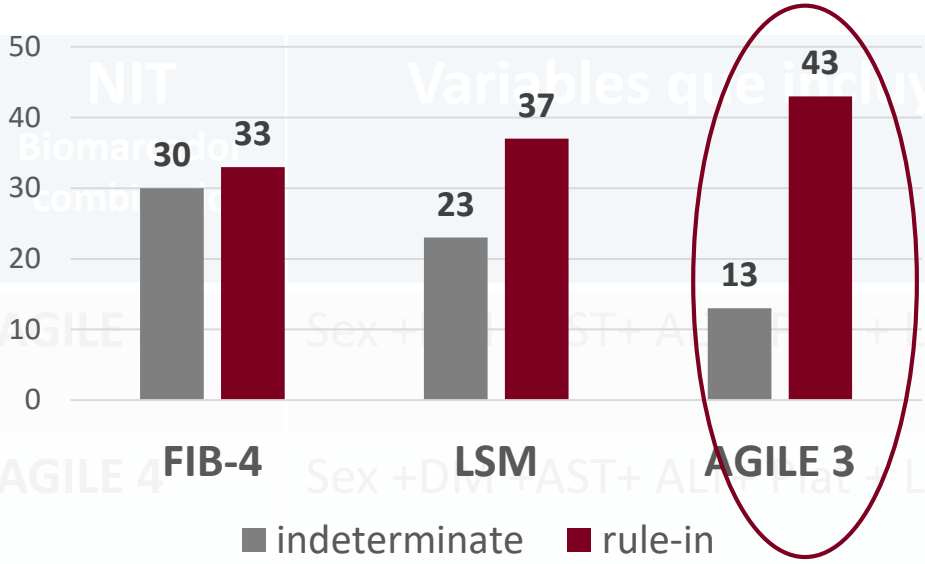


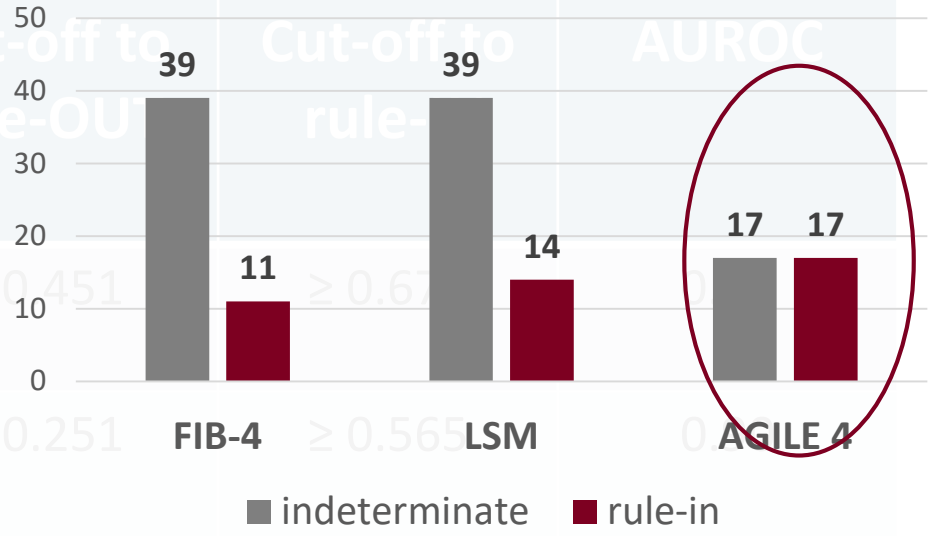
NIT Biomarcador combinado	Variables que incluye	Cut-off to rule-OUT	Cut-off to rule-IN	AUROC
AGILE 3	Sex +DM +AST+ ALT+ Plat + LSM	< 0.451	≥ 0.679	0.91
AGILE 4	Sex +DM +AST+ ALT+ Plat + LSM	< 0.251	≥ 0.565	0.90

Sanyal et al, J Hepatol 2022

Biomarcadores COMBINADOS para identificar pacientes con FIBROSIS avanzada (F≥ 3-4)







NIT Biomarcador combinado	Variables que incluye	Cut-off to rule-OUT	Cut-off to rule-IN	AUROC
AGILE 3	Sex + [illegible] AST+ AL[illegible] Plat + LSM	< 0.451	≥ 0.67[illegible]	[illegible]
AGILE 4	Sex +DM +AST+ ALT+ Plat + LSM	< 0.251	≥ 0.565	0.[illegible]

Modified by Castera L

Newsome P, Lancet GH 2020; Noureddin Jhep 2022; Jung Gut 2021

Biomarcadores COMBINADOS para identificar pacientes “at-risk MASH”

+/-

+/-

Modified by Castera L

Newsome P, Lancet GH 2020; Noureddin Jhep 2022; Jung Gut 2021

Biomarcadores COMBINADOS para identificar pacientes "at-risk MASH"

+/-

+/-

BIOMARCADOR(NIT)	Variables que incluye	Cut-off to rule-OUT	Cut-off to rule-IN	AUROC
FAST	LSM + CAP + AST	< 0.35	≥ 0.67	0.85
MAST	LSM (MRE) + PDFF + AST	< 0.165	≥ 0.242	0.93
MEFIB	LSM (MRE) + FIB4 (edad, ast, alt plaq)	< 3.3 kPa + < 1.6	≥ 3.3 kPa + ≥ 1.6	0.77

Modified by Castera L

Newsome P, Lancet GH 2020; Noureddin Jhep 2022; Jung Gut 2021

Agenda

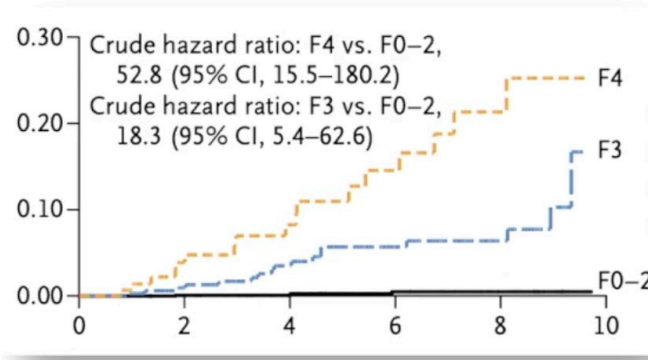
- ¿Porqué necesitamos biomarcadores?
- Biomarcadores diagnósticos
- Biomarcadores pronósticos

Factores riesgo de mortalidad y eventos clínicos hepáticos en la MASLD

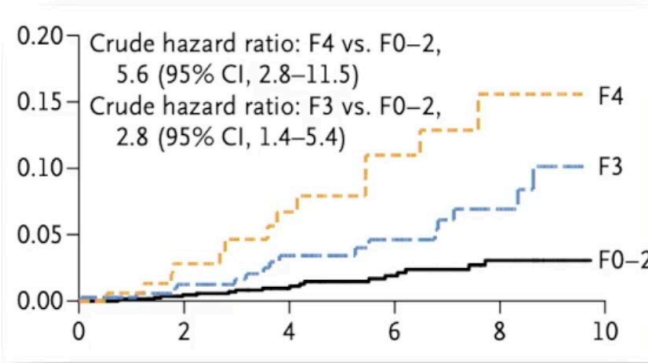
FIBROSIS

1773 pacientes con mediana seguimiento de 4 a

Liver-related events



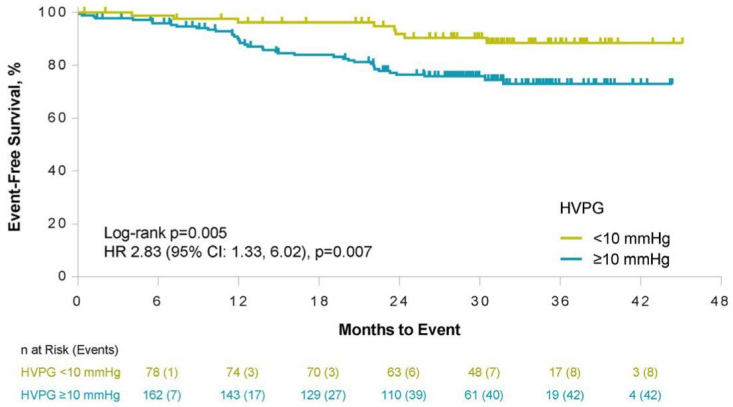
Mortalidad



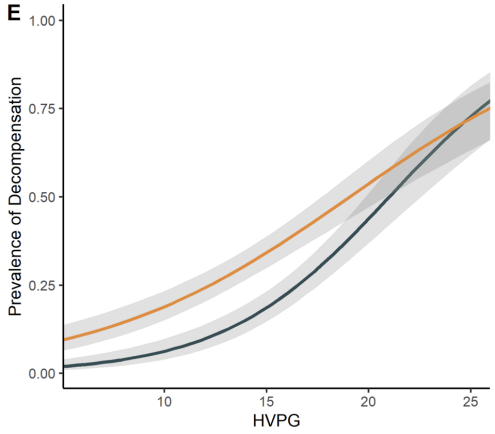
HVPG

Liver-related events

256 pacientes
257 trial Simtuzumab



548 pacientes MAS
549 y HVPG



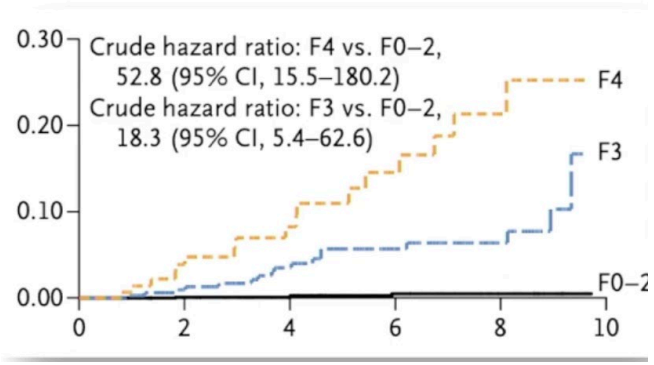
Sanyal NEJM 2021; Sanyal Hepatology 2019; Bassegoda et al 2022

Factores riesgo de mortalidad y eventos clínicos hepáticos (LRE) en la MASLD

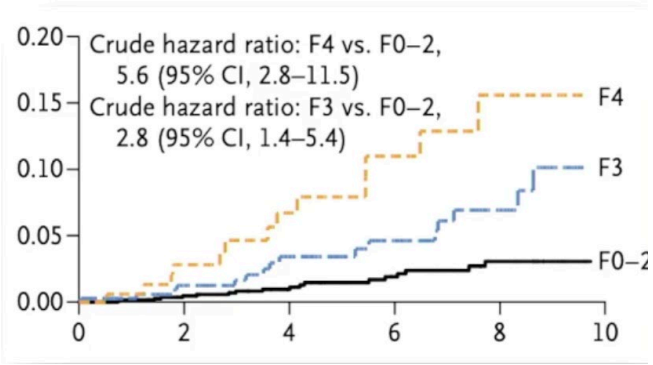
FIBROSIS

1773 pacientes con mediana seguimiento de 4 a

Liver-related events



Mortalidad



HVPG

Liver-related events

256 pacientes
257 trial Simtuzumab

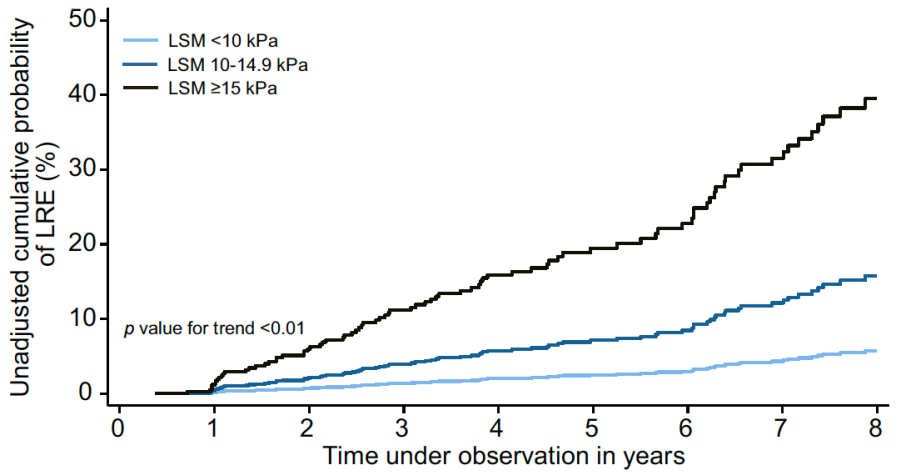
548 pacientes MASLD
549 y HVPG

Sanyal NEJM 2021; Sanyal Hepatology 2019; Bassegoda et al 2022

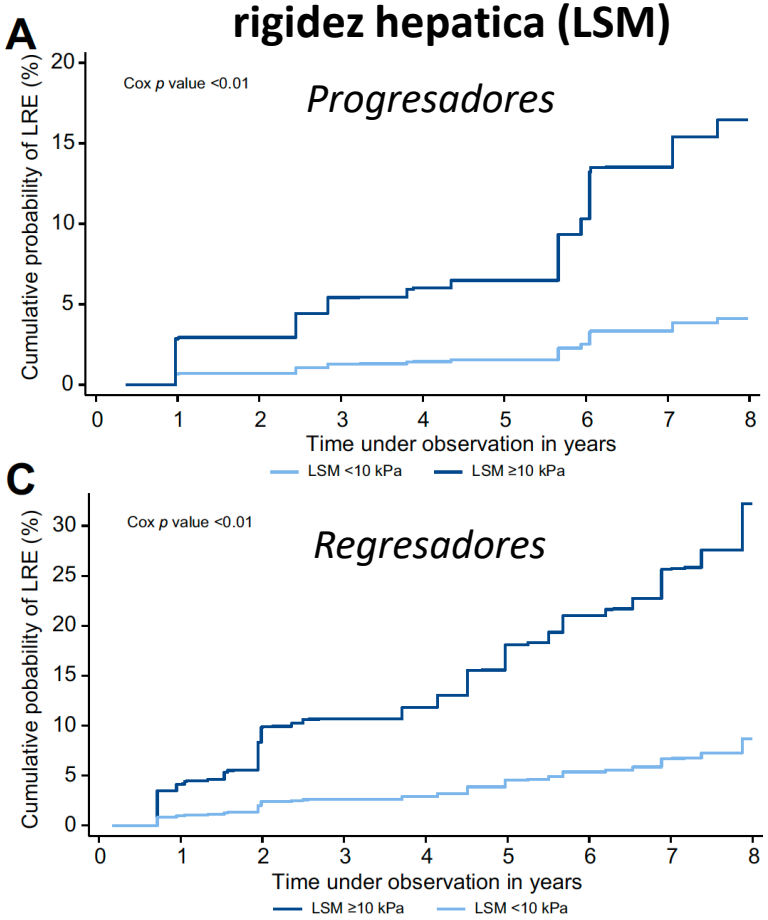
Biomarcadores SIMPLES pronósticos que identifican FIBROSIS

- 1,403 adult participants in NASH CRN studies
- Annual prospective follow-up with annual VCTE exam
- 4.4 years mean follow-up with 89 liver-related events (LRE)

Riesgo de LRE segun el valor de la rigidez hepatica (LSM) BASAL



Riesgo de LRE segun los cambios en la rigidez hepatica (LSM)



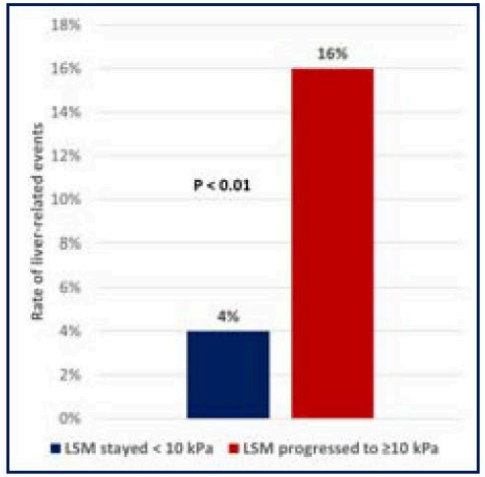
Gawrieh et al, J Hepatol 2024

Biomarcadores SIMPLES pronósticos que identifican FIBROSIS

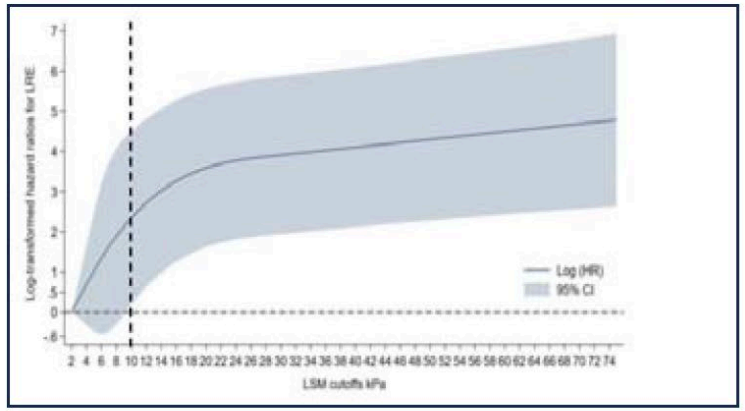
- 1,403 adult participants in NASH CRN studies
- Annual prospective follow-up with annual VCTE exam
- 4.4 years mean follow-up with 89 liver-related events (LRE)

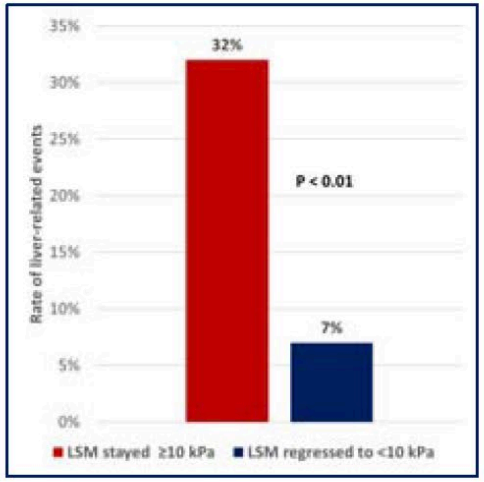
Riesgo de LRE segun el valor de la ri

Riesgo de LRE segun los cambios en la



Risk of LRE begins to rise at LSM 10 kPa





Unadjusted cumulative probability of LRE (%)

LSM <10
LSM 10-1
LSM ≥15

p value for tren

Progressors to LSM ≥10 kPa
Adj.HR: 4.0, 95% CI [1.8-8.9]

Regressors to LSM <10 kPa
Adj.HR: 0.25, 95% CI [0.10-0.61]

400%

Risk of LRE

75%

Cumul

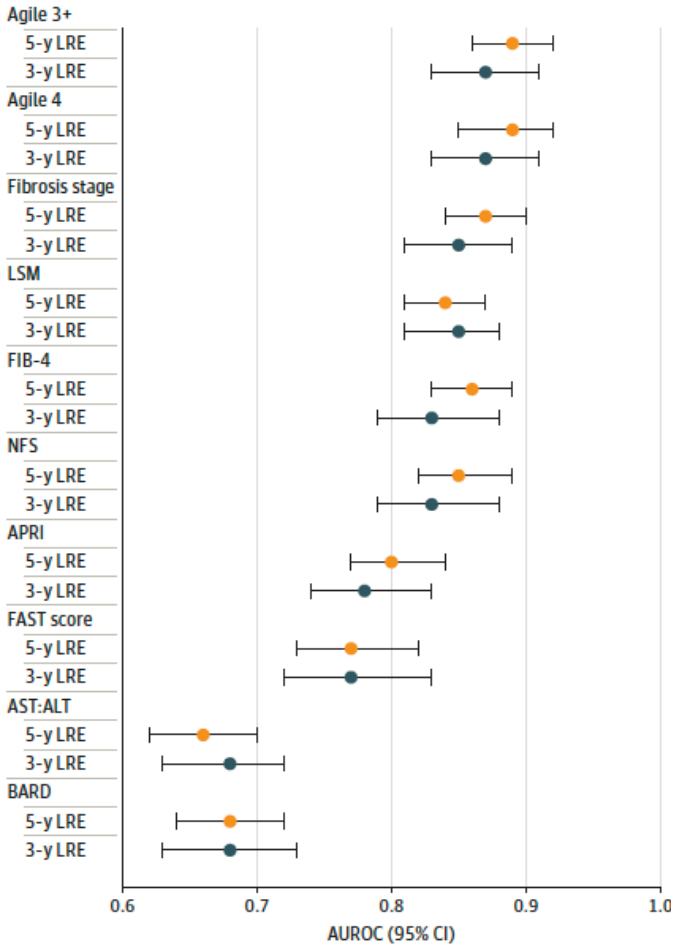
Time under observation in years

LSM ≥10 kPa
LSM <10 kPa

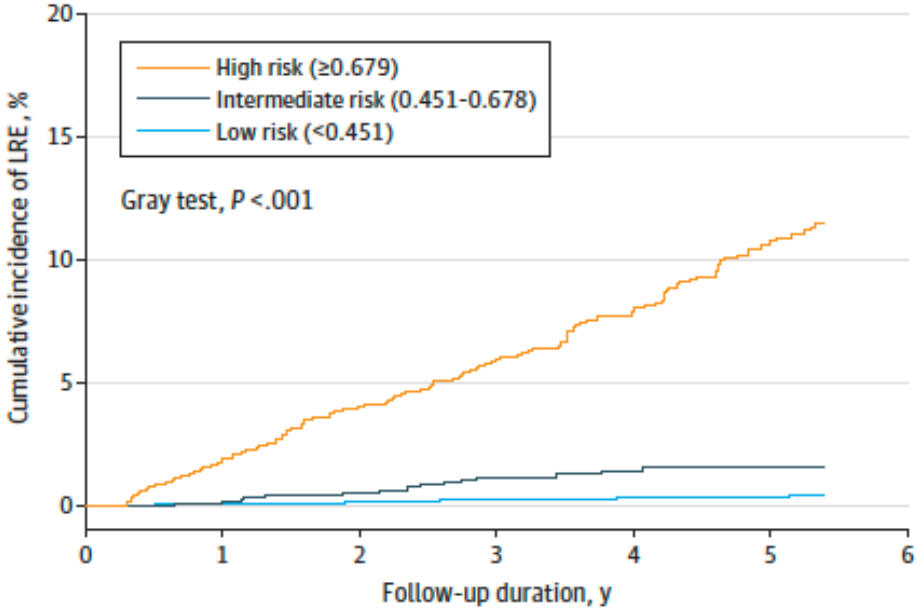
Gawrieh et al, J Hepatol 2024

Biomarcadores COMBINADOS pronósticos que identifican FIBROSIS

Predicción de diferentes biomarcadores no invasivos de eventos hepáticos



Indicencia acumulada de LRE stratificada segun Agile 3+



No. at risk						
High risk	1858	1673	1430	1203	916	620
Intermediate risk	1314	1183	1022	868	703	479
Low risk	9776	8585	7134	5879	4742	3582

Liu, JAMA 2024

Factores riesgo de mortalidad y eventos clínicos hepáticos en la MASLD

FIBROSIS

1773 pacientes con mediana seguimiento de 4 a

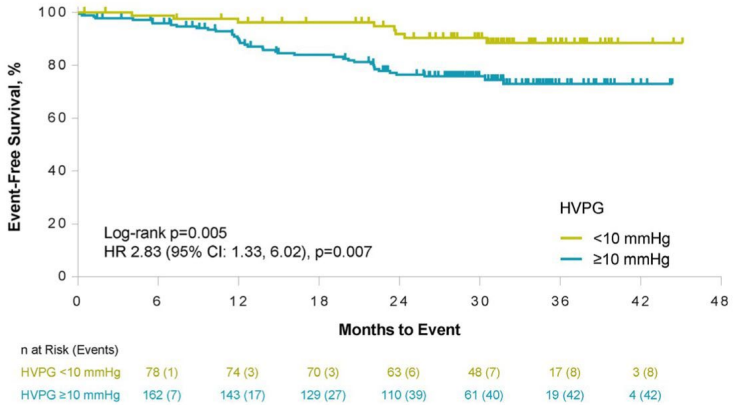
Liver-related events

Mortalidad

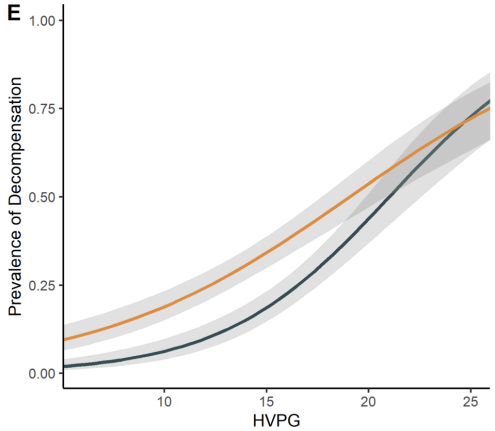
HVPG

Liver-related events

256 pacientes
257 trial Simtuzumab



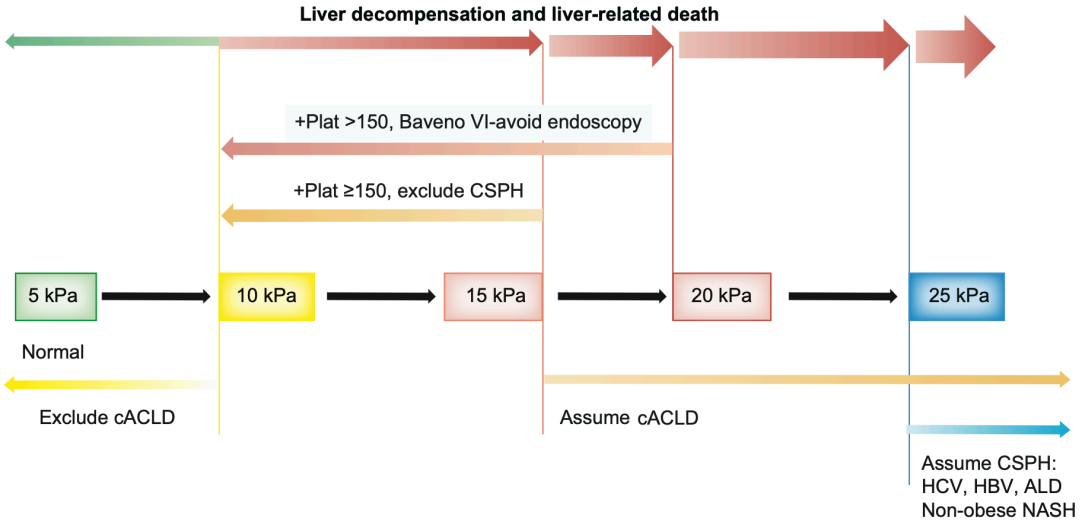
548 pacientes MASLD
549 y HVPG



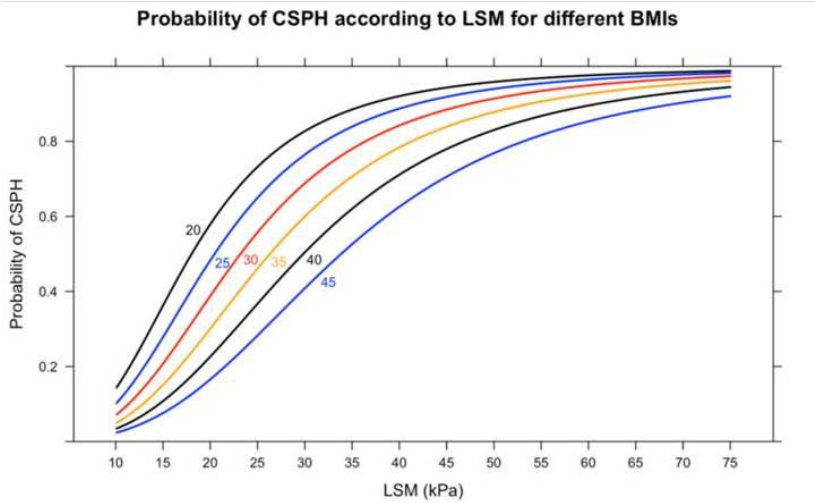
Sanyal NEJM 2021; Sanyal Hepatology 2019; Bassegoda et al 2022

Biomarcadores COMBINADOS pronósticos que identifican HPCS

Baveno rule of 5 (LSM & plaq)



Probabilidad de HPCS segun la rigidez hepatica y IMC



EASL Guidelines 2021; Pons et al Gastro 2020

Biomarcadores COMBINADOS pronósticos que identifican HPCS

ANTICIPATE-NASH Model

LSM (kPa)

Platelet count ($x10^9$/L)

BMI (kg/m^2)

Calculate Reset

Risk of CSPH (%) -

ANTICIPATE-NASH-LRE

Risk of LRE at 3 years of follow-up (%) -

ANTICIPATE-NASH Model

LSM (kPa) 18

Platelet count ($x10^9$/L) 90

BMI (kg/m^2) 40

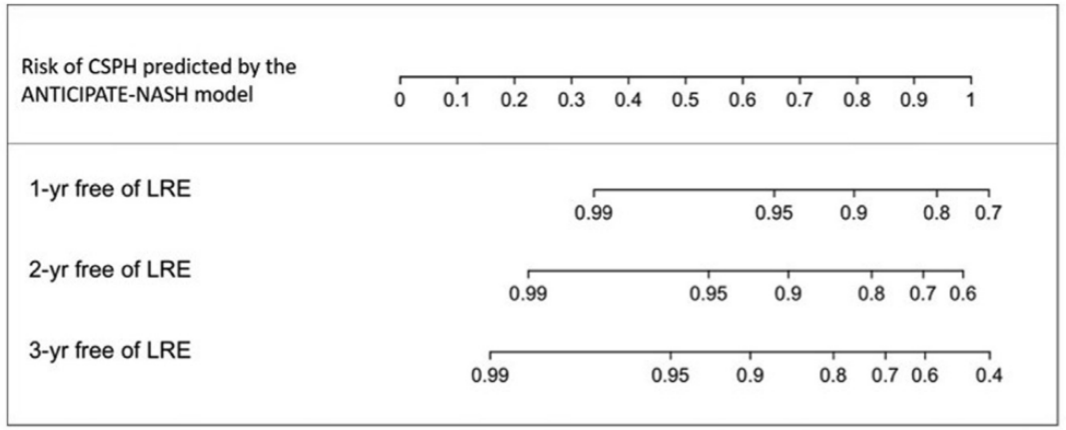
Calculate Reset

Risk of CSPH (%) 50

ANTICIPATE-NASH-LRE

Risk of LRE at 3 years of follow-up (%) 5

C) ANTICIPATE-NASH-LRE model



Pons et al CGH 2024

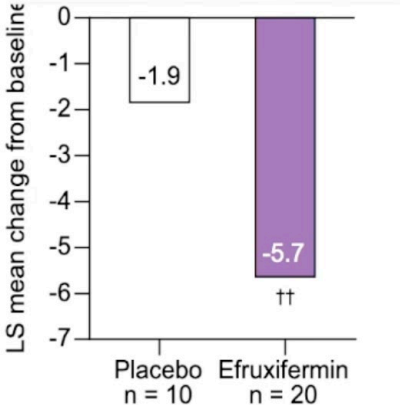
Biomarcadores de RESPUESTA a tratamiento

Harrison et al, J Hep Rep 2022; Sanyal et al NEJM 2025

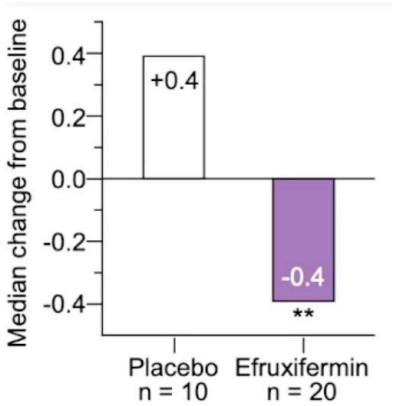
Biomarcadores de RESPUESTA a tratamiento

Trial Efruxifermin

LSM

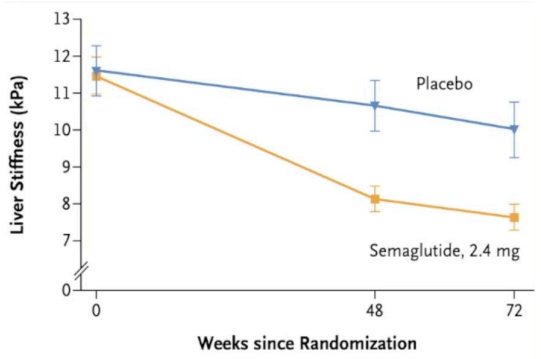


ELF

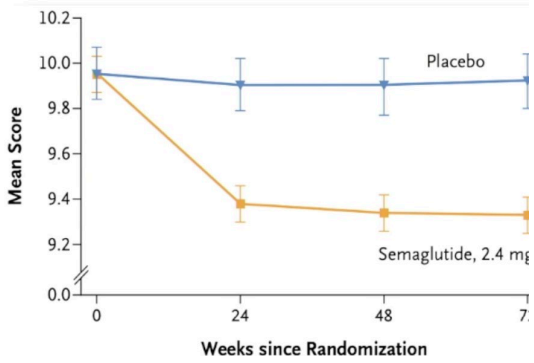


Trial Semaglutide

LSM



ELF



Harrison et al, J Hep Rep 2022; Sanyal et al NEJM 2025

Mensajes para llevarse a casa

- Actualmente disponemos de varios **biomarcadores no invasivos** que permiten **identificar** a los pacientes que tienen **fibrosis significativa.**

- Los mejores **biomarcadores individuales** para identificar los pacientes con fibrosis son la **rigidez hepatica (LSM**) como técnica de imagen y el biomarcador **serológico ELF** y como **combinados** el **FAST** (at-risk MASH) y **Agile 3**+.

- Los biomarcadores de fibrosis (**LSM, Agile 3 y ELF**) son buenos para **predecir el desarrollo de eventos clínicos hepáticos** y pueden ayudarnos a identificar a los pacientes con riesgo en la práctica clínica.

- Tanto **LSM** como el **ANTICIPATE-NASH** permite identificar a los pacientes con **hipertensión portal clínicamentes significativa** que tienen mayor riesgo de presenter eventos clínicos y mayor mortalidad.

24 JORNADAS DE AVANCES EN HEPATOLOGIA
PROGRAMA DE DOCTORADO
Biomedicina, Investigación Traslacional y Nuevas Tecnologías en Salud.

Biomarcadores de diagnóstico y progressión en MASLD

Isabel Graupera

Hospital Clinic de Barcelona

16 Mayo de 2025

Clínic Barcelona | Universitat de Barcelona | IDIBAPS Institut D'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer

24 JORNADAS DE AVANCES EN HEPATOLOGIA
PROGRAMA DE DOCTORADO
Biomedicina, Investigación Traslacional y Nuevas Tecnologías en Salud.

Biomarcadores de diagnóstico y progressión en MASLD

Isabel Graupera

Hospital Clinic de Barcelona

16 Mayo de 2025

Clínic Barcelona | Universitat de Barcelona | IDIBAPS Institut D'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer

Biomarcadores no invasivos (NITs) para identificar fibrosis

NIT	Variable a diagnosticar	Studios evaluados	Número de pacientes	AUROC
VCTE	MASH	2	192	0,65-0,74
MRE		4	224	0,83
VCTE	≥ F2	37	2.763	0,85
MRE		7	798	0,92
VCTE	≥ F4	44	4.219	0,85
MRE		7	798	0,92

Besutti Liver Int 2019; Anderson CGH 2022; Selvaraj J Hep 2021; Liang J Hep 2023