

Biomarcadores de fibrosis hepática

JOSÉ LUIS DOMÍNGUEZ JIMÉNEZ^a Y JORDI MUNTANÉ RELAT^b

^aHospital Alto Guadalquivir. Andújar. Jaén. España.

^bHospital Universitario Reina Sofía. Córdoba. España.

Introducción

El pronóstico y el tratamiento clínico de las enfermedades hepáticas crónicas dependen en gran medida de la extensión de la fibrosis hepática. La cirrosis es el estadio final en la progresión de los cambios fibróticos en el parénquima hepático^{1,2}. En la práctica clínica diaria es importante cuantificar la magnitud de la fibrosis hepática, bien sea para evitar el desarrollo de cirrosis con el uso de tratamientos específicos, bien para prevenir el desarrollo de complicaciones cuando ésta ya está instaurada.

Puntos clave

- En la actualidad, la biopsia hepática continúa siendo la técnica diagnóstica de elección para evaluar la fibrosis hepática.
- El ácido hialurónico es un glucosaminoglucano componente de la matriz extracelular, cuyas concentraciones reflejan la actividad fibrogénica. Es el biomarcador de tipo I con mayor sensibilidad y especificidad. Fibrotest® y Actitest® son los biomarcadores de fibrosis hepática tipo II más extendidos.
- Ningún biomarcador cumple todos los requisitos para ser el marcador ideal (fácil de determinar, coste-efectivo, estandarizado, específico, etc.).
- Los actuales marcadores no invasivos tan sólo permiten, en la práctica clínica diaria, seleccionar o excluir a los pacientes con fibrosis avanzada, y constituyen una alternativa útil en los pacientes que tengan una contraindicación o rechacen la biopsia hepática.
- La asociación de los diferentes biomarcadores con Fibroscan® aumenta la eficacia diagnóstica individual. Tal vez, deberíamos considerar los marcadores de fibrosis no invasivos y la biopsia hepática como agonistas, con el fin de mejorar la estimación de la fibrosis de este órgano.

En la actualidad, la biopsia hepática continúa siendo la técnica diagnóstica de elección para evaluar el grado de fibrosis de este órgano³. Sin embargo, es una técnica costosa, invasiva y no exenta de complicaciones⁴. La estadificación histológica se basa en una muestra que representa una parte entre 50.000 del total de la masa hepática. Teniendo en cuenta que la distribución de la fibrosis en el parénquima hepático puede de ser heterogénea, esto implica un error en la muestra nada despreciable⁵. Además, las diferencias intraobservador e interobservador han cuestionado su reproducibilidad y objetividad⁶. Éstos han sido los argumentos principales para el desarrollo de marcadores no invasivos de fibrosis hepática^{7,8}. Los biomarcadores séricos pueden ser una alternativa o un complemento a la biopsia. Aunque la elastografía de transición (Fibroscan®, Echosens, Francia) es una técnica novedosa y prometedora para la determinación no invasiva de la fibrosis hepática⁹, su elevado coste supone en la actualidad una importante limitación para su aplicación generalizada en la práctica clínica diaria.

Patogenia de la fibrosis hepática (fig. 1)

En la actualidad se considera que la célula estrellada hepática (CEH) es el tipo celular clave en la producción y remodelación de la matriz extracelular (ECM)¹⁰. La ECM está compuesta por un grupo de macromoléculas que incluyen colágenos, glucoproteínas, glucosaminoglucanos, proteoglucanos, factores de crecimiento asociados a la matriz y proteínas matricelulares. Cuando hay un daño hepático, se produce una activación de la CEH, que cambia fenotípicamente desde una célula quiescente rica en retinoides a un miofibroblasto con capacidad proliferativa, contráctil, quimiotáctica y con actividad proteasa-reparadora de la ECM¹¹. Otros tipos celulares, como los miofibroblastos procedentes de la transición epitelio-mesenquimal de las células epiteliales biliares y de los hepatocitos, los fibroblastos derivados de monocitos circulantes y las células mesenquimales procedentes de la médula ósea, son seleccionados en el tejido dañado y participan en la generación de ECM¹². La principal citocina fibrogénica es el factor de crecimiento transformante beta (TGFβ),

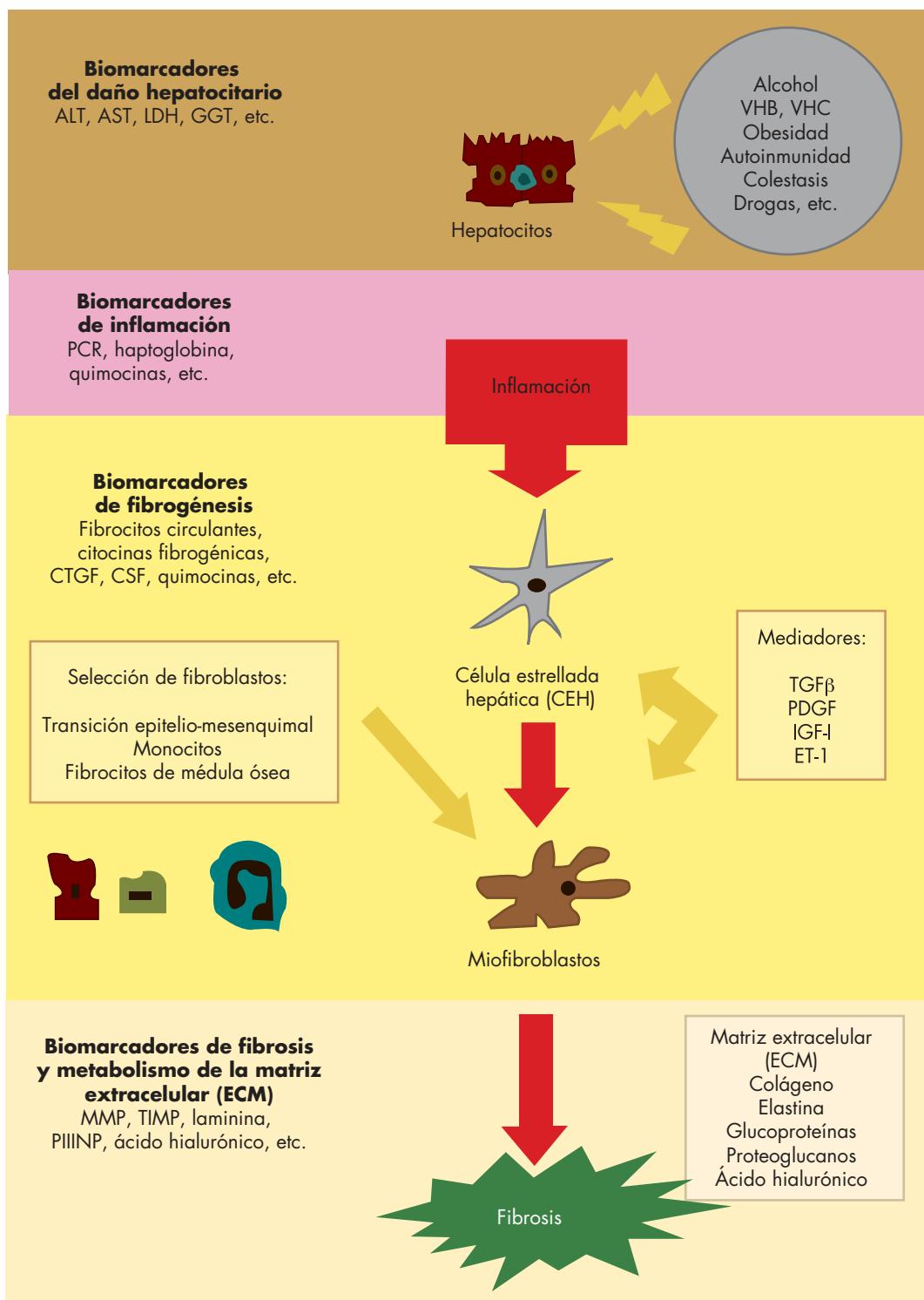


Figura 1. Esquema de las secuencias patogénicas de la fibrosis hepática.
Tomada de Gressner *et al*¹².

seguida por el factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF), el factor de crecimiento insulina-like (IGF-1) y la angiotensina II¹⁰. La endotelina 1 (ET-1) es el principal estímulo para la contractilidad de las células estrelladas y a ella se deben los incrementos de la resistencia portal durante la fibrosis hepática¹³.

Biomarcadores séricos

Podemos dividir los biomarcadores séricos en 2 tipos¹²:

- Tipo I o directos: derivados fisiopatológicamente del metabolismo de la ECM. Reflejan la actividad fibrogénica, fi-

brolítica y de remodelado de la ECM. No indican la extensión del depósito del tejido conectivo. Suelen ser tests costosos e inespecíficos, y pueden estar elevados en enfermedades reumáticas, pancreatitis crónica, etc. Son particularmente útiles en pacientes con fibrosis avanzada (F3-F4), en los que la actividad fibrogénica es mayor.

— Tipo II o indirectos: son los más correlacionados con la fibrosis hepática, demostrados estadísticamente mediante análisis multivariados. Estiman la extensión del depósito de ECM, no necesariamente su metabolismo. El principal problema de estos modelos es que no identifican estadios de fibrosis ni tienen la suficiente sensibilidad para identificar a los pacientes con escasa fibrosis hepática (estadios 0-2).

Biomarcadores de fibrosis tipo I

Este grupo de biomarcadores comprende los productos generados como consecuencia de la activación de la CEH y los miofibroblastos, como son los componentes de la matriz extracelular, las enzimas, los mediadores del metabolismo, etc. (tabla 1). Hay gran cantidad de estudios en la literatura científica sobre estos marcadores, pero tan sólo unos cuantos han logrado tener relevancia diagnóstica. El ácido hialurónico es un glucosaminoglucano sintetizado por la CEH, componente de la ECM, cuyas concentraciones reflejan la actividad fibrogénica¹⁴. Es el mejor biomarcador de tipo I, demostrado en diferentes estudios, con una sensibilidad del 86-100% y una especificidad del 88%, en el caso de cirrosis por enfermedad hepática grasa no alcohólica¹⁵. También ha obtenido buenos resultados en otras etiologías¹⁶. El propéptido amionterminal del procolágeno tipo III (PIIINP) es el que ha logrado los mejores resultados entre los diferentes fragmentos colágenos y procolágenos, con una sensibilidad y una especificidad que varía entre el 76-78 y el 71-81%, respectivamente. Sin embargo, su aplicación clínica no se ha extendido¹⁷.

Tabla 1. Biomarcadores de fibrosis hepática tipo I

Depósito de matriz	Degradación de matriz
Péptidos procolágeno tipo I	Metaloproteínasas promatriz (MMP-2)
Péptidos procolágeno tipo III	Inhibidor tisular de metaloproteína (TIMP-1, TIMP-2)
Colágeno tipo IV	
YKL-40 (Chondrex)	
Laminina	
Ácido hialurónico	Citocinas
	TGFβ
	TGFα
	PDGF

PDGF: factor de crecimiento derivado de las plaquetas; TGF: factor de crecimiento transformante.

Biomarcadores de fibrosis tipo II

En esta categoría se incluye gran cantidad de combinaciones de múltiples parámetros bioquímicos, seleccionados mediante análisis de regresión logística multivariada. Algunos de ellos se exponen en la tabla 2¹⁸⁻²⁶, junto con los parámetros que lo componen y con la enfermedad hepática crónica en la que se ha demostrado su utilidad. Entre los parámetros incluidos suelen estar marcadores de necrosis hepática, como la alaninaminotransferasa (ALT) y la aspartatoaminotransferasa (AST), factores de coagulación, proteínas de transporte, bilirrubina y algunos componentes de la ECM. El índice más extendido para la determinación de la fibrosis hepática es el Fibrotest® (Biopredictive, Francia), y de la actividad necroinflamatoria, el Actitest® (LabCorp, Estados Unidos)²⁷⁻²⁹. El Fibrotest® es el que se utiliza con más frecuencia y supone una alternativa a la biopsia hepática para estimar las complicaciones del virus de la hepatitis C (VHC), con una sensibilidad y una especificidad para la detección de fibrosis significativas (Metavir ≥ 2), del 75 y el 85%, respectivamente, y un área bajo la curva (ABC) para F ≥ 2 de 0,84 y para F4 de

Tabla 2. Biomarcadores de fibrosis hepática tipo II

Índices	Parámetros	Enfermedad hepática crónica
Fibrotest ²⁹	Haptoglobina, α2-macroglobulina, apolipoproteína A1, GGT, bilirrubina	VHC VHB
Actitest ²⁹	Fibrotest + ALT	VHC
Forns ¹⁸	Edad, recuento de plaquetas, GGT, colesterol	VHC
APRI ¹⁹	AST, recuento de plaquetas	VHC
FibroSpect ²⁰	Ácido hialurónico, TIMP-1, α2, macroglobulina	VHC
Fibrometer test ²¹	Recuento de plaquetas, actividad protrombina, AST, α2-macroglobulina, ácido hialurónico, urea, edad	Mixto
Hepascore ²²	Bilirrubina, GGT, ácido hialurónico, α2-macroglobulina, edad y sexo	VHC
FibroIndex ²³	Recuento plaquetas, AST, gammaglobulina	VHC
Fontana et al ²⁴	Ácido hialurónico, TIMP-1, recuento de plaquetas	VHC
HA score ²⁵	Ácido hialurónico, edad > 45 años, obesidad, AST/ALT > 1, diabetes	NASH
ELF score ²⁶	Edad, ácido hialurónico, TIMP-1, PIIINP	NASH

ALT: alaninaminotransferasa; AST: aspartatoaminotransferasa; GGT: gammaglutamil-transpeptidasa; NASH: estatohepatitis no alcohólica; TIMP: inhibidor tisular de metaloproteína; VHB: virus de la hepatitis B; VHC: virus de la hepatitis C.

0,92²⁹. El Fibrotest® se ha evaluado en combinación con la utilización del Fibroscan® y con el índice de Forns, apreciándose un aumento en la eficacia diagnóstica de la fibrosis hepática^{30,31}. Sin embargo, cuando se comparan los diferentes biomarcadores de tipo II, tan sólo un 40% de los pacientes han sido correctamente seleccionados y diagnosticados³², por lo que deben utilizarse con precaución en la práctica clínica diaria.

Conclusión

El biomarcador ideal de fibrosis hepática no invasivo sería el que fuera fácil de determinar, con un sistema estandarizado y calibrado que permitiera la comparación entre los distintos laboratorios, con una buena relación coste-efectividad, específico del hígado y de la enfermedad, con una clara asociación con el estadio de la fibrosis o el grado de fibrogénesis, e independiente de la etiología³³. Ni tan siquiera los biomarcadores más extendidos y con mejores resultados (tipo I: ácido hialurónico y tipo II: Fibrotest® y Actitest®) cumplen los requisitos para ser el marcador ideal. A pesar del avance en este campo, hoy día, la biopsia hepática sigue siendo la técnica diagnóstica ideal para evaluar la fibrosis hepática. Los actuales marcadores no invasivos tan sólo permiten, en la práctica clínica diaria, seleccionar o excluir a los pacientes con fibrosis avanzada, y constituyen una alternativa útil en los pacientes que tengan contraindicación o rechacen la biopsia hepática³⁴. La asociación de Fibroscan® a biomarcadores de fibrosis parece tener un futuro prometedor, al aumentar la eficacia diagnóstica, aunque se necesitan más estudios acerca de coste-efectividad^{35,36}. Tal vez, deberíamos considerar los marcadores de fibrosis no invasivos y la biopsia hepática como agónistas, con el fin de mejorar la estimación de la fibrosis³⁷.

Bibliografía



● Importante ●● Muy importante

■ Ensayo clínico controlado
■■ Metaanálisis

1. Lu LG, Zeng MD, Wan MB, Li CZ, Mao YM, Li JQ, et al. Grading and staging of hepatic fibrosis, and its relationship with noninvasive diagnostic parameters. *World J Gastroenterol.* 2003;9:2574-8.
2. Poinard T, Ratziu V, McHutchison J, Manns M, Goodman Z, Zeuzem S, et al. Effect of treatment with peginterferon or interferón alfa-2b and ribavirina on steatosis in patients infected with hepatitis C. *Hepatology.* 2003;38:75-85.
3. Poinard T, Ratziu V, Benmanov Y, Di Martino V, Bedossa P, Opolon P. Fibrosis in patients with chronic hepatitis C: detection and significance. *Semin Liver Dis.* 2000;20:47-55.
4. Bravo AA, Sheth SG, Chopra S. Liver biopsy. *N Engl J Med.* 2001;344: 495-500.
5. Mendoza J, Gómez-Domínguez E, Moreno-Otero R. Elastografía de transición (Fibroscan®), un nuevo método no invasivo en la valoración de la fibrosis hepática. *Med Clin (Barc).* 2006;126:220-1.
6. Bedossa P, Dargere D, Paradis V. Sampling variability of liver fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology.* 2003;38:1449-57.
7. Fontana RJ, Lok AS. Noninvasive monitoring of patients with chronic hepatitis C. *Hepatology.* 2002;36 Suppl 1:57-64.
8. Rockey D, Bissell M. Noninvasive measures of liver fibrosis. *Hepatology.* 2006;43:113-20.
9. Nguyen-Khac E, Capron D. Noninvasive diagnosis of liver fibrosis by ultrasonic transient elastography (Fibroscan). *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2006;18:1321-5.
10. Gressner AM, Weiskirchen R. Modern pathogenetic concept of liver fibrosis suggests stellate cells and TGF-beta as major players and therapeutic targets. *J Cell Mol Med.* 2006;10:76-9.
11. Friedman SL. Hepatic stellate cells. *Prog Liver Dis.* 1996;14:101.
12. ●● Gressner OA, Weiskirchen R, Gressner AM. Biomarkers of hepatic fibrosis, fibrogenesis and genetic pre-disposition pending between fiction and reality. *J Cell Mol Med.* 2007;11:1031-51.
13. Rockey DC. Hepatic blood flow regulation by stellate cells in normal and injured liver. *Semin Liver Dis.* 2001;21:337.
14. Guechot J, Laudat A, Loria A, Serfaty L, Poupon R, Giboudeau J. Diagnostic accuracy of hyaluronan and type III procollagen amino-terminal peptide serum assays as markers of liver fibrosis in chronic viral hepatitis C evaluated by ROC curve analysis. *Clin Chem.* 1996;42:558.
15. Lydatakis H, Hager IP, Kostadelou E, Pappas S, Diamantis I. Non-invasive markers to predict the liver fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease. *Liver Int.* 2006;26:864-71.
16. Parés A, Deulofeu R, Giménez A, Caballería L, Bruguera M, Caballería J, et al. Serum hyaluronate reflects hepatic fibrogenesis in alcoholic liver disease and is useful as a marker of fibrosis. *Hepatology.* 1996;24:1399.
17. Collazos J, Díaz F. Role of the measurement of serum procollagen type III N-terminal peptide in the evaluation of liver diseases. *Clin Chim Acta.* 1994;227:37-43.
18. Shahen AA, Wan AF, Myers RP. FibroTest and FibroScan for the prediction of hepatitis C-related fibrosis: a systematic review of diagnostic test accuracy. *Am J Gastroenterol.* 2007;102:2589-600.
19. ● Sebastiani G, Vario A, Guido M, Alberti A. Sequential algorithms combining non-invasive markers and biopsy for the assessment of liver fibrosis in chronic hepatitis B. *World J Gastroenterol.* 2007;13:525-31.
20. Forns X, Ampurdanes S, Llovet JM, Aponte J, Quinto L, Martínez-Bauer E, et al. Identification of chronic hepatitis C patients without hepatic fibrosis by a simple predictive model. *Hepatology.* 2002;36:986-92.
21. Wai CT, Greenson JK, Fontana RJ, Kalbfleisch JD, Marrero JA, Conjeevaram HS, et al. A simple non-invasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology.* 2003;38:518-26.
22. Patel K, Gordon SC, Jacobson I, Hezode C, Oh E, Smith KM, et al. Evaluation of a panel of non-invasive serum markers to differentiate mild from moderate-to-advanced liver fibrosis in chronic hepatitis C patients. *J Hepatol.* 2004;41:935-42.
23. Cales P, Oberti F, Michalak S, Hubert-Fouchard I, Rousselet MC, Konat A, et al. A novel panel of blood markers to assess the degree of liver fibrosis. *Hepatology.* 2005;42:1373-81.
24. Adams LA, Bulsara M, Rossi E, DeBoer B, Speers D, George J, et al. Hepascore: an accurate validated predictor of liver fibrosis in chronic hepatitis C infection. *Clin Chem.* 2005;51:1867-73.
25. Koda M, Matunaga Y, Kawakami M, Kishimoto Y, Suou T, Murawaki Y. FibroIndex, a practical index for predicting significant fibrosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology.* 2007;45:297-306.
26. Fontana RJ, Goodman ZD, Dienstag JL, Bonkovsky HL, Naishadham D, Sterling RK, et al; HALT-C Trial Group. Relationship of serum fibrosis markers with liver fibrosis stage and collagen content in patients with advanced chronic hepatitis C. *Hepatology.* 2008;47:789-98.
27. Suzuki A, Angulo P, Lymp J, et al. Hyaluronic acid, an accurate serum marker for severe hepatic fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Liver Int.* 2005;25:779-86.
28. Ratziu V, Giral P, Charlotte F, et al. Liver fibrosis in overweight patients. *Gastroenterology.* 2000;118:1117-23.
29. Imbert-Bismut F, Ratziu V, Pieroni L, Charlotte F, Benhamou Y, Poinard T. Biochemical markers of liver fibrosis in patients with hepatitis C virus infection: a prospective study. *Lancet.* 2001;357:1069-75.
30. Poinard T, McHutchison J, Manns M, Myers RP, Albrecht J. Biochemical surrogate markers of liver fibrosis and activity in a randomized trial of peginterferón alfa-2b and ribavirina. *Hepatology.* 2003;38:481-92.
31. Poinard T, Imbert-Bismut F, Munteanu M, Messous D, Myers R, Thabut D, et al. Overview of the diagnostic value of biochemical markers of liver fibrosis (Fibrotest, HCV FibroSure) and necrosis (ActiTest) in patients with chronic hepatitis C. *Comp Hepatol.* 2004;3:8.
32. 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.
33. Sebastiani G, Vario A, Guido M, Noventa F, Plebani M, Pisticci R, et al. Stepwise combination algorithms of non-invasive markers to diagnose significant fibrosis in chronic hepatitis C. *J Hepatol.* 2006;44:686-93.
34. Parkes J, Guha IN, Roderick P, Rosenberg W. Performance of serum markers panels for liver fibrosis in chronic hepatitis C. *J Hepatol.* 2006;44:462-74.
35. Mardini H, Record C. Detection assessment and monitoring of hepatic fibrosis: biochemistry or biopsy? *Ann Clin Biochem.* 2005;42:441-7.
36. Guha I, Parkes J, Roderick P, Harris S, Rosenberg W. Non-invasive markers associated with liver fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease. *Gut.* 2006;55:1650-60.
37. Kawamoto M, Mizuguchi T, Katsuramaki T, Nagayama M, Oshima H, Kawasaki H, et al. Assessment of liver fibrosis by a noninvasive method of transient elastography and biochemical markers. *World J Gastroenterol.* 2006;12:4325-30.

Bibliografía recomendada

Fontana RJ, Goodman ZD, Dienstag JL, Bonkovsky HL, Naishadham D, Sterling RK, et al; HALT-C Trial Group. Relationship of serum fibrosis markers with liver fibrosis stage and collagen content in patients with advanced chronic hepatitis C. *C. Hepatology*. 2008;47:789-98.

En este estudio se determinó la utilidad de diferentes marcadores séricos de fibrosis, en una cohorte de pacientes con hepatitis crónica C no respondedores en tratamiento (ensayo clínico HALT-C). Se incluyó a 513 pacientes con biopsias hepáticas y se determinaron los valores de TIMP-1, PIIINP, ácido hialurónico e YKL-40. Tras realizar un análisis multivariante se comprueba que el modelo formado por la unión del ácido hialurónico, TIMP-1 y el recuento de plaquetas es el que mejor identifica la cirrosis.

Gressner OA, Weiskirchen R, Gressner AM. Biomarkers of hepatic fibrosis, fibrogenesis and genetic pre-disposition pending between fiction and reality. *J Cell Mol Med*. 2007;11:1031-51.

Los autores de este artículo realizan una revisión actualizada, concienzuda y de calidad de los distintos biomarcadores de

fibrosis hepática, incluidos determinados genes predisponentes y futuros candidatos.

Guha IN, Parkes J, Roderick PR, Harris S, Rosenberg WM. Non-invasive markers associated with liver fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease. *Gut* 2006;55:1650-60.

Es una revisión sistemática sobre los diferentes marcadores no invasivos de la fibrosis hepática en la enfermedad grasa del hígado no alcohólica. Se discute sobre sus limitaciones, la plausibilidad biológica, los usos potenciales, etc.

Sebastiani G, Vario A, Guido M, Alberti A. Sequential algorithms combining non-invasive markers and biopsy for the assessment of liver fibrosis in chronic hepatitis B. *World J Gastroenterol*. 2007;13:525-31.

A 110 pacientes consecutivos con hepatitis crónica por virus de la hepatitis B se les realizó una biopsia hepática y se determinaron las escalas APRI, GUCI, Fibrotest e índice de Forns. Se calcularon los valores predictivos positivos y negativos y las áreas bajo la curva para el diagnóstico de fibrosis hepática. Concluyen que la combinación de APRI, Fibrotest y biopsia aumentan la eficacia diagnóstica individual de forma importante.