

## XXXII CONGRESO NACIONAL DE LA ASOCIACIÓN ESPAÑOLA PARA EL ESTUDIO DEL HÍGADO

# Diagnóstico no invasivo de la fibrosis hepática

J.A. Carrión, J. Colmenero, R. Bataller y X. Forns

Servicio de Hepatología. Institut de Malalties Digestives i Metabòliques. IDIBAPS. Hospital Clínic. Barcelona. España.

### INTRODUCCIÓN

La práctica de una biopsia hepática es actualmente el patrón de referencia para la evaluación del grado de lesión hepática (inflamación y fibrosis) causada por diferentes enfermedades crónicas del hígado. La evaluación del grado de actividad necroinflamatoria y del estadio de fibrosis es un dato importante para la toma de decisiones terapéuticas en pacientes con hepatitis crónica por los virus de la hepatitis B (VHB) y C (VHC). Además, el estadio de fibrosis nos informa sobre el momento evolutivo de la enfermedad y permite conocer su historia natural (especialmente si se conoce el momento de inicio).

Aunque es evidente que la biopsia hepática es necesaria para efectuar un diagnóstico adecuado, su valor para establecer el grado de daño (particularmente cuando se trata del seguimiento de enfermedades hepáticas crónicas) es discutible. Dado que el depósito de fibra colágena es la consecuencia más relevante de diferentes procesos inflamatorios que tienen lugar en el hígado, y determinará la aparición a largo plazo de hipertensión portal y sus complicaciones, es fundamental utilizar métodos precisos para cuantificar su presencia y características. Las limitaciones de la biopsia hepática en este aspecto son esencialmente las siguientes:

1. Se trata de un método invasivo, no exento de riesgos<sup>1-3</sup>. El 20% de los pacientes presenta dolor, y en una proporción baja, aunque no despreciable (0,5%), pueden producirse complicaciones mayores (hemorragia, hemobilia). La aceptación del procedimiento es baja por parte de los pacientes. Además, muchos saben ya de la existencia de métodos no invasivos para evaluar el grado de daño hepático y, por tanto, son reacios a la práctica de una biopsia hepática. Finalmente, el precio de una biopsia es elevado.

2. Desde un punto de vista meramente técnico, los proble-

mas derivados de la interpretación de una biopsia hepática son varios. En primer lugar, el examen histológico no está exento de variabilidad intra/interindividual, incluso cuando se utilizan sistemas validados para clasificar el grado de actividad necroinflamatoria y el estadio de fibrosis<sup>4,5</sup>. No hay que olvidar, además, que la biopsia representa un pequeñísimo fragmento del hígado y, por tanto, se producen errores de muestra (que aumentan proporcionalmente al menor tamaño de la muestra)<sup>4,5</sup>.

3. Finalmente, la biopsia hepática proporciona una visión estática de la enfermedad y no puede predecir cuál va a ser su evolución a medio o largo plazo<sup>6</sup>.

Por estos motivos, en los últimos años se ha producido una explosión en el campo del diagnóstico no invasivo de la fibrosis hepática. El diagnóstico no invasivo de la fibrosis hepática debería utilizar marcadores fáciles de obtener, reproducibles y finos a la hora de diferenciar entre distintos estadios de fibrosis. Sería de importancia capital que estos marcadores fueran capaces de captar los cambios que se producen en el tiempo y, por tanto, pudieran diferenciar entre fases diferentes de una enfermedad. Es bien conocido, por ejemplo, que los pacientes con hepatitis crónica C se pueden clasificar en «fibrosadores rápidos» y «fibrosadores lentos», pero no es menos cierto que esta velocidad de progresión puede variar en el tiempo<sup>7,8</sup>. Dado que hay evidencias sobre la reversibilidad de la fibrosis hepática, estos marcadores deberían también ser útiles para el seguimiento de los cambios en la fibrosis hepática que se producen tras la administración de tratamientos.

### DIAGNÓSTICO NO INVASIVO DE LA FIBROSIS HEPÁTICA MEDIANTE MARCADORES SEROLÓGICOS HABITUALES

Desde un punto de vista teórico, la utilización de análisis habituales como marcadores indirectos del grado o estadio de fibrosis hepática es muy atractiva. Estos marcadores no tienen relación directa con la fisiopatología de la producción o degradación de colágeno en el hígado, sino que miden o reflejan las consecuencias del depósito de fi-

Correspondencia: Dr. X. Forns.  
Servicio de Hepatología. Hospital Clínic.  
Villarroel, 170. 08036 Barcelona. España.  
Correo electrónico: xforns@clinic.ub.es

**TABLA I. Componentes de los principales métodos serológicos no invasivos para el diagnóstico de la fibrosis hepática en pacientes con hepatitis C crónica**

Nombre	Componentes
Fibrotest <sup>13</sup>	GGT, haptoglobina, bilirrubina, apolipoproteína A, alfa-2-macroglobulina
Forms <sup>12</sup>	Edad, GGT, colesterol, plaquetas
APRI <sup>15</sup>	AST, plaquetas
Sud <sup>16</sup>	AST, colesterol, HOMA, edad, consumo enólico
HALT-C <sup>17</sup>	AST, plaquetas, INR
FIB-4 <sup>18</sup>	Edad, ALT, AST, plaquetas (pacientes coinfectados)

bra en el órgano. La mayoría de métodos basados en tests serológicos simples identifican o excluyen, con mayor o menor fiabilidad, la presencia de una enfermedad hepática avanzada. En los pacientes con hepatitis crónica C, se han propuesto varias puntuaciones que combinan diferentes marcadores, como la edad, la cifra de plaquetas, la relación AST/ALT y el tiempo de protrombina<sup>9-11</sup>. El principal problema de estas puntuaciones es que no son suficientemente sensibles para identificar a los pacientes con poca fibrosis (estadios 0-2); en algunos casos, tampoco se ha realizado una validación de éstos en grandes cohortes.

Sin embargo, en los últimos años se han realizado estudios prospectivos que han generado modelos nuevos de diagnóstico no invasivo de la fibrosis hepática, validados en cohortes amplias (internas y externas). Estos modelos han mejorado notablemente la fiabilidad diagnóstica de los anteriores y han hecho que se extienda su uso en la práctica clínica (particularmente en pacientes con hepatitis C crónica). Estos modelos se han construido con una

metodología similar: en cohortes grandes de pacientes que disponen de una biopsia hepática, se identifican los marcadores serológicos que discriminan de forma independiente a los pacientes con fibrosis significativa (o con cirrosis) de los que no tienen fibrosis significativa (o no tienen cirrosis). De la combinación de estas variables, utilizando generalmente los coeficientes de regresión derivados de un análisis multivariado, se obtienen puntuaciones que permiten clasificar a los pacientes (tabla I). La utilización de curvas ROC es fundamental para establecer los puntos de corte óptimos e identificar a los individuos con o sin fibrosis significativa con una sensibilidad, una especificidad y unos valores predictivos adecuados<sup>12</sup>. Posteriormente, estos modelos deben validarse en grupos de pacientes seleccionados de forma aleatoria en el mismo centro, o en pacientes con la misma enfermedad pertenecientes a otros centros hospitalarios.

Imbert-Bismuth et al<sup>13</sup> elaboraron un modelo para predecir la fibrosis hepática en pacientes con hepatitis C crónica, combinando marcadores de laboratorio habituales (gammaglutamil transpeptidasa [GGT], gammaglobulina, bilirrubina) y otros algo más sofisticados (alfa-2-macroglobulina, haptoglobina, apolipoproteína A1). La combinación de estos marcadores permitía identificar a los pacientes con y sin fibrosis significativa con bastante exactitud. En el estudio original, y utilizando diferentes puntos de cortes, el modelo identificaba correctamente a la mitad de los pacientes, con el consiguiente ahorro en el número de biopsias hepáticas. Este modelo (Fibrotest) ha sido validado por numerosos grupos en diferentes cohortes (incluso en pacientes con coinfección por el VHC y el virus de la inmunodeficiencia humana [VIH])<sup>14</sup>, y su utilidad se ha demostrado ampliamente en diversos estudios (fig. 1).

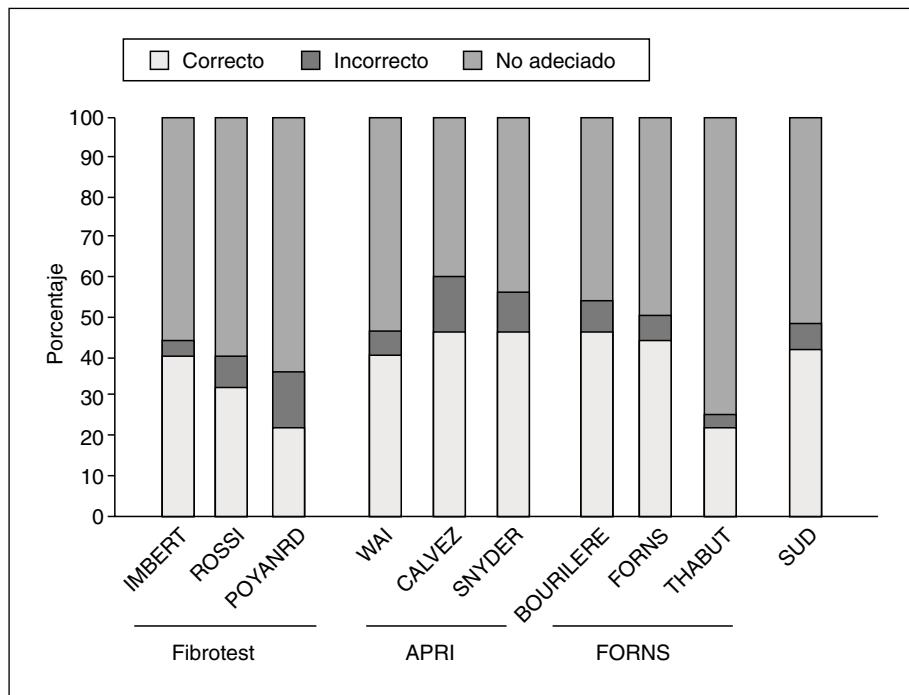


Fig 1. Evaluación de diferentes modelos para determinar la gravedad de la fibrosis hepática. Se incluyen datos de los artículos originales y de validaciones externas efectuadas en otros centros. Correcto: paciente clasificado correctamente por la puntuación; incorrecto: paciente clasificado de forma incorrecta; no adecuado: los valores obtenidos mediante la puntuación no permiten clasificar a los pacientes. Los nombres del primer autor de cada estudio figuran en el eje horizontal<sup>12,13,15,16,19,52-56</sup>.

Forns et al<sup>12</sup> desarrollaron otro modelo en una cohorte de 351 pacientes con hepatitis C crónica que no habían recibido tratamiento y que disponían de una biopsia hepática. Los autores de este estudio identificaron las siguientes variables como las más informativas sobre el grado de fibrosis hepáticas: cifra de plaquetas, edad, GGT y colesterol. Este modelo fue posteriormente validado en 125 pacientes y demostró una eficiencia similar, ya que permitía clasificar correctamente a la mitad de los pacientes. Su fiabilidad diagnóstica se ha validado también en diferentes cohortes (fig. 1). Con posterioridad a estos dos modelos, se han publicado multitud de estudios similares, mayoritariamente en pacientes con hepatitis C crónica, y que han generado puntuaciones igualmente útiles. Entre ellos cabe destacar los siguientes: el APRI<sup>15</sup>, el modelo de Sud<sup>16</sup>, el modelo HALT-C<sup>17</sup> y el modelo FIB-4 en pacientes coinfecados por el VIH y el VHC<sup>18</sup> (tabla I). Está fuera del objetivo de este capítulo revisar todos y cada uno de los modelos publicados. Sin embargo, es importante insistir en que, en términos generales, las variables que se incluyen representan marcadores indirectos de daño (o fibrosis) hepática. La edad, por ejemplo, sería un indicador del tiempo de evolución de una enfermedad; la cifra de plaquetas indicaría la presencia de hipertensión portal; asimismo, es conocida la tendencia a la inversión del cociente AST/ALT a medida que avanza la hepatitis crónica.

Un aspecto relevante, desde el punto de vista clínico, es la combinación de varios de estos índices para mejorar su capacidad diagnóstica. Así, Bourliere et al<sup>19</sup> analizaron la fiabilidad diagnóstica de los índices Fibrotest, APRI y Forns en una cohorte de 235 pacientes con hepatitis C crónica: las áreas bajo la curva para el diagnóstico de fibrosis significativa (F2) fueron de 0,81, 0,71 y 0,79, respectivamente. La combinación de estos modelos mediante un algoritmo diagnóstico permitió clasificar correctamente a 191 (81%) de 235 pacientes, lo indica que su aplicación en la práctica clínica diaria sería de gran utilidad. De forma similar, la combinación de Fibrotest y APRI también demostró un incremento de la fiabilidad diagnóstica en una gran cohorte de pacientes italianos con hepatitis C crónica<sup>20</sup>.

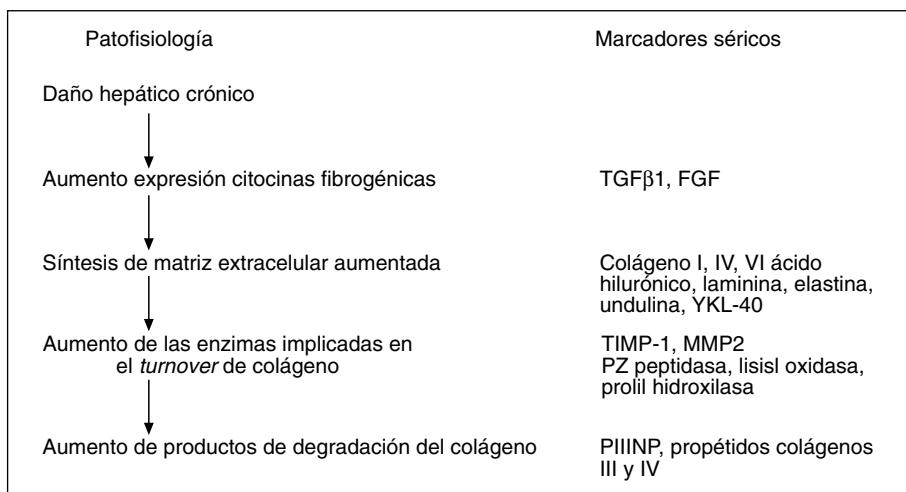
Como se ha mencionado anteriormente, la gran mayoría de estos modelos se ha desarrollado en pacientes infectados por el VHC; por tanto, su aplicación a otras causas de hepatopatía crónica podría resultar menos eficaz. De hecho, Calés et al<sup>21</sup> demostraron que la aplicación de una puntuación generada en pacientes con hepatitis C crónica, que combina la cifra de plaquetas, el tiempo de protrombina, la AST, la alfa-2-macroglobulina, el hialuronato, la urea y la edad, tenía una gran precisión diagnóstica en una cohorte de validación de pacientes con hepatitis C crónica (área bajo la curva de 0,88), pero su fiabilidad se reducía de forma significativa si los pacientes eran portadores de una hepatopatía de origen alcohólico (área bajo la curva de 0,76).

En los últimos años se ha despertado mucho interés en el diagnóstico no invasivo de la fibrosis en enfermedades no relacionadas con los VHB y VHC, como en la esteatohepatitis no alcohólica (NASH). En esta enfermedad, las va-

riables que más frecuentemente se han asociado a la presencia de fibrosis son la edad, la presencia de diabetes, el aumento de la resistencia a la insulina (medida a través del HOMA), la relación AST/ALT, la cifra de plaquetas, el ácido hialurónico y el índice de masa corporal<sup>22</sup>. La edad, al igual que en la hepatitis C, es un marcador indirecto de la duración de la enfermedad y podría reflejar una respuesta fibrótica a determinados estímulos incrementada en pacientes de mayor edad. Las variables relacionadas con el metabolismo hidrocarbonado (diabetes, HOMA) son indicadoras de la resistencia a la insulina, que parece estimular la fibrosis a través de la movilización de ácidos grasos y la liberación de radicales oxigenados libres<sup>23</sup>. La reducción progresiva del índice AST/ALT es un conocido marcador de progresión de la enfermedad hepática, así como lo es la reducción progresiva de la cifra de plaquetas. Esta última indicaría no solamente la presencia de hipertensión portal, sino también una reducción en la producción de trombopoietina. Aunque en número reducido, hay estudios en curso que tratan de combinar estas variables para la fabricación de modelos útiles en el diagnóstico del grado de fibrosis en la esteatohepatitis no alcohólica. Quizás el problema fundamental en este sentido es la ausencia de un objetivo claro y consensuado: ¿deben los modelos distinguir entre esteatosis y esteatohepatitis, o entre diversos estadios de fibrosis?

## DIAGNÓSTICO NO INVASIVO DE LA FIBROSIS HEPÁTICA MEDIANTE MARCADORES DE FIBROGÉNESIS

Un método alternativo para estimar la fibrosis hepática de un modo no invasivo es determinar los valores séricos de sustancias implicadas directamente en la síntesis de sustancias de la matriz extracelular, un proceso denominado «fibrogénesis»<sup>24</sup>. Aunque la fibrosis hepática es un proceso reparativo local, en casos de fibrosis avanzada algunas de las sustancias biológicas implicadas en dicho proceso alcanzan valores elevados en sangre periférica. Dichas sustancias comprenden enzimas implicadas en la síntesis o degradación del colágeno, proteínas de la matriz extracelular, moléculas resultantes del metabolismo del colágeno y citocinas profibrogénicas (fig. 2). Los valores de dichas sustancias están aumentados en los hígados con fibrogénesis activa. En casos de fibrosis moderada-grave, la concentración de dichas sustancias aumenta también en sangre periférica, por lo que pueden utilizarse para diagnosticar de una manera sencilla la fibrosis hepática. Sin embargo, en los pacientes con una fibrosis hepática leve es posible que estas sustancias sólo estén aumentadas en el hígado, cuya utilidad es escasa. Por tanto, estos marcadores son particularmente útiles en pacientes con fibrosis de grados III y IV, en los que la actividad fibrogénica suele ser mayor. Hay diversas limitaciones al uso de marcadores de fibrogénesis para estimar la fibrosis hepática<sup>25</sup>. En primer lugar, los laboratorios deben haber validado las diversas técnicas para la determinación de estas sustancias, que en ocasiones son costosas. Por ello, en numero-



*Fig 2. Marcadores de fibrogénesis utilizados para estimar el grado de fibrosis hepática. TGF: factor de transformación del crecimiento; FGF: factor de crecimiento de fibroblastos; MMP: metaloproteína; TIMP: tejido inhibidor de la metaloproteína; PIIINP: propéptido N-terminal del colágeno tipo III.*

sos centros no se determinan de manera sistemática estos marcadores séricos. Además, los marcadores de fibrogénesis no son específicos de la fibrosis hepática, por lo que sus valores sanguíneos pueden estar elevados en pacientes con fibrosis en otros tejidos (p. ej., fibrosis miocárdica y/o pancreática en pacientes alcohólicos).

La fibrosis hepática se considera en la actualidad un proceso de reparación tisular ante un daño hepático manteniendo<sup>26</sup>. La necrosis hepatocelular se asocia con la activación de células no parenquimatosas hepáticas, como las células estrelladas y las células de Kupffer, que amplifican la respuesta inflamatoria. Las células estrelladas activadas son las principales productoras de matriz extracelular en el hígado. Tras ser estimuladas por citocinas fibrogénicas, como el factor de transformación del crecimiento β1 (TGFβ1), producen grandes cantidades de matriz extracelular, como el colágeno I, III y IV, el ácido hialurónico, la elastina, la laminina y la undulina. La degradación de estas proteínas, en especial el colágeno, se lleva a cabo por las metaloproteínasas, que a su vez se regulan por los inhibidores de las metaloproteínasas (TIMP). La enzima TIMP-1 está sobreexpresada durante la fibrogénesis hepática, y es responsable del déficit de degradación de colágeno en estos pacientes. Durante el proceso de fibrogénesis hepática, se produce tanto un aumento de la síntesis de colágeno como una disminución de su degradación. La formación de la triple hélice de colágeno requiere el aumento de la síntesis de diversas enzimas, cuyos productos de degradación son excretados al torrente sanguíneo. El producto de degradación más estudiado es el propéptido N-terminal del colágeno tipo III (PIIINP). Otros productos de degradación del colágeno son el propéptido carboxi-terminal del colágeno II y IV y la piridinolina, o el telopeptido carboxiterminal del colágeno I.

Los marcadores de fibrogénesis más estudiados son el ácido hialurónico y el PIIINP. El ácido hialurónico se ha estudiado extensivamente y su concentración sérica identifica de manera fiable la presencia de fibrosis avanzada<sup>27-29</sup>. En pacientes con hepatitis C crónica, la capacidad discri-

minante de este parámetro para distinguir entre la fibrosis leve y la grave varía entre 0,82 y 0,92 (área bajo la curva). En un estudio de McHutchinson et al<sup>29</sup>, se analizaron los valores séricos de ácido hialurónico en una cohorte de 486 pacientes con hepatitis C crónica. Unos valores inferiores a 60 µg/l tuvieron un valor predictivo negativo del 99% en el diagnóstico de cirrosis hepática. Otros estudios más recientes han evaluado la utilidad del ácido hialurónico en pacientes con hepatitis B y NASH<sup>30,31</sup>. El área bajo la curva es de 0,78 para el NASH y muy elevada (0,98) para la hepatitis B. Estos resultados preliminares deben ser comprobados en estudios que incluyan un mayor número de pacientes. En resumen, la mayor utilidad de la determinación del ácido hialurónico es que permite descartar de una manera fiable la existencia de una cirrosis.

Entre las glucoproteínas que se expresan en el hígado, la laminina ha sido la más estudiada. En una cohorte de 243 pacientes con enfermedades crónicas del hígado, los valores de laminina discriminaron entre un 70 y un 80% la presencia de una fibrosis avanzada (estadios III-IV)<sup>32</sup>. En un estudio reciente<sup>33</sup>, la laminina mostró una gran utilidad diagnóstica en pacientes con NASH, en especial cuando se determinó junto con el colágeno tipo IV. Estudios recientes han evaluado el valor del YKL-40, un miembro de la familia de las chitinas, en el diagnóstico no invasivo de la fibrosis hepática<sup>34</sup>. Los valores séricos de esta proteína aumentan en los pacientes con fibrosis hepática debido a un consumo abusivo de alcohol y otras causas.

Los diferentes colágenos que componen las bandas fibróticas del hígado también se han estudiado para estimar el grado de fibrosis hepática. Los valores séricos de colágeno IV se correlacionan de manera consistente con la presencia de fibrosis grave en pacientes con hepatitis C y enfermedad grasa no alcohólica (NAFLD)<sup>35,36</sup>. Recientes estudios han determinado diversos componentes del colágeno IV, como el dominio 7s y el dominio central de la triple hélice, y el valor predictivo de cirrosis representa un 92% del valor predictivo negativo<sup>37</sup>. El procolágeno III también se ha estudiado para estimar la fibrosis en pacientes con

hepatitis C crónica, pero su capacidad diagnóstica es menor que el colágeno IV y que el ácido hialurónico<sup>38</sup>.

Los valores séricos de colagenasas y sus inhibidores (TIMP), las proteínas que regulan la degradación del colágeno, se han utilizado para estimar el grado de fibrogénesis, pues su expresión se correlaciona con el grado de *turnover* de colágeno. Boeker et al<sup>39</sup> han demostrado recientemente, en una cohorte de 78 pacientes con hepatitis C crónica, que la concentración sérica de metaloproteína-2 (MMP2) y de TIMP-1 predicen adecuadamente la presencia de fibrosis avanzada, aunque estos resultados preliminares deben ser confirmados en estudios que incluyan un mayor número de pacientes.

Por último, los valores de las citocinas profibrogénicas pueden ser de utilidad para estimar el grado de fibrosis. Hay varios estudios que han evaluado la utilidad del TGFβ1 en la estimación de la fibrosis hepática en pacientes con hepatitis C<sup>40,41</sup>. En todos los estudios, el valor de esta sustancia fue menor que el de los productos de la matriz extracelular que hemos descrito con anterioridad.

Recientemente, se ha publicado el estudio más extenso realizado hasta fecha sobre el valor de la combinación de varios marcadores de fibrogénesis para predecir la fibrosis hepática<sup>42</sup>. Este estudio incluyó una cohorte de más de 1.000 pacientes con enfermedades crónicas del hígado. Los autores identificaron un algoritmo que combina la edad y los valores séricos de procolágeno III, ácido hialurónico y TIMP-1, el cual predice con gran fiabilidad el grado de fibrosis que revela la biopsia hepática. El área bajo la curva fue aceptable para la hepatitis C (0,77), buena en el NAFLD (0,87) y excelente en la hepatopatía alcohólica (0,94). En otro estudio<sup>43</sup> se combinó un panel de varias sustancias ( $\alpha$ -macroglobulina, ácido hialurónico y TIMP-1) para detectar la fibrosis significativa en pacientes con hepatitis C, con un área bajo la curva de 0,83.

Hay pocos estudios que hayan evaluado el valor de los marcadores de la fibrogénesis para estimar los cambios en la fibrosis hepática tras la eliminación del agente causal (p. ej., eliminación del VHC). Patel et al<sup>44</sup> analizaron el valor sérico de ácido hialurónico antes y después del tratamiento antiviral en pacientes con hepatitis C crónica. Una cohorte de 76 pacientes no tratados con una biopsia hepática basal recibieron tratamiento antiviral durante 48 semanas. Los cambios de la concentración sérica de ácido hialurónico no se correlacionaron con los cambios histológicos de fibrosis hepática. Es necesario realizar estudios prospectivos que analicen el valor de la combinación de varios marcadores de fibrogénesis para estimar la fibrosis hepática, así como para establecer un seguimiento de los cambios tras el tratamiento del agente causal de la hepatopatía.

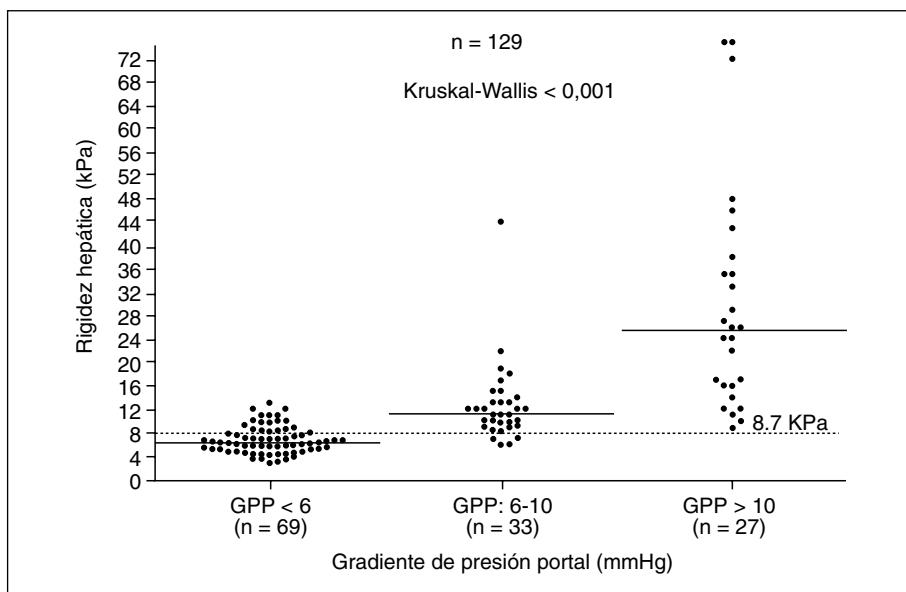
## DIAGNÓSTICO NO INVASIVO DE LA FIBROSIS MEDIANTE MÉTODOS DE IMAGEN

Otra de las aproximaciones racionales para estimar el grado de fibrosis hepática es mediante la utilización de técnicas de imagen. La ultrasonografía, la tomografía computarizada (TC) o la resonancia magnética (RM) son

capaces de detectar cambios en el parénquima hepático cuando hay una fibrosis significativa. Dado el menor coste de la ecografía, ésta es la técnica ideal desde un punto de vista teórico. En la cirrosis, la heterogeneidad del parénquima, la presencia de nodularidad y de signos de hipertensión portal (esplenomegalia, aumento del tamaño de la vena porta, circulación colateral, hipertrofia del lóbulo caudado) ayudan, sin duda, a realizar su diagnóstico. Sin embargo, la ecografía es todavía poco útil para identificar a los pacientes con estadios inferiores (F2-F3). Los resultados de la utilización de la eco-Doppler son quizás más interesantes: dado que la presencia de fibrosis grave se asocia con anomalías en el flujo vascular hepático, la medida de la velocidad de flujo en los vasos hepáticos se ha podido correlacionar con el grado de fibrosis<sup>25,45</sup>. De modo similar, la aplicación de programas de análisis de imagen sofisticados que evalúan los cambios en la heterogeneidad del parénquima hepático durante las fases de relleno vascular, parecen incrementar la capacidad de la TC para identificar los diferentes estadios de fibrosis<sup>6</sup>.

En los últimos años, la elastografía transitoria (ET) o Fibroscan, ha sido sin duda la técnica que más ha revolucionado el campo del diagnóstico no invasivo de la fibrosis. Esta técnica utiliza una sonda que actúa a la vez como agente emisor y receptor. La sonda se compone de una porción que emite un pulso elástico de vibración y un transductor que es capaz de emitir y recibir una onda de ultrasonidos. La onda de ultrasonidos atravesará el tejido hepático, alcanzando una profundidad en un tiempo que dependerá de la rigidez del parénquima hepático; es decir, la velocidad de transmisión se relaciona con el grado de rigidez o elasticidad del órgano. La ventaja de este método es su rapidez y el hecho de que el volumen de tejido que se evalúa sea aproximadamente 100 veces superior al de la biopsia hepática. Se han realizado ya numerosos estudios que han comparado los hallazgos en biopsias hepáticas (particularmente el estadio de fibrosis) con la rigidez hepática medida mediante ET. En un estudio prospectivo y multicéntrico, que incluyó a 327 pacientes con hepatitis C crónica, la ET fue capaz de identificar la presencia de fibrosis significativa (F2-F4) y cirrosis (F4) con una elevada fiabilidad, con unas áreas bajo la curva de 0,79 y 0,97, respectivamente<sup>46</sup>. Además, la combinación de dicha técnica con el Fibrotest descrito anteriormente, incrementaba de forma significativa el poder diagnóstico, con un área bajo la curva de 0,88 para el diagnóstico de fibrosis significativa<sup>47</sup>. Recientemente, la aplicación de la ET en pacientes trasplantados hepáticos con recurrencia de la infección por el VHC ha confirmado utilidad en la práctica clínica<sup>48</sup>. En una cohorte de 135 pacientes trasplantados, que fueron sometidos a 169 biopsias hepáticas y a 129 estudios hemodinámicos, se evaluó la fiabilidad de la ET para identificar la presencia de fibrosis significativa (F2-F4) y de hipertensión portal. Se constató una excelente asociación entre el estadio de fibrosis y la rigidez hepática y, quizás más importante, una buena correlación entre el gradiente de presión portal y los valores de rigidez hepática (fig. 3). Las áreas bajo la curva para el diagnóstico de fibrosis significativa (F2) y de hipertensión portal

*Fig 3. Relación entre el gradiente de presión portal (GPP) y la elasticidad hepática medida mediante elastografía transitoria<sup>27</sup>. Los pacientes se han clasificado en función del GPP: presión portal normal (< 6 mmHg), hipertensión portal leve (6-9,9 mmHg) e hipertensión portal clínicamente significativa (10 mmHg). Utilizando un punto de corte de 8,7 kPa, la sensibilidad, la especificidad, el valor predictivo positivo y el valor predictivo negativo para identificar la presencia de hipertensión portal (GPP = 6 mmHg) fueron del 90, 81, 81 y 90%, respectivamente. Los valores de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo para la identificación de hipertensión portal clínicamente significativa (GPP = 10 mmHg) fueron de 100, 87, 50 y 100%, respectivamente.*



(HVPG = 6 mmHg) fueron de 0,90 y 0,93, respectivamente. La ET también se ha demostrado útil para el diagnóstico del estadio de fibrosis en pacientes coinfectados por el VHC y el VIH<sup>49</sup>, así como en enfermedades hepáticas crónicas de etiología no viral, como la cirrosis biliar primaria y la colangitis esclerosante<sup>50</sup>. La técnica tiene una buena reproducibilidad, pero también aqueja algunas limitaciones, como su difícil aplicación en pacientes obesos y su falta de especificidad para distinguir entre esteatosis y fibrosis. La combinación de la ET y RM en contraste de fases, que evalúa (mediante las imágenes proporcionadas por RM) la propagación de ondas en el tejido, podría solventar las limitaciones de la ET<sup>51</sup>.

## CONCLUSIÓN

El diagnóstico no invasivo de la fibrosis hepática es ya una realidad. Aunque es evidente que para efectuar el diagnóstico de las enfermedades del hígado la biopsia sigue siendo esencial, no es menos cierto que para el seguimiento de estas enfermedades es imprescindible disponer de métodos fiables, rápidos, económicos y que no impliquen la práctica de una maniobra invasiva. La combinación de algunos de los métodos descritos anteriormente permite identificar correctamente entre el 50 y el 70% de los pacientes y, por tanto, ahorrar un número significativo de biopsias. Quizás sea necesario ahora disponer de estudios dinámicos en cohortes grandes, con seguimientos prospectivos prolongados, que permitan evaluar si los métodos no invasivos son útiles para identificar a los pacientes que van a desarrollar complicaciones clínicamente relevantes: desarrollo de cirrosis o carcinoma hepatocelular, hipertensión portal y complicaciones derivadas de ella (ascitis, hemorragia digestiva, encefalopatía hepática). Del mismo modo, sería fundamental analizar su fiabilidad para evaluar el efecto de determinados tratamientos sobre la fibrosis hepática.

## BIBLIOGRAFÍA

- Cadranel JF, Rufat P, Degos F, por el Group of Epidemiology of the French Association for the Study of the Liver (AFEL). Practices of liver biopsy in France: results of a prospective nationwide survey. Hepatology. 2000;32:477-81.
- Perrillo RP. The role of liver biopsy in hepatitis C. Hepatology. 1997;26 Suppl 1:57-61.
- Saadeh S, Cammell G, Carey WD, Younossi Z, Barnes D, Easley K. The role of liver biopsy in chronic hepatitis C. Hepatology. 2001;33:196-200.
- Bedossa P, Dargere D, Paradis V. Sampling variability of liver fibrosis in chronic hepatitis C. Hepatology. 2003;38:1449-57.
- Fontana RJ, Lok AS. Noninvasive monitoring of patients with chronic hepatitis C. Hepatology. 2002;36 Suppl 1:57-64.
- Forns X, Bataller R. Can we identify liver fibrosis in HCV-infected patients without a liver biopsy. Current Hepatitis Reports. 2003;2:145-51.
- Poynard T, Bedossa P, Opolon P. Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. The OBS-VIRC, METAVIR, CLINIVIR, and DOSVIRC groups. Lancet. 1997;349:825-32.
- Poynard T, Ratziu V, Charlotte F, Goodman Z, McHutchison J, Albrecht J. Rates and risk factors of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. J Hepatol. 2001;34:730-9.
- Bonacini M, Hadi G, Govindarajan S, Lindsay KL. Utility of a discriminant score for diagnosing advanced fibrosis or cirrhosis in patients with chronic hepatitis C virus infection. Am J Gastroenterol. 1997;92:1302-4.
- Oberti F, Valsesia E, Pilette C, Rousselet MC, Bedossa P, Aube C, et al. Noninvasive diagnosis of hepatic fibrosis or cirrhosis. Gastroenterology. 1997;113:1609-16.
- Poynard T, Bedossa P. Age and platelet count: a simple index for predicting the presence of histological lesions in patients with antibodies to hepatitis C virus. METAVIR and CLINIVIR Cooperative Study Groups. J Viral Hepat. 1997;4:199-208.
- Forns X, Ampurdanes S, Llovet JM, Aponte J, Quinto L, Martínez-Bauer E, et al. Identification of chronic hepatitis C patients without hepatic fibrosis by a simple predictive model. Hepatology. 2002;36:986-92.
- Imbert-Bismut F, Ratziu V, Pieroni L, Charlotte F, Benhamou Y, Poynard T. Biochemical markers of liver fibrosis in patients with hepatitis C virus infection: a prospective study. Lancet. 2001;357:1069-75.
- Myers RP, Benhamou Y, Imbert-Bismut F, Thibault V, Bochet M, Charlotte F, et al. Serum biochemical markers accurately predict liver fibrosis in HIV and hepatitis C virus co-infected patients. AIDS. 2003;17:721-5.

15. Wai CT, Greenson 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.
16. Sud A, Hui JM, Farrell GC, Bandara P, Kench JG, Fung C, et al. Improved prediction of fibrosis in chronic hepatitis C using measures of insulin resistance in a probability index. *Hepatology*. 2004;39:1239-47.
17. Lok AS, Ghany MG, Goodman ZD, Wright EC, Everson GT, Sterling RK, et al. Predicting cirrhosis in patients with hepatitis C based on standard laboratory tests: results of the HALT-C cohort. *Hepatology*. 2005;42:282-92.
18. 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.
19. Bourliere M, Penaranda G, Renou C, Botta-Fridlund D, Tran A, Portal I, et al. Validation and comparison of indexes for fibrosis and cirrhosis prediction in chronic hepatitis C patients: proposal for a pragmatic approach classification without liver biopsies. *J Viral Hepat*. 2006;13:659-70.
20. Sebastiani G, Vario A, Guido M, Noventa F, Plebani M, Pistis R, et al. Stepwise combination algorithms of non-invasive markers to diagnose significant fibrosis in chronic hepatitis C. *J Hepatology*. 2006;44:686-93.
21. Cales P, Oberti F, Michalak S, Hubert-Fouchard I, Rousselet MC, Konate A, et al. A novel panel of blood markers to assess the degree of liver fibrosis. *Hepatology*. 2005;42:1373-81.
22. Guha IN, Parkes J, Roderick PR, Harris S, Rosenberg WM. Non-invasive markers associated with liver fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease. *Gut*. 2006;55:1650-60.
23. Romero-Gómez M, Del M, V, Andrade RJ, Salmeron J, Diago M, Fernández-Rodríguez CM, et al. Insulin resistance impairs sustained response rate to peginterferon plus ribavirin in chronic hepatitis C patients. *Gastroenterology*. 2005;128:636-41.
24. Afdhal NH, Nunes D. Evaluation of liver fibrosis: a concise review. *Am J Gastroenterol*. 2004;99:1160-74.
25. Rockey DC, Bissell DM. Noninvasive measures of liver fibrosis. *Hepatology*. 2006;43:113S-120S.
26. Bataller R, Brenner DA. Liver fibrosis. *J Clin Invest*. 2005;115: 209-18.
27. Guechot J, Laudat A, Loria A, Serfaty L, Poupon R, Giboudeau J. Diagnostic accuracy of hyaluronan and type III procollagen amino-terminal peptide serum assays as markers of liver fibrosis in chronic viral hepatitis C evaluated by ROC curve analysis. *Clin Chem*. 1996;42:558-63.
28. Pares A, Deulofeu R, Giménez A, Caballeria L, Bruguera M, Caballeria J, Ballesta AM, et al. Serum hyaluronate reflects hepatic fibrogenesis in alcoholic liver disease and is useful as a marker of fibrosis. *Hepatology*. 1996;24:1399-403.
29. McHutchison JG, Blatt LM, De Medina M, Craig JR, Conrad A, Schiff ER, et al. Measurement of serum hyaluronic acid in patients with chronic hepatitis C and its relationship to liver histology. Consensus Interferon Study Group. *J Gastroenterol Hepatol*. 2000;15:945-51.
30. Montazeri G, Estakhri A, Mohamadnejad M, Nouri N, Montazeri F, Mohammadkani A, et al. Serum hyaluronate as a non-invasive marker of hepatic fibrosis and inflammation in HBeAg-negative chronic hepatitis B. *BMC Gastroenterol*. 2005;5:32.
31. Suzuki A, Angulo P, Lymp J, Li D, Satomura S, Lindor K. Hyaluronic acid, an accurate serum marker for severe hepatic fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Liver Int*. 2005;25:779-86.
32. Oberti F, Valsesia E, Pilette C, Rousselet MC, Bedossa P, Aube C, Gallois Y, et al. Noninvasive diagnosis of hepatic fibrosis or cirrhosis. *Gastroenterology*. 1997;113:1609-16.
33. Santos VN, Leite-Mor MM, Kondo M, Martins JR, Nader H, Lanzoni VP, et al. Serum laminin, type IV collagen and hyaluronan as fibrosis markers in non-alcoholic fatty liver disease. *Braz J Med Biol Res*. 2005;38:747-53.
34. Tran A, Benzaken S, Saint-Paul MC, Guzman-Granier E, Hasstier P, Pradier C, et al. Chondrex (YKL-40), a potential new serum fibrosis marker in patients with alcoholic liver disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2000;12:989-93.
35. Walsh KM, Fletcher A, MacSween RN, Morris AJ. Basement membrane peptides as markers of liver disease in chronic hepatitis C. *J Hepatol*. 2000;32:325-30.
36. Sakugawa H, Nakayoshi T, Kobashigawa K, Yamashiro T, Mashesiro T, Miyagi S, et al. Clinical usefulness of biochemical markers of liver fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol*. 2005;11:255-9.
37. Murawaki Y, Koda M, Okamoto K, Mimura K, Kawasaki H. Diagnostic value of serum type IV collagen test in comparison with platelet count for predicting the fibrotic stage in patients with chronic hepatitis C. *J Gastroenterol Hepatol*. 2001;16:777-81.
38. Kamal SM, Turner B, He Q, Rasenack J, Bianchi L, Al Tawil A, et al. Progression of fibrosis in hepatitis C with and without schistosomiasis: correlation with serum markers of fibrosis. *Hepatology*. 2006;43:771-9.
39. Boeker KH, Haberkorn CI, Michels D, Flemming P, Manns MP, Lichtenhagen R. Diagnostic potential of circulating TIMP-1 and MMP-2 as markers of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C. *Clin Chim Acta*. 2002;316:71-81.
40. Gebo KA, Herlong HF, Torbenson MS, Jenckes MW, Chander G, Ghanem KG, et al. Role of liver biopsy in management of chronic hepatitis C: a systematic review. *Hepatology*. 2002;36:161S-72S.
41. Nelson DR, González-Peralta RP, Qian K, Xu Y, Marousis CG, Davis GL, et al. Transforming growth factor-beta 1 in chronic hepatitis C. *J Viral Hepat*. 1997;4:29-35.
42. 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.
43. Patel K, Gordon SC, Jacobson I, Hezode C, Oh E, Smith KM, et al. Evaluation of a panel of non-invasive serum markers to differentiate mild from moderate-to-advanced liver fibrosis in chronic hepatitis C patients. *J Hepatol*. 2004;41:935-42.
44. Patel K, Lajoie A, Heaton S, Pianko S, Behling CA, Bylund D, et al. Clinical use of hyaluronic acid as a predictor of fibrosis change in hepatitis C. *J Gastroenterol Hepatol*. 2003;18:253-7.
45. Hirata M, Akbar SMF, Horiike N, Onji M. Noninvasive diagnosis of the degree of hepatic fibrosis using ultrasonography in patients with chronic liver disease due to hepatitis C virus. *Eur J Clin Invest*. 2001;31:528-35.
46. Zioli 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.
47. Castera L, Vergniol J, Fouche 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.
48. Carrón JA, Navasa M, Bosch J, Bruguera M, Gilabert 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.
49. De Ledinghen V, Douvin C, Kettaneh A, Zioli M, Roulot D, Marcellin P, et al. Diagnosis of hepatic fibrosis and cirrhosis by transient elastography in HIV/hepatitis C virus-coinfected patients. *J AIDS-J Acquired Immune Deficiency Syndromes*. 2006;41:175-9.
50. Corpechot C, El Naggar A, Poujol-Robert A, Zioli M, Wendum D, Chazouillères O, et al. Assessment of biliary fibrosis by transient elastography in patients with PBC and PSC. *Hepatology*. 2006;43:1118-24.
51. Rouvière O, Yin M, Dresner MA, Rossman PJ, Burgart LJ, Fidler JL, et al. MR elastography of the liver: Preliminary results. *Radiology*. 2006;240:440-8.
52. Le Calvez S, Thabut D, Messous D, Munteanu M, Ratziu V, Imbert-Bismut F, et al. The predictive value of Fibrotest vs. APRI for the diagnosis of fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2004;39:862-3.
53. Rossi E, Adams L, Prins A, Bulsara M, De Boer B, Garas G, et al. Validation of the FibroTest biochemical markers score in assessing liver fibrosis in hepatitis C patients. *Clin Chem*. 2003;49:450-4.
54. Thabut D, Simon M, Myers RP, Messous D, Thibault V, Imbert-Bismut F, et al. Noninvasive prediction of fibrosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2003;37:1220-1.
55. Poynard T, Imbert-Bismut F, Munteanu M, Messous D, Myers RP, Thabut D, et al. Overview of the diagnostic value of biochemical markers of liver fibrosis (FibroTest, HCV FibroSure) and necrosis (ActiTest) in patients with chronic hepatitis C. *Comp Hepatol*. 2004;3:8.
56. Snyder N, Gajula L, Xiao SY, Grady J, Luxon B, Lau DT, et al. APRI: an easy and validated predictor of hepatic fibrosis in chronic hepatitis C. *J Clin Gastroenterol*. 2006;40:535-42.