

## XXXVII CONGRESO ANUAL DE LA ASOCIACIÓN ESPAÑOLA PARA EL ESTUDIO DEL HÍGADO

### Evaluación de la fibrosis asociada a la enfermedad hepática

José A. Carrión

Sección de Hepatología, Parc de Salut Mar, Hospital del Mar, IMIM, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, España

#### Introducción

Las enfermedades crónicas del hígado se caracterizan por el acúmulo progresivo de la fibra colágena, la aparición de nódulos de regeneración y el incremento de la presión portal<sup>1</sup>. La fibrosis hepática es un proceso dinámico y su acúmulo no es lineal; por ello se requiere un seguimiento longitudinal de las enfermedades crónicas<sup>2</sup>. La biopsia hepática es el método de referencia para evaluar la fibrosis de forma directa; sin embargo, presenta importantes limitaciones, especialmente cuando se requiere una evaluación frecuente de la enfermedad<sup>3</sup>. La clasificación de la cirrosis según el desarrollo de hipertensión portal significativa pone de manifiesto la utilidad del gradiente de presión venoso hepático (GPVH) para identificar pacientes con riesgo de presentar varices esofágicas y descompensación clínica<sup>4</sup>. Sin embargo, tanto la biopsia hepática como el GPVH son técnicas invasivas.

En la última década y media se ha fomentado la búsqueda, validación y utilización de métodos no invasivos que permitan cuantificar la fibrosis hepática. Tanto los marcadores séricos (directos e indirectos) de fibrosis como los métodos radiológicos (especialmente la elastografía) han demostrado su utilidad en el seguimiento de las enfermedades crónicas del hígado<sup>5</sup>. Los marcadores séricos constituyen la manera más sencilla de identificar pacientes con o sin fibrosis avanzada, y la elastografía el método no invasivo más fiable para identificar o excluir cirrosis incipiente, hipertensión portal y riesgo de descompensación clínica.

#### Fibrosis hepática

El proceso de fibrogénesis que tiene como resultado el acúmulo progresivo de fibra colágena en las enfermedades crónicas

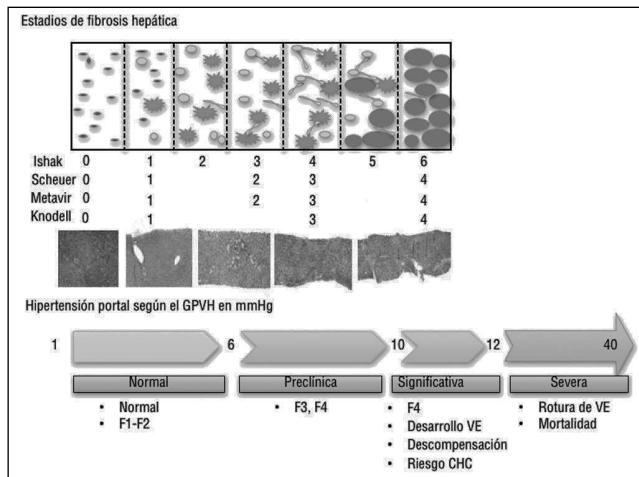
nicas del hígado es un proceso dinámico resultante de la falta de equilibrio entre los mecanismos “pro” fibrogénicos de inflamación, activación-proliferación de las células estrelladas, y contracción de los miofibroblastos y los mecanismos de degradación y remodelación de la matriz extracelular<sup>1</sup>. Se han descrito diferentes patrones de fibrosis según la topografía o localización de la lesión tisular y el predominio de las células implicadas<sup>6</sup>.

Recientemente, un metaanálisis de 111 estudios con más de 33.000 pacientes con hepatitis crónica C (HCC) y tiempo de infección conocido ha demostrado una progresión no lineal de la enfermedad hacia la cirrosis. La prevalencia estimada de cirrosis fue del 16% (intervalo de confianza [IC] del 95%, 14-19) a los 20 años, pero del 41% (IC del 95%, 36-45) a los 30 años<sup>2</sup>. Además, hay factores individuales que pueden acelerar la progresión de la enfermedad. En pacientes con HCC, la infección viral a una edad avanzada, el consumo de alcohol y el género masculino se han asociado a fibrosis progresiva<sup>7</sup>. Este proceso puede ser especialmente rápido en pacientes inmunodeprimidos con coinfección por el VIH<sup>8</sup> o tras el trasplante hepático (TH)<sup>9</sup>, por lo que es fundamental el seguimiento estricto de estos pacientes.

#### Evaluación de la fibrosis hepática mediante la biopsia

El uso de la biopsia hepática se extendió a partir de 1958 con la estandarización del método de Menghini<sup>10</sup> y actualmente es el método de referencia para determinar el grado de lesión tisular (inflamación, fibrosis, esteatosis). El estadio de la fibrosis muestra la severidad de la lesión desde la ausencia de fibrosis (estadio F0) hasta el desarrollo de cirrosis (F4 según Metavir o F5-6 según Ishak). El grado necroinflamatorio muestra la actividad de la lesión y el riesgo de progresión con mayor o menor velocidad<sup>3</sup>. Las diferentes clasificaciones de estadio y grado han sido extensamente evaluadas en pacientes con HCC<sup>11</sup> (fig. 1).

Correo electrónico: 95565@parcdesalutmar.cat



**Figura 1** Clasificación de la fibrosis hepática y de la hipertensión portal. Se representan gráficamente los estadios de fibrosis hepática según las clasificaciones de Ishak, Scheuer, Metavir y Knodell (Según Goodman et al<sup>11</sup>) y las fases de la hipertensión portal según la determinación del gradiente de presión venoso hepático (GPVH) en mmHg. CHC: carcinoma hepatocelular; VE: varices esofágicas.

La fibrosis hepática ha sido clásicamente la variable con mayor valor pronóstico cualquiera que fuera la etiología de la enfermedad hepática. La incidencia acumulada de muerte o TH a los 6 años es del 4% en pacientes con escasa fibrosis (F1 según Metavir o F2 según Ishak) y del 28% en pacientes con cirrosis<sup>12</sup>. Tras el TH, la actividad necroinflamatoria a los 3 meses y la presencia de fibrosis significativa (F2-4) al año del TH identifican pacientes con riesgo de desarrollar enfermedad severa<sup>13</sup>. Sin embargo, la utilidad de la biopsia en el seguimiento de las enfermedades crónicas del hígado es discutible dado que se trata de un método invasivo no exento de riesgos y su interpretación puede variar según la calidad de la muestra, la complejidad del “score” y la experiencia del observador<sup>14</sup>. Por otra parte, la clasificación de la fibrosis en estadios (F0: ausencia de fibrosis, F1: fibrosis portal, F2: periportal, F3: puentes de fibrosis y F4: cirrosis según Metavir) cuantifica de forma incompleta los cambios durante el seguimiento y su valor pronóstico queda limitado a la presencia de cirrosis sin informar sobre la existencia de hipertensión portal significativa, el desarrollo de varices esofágicas o el riesgo de descompensación clínica. Estas importantes limitaciones no son propias de un verdadero *gold standard*, por lo que en los últimos años se ha impulsado la búsqueda tanto de sistemas de medición de la presión portal como de métodos no invasivos de cuantificación de la fibrosis.

### Evaluación de la presión portal mediante el gradiente de presión venoso hepático

El GPVH es el *gold standard* para determinar la presencia y la gravedad de la hipertensión portal responsable del desarrollo de varices esofágicas, el sangrado por varices, la descompensación clínica y el riesgo de desarrollar carcinoma

hepatocelular<sup>15</sup>. Su medición se realiza mediante la inserción intravenosa de un catéter-balón por vía yugular, humeral o femoral hasta la vena suprahepática media, donde se medirá la presión resultante de restar a la presión de oclusión la presión libre. Dicho gradiente es directamente proporcional a la presión portal<sup>16</sup>.

Diferentes estudios han demostrado una excelente correlación entre el estadio de fibrosis hepática y el GPVH, especialmente en pacientes con enfermedad avanzada (F3 o F4) y tras el TH<sup>17-19</sup>. Además, la medición del GPVH ha demostrado la existencia de pacientes con hipertensión portal y mínima fibrosis poniendo de manifiesto la posibilidad del error muestral de la biopsia. Dado que las complicaciones de la cirrosis son secundarias a la hipertensión portal, la medición del GPVH presenta un valor pronóstico superior al de la biopsia. Un GPVH  $\geq 10$  mmHg identifica pacientes con riesgo elevado de desarrollar varices esofágicas<sup>20</sup>, descompensación clínica<sup>21</sup> o carcinoma hepatocelular<sup>22</sup> (fig. 1). El GPVH constituye un método excelente para identificar pacientes con progresión rápida de la enfermedad y riesgo de descompensación clínica tras el TH<sup>18</sup>. La medición del GPVH ha demostrado una elevada sensibilidad para detectar cambios producidos por el tratamiento sobre la presión portal (bloqueadores beta) o secundarios a la estabilización y mejoría histológica (antivirales), tanto en pacientes con fibrosis avanzada y cirrosis<sup>23</sup> como tras el TH<sup>24</sup>. Sin embargo, al igual que la biopsia hepática, es una técnica invasiva no exenta de complicaciones y requiere de personal entrenado y material específico, sin que esté disponible en todos los centros.

### Evaluación de la fibrosis hepática mediante marcadores séricos

#### Marcadores séricos indirectos

Los valores de laboratorio relacionados con la función hepática son los marcadores séricos indirectos más fáciles de obtener en la práctica clínica. Estos marcadores no se relacionan directamente con el proceso de fibrosis hepática, pero pueden identificar (o excluir) con precisión a pacientes con enfermedad avanzada. Han sido extensamente evaluados en pacientes con HCC. Hay modelos sencillos que combinan variables clínicas como la edad<sup>25-28</sup> o el índice de masa corporal (IMC)<sup>29</sup> con mediciones de laboratorio como la cifra de plaquetas<sup>25,26,28,30,31</sup>, las aspartato- (AST)<sup>27,28,30,31</sup> o alanino- (ALT)<sup>28</sup> aminotransferasas, la gammaglobulina<sup>31</sup> o el colesterol<sup>26,27</sup>, y modelos más complejos como el Fibrotest<sup>®32</sup>, que combina la gammaglutamiltranspeptidasa, bilirrubina, alfa-2-macroglobulina, haptoglobina y apolipoproteína A1. Estos índices permiten clasificar de forma correcta, evitando la realización de biopsias, en torno al 30-50% de los pacientes. Sin embargo, su fiabilidad es baja para diferenciar estadios de fibrosis intermedios (F1-2)<sup>33</sup>. El índice mejor evaluado en pacientes con hepatitis crónica B es el Fibrotest<sup>®34</sup>; sin embargo, hay que tener en cuenta que las fluctuaciones del valor de gammaglutamiltranspeptidasa puede producir falsos positivos. Recientemente, la combinación de la edad, la cifra de plaquetas y el tamaño del bazo o ASPRI (Age-Spleen-Platelet Ratio Index)<sup>35</sup> ha permiti-

do identificar el 44% de los pacientes con cirrosis por el VHB (valor predictivo positivo del 96%). En estos pacientes, el tratamiento antiviral estaría indicado sin necesidad de realizar una biopsia. Según una reciente revisión<sup>36</sup>, los índices indirectos mejor evaluados en pacientes con enfermedad grasa del hígado son el FIB-4<sup>28</sup> (edad, plaquetas, AST y ALT), el NFS (NASH Fibrosis Score)<sup>29</sup> (edad, hiperglicemia, IMC, plaquetas y ratio AST/ALT) y el Fibrotest®.

### Marcadores séricos directos

La detección sérica de las proteínas implicadas en la síntesis y degradación de la matriz extracelular es la base para la obtención de marcadores relacionados de forma directa con el proceso de fibrogénesis y fibrólisis. Entre los marcadores más utilizados encontramos proteínas de la matriz extracelular como el ácido hialurónico (AH), o enzimas de degradación como las metaloproteinasas (MMP) y sus inhibidores (TIMP), proteínas implicadas en la síntesis del colágeno como el procolágeno III (PIIINP) y citocinas profibrogénicas (TGFβ1). Al igual que ocurre con los marcadores indirectos, la combinación en modelos aumenta su fiabilidad diagnóstica. La combinación del PIIINP, del AH y del TIMP-1 se conoce como ELF® (*enhanced liver fibrosis*) y ha demostrado una elevada fiabilidad para identificar fibrosis y progresión de la enfermedad en pacientes con HCC<sup>37</sup>, enfermedad grasa del hígado<sup>38</sup> y cirrosis biliar primaria<sup>39</sup>, pudiendo clasificar de forma correcta hasta el 65% de los pacientes.

### Algoritmos

La combinación de varios de estos modelos en algoritmos permite aumentar la fiabilidad diagnóstica para identificar pacientes con fibrosis, pero también aumenta su complejidad y limita su aplicación. Sebastián et al han combinado de forma secuencial el test APRI y el Fibrotest® en el algoritmo SAFE (*sequential algorithm for fibrosis evaluation*)<sup>40</sup>. Los autores evaluaron una cohorte de 190 pacientes con HCC identificando con una fiabilidad > 94% el 50% de los pacientes con fibrosis significativa (F2-4) y el 70% de los pacientes con cirrosis. Recientemente, los mismos autores han validado dicho algoritmo en una cohorte de más de 2.000 pacientes obteniendo resultados muy similares<sup>41</sup>.

### Estudios prospectivos

La fácil aplicación de estos marcadores permite una monitorización frecuente y longitudinal de los pacientes. Los pacientes con progresión de la enfermedad pueden ser detectados utilizando tanto marcadores directos<sup>39</sup> como indirectos<sup>42,43</sup>. Ngo et al analizaron en 1.074 pacientes con hepatitis crónica B la fiabilidad de un valor normal del Fibrotest® para excluir el desarrollo de eventos (descompensación, sangrado por varices, carcinoma hepatocelular, TH o fallecimiento de causa hepática) durante un seguimiento de 4 años. Los autores demostraron un valor predictivo negativo del 100% para excluir eventos a los 4 años, superior al de la ALT o la carga viral. Además, identificaron que hasta el 22% de los portadores inactivos podían presentar un valor elevado de Fibrotest® orientando la posibilidad de la existencia de fibrosis hepática en este grupo de pa-

cientes. Ghany et al<sup>43</sup> evaluaron en 1.050 pacientes con HCC un modelo de regresión basado en la cifra de plaquetas, la albúmina, la bilirrubina y el ratio AST/ALT para identificar pacientes con eventos clínicos (empeoramiento de 2 o más puntos en el Child-Pugh, descompensación, sangrado por varices o fallecimiento de causa hepática). Los autores demostraron que la probabilidad acumulada de eventos a los 3,5 años era del 2% en pacientes con un percentil < 50 y del 65% en pacientes con un percentil ≥ 90. Mayo et al<sup>39</sup> evaluaron la utilidad del ELF® en 161 pacientes con cirrosis biliar primaria para identificar eventos (descompensación, varices esofágicas, sangrado por varices, necesidad de TH o fallecimiento de causa hepática) con un seguimiento mediano de 7,3 años. Los autores encontraron una probabilidad acumulada de tan sólo el 8% en pacientes con valores bajos del ELF® y del 46% en pacientes con valores altos. Recientemente, Carrión et al han demostrado la utilidad del 3-M-ALG (que al igual que el ELF® utiliza el AH, el TIMP-1 y el PIIINP) en pacientes con recurrencia de la hepatitis C tras el TH. Los autores demostraron en una cohorte de 133 pacientes con un seguimiento mediano de 4,8 años que un valor del 3-M-ALG > 2 al año del TH mostraba una probabilidad acumulada de descompensación del 61%. La buena aceptación de estos marcadores por parte de los pacientes permite evaluar no sólo la progresión de la enfermedad, sino también el cambio producido por los tratamientos. Tanto los marcadores directos<sup>44</sup> como los indirectos<sup>45</sup> han demostrado descender de forma significativa en pacientes con respuesta al tratamiento antiviral reflejando una inhibición del proceso de fibrosis y una mejoría de la función hepática, respectivamente.

### Evaluación de la fibrosis hepática mediante métodos radiológicos

La ultrasonografía, la tomografía computarizada y la resonancia magnética (RM) son métodos radiológicos capaces de detectar la irregularidad del parénquima y la superficie nodular hepática en pacientes con cirrosis. Además, el hallazgo de hipertrofia del lóbulo caudado, de circulación colateral, de un diámetro portal aumentado (≥ 13 mm) o de la reducción del flujo portal máximo (< 16 cm/s) y medio (< 13 cm/s) son altamente específicos (> 90%) de hipertensión portal, pero no siempre están presentes. Característicamente, la esplenomegalia (≥ 13 cm) es un hallazgo muy sensible pero poco específico<sup>46</sup>. Por ello, en la última década se han evaluado nuevos métodos radiológicos para detectar de forma precoz y con mayor fiabilidad la presencia de fibrosis hepática.

### Métodos elastográficos

La elastografía es el principio físico que cuantifica la rigidez-elasticidad de los tejidos. Hasta la fecha se han descrito 3 métodos elastográficos diferentes. El primero que se comercializó y el mejor evaluado es el FibroScan® (Echosens) o elastografía de transición (ET)<sup>47</sup>, que mide por ultrasonidos la velocidad de propagación de una onda mecánica dentro del parénquima hepático. Cuanto más rápido se propaga la onda más rígido es el tejido. El volumen de tejido

Métodos elastográficos	
	$E = 3 \rho V_s^2$
<b>FibroScan® (Echosens)</b>	<b>Acuson S2000® (Siemens)</b>
• Método:	Elastografía de transición
• Estímulo:	Mecánico
• Propagación:	Desde la piel
• Profundidad:	2,5 cm desde la piel
• Área analizada (ROI):	10 x 40 mm
• Posición sonda:	Perpendicular
• Localización sonda:	9.º-10.º espacio Intercostal
• Paciente:	En ayunas
• N.º de exploraciones:	10 válidas
• Resultados:	Mediana
• Unidades:	kPa
• Rango de valores:	2,5-75
• Referencia:	
• Método:	"Acoustic Radiation Force Impulse"
• Estímulo:	Acústico
• Propagación:	Intrahepático
• Profundidad:	2-3 cm de la cápsula (máx 5,5 cm)
• Área analizada (ROI):	10 x 5 mm
• Posición sonda:	Perpendicular con ROI centrado
• Localización sonda:	LHD-Intercostal > LHI-Epigástrico
• Paciente:	Respiración suave
• N.º de exploraciones:	10 > 5 válidas
• Resultados:	Mediana > media
• Unidades:	m/s
• Rango de valores:	0,7-4,6
• Referencia:	

Figura 2 Métodos elastográficos.

evaluado es 100 veces superior al de una biopsia y el área analizada (ROI) es un cilindro de 10 mm de ancho x 40 mm de largo localizado de 25 a 65 mm por debajo de la piel. La velocidad de propagación de la onda (m/s) es transformada a kilopascales (kPa) y el rango de valores va desde 2,5 a 75 kPa (fig. 2). El segundo aparato es la MR-Touch® (GE Healthcare) o RM elastográfica (RME)<sup>48</sup>, que aplica la onda mecánica sobre toda la superficie hepática, se obtiene el desplazamiento del parénquima hepático por RM y el software genera un elastograma con código de colores (desde el azul-elástico al rojo-rígido). El volumen evaluado es la práctica totalidad del hígado excluyendo el hilio hepático. Al igual que la ET, transforma la velocidad de propagación de la onda mecánica a kPa y el rango de valores va desde 1,1 a 8,0 kPa. El tercer aparato es el Acuson S2000® (Siemens) o *Acoustic Radiation Force Impulse* (ARFI)<sup>49</sup>, que consta de un ecógrafo de última generación que permite visualizar el hígado y escoger el punto en el que se aplicará un pulso acústico de elevada intensidad que desplazará el tejido hepático. El área en la que se mide la velocidad de propagación tisular es de 5 mm de ancho x 10 mm de largo pudiéndose escoger el ángulo y la profundidad hasta un máximo de 55 mm. La velocidad de propagación se expresa en metros/segundo. El rango de valores va desde 0,7 a 4,6 m/s fig. 2).

### Estandarización de la elastografía de transición

La ET constituye el método elastográfico de referencia, es la forma más sencilla y rápida de medir la rigidez hepática y presenta una capacidad diagnóstica excelente para identificar o excluir cirrosis hepática (F4). Sin embargo, su capacidad para identificar fibrosis significativa (F2-F4) es similar a la de los índices séricos<sup>5</sup>. El rango de valores va desde 2,5 a 75 kPa y los valores en individuos sin patología hepática están alrededor de 5,5 kPa<sup>50</sup>. La mediana de 10 determinaciones válidas es el valor que se utiliza para establecer la rigidez (R) del hígado y el rango intercuartil (RIQ) o diferencia entre los percentiles 25 y 75 muestra la dispersión de los valores. Cuanto menor sea la dispersión más representa-

tiva será la R del total de las determinaciones. Para obtener un valor de R fiable se recomienda que el porcentaje de medidas válidas o ratio sea superior al 60% y que la relación RIQ/R sea inferior a 0,3, es decir, que haya poca dispersión<sup>51</sup>. Para ello se requiere de un aprendizaje mínimo que permita al explorador dominar la posición de la sonda, interpretar el elastograma y reconocer las situaciones que pueden modificar la consistencia del hígado. La fiabilidad de los resultados mejora cuando la experiencia del explorador supera las 500 exploraciones<sup>52</sup>.

### Indicaciones de la elastografía

La indicación fundamental de la ET es la evaluación de la fibrosis en las enfermedades crónicas del hígado<sup>51,53</sup>. La técnica permite identificar con buena fiabilidad a pacientes con fibrosis significativa (F2-F4) pero especialmente a pacientes con cirrosis<sup>54</sup>. Al igual que ocurre con la biopsia y los marcadores séricos, la gran mayoría de datos se ha generado en pacientes con HCC, por lo que su utilidad está bien establecida en esta patología<sup>55</sup>. Pese a que el número de estudios en otras enfermedades es más reducido, la ET puede identificar enfermedad severa en enfermedades colestásicas crónicas<sup>56</sup> y en la recurrencia de la hepatitis C tras el TH<sup>57,58</sup>. El sistema de salud francés considera el FibroScan® una herramienta diagnóstica en estas patologías y recientemente la Societat Catalana de Gastroenterología ha creado un documento de posicionamiento sobre su utilidad<sup>59</sup>. A pesar de que los estudios más extensos y metaanálisis sugieren valores en torno a 7,6 y 14,6 kPa para identificar fibrosis significativa y cirrosis, respectivamente<sup>54,60</sup>, puede haber variaciones según la etiología de la enfermedad, por lo que se recomienda utilizar rangos de valores en los que se aseguren valores predictivos superiores al 90%. A pesar de que existe menos consenso en otras enfermedades como la hepatopatía alcohólica, la enfermedad grasa del hígado o la hepatitis crónica B, la publicación de futuros estudios permitirá concretar mejor su utilidad en estas enfermedades. Sin embargo, se debe tener en cuenta la existencia de factores independientes a la fibrosis que pueden modificar la consistencia del hígado, como la elevación de las transaminasas o la necrosis<sup>61</sup>, o atenuar la transmisión de la onda mecánica como la presencia de macronódulos<sup>62</sup> o la esteatosis<sup>63</sup>.

En pacientes con hepatitis crónica B un reciente metaanálisis de 5 estudios ha demostrado una excelente fiabilidad para identificar pacientes con cirrosis (área bajo la curva [ABC] estandarizada: 0,96, IC del 95%, 0,90-1,00) superior numéricamente al Fibrotest® (ABC estandarizada: 0,85; IC del 95%, 0,80-0,90)<sup>34</sup>. Un reciente estudio ha validado la utilización de rangos de valores para clasificar pacientes con hepatitis crónica B y fibrosis significativa (confirmación si ET > 9,4 kPa y exclusión si ET ≤ 6,2 kPa) o cirrosis (confirmación si ET > 13,1 kPa y exclusión si ET ≤ 9,4 kPa), permitiendo clasificar correctamente el 56% de los pacientes con una fiabilidad del 90%, independientemente de la cifra de ALT<sup>64</sup>. Además, la ET ha demostrado su utilidad para identificar portadores inactivos del VHB con valores de elasticidad similares a los de los individuos sanos, alertando de la necesidad de excluir otras patologías en los portadores inactivos con rigidez elevada<sup>65</sup>.

La ET ha demostrado, tanto en pacientes con HCC y fibrosis avanzada (F3-F4)<sup>66</sup> como en pacientes con recidiva severa de la hepatitis C tras el TH<sup>57</sup>, una excelente correlación entre la rigidez hepática (medida por ET) y la presión portal (medida por GPVH). Sin embargo, la correlación y la fiabilidad de la ET disminuyen a medida que aumenta la gravedad de la hipertensión portal, siendo menor en pacientes con hipertensión portal severa (GPVH  $\geq$  12 mmHg), moderada para identificar pacientes con varices esofágicas e insuficiente para determinar el tamaño de las varices<sup>67</sup>. Esta menor correlación entre rigidez y presión portal en fases avanzadas de la cirrosis probablemente se deba a una mayor dependencia de factores vasculares y hemodinámicos que a cambios estructurales del hígado.

### Estudios prospectivos

La posibilidad de repetir las exploraciones nos permite una evaluación estricta del paciente y la detección precoz de cambios en la rigidez hepática. El TH constituye un modelo “in vivo” excelente para evaluar los métodos diagnósticos no invasivos dado el curso acelerado de la infección por el VHC tras el TH. Carrión et al<sup>68</sup> analizaron 52 pacientes con hepatitis C tras el TH y 14 controles a los que se les realizó una ET a los 3, 6, 9 y 12 meses tras el TH. A todos los pacientes se les realizó una biopsia hepática al año y se determinó el GPVH en 47. El estudio demostró un rápido ascenso de la rigidez hepática en pacientes con fibrosis significativa (F2-4) y/o hipertensión portal (GPVH  $\geq$  6 mmHg) y estabilidad de los valores en pacientes con mínima o sin fibrosis (F0-1) y/o presión portal normal (GPVH  $<$  6 mmHg), sugiriendo que la ET podía identificar precozmente a pacientes “fibrosadores” rápidos y diferenciarlos de los “fibrosadores” lentos incluso antes que la biopsia hepática.

Recientemente, Vergniol et al<sup>69</sup> han demostrado la fiabilidad de la ET para identificar pacientes con progresión de la enfermedad y riesgo de fallecer durante un seguimiento de 5 años. Los autores evaluaron a 1.457 pacientes con hepatitis crónica C a los que se les realizó una biopsia y determinación de ET y Fibrotest® entre otros marcadores. La supervivencia a los 5 años fue significativamente inferior en pacientes con fibrosis avanzada (F3-4), ET  $>$  9,5 kPa o Fibrotest®  $>$  0,75. Se observó una clara estratificación de la supervivencia a los 5 años según el valor de ET  $>$  9,5 kPa (77%),  $>$  20 kPa (66%),  $>$  30 kPa (57%),  $>$  40 kPa (47%) y  $>$  50 kPa (42%), por lo que los autores concluyen que la ET presenta un claro valor pronóstico, pudiendo ser importante a la hora de decidir incluso la necesidad de TH en subgrupos de pacientes con supervivencia  $<$  50% a los 5 años.

Sin embargo, aún se requieren más estudios prospectivos para conocer la capacidad de la técnica a la hora de identificar los diferentes estadios de la cirrosis y el riesgo de desarrollar varices esofágicas, descompensación clínica o carcinoma hepatocelular<sup>70,71</sup>.

### Factores de confusión y limitaciones de la elastografía

Los factores que pueden aumentar la rigidez del hígado independientemente del grado de fibrosis son la necrosis hepatocelular severa<sup>72</sup>, la congestión venosa por insuficiencia

cardíaca<sup>73</sup> y la dilatación de las vías biliares<sup>74</sup>. Los factores que pueden atenuar la onda de propagación son una elevada esteatosis<sup>63</sup>, la cirrosis macronodular<sup>54</sup> y la obesidad<sup>75</sup>. Por todo ello, es aconsejable repetir la exploración en los casos en que se obtengan valores de R, “ratio” o RIQ subóptimos y utilizar otro método de evaluación o realizar una biopsia en los casos con resultados incongruentes.

La principal limitación de la ET es la ausencia de registro y la obtención de valores subóptimos. Un estudio prospectivo evaluando más de 13.000 registros mostró imposibilidad para obtener valores en el 3,1% y registros subóptimos (válidos  $<$  10, ratio  $<$  60%, IQR/R  $>$  0,3) en el 15,8%, ambas situaciones se relacionaron de forma independiente con la obesidad (IMC  $>$  30 kg/m<sup>2</sup>) del explorado y con una reducida experiencia ( $<$  500 exploraciones) del explorador<sup>52</sup>. Por ello, en los últimos años se ha diseñado una sonda (XL) que emite una onda mecánica con mayor poder de penetración. Recientemente, Myers et al<sup>75</sup> han evaluado 276 pacientes con IMC  $\geq$  28 kg/m<sup>2</sup> con la sonda clásica (M) y la XL. La sonda XL mostró un menor número de fallos de registro (1,1%) y valores subóptimos (27%) en comparación a la sonda M (16 y 50%, respectivamente) ( $p$   $<$  0,01 en ambos casos). Sin embargo, aunque la correlación en los 178 pacientes con registro de ambas sondas fue excelente ( $r$  = 0,86;  $p$   $<$  0,01), los valores registrados con la sonda XL fueron inferiores (6,8 kPa) a los de la sonda M (7,8 kPa) ( $p$   $<$  0,01), por lo que podrían ser necesarios nuevos estudios para validar la utilidad de dicha sonda en las diferentes enfermedades.

### Otros métodos elastográficos

Recientemente, la “Food and Drugs Administration” ha autorizado la comercialización y utilización del MR-Touch® (GE Healthcare) como el primer aparato de RME. A pesar del número reducido de estudios y el escaso número de pacientes evaluados, los resultados publicados muestran una excelente fiabilidad diagnóstica para identificar pacientes con diferentes estadios de fibrosis<sup>48,76</sup> y enfermedad grasa del hígado<sup>77</sup>. Recientemente, Huwart et al<sup>76</sup> evaluaron una cohorte de 88 pacientes (66 con hepatitis crónica C) obteniendo una fiabilidad excelente para identificar pacientes con fibrosis significativa (F2-4) o cirrosis (F4) (ABC: 0,99 y 1,00, respectivamente). Sin embargo, esta técnica requiere de un tiempo de exploración de unos 30 min, un procesado e interpretación minucioso de las imágenes por personal experimentado y puede estar limitada en pacientes con clausrofobia o prótesis metálicas. A pesar de ello parece una técnica excelente, sobre todo para pacientes en los que la ET no se pueda realizar.

En los últimos años ha aparecido una nueva manera de medir la rigidez hepática. El Acuson S2000 utiliza una sonda que emite un estímulo acústico guiado por ecografía que hace vibrar el tejido, pudiendo cuantificar su elasticidad; es lo que se conoce como ARFI<sup>49</sup>. Estudios recientes han demostrado una excelente fiabilidad para identificar fibrosis significativa y cirrosis, comparable a la ET, en diferentes enfermedades crónicas del hígado<sup>78-82</sup>. El hecho de utilizar la ecografía para visualizar el área a analizar y un pulso acústico con elevado poder de penetración podría aumentar su utilización, especialmente en pacientes con obesi-

dad. Sin embargo son necesarios estudios con un mayor número de pacientes para conocer su aplicabilidad en la práctica clínica.

## Conclusiones

En los últimos 15 años, el diagnóstico no invasivo de la fibrosis hepática ha pasado de ser una necesidad a una realidad en la práctica clínica diaria. El número creciente de métodos alternativos a la biopsia, tanto séricos como radiológicos, ha permitido la publicación de un gran número de estudios que evalúan sus diferentes posibilidades. El considerable número de metaanálisis y revisiones ha permitido establecer sus indicaciones y limitaciones. La utilización de nuevas sondas y nuevos métodos elastográficos, como el ARFI o la RME, podría aumentar su aplicabilidad en pacientes con obesidad o esteatosis. Probablemente, la combinación de métodos elastográficos y marcadores séricos muestre una mayor fiabilidad diagnóstica, aunque se requiere un mayor número de estudios que evalúen las diferentes combinaciones. Recientemente, los primeros resultados prospectivos nos muestran la utilidad de estos métodos como herramientas con valor pronóstico, incluso superior al de la biopsia, justificando su utilización en la práctica diaria, aunque son necesarios más estudios.

## Bibliografía

1. Friedman SL. Mechanisms of hepatic fibrogenesis. *Gastroenterology*. 2008;134:1655-69.
2. Thein HH, Yi Q, Dore GJ, Krahn MD. Estimation of stage-specific fibrosis progression rates in chronic hepatitis C virus infection: a meta-analysis and meta-regression. *Hepatology*. 2008;48:418-31.
3. Rockey DC, Caldwell SH, Goodman ZD, Nelson RC, Smith AD. Liver biopsy. *Hepatology*. 2009;49:1017-44.
4. D'Amico G, García-Tsao G, Pagliaro L. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: a systematic review of 118 studies. *J Hepatol*. 2006;44:217-31.
5. Nguyen D, Talwalkar JA. Noninvasive assessment of liver fibrosis. *Hepatology*. 2011;53:2107-10.
6. Pinzani M, Rombouts K, Colagrande S. Fibrosis in chronic liver diseases: diagnosis and management. *J Hepatol*. 2005;42 Suppl:S22-36.
7. Poupon T, Bedossa P, Opolon P. Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. The OBSVIRC, METAVIR, CLINIVIR, and DOSVIRC groups. *Lancet*. 1997;349:825-32.
8. Benhamou Y, Bochet M, Di Martino V, et al. Liver fibrosis progression in human immunodeficiency virus and hepatitis C virus coinfecting patients. The Multivirc Group. *Hepatology*. 1999;30:1054-8.
9. Berenguer M. Host and donor risk factors before and after liver transplantation that impact HCV recurrence. *Liver Transpl*. 2003;9:S44-S7.
10. Menghini G. One-second needle biopsy of the liver. *Gastroenterology*. 1958;35:190-9.
11. Goodman ZD. Grading and staging systems for inflammation and fibrosis in chronic liver diseases. *J Hepatol*. 2007;47:598-607.
12. Everhart JE, Wright EC, Goodman ZD, et al. Prognostic value of Ishak fibrosis stage: findings from the hepatitis C antiviral long-term treatment against cirrhosis trial. *Hepatology*. 2010;51:585-94.
13. Neumann UP, Berg T, Bahra M, et al. Fibrosis progression after liver transplantation in patients with recurrent hepatitis C. *C. J Hepatol*. 2004;41:830-6.
14. Bedossa P, Dargere D, Paradis V. Sampling variability of liver fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2003;38:1449-57.
15. Bosch J, Abraldes JG, Berzigotti A, García-Pagan JC. The clinical use of HVPG measurements in chronic liver disease. *Nature reviews Gastroenterol Hepatol*. 2009;6:573-82.
16. Perello A, Escorsell A, Bru C, et al. Wedged hepatic venous pressure adequately reflects portal pressure in hepatitis C virus-related cirrhosis. *Hepatology*. 1999;30:1393-7.
17. Vanleeuwen DJ, Howe SC, Scheuer PJ, Sherlock S. Portal-Hypertension in Chronic Hepatitis - Relationship to Morphological-Changes. *Gut*. 1990;31:339-43.
18. Blasco A, Forns X, Carrion JA, et al. Hepatic venous pressure gradient identifies patients at risk of severe hepatitis C recurrence after liver transplantation. *Hepatology*. 2006;43:492-9.
19. Calvaruso V, Burroughs AK, Standish R, et al. Computer-assisted image analysis of liver collagen: relationship to Ishak scoring and hepatic venous pressure gradient. *Hepatology*. 2009;49:1236-44.
20. Groszmann RJ, García-Tsao G, Bosch J, et al. Beta-blockers to prevent gastroesophageal varices in patients with cirrhosis. *N Engl J Med*. 2005;353:2254-61.
21. Ripoll C, Groszmann R, García-Tsao G, et al. Hepatic venous pressure gradient predicts clinical decompensation in patients with compensated cirrhosis. *Gastroenterol*. 2007;133:481-8.
22. Ripoll C, Groszmann RJ, García-Tsao G, et al. Hepatic venous pressure gradient predicts development of hepatocellular carcinoma independently of severity of cirrhosis. *J Hepatol*. 2009;50:923-8.
23. Rincon D, Ripoll C, Lo Iacono O, 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.
24. Carrión JA, Navasa M, García-Retortillo M, et al. Efficacy of antiviral therapy on hepatitis C recurrence after liver transplantation: a randomized controlled study. *Gastroenterol*. 2007;132:1746-56.
25. Poupon 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.
26. Forns X, Ampurdanes S, Llovet JM, et al. Identification of chronic hepatitis C patients without hepatic fibrosis by a simple predictive model. *Hepatology*. 2002;36:986-92.
27. Sud A, Hui JM, Farrell GC, et al. Improved prediction of fibrosis in chronic hepatitis C using measures of insulin resistance in a probability index. *Hepatology*. 2004;39:1239-47.
28. Sterling RK, Lissen E, Clumeck N, et al. Development of a simple noninvasive index to predict significant fibrosis in patients with HIV/HCV coinfection. *Hepatology*. 2006;43:1317-25.
29. Angulo P, Hui JM, Marchesini G, et al. The NAFLD fibrosis score: a noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD. *Hepatology*. 2007;45:846-54.
30. Wai CT, Greenson JK, Fontana RJ, et al. A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2003;38:518-26.
31. Koda M, Matunaga Y, Kawakami M, Kishimoto Y, Suou T, Muraoka Y. FibroIndex, a practical index for predicting significant fibrosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2007;45:297-306.
32. Imbert-Bismut F, Ratziu V, Pieroni L, Charlotte F, Benhamou Y, Poupon T. Biochemical markers of liver fibrosis in patients with

hepatitis C virus infection: a prospective study. *Lancet*. 2001;357:1069-75.

33. Cales P, De Ledinghen V, Halfon P, et al. Evaluating the accuracy and increasing the reliable diagnosis rate of blood tests for liver fibrosis in chronic hepatitis C. *Liver Int*. 2008;28:1352-62.

34. Poynard T, Ngo Y, Munteanu M, Thabut D, Ratziu V. Noninvasive Markers of Hepatic Fibrosis in Chronic Hepatitis B. *Curr Hepat Rep*. 2011;10:87-97.

35. Kim BK, Kim SA, Park YN, et al. Noninvasive models to predict liver cirrhosis in patients with chronic hepatitis B. *Liver Int*. 2007;27:969-76.

36. Dowman JK, Tomlinson JW, Newsome PN. Systematic review: the diagnosis and staging of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011;33:525-40.

37. Parkes J, Guha IN, Roderick P, et al. Enhanced Liver Fibrosis (ELF) test accurately identifies liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C. *J Viral Hepat*. 2011;18:23-31.

38. Guha IN, Parkes J, Roderick P, et al. Noninvasive markers of fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease: Validating the European Liver Fibrosis Panel and exploring simple markers. *Hepatology*. 2008;47:455-60.

39. Mayo MJ, Parkes J, MS-Huet B, et al. Prediction of clinical outcomes in primary biliary cirrhosis by serum enhanced liver fibrosis assay. *Hepatology*. 2008;48:1549-57.

40. Sebastiani G, Vario A, Guido M, et al. Stepwise combination algorithms of non-invasive markers to diagnose significant fibrosis in chronic hepatitis C. *J Hepatol*. 2006;44:686-93.

41. Sebastiani G, Halfon P, Castera L, et al. SAFE biopsy: a validated method for large-scale staging of liver fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2009;49:1821-7.

42. Ngo Y, Benhamou Y, Thibault V, et al. An accurate definition of the status of inactive hepatitis B virus carrier by a combination of biomarkers (FibroTest-ActiTest) and viral load. *PLoS one*. 2008;3:e2573.

43. Ghany MG, Lok AS, Everhart JE, et al. Predicting clinical and histologic outcomes based on standard laboratory tests in advanced chronic hepatitis C. *Gastroenterol*. 2010;138:136-46.

44. Martínez SM, Fernández-Varo G, González P, et al. Assessment of liver fibrosis before and after antiviral therapy by different serum marker panels in patients with chronic hepatitis C. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011;33:138-48.

45. D'Arondel C, Munteanu M, Moussalli J, et al. A prospective assessment of an 'a la carte' regimen of PEG-interferon alpha2b and ribavirin combination in patients with chronic hepatitis C using biochemical markers. *J Viral Hepat*. 2006;13:182-9.

46. Berzigotti A, Ashkenazi E, Reverter E, Abraldes JG, Bosch J. Non-invasive diagnostic and prognostic evaluation of liver cirrhosis and portal hypertension. *Disease Markers*. 2011;31:129-38.

47. Sandrin L, Fourquet B, Hasquenoph JM, et al. Transient elastography: a new noninvasive method for assessment of hepatic fibrosis. *Ultrasound Med Biol*. 2003;29:1705-13.

48. Rouviere O, Yin M, Dresner MA, et al. MR elastography of the liver: preliminary results. *Radiology*. 2006;240:440-8.

49. Palmeri ML, Wang MH, Dahl JJ, Frinkley KD, Nightingale KR. Quantifying hepatic shear modulus in vivo using acoustic radiation force. *Ultrasound in Medicine & Biology*. 2008;34:546-58.

50. Roulot D, Czernichow S, Le Clesiau H, Costes JL, Vergnaud AC, Beaugrand M. Liver stiffness values in apparently healthy subjects: influence of gender and metabolic syndrome. *J Hepatol*. 2008;48:606-13.

51. Castera L, Forns X, Alberti A. Non-invasive evaluation of liver fibrosis using transient elastography. *J Hepatol*. 2008;48:835-47.

52. Castera L, Foucher J, Bernard PH, et al. Pitfalls of liver stiffness measurement: a 5-year prospective study of 13,369 examinations. *Hepatology*. 2010;51:828-35.

53. Carrión JA. Utility of Fibroscan in the evaluation of liver fibrosis. *Gastroenterol Hepatol*. 2009;32:415-23.

54. Ganne-Carrie N, Ziol M, De Ledinghen V, et al. Accuracy of liver stiffness measurement for the diagnosis of cirrhosis in patients with chronic liver diseases. *Hepatology*. 2006;44:1511-7.

55. Castera L. Non-invasive assessment of liver fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatol Int*. 2011;5:625-34.

56. Corpechot C, El Naggar A, Poujol-Robert A, et al. Assessment of biliary fibrosis by transient elastography in patients with PBC and PSC. *Hepatology*. 2006;43:1118-24.

57. Carrión 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.

58. Carrión JA, Torres F, Crespo G, et al. Liver stiffness identifies two different patterns of fibrosis progression in patients with hepatitis C virus recurrence after liver transplantation. *Hepatology*. 2010;51:23-34.

59. Carrión JA, Navasa M, Buti M, et al. Hepatic elastography. Position paper of the Catalan Society of Gastroenterology. *Gastroenterol Hepatol*. 2011;34:504-10.

60. Castera L. Transient elastography and other noninvasive tests to assess hepatic fibrosis in patients with viral hepatitis. *J Viral Hepat*. 2009;16:300-14.

61. Fraquelli M, Rigamonti C, Casazza G, et al. Etiology-related determinants of liver stiffness values in chronic viral hepatitis B or C. *J Hepatol*. 2011;54:621-8.

62. Marcellin P, Ziol M, Bedossa P, et al. Non-invasive assessment of liver fibrosis by stiffness measurement in patients with chronic hepatitis B. *Liver Int*. 2009;29:242-7.

63. Gaia S, Carenzi S, Barilli AL, et al. Reliability of transient elastography for the detection of fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease and chronic viral hepatitis. *J Hepatol*. 2011;54:64-71.

64. Vigano M, Paggi S, Lampertico P, et al. Dual cut-off transient elastography to assess liver fibrosis in chronic hepatitis B: a cohort study with internal validation. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011;34:353-62.

65. Fraquelli M, Branchi F. The role of transient elastography in patients with hepatitis B viral disease. *Digestive and liver disease: official journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver*. 2011;43 Suppl 1:S25-31.

66. Vizzutti F, Arena U, Romanelli RG, et al. Liver stiffness measurement predicts severe portal hypertension in patients with HCV-related cirrhosis. *Hepatology*. 2007;45:1290-7.

67. Thabut D, Moreau R, Lebrec D. Noninvasive assessment of portal hypertension in patients with cirrhosis. *Hepatology*. 2011;53:683-94.

68. Carrión JA, Forns X, Navasa M. Early assessment of liver stiffness identifies two different patterns of liver fibrosis progression in patients with hepatitis C recurrence after liver transplantation. *J Hepatol*. 2008;48:S48-S.

69. Vergniol J, Foucher J, Terrebonne E, et al. Noninvasive tests for fibrosis and liver stiffness predict 5-year outcomes of patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology*. 2011;140:1970-9, 9 e1-3.

70. Castera L, Le Bail B, Roudot-Thoraval F, et al. Early detection in routine clinical practice of cirrhosis and oesophageal varices in chronic hepatitis C: comparison of transient elastography (FibroScan) with standard laboratory tests and non-invasive scores. *J Hepatol*. 2009;50:59-68.

71. Masuzaki R, Tateishi R, Yoshida H, et al. Prospective risk assessment for hepatocellular carcinoma development in patients with chronic hepatitis C by transient elastography. *Hepatology*. 2009;49:1954-61.
72. Sagir A, Erhardt A, Schmitt M, Haussinger D. Transient elastography is unreliable for detection of cirrhosis in patients with acute liver damage. *Hepatology*. 2008;47:592-5.
73. Lebray P, Varnous S, Charlotte F, Varaut A, Poynard T, Ratziu V. Liver stiffness is an unreliable marker of liver fibrosis in patients with cardiac insufficiency. *Hepatology*. 2008;48:2089.
74. Millonig G, Reimann FM, Friedrich S, et al. Extrahepatic cholestasis increases liver stiffness (FibroScan) irrespective of fibrosis. *Hepatology*. 2008;48:1718-23.
75. Myers RP, Pomier-Layrargues G, Kirsch R, et al. Feasibility and diagnostic performance of the FibroScan XL probe for liver stiffness measurement in overweight and obese patients. *Hepatology*. 2012;155:199-208.
76. Huwart L, Sempoux C, Salameh N, et al. Liver fibrosis: noninvasive assessment with MR elastography versus aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index. *Radiology*. 2007;245:458-66.
77. Chen J, Talwalkar JA, Yin M, Glaser KJ, Sanderson SO, Ehman RL. Early detection of nonalcoholic steatohepatitis in patients with nonalcoholic fatty liver disease by using MR elastography. *Radiology*. 2011;259:749-56.
78. Friedrich-Rust M, Wunder K, Kriener S, et al. Liver fibrosis in viral hepatitis: noninvasive assessment with acoustic radiation force impulse imaging versus transient elastography. *Radiology*. 2009;252:595-604.
79. Boursier J, Isselin G, Fouchard-Hubert I, et al. Acoustic radiation force impulse: a new ultrasonographic technology for the widespread noninvasive diagnosis of liver fibrosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2010;22:1074-84.
80. Yoneda M, Suzuki K, Kato S, et al. Nonalcoholic fatty liver disease: US-based acoustic radiation force impulse elastography. *Radiology*. 2010;256:640-7.
81. Rizzo L, Calvaruso V, Cacopardo B, et al. Comparison of Transient Elastography and Acoustic Radiation Force Impulse for Non-Invasive Staging of Liver Fibrosis in Patients With Chronic Hepatitis C. *Am J Gastroenterol*. 2011;106:2112-20.
82. Palmeri ML, Wang MH, Rouze NC, et al. Noninvasive evaluation of hepatic fibrosis using acoustic radiation force-based shear stiffness in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2011;55:666-72.