



Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



Editorial

Utilidad de la elastografía de transición tras la respuesta virológica en la hepatitis crónica por el virus de la hepatitis C

Usefulness of liver stiffness measurement after antiviral response in chronic hepatitis C

Sabela Lens y Xavier Forns*

Servicio de Hepatología, Hospital Clínic, IDIBAPS, CIBERHED, Barcelona, España

La fibrosis hepática, definida como la acumulación patológica de tejido conectivo en el hígado, es un factor clave en diversas enfermedades crónicas, pues los fenómenos fibroproliferativos en un órgano pueden evolucionar hacia estados de insuficiencia funcional. La evaluación de la fibrosis hepática es un paso clave para el manejo de los pacientes con enfermedad hepática crónica, ya que las complicaciones ocurren fundamentalmente en pacientes con estadios avanzados de fibrosis. La presencia de hipertensión portal, la descompensación clínica y la aparición de hepatocarcinoma se asocian a una menor supervivencia, por lo que identificar de forma temprana los pacientes con mayor riesgo permite tomar decisiones en cuanto al manejo del paciente.

La biopsia hepática, hasta ahora el *gold standard* para evaluar el estadio de fibrosis hepática, presenta varias limitaciones. En primer lugar es un procedimiento invasivo que no está exento de complicaciones, especialmente en pacientes con alteración de la coagulación, y además requiere el ingreso hospitalario y personal cualificado para su realización e interpretación, lo que aumenta su coste. La fibrosis no se distribuye homogéneamente en el parénquima hepático, por lo que existe un error de muestreo, así como una variabilidad interobservador a la hora de interpretar el grado de fibrosis. Además, es un procedimiento estático que no permite evaluar la progresión o la regresión del componente fibrótico¹. Por ello, en los últimos años se ha producido un gran avance en la investigación de métodos no invasivos para evaluar el grado de fibrosis. Se han identificado marcadores serológicos implicados directa o indirectamente en el proceso de fibrosis hepática y se han desarrollado programas específicos para aumentar la fiabilidad de detección de fibrosis mediante técnicas radiológicas ya existentes². Entre los marcadores indirectos se encuentran combinaciones de variables analíticas (transaminasas, plaquetas, colesterol) asociadas con la existencia de fibrosis: los más frecuentemente utilizados son el índice de Forns³, APRI (AST-to-platelets ratio index)⁴ y FIB-4^{5,6}. Los marcadores directos, a

diferencia de los indirectos, miden valores sanguíneos de productos de la síntesis o degradación de la matriz extracelular (colágeno, TGF- β , ácido hialurónico o metaloproteasas), tienen la ventaja de ser más sensibles pero presentan menor especificidad ya que pueden aumentar en procesos fibrogénicos de otros órganos⁷. El más conocido es el *European Liver Fibrosis* (ELF), que combina la edad con la medición del péptido amino-terminal del procolágeno tipo III (PIIINP), el ácido hialurónico (HA) y el inhibidor tisular de la metaloproteasa de matriz tipo 1 (TIMP-1)⁸. Sin embargo, es la elastografía de transición (ET) o Fibroscan[®] la técnica que ha revolucionado el campo de la medición no invasiva de la fibrosis hepática mediante una exploración no invasiva, rápida y reproducible. Estas características hacen que actualmente se haya analizado su utilidad en múltiples enfermedades crónicas del hígado y que ya se haya incorporado a la práctica clínica habitual^{9,10}. La ET consta de una sonda que emite un pulso mecánico que a su vez produce una onda elástica que se transmite a través del tejido. Una onda de ultrasonidos, que sigue la onda mecánica, mide la velocidad de propagación de la onda elástica en el interior del tejido de modo que cuanto más rígido sea el tejido, más rápido se propagará la onda. El resultado se expresa en kilopascales (kPa). La ET mide la rigidez hepática en un volumen mayor de tejido que la biopsia, por lo que, además, es más representativo. Como limitaciones fundamentales, la ET puede verse influida por cualquier proceso que modifique la consistencia del hígado: la inflamación en caso de hepatitis aguda, la presencia de colestasis extrahepática o la congestión venosa en el contexto de fallo cardíaco^{11,12}. Además, la emisión del pulso mecánico puede estar disminuida en pacientes obesos y con ascitis, o en caso de espacios intercostales muy estrechos.

En el campo de la hepatitis crónica por virus C es donde existe un mayor número de estudios, y se ha comprobado que los valores de ET se correlacionan con los estadios de fibrosis Metavir^{13,14}. Por este motivo la ET resulta muy atractiva para la monitorización de la progresión de la fibrosis⁷. Por un lado, la detección de pacientes con cirrosis es fundamental, ya que obliga al cribado de hepatocarcinoma mediante ecografía semestral, además de tener implicaciones pronósticas. En diferentes estudios se ha visto que existe una relación de la ET con el grado de hipertensión portal, por lo que esta técnica también puede predecir la presencia de varices esofágicas o de descompensación clínica^{15,16}. Por otro

Véase contenido relacionado en DOI:

<http://dx.doi.org/10.1016/j.eimc.2012.12.004>

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: XFORSN@clinic.ub.es (X. Forns).

lado, la detección de fibrosis significativa (estadio Metavir $\geq$ F2 o existencia de puentes de fibrosis) es actualmente indicación de tratamiento antiviral con los nuevos inhibidores de proteasa (telaprevir y boceprevir) según las guías clínicas más recientes¹⁷. De hecho, el tratamiento antiviral en la hepatitis C (interferón pegilado y ribavirina) puede modificar la progresión natural de la enfermedad, con evidencias de estabilización de la fibrosis o incluso regresión de la misma tras la obtención de una respuesta virológica sostenida; este hallazgo es especialmente relevante en pacientes con fibrosis avanzada o cirrosis, en quienes el aclaramiento del virus se asocia a la prevención de descompensación clínica y a una reducción de la incidencia de hepatocarcinoma^{18–21}.

Aquí radica el interés del trabajo de Macías et al.²² que se presenta en este número de *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*. En él se realiza un seguimiento longitudinal de 160 pacientes afectados de hepatitis crónica C (69% coinfectados por el virus de la inmunodeficiencia humana [VIH]) y con valor de ET por encima de la normalidad ($\geq$ 7 kPa); el 68% tenía fibrosis avanzada ($\geq$ 9 kPa) y el 30% cirrosis medida por ET ($\geq$ 14,6 kPa). Se repitió la medición de ET a las 4, 12 y 24 semanas tras la finalización del tratamiento antiviral y cada 24 semanas posteriormente durante una mediana de 2 años. Aproximadamente un tercio de los pacientes presentó normalización del valor de ET, todos ellos con respuesta virológica sostenida. Las variables predictivas independientes de normalización del valor de ET fueron la obtención de respuesta viral sostenida (RVS) y la ausencia de cirrosis establecida previa al tratamiento. Ninguno de los pacientes sin RVS normalizaron el valor de ET, y solo el 8% (4/48) presentaron descompensación clínica durante el seguimiento, todos ellos con valores de ET superiores a 14,6 kPa y sin respuesta virológica sostenida.

Es conocido que la presencia de coinfección por VIH altera la historia natural de la hepatitis C produciendo una aceleración de la fibrosis a través de diferentes mecanismos que implican un aumento de la producción de citoquinas profibrogénicas, la generación de estrés oxidativo y el aumento de la apoptosis de los hepatocitos²³. La hepatitis C es actualmente una de las causas más importantes de mortalidad en pacientes con infección por el VIH²⁴. La obtención de respuesta virológica tras el tratamiento antiviral se ha asociado a una reducción marcada del riesgo de descompensación clínica y de mortalidad en pacientes con fibrosis avanzada y coinfección virus de la hepatitis C [VHC]/VIH, por lo que el tratamiento en estos pacientes actualmente es una prioridad²⁵. Como ocurre en pacientes inmunocompetentes, la ET ha demostrado ser una herramienta útil como marcador del grado de fibrosis y predictor de complicaciones derivadas de la fibrosis avanzada en los pacientes con coinfección VIH-VHC^{26,27}. Hasta la fecha, los estudios que han evaluado la regresión de la fibrosis tras el tratamiento antiviral mediante la medición de ET han sido en pacientes únicamente mono infectados VHC^{28–33} o en cohortes mixtas pero con periodos de seguimiento cortos (24 semanas)³⁰. El estudio de Macías et al. plantea la posibilidad de que la ET pueda ser una herramienta útil para realizar un control dinámico de la regresión de la fibrosis tras la curación y poder así identificar los pacientes con fibrosis avanzada que dejen de estar en riesgo de presentar descompensación clínica. Este resultado, no obstante, deberá ser validado en otros estudios con un mayor número de pacientes y con seguimiento prolongado, ya que la regresión de la fibrosis es un proceso lento que requiere un largo periodo observacional.

Bibliografía

- Regev A, Berho M, Jeffers LJ, Milikowski C, Molina EG, Pyrsopoulos NT, et al. Sampling error and intraobserver variation in liver biopsy in patients with chronic HCV infection. *Am J Gastroenterol.* 2002;97:2614–8.
- Berzigotti A, Ashkenazi E, Reverter E, Abalde JG, Bosch J. Non-invasive diagnostic and prognostic evaluation of liver cirrhosis and portal hypertension. *Dis Markers.* 2011;31:129–38.
- Forns X, Ampurdanes S, Llovet JM, Aponte J, Quinto L, Martinez-Bauer E, et al. Identification of chronic hepatitis C patients without hepatic fibrosis by a simple predictive model. *Hepatology.* 2002;36 4 Pt 1:986–92.
- Wai CT, Greenon JK, Fontana RJ, Kalbfleisch JD, Marrero JA, Conjeevaram HS, et al. A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology.* 2003;38:518–26.
- Sterling RK, Lissen E, Clumeck N, Sola R, Correa MC, Montaner J, et al. Development of a simple noninvasive index to predict significant fibrosis in patients with HIV/HCV coinfection. *Hepatology.* 2006;43:1317–25.
- Vallet-Pichard A, Mallet V, Nalpas B, Verkarre V, Nalpas A, Dhalluin-Venier V, et al. FIB-4: An inexpensive and accurate marker of fibrosis in HCV infection. Comparison with liver biopsy and fibrotest. *Hepatology.* 2007;46:32–6.
- Martinez SM, Crespo G, Navasa M, Forns X. Noninvasive assessment of liver fibrosis. *Hepatology.* 2011;53:325–35.
- Rosenberg WM, Voelker M, Thiel R, Becka M, Burt A, Schuppan D, et al. Serum markers detect the presence of liver fibrosis: A cohort study. *Gastroenterology.* 2004;127:1704–13.
- Carrión JA. Utility of Fibroscan in the evaluation of liver fibrosis. *Gastroenterol Hepatol.* 2009;32:415–23.
- Carrión JA, Navasa M, Buti M, Torras X, Xiol X, Vergara M, et al. Hepatic elastography. Position paper of the Catalan Society of Gastroenterology. *Gastroenterol Hepatol.* 2011;34:504–10.
- Arena U, Vizzutti F, Abalde JG, Corti G, Stasi C, Moscarella S, et al. Reliability of transient elastography for the diagnosis of advanced fibrosis in chronic hepatitis C. *Gut.* 2008;57:1288–93.
- Lebray P, Varnous S, Charlotte F, Varaut A, Poyndard T, Ratzin V. Liver stiffness is an unreliable marker of liver fibrosis in patients with cardiac insufficiency. *Hepatology.* 2008;48:2089.
- Ziol M, Handra-Luca A, Kettaneh A, Christidis C, Mal F, Kazemi F, et al. Noninvasive assessment of liver fibrosis by measurement of stiffness in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology.* 2005;41:48–54.
- Castera L, Vergniol J, Foucher J, le Bail B, Chanteloup E, Haaser M, et al. Prospective comparison of transient elastography, Fibrotest, APRI, and liver biopsy for the assessment of fibrosis in chronic hepatitis C. *Gastroenterology.* 2005;128:343–50.
- Carrión JA, Navasa M, Bosch J, Bruguera M, Gilibert R, Forns X. Transient elastography for diagnosis of advanced fibrosis and portal hypertension in patients with hepatitis C recurrence after liver transplantation. *Liver Transpl.* 2006;12:1791–8.
- Kazemi F, Kettaneh A, N'kontchou G, Pinto E, Ganne-Carrie N, Trinchet JC, et al. Liver stiffness measurement selects patients with cirrhosis at risk of bearing large oesophageal varices. *J Hepatol.* 2006;45:230–5.
- EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatitis C virus infection. *J Hepatol.* 2011;55:245–64.
- Bruno S, Stroffolini T, Colombo M, Bollani S, Benvegno L, Mazzella G, et al. Sustained virological response to interferon-alpha is associated with improved outcome in HCV-related cirrhosis: A retrospective study. *Hepatology.* 2007;45:579–87.
- Bruno S, Battezzati PM, Bellati G, Manzin A, Maggioni M, Crosignani A, et al. Long-term beneficial effects in sustained responders to interferon-alfa therapy for chronic hepatitis C. *J Hepatol.* 2001;34:748–55.
- Traper-Marugan M, Mendoza J, Chaparro M, Gonzalez-Moreno L, Moreno-Montegudo JA, Borque MJ, et al. Long-term outcome of chronic hepatitis C patients with sustained virological response to peginterferon plus ribavirin. *World J Gastroenterol.* 2011;17:493–8.
- George SL, Bacon BR, Brunt EM, Mihindukulasuriya KL, Hoffmann J, di Bisceglie AM. Clinical, virologic, histologic, and biochemical outcomes after successful HCV therapy: A 5-year follow-up of 150 patients. *Hepatology.* 2009;49:729–38.
- Macías J, Rivero A, Cifuentes C, Camacho A, Neukam K, Rivero-Juárez A, et al. Sustained virological response to pegylated interferon plus ribavirin leads for normalization of liver stiffness in hepatitis C virus-infected patients. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2013;31:424–9.
- Lin W, Weinberg EM, Chung RT. Pathogenesis of accelerated fibrosis in HIV/HCV co-infection. *J Infect Dis.* 2013;207 Suppl 1:S13–8.
- Pineda JA, Romero-Gomez M, Diaz-Garcia F, Giron-Gonzalez JA, Montero JL, Torre-Cisneros J, et al. HIV coinfection shortens the survival of patients with hepatitis C virus-related decompensated cirrhosis. *Hepatology.* 2005;41:779–89.
- Mira JA, Rivero-Juárez A, López-Cortés LF, Girón-González JA, Tellez F, Santos-Gil IL, et al. Benefits from sustained virologic response to pegylated interferon plus ribavirin in HIV/hepatitis C virus-coinfecting patients with compensated cirrhosis. *Clin Infect Dis.* 2013;56:1646–53.
- Fernandez-Montero JV, Barreiro P, Vispo E, Labarga P, Sanchez-Parra C, Soriano V. Liver stiffness predicts liver-related complications and mortality in HIV patients with chronic hepatitis C on antiretroviral therapy. *AIDS.* 2012;27:1129–34.
- Limketkai BN, Mehta SH, Sutcliffe CG, Higgins YM, Torbenson MS, Brinkley SC, et al. Relationship of liver disease stage and antiviral therapy with liver-related events and death in adults coinfecting with HIV/HCV. *JAMA.* 2012;308:370–8.
- Vergniol J, Foucher J, Castera L, Bernard PH, Tournan R, Terreboune E, et al. Changes of non-invasive markers and FibroScan values during HCV treatment. *J Viral Hepat.* 2009;16:132–40.
- Ogawa E, Furusyo N, Toyoda K, Takeoka H, Maeda S, Hayashi J. The longitudinal quantitative assessment by transient elastography of chronic hepatitis C patients treated with pegylated interferon alpha-2b and ribavirin. *Antiviral Res.* 2009;83:127–34.

30. Macias J, del Valle J, Rivero A, Mira JA, Camacho A, Merchante N, et al. Changes in liver stiffness in patients with chronic hepatitis C with and without HIV co-infection treated with pegylated interferon plus ribavirin. *J Antimicrob Chemother.* 2010;65:2204–11.
31. Hezode C, Castera L, Roudot-Thoraval F, Bouvier-Alias M, Rosa I, Roulot D, et al. Liver stiffness diminishes with antiviral response in chronic hepatitis C. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011;34:656–63.
32. Martinez SM, Fernandez-Varo G, Gonzalez P, Sampson E, Bruguera M, Navasa M, et al. Assessment of liver fibrosis before and after antiviral therapy by different serum marker panels in patients with chronic hepatitis C. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011;33:138–48.
33. Martinez SM, Foucher J, Combis JM, Metivier S, Brunetto M, Capron D, et al. Longitudinal liver stiffness assessment in patients with chronic hepatitis C undergoing antiviral therapy. *PLoS one.* 2012;7:e47715.