



HEPATITIS B

Valor del FibroScan® en el seguimiento de los pacientes con infección crónica por virus B sin indicación de tratamiento

Gregorio Castellano* y María Luisa Manzano

Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España

PALABRAS CLAVE

FibroScan®;
Elastografía de
transición;
Infección por virus B;
Fibrosis hepática;
Índice de elasticidad
hepática

Resumen

La elastografía de transición (ET) es un método no invasivo para valorar la fibrosis hepática de manera rápida, sencilla y reproducible. El fibroScan (FS) es el aparato más conocido de elastografía y valora un volumen de tejido 100 veces superior al de la biopsia hepática. Como carece de complicaciones, el FS puede repetirse en el seguimiento de las enfermedades hepáticas, aportando información evolutiva. Una limitación es la tasa de fracasos (4,5% de las exploraciones), fundamentalmente en pacientes obesos. La ET presenta particularidades en la infección crónica por virus de la hepatitis B (VHB): en las reactivaciones aumentan las transaminasas y la necroinflamación, incrementándose la rigidez hepática entre 1,2 a 4,4 veces; la segunda particularidad se relaciona con la cirrosis macronodular que provoca el VHB, con menos tejido fibroso comparado con la que produce la hepatitis C. Por ello, los valores de corte son menores que en la hepatitis C. El FS permite clasificar a los pacientes con infección crónica por VHB en 4 grupos de fibrosis (valores medios aproximados y sumando 1-2 puntos más con transaminasas elevadas): no significativa (< 6 kPa), zona gris (6-9 kPa), significativa (> 9 kPa) y cirrosis (> 12 kPa). Así, el FS contribuye a la decisión de tratamiento y su repetición durante este permite constatar la no progresión de la fibrosis; en casos sin indicación de tratamiento (hepatitis crónica sin criterios, estado portador inactivo, inmunotolerancia), su repetición periódica ayuda a saber si continúa la inactividad o no; si es compatible con cirrosis, se iniciará la vigilancia del hepatocarcinoma.

© 2014 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: gregorio.castellano@salud.madrid.org
(G. Castellano).

KEYWORDS

FibroScan®;
Transient elastography;
HBV infection;
Hepatic fibrosis;
Hepatic elasticity index

The value of FibroScan® in the follow-up of patients with chronic hepatitis B virus infection without indication for treatment**Abstract**

Transient elastography (TE) is a noninvasive method of assessing hepatic fibrosis in a quick, simple and reproducible manner. FibroScan is the best-known elastography apparatus and can assess a tissue volume 100 times greater than hepatic biopsy. Given that it lacks complications, TE can be repeated in the follow-up visit, thereby providing evolutionary information. One of its limitations, however, is its failure rate (4.5% of examinations), mainly in obese patients. TE has certain characteristics in chronic hepatitis B (HBV) infection. Transaminase levels and necroinflammation increase in reactivations, with hepatic stiffness increasing by 1.2 to 4.4 times. The second characteristic is related to macronodular cirrhosis caused by HBV, with less fibrous tissue compared with that produced by hepatitis C. Therefore, the cutoff values are smaller for hepatitis B than for hepatitis C.

FibroScan helps categorize patients with chronic HBV infection into 4 fibrosis groups (approximate mean values and adding 1-2 more points with high transaminase levels): not significant (<6 kPa), grey area (6-9 kPa), significant (>9 kPa) and cirrhosis (>12 kPa). Thus, FibroScan contributes to the treatment decision, and its repeated use during treatment enables us to verify that fibrosis has not progressed. In cases with no indication for treatment (chronic hepatitis with no criteria, inactive carrier state, immune-tolerant), the periodic reapplication of TE helps determine whether the inactivity continues or not. If the results are compatible with cirrhosis, hepatocarcinoma surveillance should be started.

© 2014 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

El FibroScan®

La evaluación de la lesión hepática de cualquier etiología se ha realizado mediante biopsia hepática durante muchos años. La biopsia hepática es un método directo para determinar el estadio de fibrosis y el grado de actividad necroinflamatoria, si bien es una prueba invasiva y con variabilidad en la interpretación interobservador¹. Estas limitaciones han propiciado que en la última década se hayan desarrollado métodos alternativos no invasivos para diagnosticar la fibrosis hepática. Entre ellos se encuentra la elastografía de transición (ET), que mide la rigidez del hígado, la cual es proporcional a la fibrosis, y esto permite clasificar a los pacientes según la intensidad de la fibrosis de una manera rápida, sencilla y no invasiva.

El FibroScan® (FS) es el aparato de ET comercializado por Echosens (París, Francia) y ha sido el más utilizado para evaluar la técnica elastográfica, por lo que se pueden utilizar indistintamente ambas denominaciones: ET o FS (fig. 1).

La base del FS es la medición por ultrasonidos de la propagación de una onda mecánica a través del parénquima hepático: cuanto más rápido se propaga la onda, más rígido es el tejido. La ET emite un pulso mecánico que genera una onda elástica que se transmite a través del tejido y se sigue de una onda de ultrasonidos que mide la velocidad de propagación de la onda elástica por dicho tejido. El resultado se obtiene de forma inmediata y se expresa en kilopascales (kPa), con un rango de detección que va desde 2,5 a 75 kPa; el valor normal aproximado es de 5,5 kPa. La onda mecánica produce una vibración de amplitud media y de frecuen-



Figura 1 Aparato de FibroScan® (Echosens, París, Francia).

cia baja (50 Hz) que se propaga hasta 65 mm de la superficie cutánea, por lo que el volumen de tejido evaluado es un cilindro de 10 × 40 mm, 100 veces superior al de la biopsia hepática y, por tanto, más representativo del parénquima hepático. Se deben obtener 10 determinaciones válidas. Para la interpretación de los resultados hay que tener en cuenta 3 valores que aparecen en la pantalla del FS (fig. 2): a) el valor final de la rigidez hepática (*stiffness*), que es la mediana de cada una (*current stiffness: CS*) de las 10 determinaciones, y que también se denomina índice de elasticidad hepática; b) el rango intercuantílico (IQR), que muestra la dispersión de los valores con respecto a la mediana, y c) la tasa de éxitos (*success rate*), que es el porcentaje de medidas válidas respecto del total de registros.

De acuerdo a las instrucciones del fabricante se considera que el valor del FS es fiable siempre que se consigan 10 mediciones válidas, que la tasa de éxitos sea > 60% y que el IQR resulte < 30% del valor final de rigidez; con ello se puede conseguir una buena reproducibilidad de la técnica^{2,3}. No obstante, Boursier et al, en 2013⁴, estudiaron la influencia de cada uno de estos factores en la fiabilidad del FS al compararlo con la biopsia hepática, y hallaron que la precisión de la técnica no se influenciaba tanto por el número de determinaciones válidas y la tasa de éxitos como por el IQR. Estos autores encontraron que en pacientes con un índice de elasticidad hepática < 7,1 kPa era clínicamente menos relevante que el IQR fuese > 30%, pues el valor predictivo negativo (VPN) era suficientemente elevado para excluir fibrosis avanzada. En cambio, ellos propusieron realizar biopsia hepática en los pacientes con un índice de elasticidad hepática > 7,1 kPa y un IQR > 30%.

La indicación fundamental del FS es la evaluación de la intensidad de la fibrosis en las enfermedades hepáticas crónicas. En ellas, conocer el estadio de fibrosis es muy importante ya que permite tener un mayor conocimiento sobre el pronóstico del paciente, indicar vigilancia de hepatocarcinoma en caso de existir ya una cirrosis y ayuda en la toma de decisiones sobre el tratamiento antiviral en las hepatitis B y C^{5,6}.



Figura 2 Pantalla con un registro de FibroScan®. En la parte izquierda figuran los 3 parámetros a valorar: la rigidez hepática (*stiffness*), el rango intercuartílico (IQR) y la tasa de éxitos (*success rate*).

La principal ventaja del FS es que es una técnica inocua que carece de complicaciones, por lo que puede aplicarse múltiples veces a lo largo del seguimiento del proceso, lo que permite obtener una información evolutiva que resulta esencial para la toma de decisiones en estos pacientes. No obstante pueden existir limitaciones que hay que tener en cuenta, como son la no obtención de registro o la obtención de valores no óptimos. En pacientes con obesidad, ascitis o espacios intercostales estrechos puede estar reducida o ausente la penetración de la onda mecánica y el ultrasonido, por lo que se pueden generar registros anómalos o bien ausencia de registros. La tasa de fracasos se estima en torno al 4,5% de las exploraciones realizadas y la principal causa suele ser un elevado índice de masa corporal. Con la utilización de una sonda XL pueden mejorar estos resultados en pacientes obesos. Por otra parte, la fiabilidad de los resultados aumenta cuando el explorador supera las 500 exploraciones y si se conocen los factores que pueden incrementar la consistencia hepática (necrosis y/o inflamación hepática intensa, insuficiencia cardíaca, colestasis) y los factores que pueden atenuar la propagación de la onda (esteatosis, cirrosis macronodular, obesidad)^{2,3}.

La mayoría de los estudios que han permitido la validación del FS se han llevado a cabo en pacientes con hepatitis C, pero, como veremos a continuación, cada vez hay más información sobre su utilidad en la hepatitis B.

El FibroScan® en la infección crónica por virus B

La ET presenta particularidades en los pacientes con infección crónica por virus de la hepatitis B (VHB) frente a aquellos con hepatitis C. En primer lugar, no es infrecuente que en pacientes con hepatitis B se produzcan reactivaciones con elevaciones de las transaminasas e incremento de la necroinflamación hepática, la cual, como se ha mencionado antes, aumenta la rigidez hepática. En efecto, se ha demostrado que durante estas reactivaciones la rigidez hepática puede aumentar entre 1,2 a 4,4 veces respecto al valor basal⁷. La segunda particularidad se relaciona con el tipo macroscópico de cirrosis que provoca la infección por VHB, que de forma característica es macronodular y, por consiguiente, con menor cantidad de tejido fibroso comparado con la que produce la hepatitis C³. Estos hechos pueden suponer un factor de confusión, que hay que tener en cuenta a la hora de interpretar el resultado del FS, y explican que los valores de corte de la ET para identificar la fibrosis significativa y la cirrosis hepática sean menores que en la hepatitis C.

Al igual que en la hepatitis C, en la infección crónica por VHB la aplicación más importante del FS en práctica clínica es el diagnóstico del estadio de fibrosis hepática, sobre todo fibrosis significativa y cirrosis.

Oliveri et al, en 2008⁷, estudiaron a 188 pacientes con infección crónica por VHB a los que se realizó un FS y una biopsia hepática. Los puntos de corte que se encontraron para discriminar la fibrosis significativa (> S3 en la escala de Ishak) y la cirrosis (> S5 en la escala de Ishak) fueron 7,5 y 11,8 kPa, respectivamente, con una elevada sensibilidad (88 y 96%, respectivamente) y un alto VPN, de forma que un

valor de FS < 7,5 kPa excluía la presencia de fibrosis significativa con un valor predictivo negativo del 97,3%.

Marcellin et al, en 2009⁸, estudiaron a 173 pacientes con hepatitis crónica B con FS y biopsia hepática y observaron una excelente correlación entre las medidas de la ET y los estadios histológicos de fibrosis. El FS tenía una buena capacidad para discriminar entre F0-F1 frente a F2-F4 (con un valor de 0,81 en las curvas ROC, 0,73-0,86) e incluso mejor entre F0-F2 frente a F3-F4 (con un valor de 0,93 en las curvas ROC, 0,82-0,98), con un valor de corte de 8,1 kPa para fibrosis significativa y de 11 kPa para cirrosis hepática.

En otro estudio realizado en China se valoró la fibrosis hepática en 161 pacientes con hepatitis crónica B mediante FS y biopsia hepática⁹. Se encontró que en los casos con alanina aminotransferasa (ALT) elevada, la ET tendía a sobreestimar la fibrosis. Para evitar esta sobreestimación, los autores diseñaron unos algoritmos que tenían en cuenta, además del valor obtenido en la ET, el valor de transaminasas. Un valor de ET < 5 kPa indicaba ausencia de fibrosis, independientemente del valor de transaminasas. En pacientes con ALT normal, los valores de rigidez hepática de 5-6 kPa irían a favor de fibrosis no significativa; los valores entre 6 y 9 kPa se encuadrarían en una “zona gris” de difícil subclasiﬁcación, y en estos casos sería recomendable valorar la conveniencia de realizar una biopsia hepática; valores > 9 kPa sugerían fibrosis significativa, y valores > 12 kPa serían diagnósticos de cirrosis. En los casos con ALT elevada, los valores entre 5 y 7,5 kPa serían compatibles con ausencia de fibrosis significativa; la “zona gris” se situaría entre 7,5 y 12 kPa; valores > 12 kPa corresponderían a fibrosis significativa, y por encima de 13,4 kPa se situarían los casos con elevada probabilidad de cirrosis. Basándose en estos algoritmos, los autores calcularon que podrían evitarse aproximadamente el 60% de las biopsias hepáticas.

Se desconoce si estos algoritmos, elaborados en población asiática, pueden ser aplicados a la población occidental. Algunos autores han indicado que los puntos de corte del FS para los distintos estadios de fibrosis hepática en pacientes orientales pueden ser diferentes a los de los pacientes occidentales¹⁰. Se ha sugerido que esta diferencia posiblemente guarde relación con diferencias histológicas entre ambos grupos, mayor tendencia a sufrir fluctuaciones en las cifras de transaminasas (necroinflamación hepática) en los asiáticos y mayor prevalencia del síndrome metabólico en los individuos occidentales¹⁰.

A pesar de los factores de confusión a tener en cuenta a la hora de interpretar los resultados y de las posibles variaciones raciales, un reciente metaanálisis, con revisión sistemática de todos los estudios que habían valorado el FS en la infección crónica por VHB, ha demostrado que esta técnica es un buen método para cuantificar la fibrosis hepática¹¹.

Una segunda posible aplicación del FS en la hepatitis B es su utilización para obtener información pronóstica sobre la enfermedad. En este orden de cosas, Kim et al, en 2012¹², realizaron un estudio para valorar si el FS era útil para predecir la aparición de complicaciones asociadas a la cirrosis hepática. Incluyeron, antes de iniciar tratamiento antiviral, a 128 pacientes con fibrosis hepática avanzada por FS y demostrada por biopsia hepática (\geq F3). Estos enfermos fueron seguidos durante 4 años evaluando periódicamente la aparición de posibles complicaciones de la hepatopatía (encefalopatía hepática, sangrado variceal, ascitis, peritonitis bacteriana espontánea, síndrome hepatorrenal, hepatocarcinoma). En el intervalo de seguimiento se produjeron 19 complicaciones (14,8%). En el análisis multivariado encontraron que, junto con la edad, un valor en la ET > 19 kPa era un factor predictivo independiente para el desarrollo de estas complicaciones. En otro estudio se analizó la relación entre la cifra de ET y la presencia en la esofagoscopia de varices esofágicas en pacientes con cirrosis por VHB¹³. Los autores hallaron que combinando el valor de la ET con el diámetro ecográfico del bazo y la cifra de plaquetas se alcanzaba una elevada precisión diagnóstica de la existencia de varices esofágicas. Evaluaron de forma prospectiva (análisis, ecografía, FS y esofagoscopia) a 280 pacientes con cirrosis por VHB (grupo de estudio) y a 121 pacientes similares como grupo de validación. En el primer grupo detectaron varices esofágicas en 90 casos, con diferencias significativas en el análisis multivariado en el resultado del FS, el diámetro del bazo y el recuento de plaquetas entre los pacientes con y sin varices esofágicas. Con ello desarrollaron la fórmula LSPS: FS \times diámetro del bazo/recuento de plaquetas. Una puntuación de LSPS < 3,5 en el primer grupo se correspondía con un área bajo la curva ROC (AUROC) de 0,954, con un VPN del 94%, mientras que un valor de LSPS > 5,5 tenía un valor predictivo positivo (VPP) del 94,2%. Estos resultados se mantuvieron en el grupo de validación: AUROC 0,953; VPN 94,7%, VPP 93,3% para puntos de corte 3,5/5,5, respectivamente. Con estos resultados, los autores concluyeron que en pacientes con un LSPS < 3,5 se puede evitar la gastroscopia con seguridad, mientras que en aquellos con LSPS > 5,5 se deben considerar los tratamientos profilácticos adecuados¹³. En otro trabajo posterior del mismo grupo se comprobó que este índice combinado podría ser también un factor predictivo del riesgo de sangrado por varices en estos pacientes¹⁴. Desde 2005 hasta 2009 se siguió, de forma prospectiva, a 577 pacientes con cirrosis por VHB y sin sangrado previo por varices esofágicas. En el seguimiento, de 150 pacientes con varices esofágicas 25 presentaron un primer episodio de sangrado (con una media de seguimiento de 29 meses), siendo el punto de corte del LSPS de 6,5 el que resultó de mayor sensibilidad y especificidad en las curvas ROC (0,929). Además, en el análisis multivariado, el LSPS fue un factor predictivo significativo del riesgo de sangrado, seguido del tamaño de las varices y de la puntuación de Child-Pugh B/C.

Una tercera posible aplicación del FS en la hepatitis B es la utilización del valor de la ET a la hora de tomar la decisión sobre la administración o no de tratamiento antiviral. Esta decisión es muy importante pues, a diferencia de la hepatitis C, generalmente se trata de una terapia muy prolongada y no curativa. La decisión se toma según el valor de ALT, la carga del VHB en suero y la intensidad de la lesión hepática⁶. En este sentido, el papel del FS para medir la fibrosis hepática está menos definido que en el caso de la hepatitis C, pues hay un menor número de estudios. En los pacientes naïve puede ser de interés el resultado de la ET en los casos con ALT elevada menos de 2 veces el valor normal y carga del VHB > 20.000 UI/ml en pacientes con antígeno “e” de la hepatitis B (HBeAg) positivo o > 2.000 UI/ml en pacientes HBeAg negativo. En estos casos, y basándose en los estudios disponibles, se puede asumir que: a) un valor del FS < 6,2 kPa puede excluir una fibrosis significativa

en un elevado porcentaje de pacientes (87%) y no indicaría el tratamiento; *b*) un valor del FS > 9,4 kPa predice una fibrosis significativa con una elevada probabilidad (92%) e indicaría el tratamiento; *c*) valores del FS intermedios obligarían a valorar la realización de biopsia hepática para tomar después la decisión terapéutica^{3,6}.

El FS ha demostrado también su utilidad en la monitorización de los pacientes que ya están con tratamiento antiviral pues, al tratarse de un método no invasivo, puede repetirse a lo largo de este. En varios estudios realizados al respecto se ha detectado que los pacientes con infección crónica por VHB tratados con análogos de los nucleós(t)idos y respuesta virológica sostenida desarrollan un descenso significativo del valor de la rigidez hepática medida por FS¹⁵⁻¹⁷.

El FibroScan® en el seguimiento de los pacientes con infección crónica por virus B sin indicación de tratamiento

La infección crónica por VHB puede pasar por 4 fases diferentes, de forma dinámica y a veces reversible, y que dependen de la interacción entre el virus, los hepatocitos y el sistema inmunitario del huésped: inmunotolerancia, hepatitis crónica HBeAg positivo, estado portador inactivo y hepatitis crónica HBeAg negativo. Las 2 fases en las que la lesión hepática puede progresar a cirrosis son la hepatitis crónica HBeAg positivo y la hepatitis crónica HBeAg negativo. Pero esta progresión es variable y los principales factores que la favorecen son: sexo masculino, edad > 40 años, genotipo C del VHB, infección por otros virus (virus C, virus D, virus de la inmunodeficiencia humana), ingesta de alcohol, síndrome metabólico, actividad necroinflamatoria hepática y, sobre todo, los valores séricos de ADN-VHB elevados. La progresión de la cirrosis a cirrosis descompensada, hepatocarcinoma y muerte también se ve favorecida por los mismos factores⁶.

El tratamiento actual anti-VHB no es capaz de erradicar el VHB, por lo que el objetivo principal del tratamiento es evitar la progresión a cirrosis, hepatocarcinoma y muerte⁶. Por ello, el tratamiento no está indicado en las fases de inmunotolerancia ni estado portador inactivo. Los pacientes en los que debe considerarse el tratamiento son aquellos con hepatitis crónica HBeAg positivo o negativo, ya que en ellos la lesión puede progresar. La decisión final de tratar o no va a depender de la combinación de 3 criterios: carga sérica del VHB, cifra de ALT y lesión hepática (grado de actividad al menos moderado, \geq A2; estadio de fibrosis al menos moderado, \geq F2)⁶.

Por tanto, en la práctica clínica es muy importante poder distinguir adecuadamente las diferentes fases de la infección crónica por VHB y qué pacientes deben recibir tratamiento antiviral (hepatitis crónica con criterios positivos) o realizar un seguimiento (hepatitis crónica sin criterios de tratamiento, estado portador inactivo, inmunotolerancia).

Maimone et al, en 2009¹⁸, compararon los valores de la ET en 125 pacientes portadores inactivos del VHB con los de 95 pacientes con hepatitis crónica B HBeAg negativo, con el fin de discriminar estas 2 poblaciones. Hallaron que la rigidez hepática por ET era significativamente inferior en los portadores inactivos que en los pacientes con hepatitis crónica B HBeAg negativo: $4,83 \pm 1,2$ frente a $8,53 \pm 6$ kPa, respecti-

vamente. Los autores concluyeron que el FS puede ser una herramienta útil para definir estas 2 fases de la infección por VHB, y que con este método diagnóstico puede realizarse un uso más selectivo de la biopsia hepática, sobre todo en caso de duda para indicar tratamiento antiviral. Otros autores también han obtenido virtualmente los mismos valores bajos de FS en pacientes portadores inactivos del VHB: $4,6 \pm 1,2$ kPa en el estudio de Oliveri et al de 2008⁷ y 4,9 kPa en el estudio de Castera et al de 2006¹⁹.

En otro estudio posterior del grupo de Castera, en 2011²⁰, en 201 pacientes con características de portadores inactivos del VHB, se obtuvieron de nuevo unos valores basales de ET bajos (4,8 kPa con rango de 4,1 a 5,8 kPa) y similares a los publicados previamente. Además realizaron un estudio longitudinal, con un seguimiento durante 5 años, de 82 de los 201 pacientes a los cuales les practicaron un FS cada 6-12 meses. Se pudo comprobar que los valores del FS no variaban significativamente, sino que permanecían estables a lo largo de todo el tiempo de seguimiento, con una media de modificación del índice de elasticidad intrapaciente no significativa ($+0,1$ kPa, rango de $-0,9$ a $+0,5$). En 11 de estos casos con perfil clínico de portadores inactivos se obtuvieron cifras iniciales de ET discordantes ($> 7,2$ kPa). Por ello se repitió el FS y los valores persistieron elevados en 2 casos, en los que se llevó a cabo una biopsia hepática que mostró estadios de fibrosis 2 y 3, respectivamente. Estos resultados indican de nuevo que el FS es útil en el diagnóstico de estado portador inactivo de VHB y, además, que en esta fase de la infección crónica por VHB el valor de la ET prácticamente no varía a lo largo del tiempo, y finalmente que valores de ET altos deben hacer sospechar fibrosis significativa, aunque los pacientes tengan perfil clínico de estado portador inactivo.

Wong et al, en 2013²¹, también realizaron un estudio longitudinal en pacientes asiáticos portadores inactivos del VHB. Se seleccionó, entre 1.197 pacientes con infección crónica por VHB, a los que cumplían los criterios de portador inactivo del VHB: ALT normal y ADN-VHB 2.000-20.000 UI/ml⁶. A estos pacientes se les realizó un FS basal en los años 2006-2008 y seleccionaron finalmente a 361 pacientes que tenían un valor de ET bajo ($5,4 \pm 1,5$ kPa), indicativo de fibrosis hepática no significativa y compatible con estado portador inactivo. A estos enfermos volvieron a practicarles un FS en los años 2010-2012, tras un tiempo medio de seguimiento de 44 ± 7 meses y consideraron progresión de la fibrosis hacia un estadio de fibrosis significativa a un incremento del valor del FS > 30% con respecto al basal, o a alcanzar > 9 kPa en aquellos con ALT normal o > 12 kPa si la ALT era 1-5 veces el valor normal. Además se recogieron en cada uno de los pacientes seguidos los datos analíticos (ALT y ADN-VHB) y si se había indicado tratamiento antiviral durante el seguimiento. Solo el 2,8% de los pacientes con ALT normal presentaba progresión de la fibrosis hepática. Anualmente habían iniciado tratamiento antiviral un 4-5% de los pacientes, fundamentalmente por elevaciones de ALT y en mucha menor medida por incremento del valor del FS (empeoramiento de la fibrosis). Los autores concluyeron que en los pacientes portadores inactivos del VHB, el riesgo de progresión de la fibrosis en un tiempo de seguimiento de 3-4 años es muy bajo; no obstante, en ellos debe realizarse una monitorización regular, pues una pequeña proporción de

Tabla 1 Clasificación de la fibrosis hepática en los pacientes con infección crónica por virus de la hepatitis B según los valores de elasticidad hepática obtenidos en el FibroScan®

Fibrosis no significativa	Zona gris	Fibrosis significativa	Cirrosis
< 6,2 kPa ³	6,2-9,4 kPa ³	> 9,3 kPa ³	≥ 11,8 kPa ⁷
5-6 kPa con ALT normal ⁹	6-9 kPa con ALT normal ⁹	7,5 kPa ⁷	≥ 11,0 kPa ⁸
5-7,5 kPa con ALT elevada ⁹	7,5-12 kPa con ALT elevada ⁹	≥ 8,1 kPa ⁸	> 12 kPa con ALT normal ⁹
Característica en los pacientes con estado portador inactivo ^{7,18-21} o inmunotolerancia ²²		> 9 kPa con ALT normal ⁹	> 13 kPa con ALT elevada ⁹
		> 12 kPa con ALT elevada ⁹	> 19 kPa predice complicaciones ¹²

ALT: alanina aminotransferasa.

pacientes tendrá indicación de tratamiento antiviral en el seguimiento, más por reactivación (elevación de ALT y de la carga VHB) que por progresión de la fibrosis.

En los enfermos con infección crónica por VHB con HBeAg positivo es de gran trascendencia distinguir aquellos en fase de inmunotolerancia de aquellos en fase inmunorreactiva (hepatitis crónica HBeAg positivo), pues estos últimos tienen mayor probabilidad de progresión de la enfermedad y en ellos debe valorarse la indicación de tratamiento antiviral para evitar esta progresión. En este sentido, Wong et al, en 2013²², llevaron a cabo un estudio con el objetivo de evaluar el riesgo de progresión de la fibrosis hepática en una cohorte prospectiva de 247 pacientes con HBeAg positivo en cualquiera de sus 2 fases (inmunotolerancia o inmunoactiva) y sin fibrosis significativa en el FS al inicio del estudio. Repitieron el FS en todos los pacientes en un intervalo aproximado de 3 años y consideraron progresión de la fibrosis a un aumento > 30% del valor basal o bien a alcanzar los valores considerados como fibrosis significativa (> 9 kPa en caso de ALT normal y > 12 kPa en caso de ALT 1-5 veces el valor normal). Tras la primera visita se instauró tratamiento antiviral con análogos de los nucleós(t)idos en 106 pacientes (43%), mientras que los 141 restantes continuaron en el estudio como *naïve*. En 13 enfermos (5,3%) la fibrosis progresó, con una incidencia anual del 1,5%, y en todos ellos se indicó tratamiento antiviral. En el análisis multivariado, solo la edad > 40 años resultó ser un factor predictivo independiente de progresión de la fibrosis. No se hallaron diferencias en la progresión de la fibrosis hepática de los pacientes inmunotolerantes respecto a los pacientes inmunoactivos en tratamiento antiviral; en cambio, sí se observó una progresión más frecuente de la fibrosis hepática en los pacientes en fase inmunoactiva sin tratamiento que en los inmunotolerantes: 13,3 frente a 3,1%, respectivamente. Con los resultados obtenidos, los autores concluyeron que: *a*) los pacientes inmunotolerantes no tienen indicación de tratamiento, ya que el riesgo de progresión es muy bajo, pero sí tienen indicación de seguimiento para la detección precoz del paso a la fase inmunoactiva, en cuyo caso podrían tener indicación de tratamiento antiviral, y *b*) el tratamiento antiviral de la hepatitis crónica HBeAg positivo detiene la progresión de la fibrosis.

Un último estudio ha valorado el impacto del FS en la toma de decisiones clínicas en pacientes con infección cró-

nica por VHB²³. Se practicó FS a 184 pacientes, de los que 55 (30%) estaban en tratamiento antiviral en el momento de iniciar el estudio. En 7 de los 129 pacientes sin tratamiento previo se recomendó iniciar tratamiento antiviral por presentar valores de ET compatibles con fibrosis significativa (F ≥ 2) y 17 pacientes se incluyeron en un programa de vigilancia de hepatocarcinoma por presentar valores de ET compatibles con cirrosis. Los autores concluyeron que en la infección crónica por virus B el valor de la rigidez hepática puede ser de ayuda en la decisión de comenzar o posponer el tratamiento antiviral, así como en la de incluir o no al paciente en un programa de vigilancia de hepatocarcinoma.

En resumen, en la infección crónica por VHB el FS es una exploración muy útil y permite clasificar a los pacientes en 4 grandes grupos de fibrosis hepática (valores medios aproximados y sumando 1-2 puntos más en los casos con transaminasas muy elevadas): no significativa (< 6 kPa), zona gris (6-9 kPa), significativa (> 9 kPa) y cirrosis (> 12 kPa) (tabla 1). Esta clasificación tiene múltiples consecuencias clínicas: *a*) ayuda, junto a los restantes datos clínicos, a clasificar a los pacientes en alguna de las 4 fases de la infección crónica; *b*) en los pacientes con hepatitis crónica contribuye a decidir si deben ser tratados, y su repetición durante el tratamiento permite constatar la no progresión de la fibrosis; *c*) en los pacientes sin indicación de tratamiento (hepatitis crónica sin criterios, estado portador inactivo, inmunotolerancia) su repetición a lo largo del tiempo ayuda a saber si continúa la inactividad (valores del FS estables) o no (incremento de los valores del FS), en cuyo caso debe evaluarse de nuevo la indicación de tratamiento; *d*) en los pacientes con cifras compatibles con cirrosis hepática obliga a su inclusión en un programa de vigilancia de hepatocarcinoma.

Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Rockey DC, Caldwell SH, Goodman ZD, Nelson RC, Smith AD; American Association for the Study of Liver Diseases. Liver biopsy. Hepatology. 2009;49:1017-44.

2. Carrión JA. Utilidad del FibroScan para evaluar la fibrosis hepática. *Gastroenterol Hepatol.* 2009;32:415-23.
3. Castera L. Noninvasive methods to assess liver disease in patients with hepatitis B or C. *Gastroenterology.* 2012;142:1293-302.
4. Boursier J, Zarski JP, De Ledinghen V, Rousselet MC, Sturm N, Lebail B, et al; Multicentric Group from ANRS/HC/EP23 FIBROSTAR Studies. Determination of reliability criteria for liver stiffness evaluation by transient elastography. *Hepatology.* 2013;57:1182-91.
5. European Association For The Study Of The Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of hepatitis C virus infection. *J Hepatol.* 2011;55:245-64.
6. European Association For The Study Of The Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of chronic hepatitis B virus infection. *J Hepatol.* 2012;57:167-85.
7. Oliveri F, Coco B, Ciccorossi P, Colombo P, Romagnoli V, Cherubini B, et al. Liver stiffness in the hepatitis B virus carrier: a non-invasive marker of liver disease influenced by the pattern of transaminases. *World J Gastroenterol.* 2008;14:6154-62.
8. Marcellin P, Ziol M, Bedossa P, Douvin C, Poupon R, De Lédinghen V, et al. Non-invasive assessment of liver fibrosis by stiffness measurement in patient with chronic hepatitis B. *Liver Inter.* 2009;29:242-7.
9. Chan HL, Wong GL, Choi PC, Chan AW, Chim AM, Yiu KK, et al. Alanine aminotransferase-based algorithms of liver stiffness measurement by transient elastography (Fibroscan) for liver fibrosis in chronic hepatitis B. *J Viral Hepat.* 2009;16:36-44.
10. Kim DY, Kim SU, Ahn SH, Park JY, Lee JM, Park YN, et al. Usefulness of FibroScan for detection of early compensated liver cirrhosis in chronic hepatitis B. *Dig Dis Sci.* 2009;54:1758-63.
11. Chon YE, Choi EH, Song KJ, Park JY, Kim do Y, Han KH, et al. Performance of transient elastography for the staging of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B: a meta-analysis. *PLoS One.* 2012;7:e44930.
12. Kim SU, Lee HJ, Kim do Y, Ahn SH, Jung KS, Choi EH, et al. Prediction of liver-related events using fibroscan in chronic hepatitis B patients showing advanced liver fibrosis. *Plos One.* 2012;7:e36676.
13. Kim BK, Han KH, Park JY, Ahn SH, Kim JK, Paik YH, et al. A liver stiffness measurement based, noninvasive prediction model for high-risk esophageal varices in B-viral liver cirrosis. *Am J Gastroenterol.* 2010;138:1382-90.
14. Kim BK, Kim do Y, Han KH, Park JY, Kim JK, Paik YH, et al. Risk assessment of esophageal variceal bleeding in B-viral liver cirrhosis by a liver stiffness measurement-based model. *Am J Gastroenterol.* 2011;106:1654-62.
15. Fung J, Lai CL, Wong DK, Seto WK, Hung I, Yuen MF. Significant changes in liver stiffness measurements in patients with chronic hepatitis B: 3-year follow-up study. *J Viral Hepat.* 2011;18:200-5.
16. Lim SG, Cho SW, Lee YC, Jeon SJ, Lee MH, Cho YJ, et al. Changes in liver stiffness measurement during antiviral therapy in patients with chronic hepatitis B. *Hepatogastroenterology.* 2011;58:539-45.
17. Wong GL, Wong VW, Choi PC, Chan AW, Chim AM, Yiu KK, et al. On-treatment monitoring of liver fibrosis with transient elastography in chronic hepatitis B patients. *Antivir Ther.* 2011;16:165-72.
18. Maimone S, Calvaruso V, Pleguezuelo M, Squadrito G, Amaddeo G, Jacobs M, et al. An evaluation of transient elastography in the discrimination of HBeAg-negative disease from inactive hepatitis B carriers. *J Viral Hepat.* 2009;16:769-74.
19. Castera L, Foucher J, Bernard PH, Bertet J, Couzigou P, De Lédinghen V. Transient elastastography (FIBROSCAN) and Fibrotest to assess liver fibrosis in inactive hepatitis B carriers: a prospective controlled study. *Hepatology.* 2006;44:489A.
20. Castera L, Bernard PH, Le Bail B, Foucher J, Trimoulet P, Mermouche W, et al. Transient elastography and biomarkers for liver fibrosis assessment and follow-up of inactive hepatitis B carriers. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011;33:455-65.
21. Wong GLH, Chan H, Yu Z, Chan HY, Tse CH, Wong VW. Liver fibrosis progression is uncommon in patients with inactive chronic hepatitis B-a prospective cohort study with paired transient elastography examination. *J Gastroenterol Hepatol.* 2013;28:1842-8.
22. Wong GLH, Chan H, Yu Z, Chan HY, Tse CH, Wong VW. Liver fibrosis progression in chronic hepatitis B patients positive for hepatitis B e antigen - a prospective cohort study with paired transient elastography examination. *J Gastroenterol Hepatol.* 2013;28:1762-9.
23. Feuth T, Arends JE, Lieveeld FI, Mundt MW, Hoepelman AI, Siersma PD, et al. Impact of transient elastography on clinical decision-making in patients with chronic viral hepatitis. *Scand J Gastroenterol.* 2013;48:1074-81.