

## Alternativas a la biopsia hepática en pacientes con infección crónica por el virus de la hepatitis C

J.A. Carrión

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

### INTRODUCCIÓN

La fiabilidad diagnóstica de la biopsia hepática es indudable. Sin embargo, la realización sistemática de la anamnesis-exploración clínica, el amplio número de pruebas de laboratorio (bioquímicas, hematológicas, serológicas, inmunológicas, genéticas) y exámenes radiológicos nos permiten obviar su realización en la mayoría de los casos. Por otra parte, las enfermedades crónicas del hígado se caracterizan, independientemente de su etiología, por la acumulación progresiva de fibra colágena en el parénquima hepático, desestructuración de la arquitectura hepática y aumento de la presión portal. La aparición de hipertensión portal condicionará el pronóstico de la enfermedad y el riesgo de descompensación clínica.

Durante años la biopsia hepática ha sido el método de referencia para evaluar el grado de lesión hepática; sin embargo, su utilidad práctica en el seguimiento de las enfermedades crónicas del hígado es discutible. La biopsia es un método invasivo, no exento de riesgos, e incluso puede estar contraindicada en pacientes con alteraciones de la coagulación, trombopenia grave o ascitis. La muestra obtenida es tan sólo de 1/50.000 partes del hígado, y su evaluación (subjetiva) mediante sistemas semicuantitativos no está exenta de variabilidad intraindividual e interindividual<sup>1,2</sup>. Estas limitaciones son más patentes en el caso de enfermedades de curso acelerado (recidiva de la hepatitis C tras el trasplante hepático [TH]) al requerir una evaluación del daño hepático frecuente y precisa. Además, la biopsia muestra una valoración estática del estadio de fibrosis y en el caso de pacientes con cirrosis (F4) no aporta información funcional sobre el desarrollo de hipertensión portal, ni pronóstica sobre el riesgo de descompensación clínica. Estas limitaciones y la necesi-

dad de realizar un seguimiento longitudinal de las enfermedades, conocer la eficacia de los tratamientos y el pronóstico de los pacientes con enfermedad avanzada, han promovido la búsqueda de alternativas a la biopsia hepática. En los últimos años, se han desarrollado métodos no invasivos (marcadores serológicos y nuevas técnicas radiológicas), que identifican estadios avanzados de la enfermedad, y métodos invasivos, como la determinación del gradiente de presión portal, que identifica de forma cuantitativa, precisa y reproducible la presencia de hipertensión portal.

### ALTERNATIVAS A LA BIOPSIA EN PACIENTES CON HEPATITIS C CRÓNICA

#### Diagnóstico no invasivo de la fibrosis hepática mediante marcadores serológicos

##### *Utilidad de marcadores serológicos indirectos*

Está fuera del objetivo de este capítulo revisar todos y cada uno de los modelos publicados, pero, en general, la mayoría de ellos utiliza variables que representan marcadores indirectos de progresión de la enfermedad, e identifican o excluyen con mayor o menor precisión la existencia de enfermedad hepática avanzada. En pacientes con hepatitis C crónica, se han propuesto varios modelos que combinan variables fáciles de obtener en la práctica clínica, como la edad del paciente, la cifra de plaquetas<sup>3</sup> o el ratio aspartato aminotransferasa/alanina aminotransferasa (AST/ALT)<sup>4</sup>. Sin embargo, el principal problema de estos modelos es que no identifican estadios de fibrosis ni son suficientemente sensibles para identificar a los pacientes con escasa fibrosis hepática (estadios 0-2). Imbert-Bismut et al<sup>5</sup> desarrollaron un modelo (Fibrotest) para predecir la fibrosis hepática en pacientes con hepatitis C crónica, combinando la gammaglutamil transpeptidasa (GGT), la bilirrubina, la alfa-2-macroglobulina, la haptoglobina y la apolipoproteína A1. Este modelo permitía identificar correctamente a la mitad de los pacientes, y diferenciar a pacientes con y sin fibrosis significativa. Forns et al<sup>6</sup> de-

Correspondencia: Dr. J.A. Carrión.  
Servicio de Hepatología. Institut de Malalties Digestives i Metabòliques.  
IDIBAPS. Hospital Clínic.  
Villarroel, 170. 08036 Barcelona. España.  
Correo electrónico: jcarrión@clinic.ub.es

TABLA I. **Fiabilidad de los marcadores serológicos para el diagnóstico de fibrosis significativa (F ≥ 2) y cirrosis (F4) en pacientes con hepatitis C crónica**

Modelo	n	Variables	ABC (F ≥ 2)	ABC (F4)	Referencias bibliográficas
Poynard	194	Edad, plaquetas	0,74	0,91	Lackner et al <sup>4</sup>
Fibrotest	339	GGT, haptoglobina, bilirrubina, apolipoproteína A, alfa-2-macroglobulina	0,84 (0,87)*	0,92	Imbert-Bismut et al <sup>5</sup>
Forns	476	Edad, GGT, colesterol, plaquetas	0,86 (0,81)*	–	Forns et al <sup>6</sup>
APRI	270	AST, plaquetas	0,80 (0,88)*	0,89 (0,94)	Wai et al <sup>7</sup>
HALT-C	1.141	Cociente AST/ALT, plaquetas, INR	–	0,78 (0,81)*	Lok et al <sup>9</sup>
FIB-4	832 (VHC-VIH)	Edad, AST, ALT, plaquetas	0,76	–	Sterling et al <sup>10</sup>

ABC: área bajo la curva; ALT: alanina aminotransferasa; AST: aspartato aminotransferasa; GGT: gamma-glutamyl transpeptidasa; INR: ratio (tiempo de protrombina/valor internacional normalizado); n: número de pacientes; VHC: virus de la hepatitis C; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

\*Grupo de validación interna.

sarrollaron otro modelo, utilizando la cifra de plaquetas, la edad, la GGT y el colesterol, en una cohorte de 351 pacientes con hepatitis C crónica y un grupo de validación de 125 pacientes. Con este modelo también se clasificó correctamente a la mitad de los pacientes<sup>6</sup>. Posteriormente a estos 2 modelos, se han publicado multitud de estudios similares con índices igualmente útiles. Entre ellos destacan: el APRI<sup>7</sup>, el modelo de Sud<sup>8</sup>, el modelo HALT-C<sup>9</sup> y el modelo FIB-4 para pacientes coinfectados con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y el virus de la hepatitis C (VHC)<sup>10</sup> (tabla I). Además, en los últimos años, se han publicado estudios prospectivos con cohortes extensas y estudios que han combinado varios de estos índices en algoritmos. Sebastiani et al<sup>11</sup> aumentaron la fiabilidad diagnóstica, al combinar de forma secuencial APRI y Fibrotest. En una cohorte de 190 pacientes con hepatitis C crónica se identificó, con gran fiabilidad, la presencia de fibrosis significativa y cirrosis (área bajo la curva [ABC]: 0,94 y 0,95, respectivamente). Los autores concluyeron que la implementación clínica del algoritmo podría evitar la realización de biopsias en el 50% de los pacientes con fibrosis significativa y hasta en el 70% de los pacientes con sospecha de cirrosis. Sin embargo, estos resultados no se han reproducido en otros estudios. Leroy et al<sup>12</sup> han evaluado en 180 pacientes con hepatitis C la combinación del Fibrotest y el test APRI. Valores de Fibrotest (> 0,59 o < 0,22) y de APRI (> 2 o < 0,5) identificaron, con una fiabilidad superior al 90%, a pacientes con fibrosis avanzada (F3-4) o fibrosis significativa (F2-4), respectivamente. Sin embargo, estos valores tan sólo se obtuvieron en el 20 y el 13,2% de los pacientes, respectivamente.

#### *Utilidad de marcadores serológicos directos de fibrogenia/fibrólisis*

La determinación serológica de proteínas implicadas en la síntesis y la degradación de la matriz extracelular es una buena aproximación para estimar el equilibrio existente entre fibrogenia y fibrólisis hepáticas. Estos marcadores son particularmente útiles en pacientes con fibrosis avanzada (F3-F4), en los que la actividad fibrogénica suele ser mayor. Entre los marcadores más utilizados están las proteínas de la matriz extracelular, como el ácido hialurónico (AH), las enzimas implicadas en la síntesis o la degrada-

ción del colágeno, como el procolágeno III (PIIINP), moléculas resultantes de la degradación de la matriz extracelular, como las metaloproteinasas (MMP), sus inhibidores (TIMP) o algunas lectinas (YKL-40) y citocinas profibrogénicas (TGF-β1).

Entre los marcadores directos, el AH parece, de forma individual, tener un mayor poder diagnóstico para identificar a pacientes con fibrosis hepática avanzada. Guechot et al<sup>13</sup> estudiaron la fiabilidad diagnóstica del AH y del PIIINP en una cohorte de 326 pacientes con hepatitis C crónica. Las ABC para identificar fibrosis significativa y cirrosis fueron superiores al determinar el AH (0,86 y 0,92) que al determinar el PIIINP (0,69 y 0,63), respectivamente<sup>13</sup>. McHutchison et al<sup>14</sup> demostraron, en una cohorte de 486 pacientes con hepatitis C crónica, que un valor inferior a 60 µg/l podía excluir a los pacientes con fibrosis avanzada o cirrosis con un valor predictivo negativo del 93 y el 99%, respectivamente. Recientemente Rosenberg et al<sup>15</sup> han evaluado, en una extensa cohorte de más de 1.000 pacientes con diversas enfermedades crónicas del hígado, el poder diagnóstico, al combinar varios de estos marcadores de fibrogenia, para predecir la fibrosis hepática. Al combinar la edad y los valores séricos de PIIINP, AH y TIMP-1, los autores pudieron predecir con gran fiabilidad el grado de fibrosis que reveló la biopsia hepática. El ABC fue aceptable en pacientes con hepatitis C (0,77), buena en pacientes con esteatohepatitis no alcohólica (0,87), y excelente para pacientes con hepatopatía alcohólica (0,94)<sup>15</sup>.

#### **Utilidad de la elastografía hepática**

Sin duda, en los últimos años, la elastografía hepática ha sido la técnica no invasiva más revolucionaria en el diagnóstico de la fibrosis hepática. Se basa en la detección de la rigidez (o elasticidad) del hígado mediante la utilización conjunta de un pulso elástico de vibración y una onda de ultrasonidos: cuanto mayor sea la fibrosis del hígado mayor será su rigidez. En la actualidad, no tan sólo se está utilizando la elastografía transitoria (ET) o Fibroscan® como la forma más sencilla y rápida de medir la rigidez hepática<sup>16</sup>, sino que también se está evaluando su utilidad en métodos radiológicos mucho más complejos, como la resonancia magnética (RM) elastográfica<sup>17</sup>. En

**TABLA II. Fiabilidad de la elastografía hepática para el diagnóstico de fibrosis significativa ( $F \geq 2$ ) y cirrosis (F4) en pacientes con hepatitis crónica C**

Método	Etiología	n	Punto de corte $F \geq 2$ (kPa)	ABC ( $F \geq 2$ )	Punto de corte F4 (kPa)	ABC (F4)	Referencias bibliográficas
ET	VHC	251	8,7	0,79	14,5	0,97	Ziol et al <sup>18</sup>
ET	VHC	183	7,1	0,83	12,5	0,95	Castera et al <sup>19</sup>
ET	VHC-TH	124	8,5	0,90	12,5	0,98	Cisneros et al <sup>146</sup>
RM-ET	VHC (66)	88	2,5	0,99	4,3	1,00	Huwart et al <sup>27</sup>

ABC: área bajo la curva; ET: elastografía transitoria; n: número de pacientes; RM-ET: resonancia magnética elastográfica; TH: trasplante hepático; VHC: virus de la hepatitis C.

estos últimos 5 años se han publicado numerosos estudios que han comparado el estadio de fibrosis hepática (determinado por biopsia) con la rigidez hepática medida (unidades de kPa) con la ET (tabla II). Ziol et al<sup>18</sup> incluyeron, de forma prospectiva, a un total de 251 pacientes con hepatitis C crónica en los que la ET identificó la presencia de fibrosis significativa ( $F \geq 2$ ) y cirrosis (F4) con una elevada fiabilidad diagnóstica (ABC: 0,79 y 0,97, respectivamente). Castera et al<sup>19</sup> combinaron la ET y el Fibrotest, aumentando de forma significativa su capacidad para identificar  $F \geq 2$  (ABC: 0,88). Recientemente, el grupo de Barcelona ha presentado resultados sobre la utilidad de combinar el test de APRI y el de Forns con el Fibroscan®. En una cohorte de 373 pacientes con hepatitis C crónica, la combinación ET-APRI fue excelente para el diagnóstico de fibrosis significativa (ABC: 0,88) y la combinación ET-Forns lo fue para el diagnóstico de cirrosis hepática (ABC: 0,90)<sup>20</sup>.

La ET ha demostrado ser una técnica altamente reproducible. Se evaluó el grado de concordancia de la ET en un estudio de 200 pacientes (un 78% con hepatitis C crónica) con 2 evaluadores y 2 mediciones por paciente (total: 800 determinaciones). La concordancia intraobservadores e interobservadores fue muy elevada (coeficiente de correlación intraclase: 0,98 en ambos casos), pero significativamente menor en pacientes obesos (índice de masa corporal  $> 25$ ), con esteatosis o con poca fibrosis ( $F < 2$ )<sup>21</sup>. Recientemente, se ha estudiado la importancia del rango intercuartílico (RIQ) y el valor mediano de rigidez hepática para considerar aceptables (o no) las mediciones de elastografía. En una cohorte de 254 pacientes con infección crónica por el VHC, se comparó la ET y la fibrosis hepática (METAVIR) tras clasificar a los pacientes en grupos teóricos de fibrosis significativa ( $F \geq 2$ ) y cirrosis (F4), según los puntos de corte publicados por Castera et al. Se constató discrepancia entre el valor de Fibrosan® y el estadio de fibrosis en 28 (11%) pacientes. Tan sólo el cociente RIQ/rigidez se mostró como valor predictivo independiente para identificar los casos discrepantes. El cociente fue superior a 0,2 en 20 (71%) de los 28 pacientes con discordancia rigidez-fibrosis ( $p < 0,02$ ) y el poder diagnóstico de la ET fue significativamente superior en pacientes con cociente inferior a 0,2<sup>22</sup>. Entre las limitaciones de la ET destaca una penetrancia limitada del haz de elastografía en pacientes obesos, con ascitis o con espacios intercostales estrechos que puede provocar resultados falsamente atenuados. La ET tampoco es capaz de

identificar correctamente la presencia de esteatosis, y unos valores elevados de transaminasas pueden producir valores falsamente elevados<sup>23</sup>.

Sin embargo, probablemente, la combinación de la elastografía hepática y la RM pueda solventar estas limitaciones.

### Diagnóstico de la fibrosis hepática mediante otros métodos radiológicos

La ultrasonografía, la tomografía computarizada (TC) o la RM son capaces de detectar heterogeneidad del parénquima hepático cuando hay fibrosis avanzada (F3-F4). La ecografía ha aportado durante años una gran fiabilidad diagnóstica para identificar a pacientes con cirrosis hepática al producirse cambios estructurales del parénquima y signos de hipertensión portal. Dado que la fibrosis avanzada se asocia a anomalías en el flujo vascular hepático, la técnica Doppler puede medir la velocidad del flujo en los vasos hepáticos e identificar de forma indirecta el estadio de fibrosis<sup>24</sup>. De modo similar, la TC ha utilizado programas informáticos de análisis de imagen para incrementar su sensibilidad. Sin embargo, la RM parece ser el método radiológico más sensible para identificar fibrosis intrahepática. En los últimos años se han desarrollado nuevas técnicas para incrementar su poder diagnóstico. Lewin et al<sup>25</sup> analizaron el coeficiente de difusión de agua (CDA) mediante RM. En una cohorte de 54 pacientes con hepatitis C (23 con  $F \geq 2$ ) el CDA fue menor en los pacientes con estadios de fibrosis más avanzados. Se comparó la fiabilidad diagnóstica de la RM-CDA con la ET y los índices Fibrotest, APRI y Forns anteriormente descritos. Las ABC para el diagnóstico de fibrosis significativa (0,79, 0,87, 0,68, 0,81, 0,72, respectivamente) y fibrosis avanzada (0,92, 0,92, 0,79, 0,87, 0,86, respectivamente) no mostraron diferencias significativas entre los métodos empleados. Otra técnica reciente es la RM de doble contraste (RM-DC). En un estudio retrospectivo de 101 pacientes con enfermedades crónicas del hígado (51 con hepatitis C), se analizó la fiabilidad de la RM-DC para identificar fibrosis avanzada (F3-4). La estadificación (cualitativa) de la reticulación y la nodularidad del parénquima obtuvo mejores resultados que la determinación (cuantitativa) del cociente: área de hiperseñal/hiposeñal<sup>26</sup>. Recientemente, se han combinado los principios de la elastografía y la RM (RM elastográfica o RM-ET). Se trata de una técnica que obtiene imágenes de RM mien-

tras se aplica una onda de vibración mecánica en la silueta hepática. Posteriormente, las imágenes se procesan para delimitar el área hepática óptima y cuantificar la elasticidad y la viscosidad del parénquima. Recientemente, se ha analizado la fiabilidad diagnóstica de esta técnica en una cohorte de 88 pacientes (66 con hepatitis C crónica), y se han obtenido unos resultados excelentes. El poder diagnóstico de la elasticidad hepática fue superior a la viscosidad y la heterogeneidad del parénquima, para identificar a pacientes con fibrosis incipiente ( $F \geq 1$ ), significativa ( $F \geq 2$ ) o cirrosis (F4) (ABC: 0,95, 0,99 y 1,00, respectivamente)<sup>27</sup>. Sin embargo, esta técnica requiere un tiempo mínimo de exploración (en torno a 30 min), el procesamiento posterior e interpretación minuciosa de las imágenes por personal experimentado y puede estar limitada en pacientes con claustrofobia o prótesis metálicas. A pesar de ello, parece una técnica excelente, sobre todo, para pacientes en los que la ET no se pueda aplicar.

## ALTERNATIVAS A LA BIOPSIA EN PACIENTES CON CIRROSIS HEPÁTICA

### Utilidad del gradiente de presión portal

La acumulación progresiva de fibra colágena en el hígado produce la desestructuración del lobulillo hepático con formación de puentes de fibrosis (F3) y nódulos de regeneración (F4), desarrollo de hipertensión portal y descompensación clínica. Si la biopsia hepática es el método de referencia para evaluar el grado de lesión hepática, el gradiente de presión portal es el método de referencia para determinar la presencia y la gravedad de la hipertensión portal. Es una técnica indirecta, realizada por vía yugular, que utiliza un catéter-balón que medirá la presión suprahepática libre y, al ocluir la vena suprahepática y detener el flujo sanguíneo, registrará la presión sinusoidal. La diferencia entre la presión sinusoidal y la presión suprahepática libre constituye el gradiente de perfusión venosa hepática o gradiente de presión portal (GPP). Este gradiente se ha mostrado como una técnica altamente reproducible, fiable y representativa de la presión portal. Varios estudios, independientemente de la etiología, han hallado una excelente correlación entre los hallazgos histológicos y el valor del GPP<sup>28</sup>. Dado que las complicaciones de la cirrosis son secundarias a la hipertensión portal, es obvio

que la medición de la presión portal (mediante el GPP) presente un poder pronóstico mayor que la biopsia hepática. Así, un valor de GPP  $> 10$  mmHg, ha demostrado ser un excelente factor predictivo para identificar a pacientes con riesgo de desarrollar varices esofágicas, descompensación clínica o descompensación tras la hepatectomía (en pacientes con hepatoma)<sup>29-31</sup>. En pacientes con varices esofágicas o cirrosis descompensada, un descenso del GPP del 15-20% respecto al valor basal o por debajo de 12 mmHg se ha mostrado protector frente a nuevos episodios de hemorragia por varices o descompensaciones, lo que produce un impacto favorable en la supervivencia de los pacientes<sup>32-35</sup> (tabla III). Finalmente, también se ha evaluado el efecto del tratamiento antiviral en el GPP. Rincón et al<sup>36</sup> han demostrado un descenso significativo del GPP, en pacientes con fibrosis avanzada e hipertensión portal, tras recibir tratamiento antiviral. En resumen, en pacientes con cirrosis hepática, la identificación de valores elevados de GPP y su descenso mediante tratamiento (con bloqueador beta o tratamiento antiviral) tiene un elevado valor pronóstico. A pesar de ello, el GPP es una técnica invasiva que requiere de material específico y personal entrenado no disponibles en todos los centros.

### Diagnóstico no invasivo de la hipertensión portal

Es bien conocido que, en pacientes con cirrosis hepática, la esplenomegalia, la circulación colateral y la presencia de ascitis son signos clínicos de hipertensión portal. La clasificación de Child-Pugh se ha correlacionado con el grado de presión portal y la supervivencia de los pacientes, la cifra de plaquetas se ha correlacionado de forma independiente con la presencia y el tamaño de las varices esofágicas y una ratio plaquetas/tamaño del bazo superior a 909 tiene un valor predictivo negativo (VPN) del 100% para excluir presencia de varices esofágicas<sup>37</sup>. Dada la rentabilidad y la seguridad de la ecografía, ésta es la primera técnica radiológica de elección para evaluar a pacientes con hipertensión portal. La ecografía Doppler identifica con gran fiabilidad los signos radiológicos secundarios a hipertensión portal: hipertrofia del lóbulo caudado, esplenomegalia ( $> 7-12$  cm), circulación colateral, aumento del diámetro de la vena porta ( $> 12-14$  mm), descenso de la velocidad máxima y media del flujo portal

TABLA III. Valores de gradiente de presión portal con poder pronóstico

Pacientes	GPP (mmHg)	Riesgo de presentar	Referencias
Hepatitis crónica C	$\geq 6$	Fibrosis avanzada (F3-F4) o cirrosis (F4)	Vanleeuwen et al <sup>28</sup>
Cirrosis compensada	$> 10$	Desarrollo de VE	Groszmann et al <sup>29</sup>
		Descompensación clínica	Ripoll et al <sup>30</sup>
		Descompensación tras hepatectomía	Bruix et al <sup>31</sup>
Pacientes con VE	$> 12$	Riesgo de HDA	Groszmann et al <sup>33</sup>
	Descenso $< 12$ (20% basal)	Protector de HDA	Groszmann et al <sup>33</sup>
HDA por VE	$> 20$	Resangrado agudo	Moitinho et al <sup>48</sup>
Cirrosis descompensada	Descenso $< 12$ (20% basal)	Protector de resangrado	D'Amico et al <sup>32</sup>
		Menos episodios de descompensación	Abraldes et al <sup>35</sup>
		Menor mortalidad	Abraldes et al <sup>35</sup>
Recidiva C tras el TH	$\geq 6$	Descompensación clínica	Blasco et al <sup>42</sup>

GPP: gradiente de presión portal; HDA: hemorragia digestiva alta (por varices esofágicas); TH: trasplante hepático; VE: varices esofágicas.

(< 20 cm/s, < 10 cm/s, respectivamente) o la aparición de ascitis. Taourel et al<sup>38</sup> observaron una clara correlación (inversa) entre el flujo de la vena porta (medido con Doppler) y el GPP en pacientes con cirrosis alcohólica ( $r = -0,69$ ) y Schepke et al<sup>39</sup> observaron un claro descenso, no tan sólo del GPP, sino también de la velocidad portal en pacientes respondedores a tratamiento con bloqueadores beta. La presión de las varices esofágicas, medida por vía endoscópica, también se ha utilizado como factor pronóstico. Sin embargo, la presión de las varices no es comparable a la presión portal, dado que hay una importante variación individual en el gradiente prevaricial, debido a la resistencia al flujo de las venas colaterales y la variación anatómica individual.

Recientemente, Vizzutti et al<sup>40</sup> han confirmado en pacientes con hepatitis C crónica ( $n = 61$ ) y fibrosis avanzada (F3-F4), la correlación entre la rigidez hepática (medida con la ET) y la presión portal (medida con el GPP) ( $r = 0,81$ ,  $p < 0,01$ ). Se observó una correlación excelente entre la rigidez hepática y unos valores de GPP < 10 o 12 mmHg ( $r = 0,81$  y  $0,91$ , respectivamente), pero significativamente peor para valores superiores. La ET presentó una fiabilidad elevada para identificar hipertensión portal clínicamente significativa (GPP > 10 mmHg) o grave (GPP > 12 mmHg) (ABC: 0,99 y 0,92, respectivamente) con puntos de corte 13,6 y 17,6 kPa, respectivamente (VPN: 0,92 y 0,91). Sin embargo, en los pacientes con cirrosis ( $n = 47$ ), la ET mostró menor poder diagnóstico para identificar a pacientes con varices esofágicas (ABC: 0,76, punto de corte: 17,6 kPa, VPN: 66%) y no se observó correlación con el tamaño de la variz<sup>40</sup>.

### ALTERNATIVAS A LA BIOPSIA EN PACIENTES CON TRASPLANTE HEPÁTICO

Es importante recordar que hasta el 50% de los pacientes en lista para TH están infectados por el VHC, y que la infección del injerto será universal y de curso acelerado. La evaluación del estadio de fibrosis permite identificar a los pacientes con riesgo de desarrollar una enfermedad grave<sup>41</sup>. Sin embargo, el curso acelerado de la enfermedad, por una parte, y la presencia de error de muestra y variabilidad interindividual e intraindividual, por otra, obligan a realizar una evaluación continua y frecuente del grado de afectación hepática. Por ello, es imprescindible, en este grupo de pacientes, disponer de métodos sensibles, fiables y que no impliquen (a poder ser) la práctica de una técnica invasiva.

#### Utilidad del gradiente de presión portal para el diagnóstico de recidiva grave por el virus de la hepatitis C

La determinación del GPP, a pesar de tratarse de una técnica invasiva, ha demostrado ser de enorme utilidad en pacientes con recidiva de la hepatitis C tras el TH. Blasco et al<sup>42</sup> realizaron el seguimiento prospectivo de 80 pacientes con recidiva C tras el TH a los que se les realizó de

forma pareada una biopsia hepática y una determinación del GPP a los 3 y 12 meses. Tras un período de seguimiento de 38 meses, se produjo descompensación clínica en 15 (19%) pacientes. La presencia de hipertensión portal (GPP  $\geq 6$  mmHg) al año del TH identificó a 12 (80%) de los 15 pacientes con recidiva grave, mientras que tan sólo 9 (60%) de ellos presentaron fibrosis significativa (F  $\geq 2$ ) tras el primer año del TH (ABC: 0,96 y 0,80, respectivamente). Estos resultados se han confirmado recientemente en una cohorte de 90 pacientes con recidiva C (42 de ellos con biopsia transyugular pareada y GPP al año del TH). Se produjo descompensación clínica en 4 (31%) de los 13 pacientes con hipertensión portal y en ninguno de los 29 pacientes con un GPP < 6. También se observaron casos de discrepancia entre la fibrosis hepática y el GPP<sup>43</sup>. Al igual que en pacientes inmunocompetentes, el GPP se ha utilizado recientemente para evaluar la eficacia del tratamiento antiviral en pacientes con TH y recidiva C. En un estudio prospectivo, controlado y aleatorizado, el tratamiento antiviral no sólo estabilizó la progresión de la fibrosis hepática, sino que también produjo un descenso significativo del GPP, especialmente en pacientes con normalización de las transaminasas y respuesta viral sostenida<sup>44</sup>.

#### Diagnóstico no invasivo de la recidiva grave por el virus de la hepatitis C tras el trasplante hepático

El análisis de marcadores serológicos en pacientes trasplantados tiene importantes limitaciones, dado que estas variables pueden modificarse por causas no relacionadas con la progresión de la enfermedad. Así, la cifra de colesterol puede alterarse debido al tratamiento inmunodepresor; la plaquetopenia puede reflejar un hiperesplenismo residual; la elevación de las transaminasas puede deberse a la existencia de rechazo o alteraciones de la vía biliar. Sin embargo, recientemente, Benlloch et al<sup>45</sup> publicaron un estudio en el que se demostró la eficacia de un modelo basado en: la ratio albúmina/proteínas, la AST, el tiempo de protrombina y el tiempo transcurrido desde el trasplante, para identificar fibrosis avanzada (F3 y F4). Por otra parte, hasta la fecha, los marcadores directos de fibrosis/fibrosis (AH, PIIINP, MMP, TIMP) no se han validado en cohortes grandes de pacientes con TH; sin embargo, es muy posible que en un futuro dispongamos de estos estudios. Cisneros et al<sup>46</sup> han demostrado que la expresión de alfa-actina de músculo liso (alfa-SMA) y TGF- $\beta 1$  es superior en pacientes con recidiva C tras el TH que en pacientes control (sin infección por el VHC ni TH), y se ha observado una buena correlación con el estadio de fibrosis y su progresión.

Recientemente, se ha evaluado la fiabilidad de la elastografía hepática en pacientes con recidiva C tras el TH<sup>47</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 buena asociación entre

el estadio de fibrosis y la rigidez hepática y, quizá más importante, una excelente correlación entre el gradiente de presión portal y los valores de rigidez hepática. Las ABC para el diagnóstico de fibrosis significativa ( $F \geq 2$ ) y de hipertensión portal ( $HVPG \geq 6$  mmHg) fueron de 0,90 y 0,93, respectivamente, por lo que su implementación en el seguimiento de los pacientes con recidiva C tras el TH podría facilitar la identificación de pacientes con recidiva grave. Sin embargo, hasta la fecha no hay estudios prospectivos que hayan evaluado la utilidad de este método. Por ello, es necesario conocer la fiabilidad de la elastografía en estudios longitudinales que permitan identificar tempranamente las características de los pacientes con fibrosis acelerada, así como los cambios resultantes del tratamiento antiviral en este grupo de pacientes.

## CONCLUSIONES

Los métodos alternativos a la biopsia hepática deberían identificar los diferentes estadios de fibrosis y su progresión temporal. Pero, a la vez, deberían ser sencillos en su aplicación e interpretación (marcadores serológicos y elastografía hepática), precisos en el pronóstico de la enfermedad y sensibles a los cambios producidos por el tratamiento (gradiente de presión portal). Deberían ser aplicables a todos los pacientes, independientemente del grado de obesidad o esteatosis (métodos radiológicos), pero no depender de personal especializado para su realización o interpretación. Por todo ello, probablemente, todavía no dispongamos de una alternativa definitiva a la biopsia hepática y la mejor opción sea la combinación de los métodos anteriormente descritos. La combinación de estos métodos probablemente permita identificar a más de la mitad de los pacientes con fibrosis significativa. Sin embargo, todavía son necesarios estudios extensos, prospectivos y prolongados que evalúen el poder pronóstico de estas técnicas y sus posibles combinaciones.

## BIBLIOGRAFÍA

- Perrillo RP. The role of liver biopsy in hepatitis C. *Hepatology*. 1997;26(3 Suppl 1):57S-61S.
- Saaddeh 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.
- 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.
- Lackner C, Struber G, Liegl B, Leibl S, Ofner P, Bankuti C, et al. Comparison and validation of simple noninvasive tests for prediction of fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2005;41:1376-82.
- Imbert-Bismut F, Ratzu 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.
- 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;36:986-92.
- 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.
- 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.
- Lok ASF, 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.
- 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.
- 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.
- Leroy V, Hilleret MN, Sturm N, Trocme C, Renversez JC, Faure P, et al. Prospective comparison of six non-invasive scores for the diagnosis of liver fibrosis in chronic hepatitis C. *J Hepatology*. 2007;46:775-82.
- 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. *Clinical Chemistry*. 1996;42:558-63.
- 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. *J Gastroenterol Hepatol*. 2000;15:945-51.
- Rosenberg WMC, 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.
- Sandrin L, Fourquet B, Hasquenoph JM, Yon S, Fournier C, Mal F, et al. Transient elastography: A new noninvasive method for assessment of hepatic fibrosis. *Ultrasound in Medicine and Biology*. 2003;29:1705-13.
- Huwart L, Peeters F, Sinkus R, Annet L, Salameh N, Ter Beek LC, et al. Liver fibrosis: non-invasive assessment with MR elastography. *Nmr in Biomedicine*. 2006;19:173-9.
- 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.
- Martinez SM, Dominguez M, Fernandez-Varo G, Gonzalez P, Bataller R, Sampson E, et al. Performance of non-invasive methods in the assessment of disease severity in routine clinical practice in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2007;46:318A-319A.
- Fraquelli M, Rigamonti C, Casazza G, Conte D, Donato MF, Ronchi G, et al. Reproducibility of transient elastography in the evaluation of liver fibrosis in patients with chronic liver disease. *Gut*. 2007;56:968-73.
- Lucidarme D, Foucher J, Le Bail B, Costera L, Villars S, Forzy G, et al. The ratio interquartile range/median value of liver stiffness measurement is a key factor of accuracy of transient elastography (FibroScan (R)) for the diagnosis of liver fibrosis. *Hepatology*. 2007;46:318A.
- Coco B, Oliveri F, Maina AM, Ciccorossi P, Sacco R, Colombatto P, et al. Transient elastography: a new surrogate marker of liver fibrosis influenced by major changes of transaminases. *J Viral Hepatitis*. 2007;14:360-9.
- 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. *European J Clinic Investigation*. 2001;31:528-35.
- Lewin M, Poujol-Robert A, Boelle PY, Wendum D, Lasnier E, Viallon M, et al. Diffusion-weighted magnetic resonance Imaging for the assessment of fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2007;46:658-65.

26. Aguirre DA, Behling CA, Alpert E, Hassanein TI, Sirlin CB. Liver fibrosis: Noninvasive diagnosis with double contrast material-enhanced MR imaging. *Radiology*. 2006;239:425-37.
27. Huwart L, Sempoux C, Salameh N, Jamart J, Annet L, Sinkus R, et al. Liver fibrosis: noninvasive assessment with MR elastography versus aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index. *Radiology*. 2007;245:458-66.
28. Vanleeuwen DJ, Howe SC, Scheuer PJ, Sherlock S. Portal-Hypertension in Chronic Hepatitis - Relationship to Morphological-Changes. *Gut*. 1990;31:339-43.
29. Groszmann RJ, Garcia-Tsao G, Bosch J, Grace ND, Burroughs AK, Planas R, et al. Beta-blockers to prevent gastroesophageal varices in patients with cirrhosis. *N Engl J Med*. 2005;353:2254-61.
30. Ripoll C, Groszmann R, Garcia-Tsao G, Grace N, Burroughs A, Planas R, et al. Hepatic venous pressure gradient predicts clinical decompensation in patients with compensated cirrhosis. *Gastroenterology*. 2007;133:481-8.
31. Bruix J, Castells A, Bosch J, Feu F, Fuster J, Garcia Pagan JC, et al. Surgical resection of hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients: Prognostic value of preoperative portal pressure. *Gastroenterology*. 1996;111:1018-22.
32. D'Amico G, Garcia-Pagan JC, Luca A, Bosch J. Hepatic vein pressure gradient reduction and prevention of variceal bleeding in cirrhosis: A systematic review. *Gastroenterology*. 2006;131:1611-24.
33. Groszmann RJ, Bosch J, Grace ND, Conn HO, Garciatsao G, Navasa M, et al. Hemodynamic Events in A Prospective Randomized Trial of Propranolol Versus Placebo in the Prevention of A 1St Variceal Hemorrhage. *Gastroenterology*. 1990;99:1401-7.
34. Merkel C, Bolognesi M, Sacerdoti D, Bombonato G, Bellini B, Bighin R, et al. The hemodynamic response to medical treatment of portal hypertension as a predictor of clinical effectiveness in the primary prophylaxis of variceal bleeding in cirrhosis. *Hepatology*. 2000;32:930-4.
35. Abraldes JG, Tarantino I, Turnes J, Garcia-Pagan JC, Rodes J, Bosch J. Hemodynamic response to pharmacological treatment of portal hypertension and long-term prognosis of cirrhosis. *Hepatology*. 2003;37:902-8.
36. Rincon D, Ripoll C, Lo Iacono O, Salcedo M, Catalina MV, Alvarez E, et al. Antiviral therapy decreases hepatic venous pressure gradient in patients with chronic hepatitis C and advanced fibrosis. *Am J Gastroenterol*. 2006;101:2269-74.
37. Giannini E, Botta F, Borro P, Risso D, Romagnoli P, Fasoli A, et al. Platelet count/spleen diameter ratio: proposal and validation of a non-invasive parameter to predict the presence of esophageal varices in patients with liver cirrhosis. *Gut*. 2003;52:1200-5.
38. Taourel P, Blanc P, Dauzat M, Chabre M, Pradel J, Gallix B, et al. Doppler study of mesenteric, hepatic, and portal circulation in alcoholic cirrhosis: Relationship between quantitative Doppler measurements and the severity of portal hypertension and hepatic failure. *Hepatology*. 1998;28:932-6.
39. Schepke M, Raab P, Hoppe A, Schiedermaier P, Brensing KA, Sauerbruch T. Comparison of portal vein velocity and the hepatic venous pressure gradient in assessing the acute portal hemodynamic response to propranolol in patients with cirrhosis. *Am J Gastroenterol*. 2000;95:2905-9.
40. Vizzutti F, Arena U, Romanelli RG, Rega L, Foschi M, Colagrande S, et al. Liver stiffness measurement predicts severe portal hypertension in patients with HCV-related cirrhosis. *Hepatology*. 2007;45:1290-7.
41. Neumann UP, Berg T, Bahra M, Seehofer D, Langrehr JM, Neuhaus R, et al. Fibrosis progression after liver transplantation in patients with recurrent hepatitis C. *J Hepatol*. 2004;41:830-6.
42. Blasco A, Forns X, Carrion JA, Garcia-Pagan JC, Gilbert R, Rimola A, et al. Hepatic venous pressure gradient identifies patients at risk of severe hepatitis C recurrence after liver transplantation. *Hepatology*. 2006;43:492-9.
43. Samonakis DN, Cholongitas E, Thalheimer U, Kalambokis G, Quaglia A, Triantos CK, et al. Hepatic venous pressure gradient to assess fibrosis and its progression after liver transplantation for HCV cirrhosis. *Liver Transplantation*. 2007;13:1305-11.
44. Carrion JA, Navasa M, Garcia-Retortillo M, Garcia-Pagan JC, Crespo G, Bruguera M, et al. Efficacy of antiviral therapy on hepatitis C recurrence after liver transplantation: A randomized controlled study. *Gastroenterology*. 2007;132:1746-56.
45. Benlloch S, Berenguer M, Prieto M, Rayon JM, Aguilera V, Berenguer J. Prediction of fibrosis in HCV-infected liver transplant recipients with a simple noninvasive index. *Liver Transplantation*. 2005;11:456-62.
46. Cisneros L, Londono MC, Blasco C, Bataller R, Miquel R, Bruguera M, et al. Hepatic stellate cell activation in liver transplant patients with hepatitis C recurrence and in non-transplanted patients with chronic hepatitis C. *Liver Transplantation*. 2007;13:1017-27.
47. Carrion 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 Transplantation*. 2006;12:1791-8.