

Elastografía de transición (Fibroscan®), un nuevo método no invasivo en la valoración de la fibrosis hepática

Jorge Mendoza, Elena Gómez-Domínguez y Ricardo Moreno-Otero

Servicio de Gastroenterología y Hepatología. Hospital Universitario de La Princesa. Madrid.
Universidad Autónoma de Madrid. Madrid. España.

En las enfermedades crónicas hepáticas el pronóstico del paciente está determinado fundamentalmente por el desarrollo de cirrosis y sus complicaciones, incluido el carcinoma hepatocelular. La cirrosis es, en todos los casos, el estadio final en la progresión de los cambios fibróticos en el parénquima hepático^{1,2}. Esto hecho explica el especial interés por cuantificar la magnitud de la fibrosis hepática en la práctica clínica diaria.

En la actualidad la biopsia hepática continúa siendo la técnica diagnóstica de elección para evaluar la fibrosis hepática³. Sin embargo, es una técnica costosa, invasiva y no siempre exenta de complicaciones⁴. Su baja aceptabilidad por parte del paciente, en ocasiones conlleva demoras terapéuticas a la vez que es difícil justificar su repetición en enfermos oligosintomáticos. Por otro lado, varios estudios han demostrado que el pequeño tamaño de las muestras y las diferencias intra e interobservador han cuestionado la reproducibilidad y objetividad de la biopsia para lograr la identificación del verdadero estadio de fibrosis en un paciente^{5,6}.

Así, el desarrollo de marcadores no invasivos de fibrosis se ha invocado como una necesidad indiscutible⁷. Entre los métodos alternativos de cuantificación de fibrosis las técnicas basadas en la elastografía de transición (Fibroscan® [FS], Echosens, París, Francia) ofrecen resultados muy prometedores^{8,9}.

Descripción técnica

El sistema FS está compuesto por un transductor de ultrasonidos acoplado sobre el eje de un vibrador. Éste genera una vibración de baja frecuencia y amplitud que provoca una onda elástica de propagación a través de los tejidos. Las señales de ultrasonido permiten determinar la propagación y velocidad de la onda elástica y la relacionan directamente con la elasticidad tisular. A mayor velocidad de propagación, menor elasticidad del tejido. El transductor de ultrasonidos se focaliza a 35 mm de la piel, distancia que evita la interferencia en la medición del tejido celular subcutáneo y la cápsula hepática¹⁰. El FS mide la elasticidad hepática de un cilindro de aproximadamente 1 cm de diámetro por 2 cm de longitud, el cual es 100 veces mayor que la muestra obtenida por biopsia y, por lo tanto, es mucho más representativo de la totalidad del parénquima hepático⁸.

Estudio patrocinado por el proyecto redes de ASCII (03/02).

Correspondencia: Dr. R. Moreno Otero.
Servicio de Aparato Digestivo.
Hospital Universitario de La Princesa.
Diego de León n.º 62. 28006 Madrid.
Correo electrónico: rmoreno.hlp@salud.madrid.org

Recibido el 6-6-2005; aceptado para su publicación el 30-6-2005.

Estudios realizados

Para llevar a cabo la presente revisión se realizó una búsqueda bibliográfica en Internet, en la base de datos PubMed, con las palabras clave: «Fibroscan and transient elastography», y se identificó un total de 15 referencias bibliográficas desde octubre de 1999 hasta abril de 2005. De entre todas ellas se obtuvieron dos estudios significativos que evalúan la utilidad del FS en pacientes con hepatopatía crónica por el virus de la hepatitis C (VHC), comparando los resultados obtenidos con el FS con la biopsia hepática y marcadores séricos sustitutivos de fibrosis (Fibrotest [FT] y APRI [*aspartate transaminase to platelets ratio index*]). No se dispone hasta el momento de estudios que evalúen el FS en otras formas de hepatopatía.

El primero de los estudios mencionados, realizado por Ziol et al⁸, es un estudio prospectivo y multicéntrico que compara la elasticidad hepática obtenida mediante FS con el estadio de fibrosis hepática (mediante el sistema METAVIR), así como la actividad necroinflamatoria y el grado de esteatosis en la biopsia hepática.

Se estudió a un total de 251 pacientes con hepatopatía crónica por VHC. De éstos, 13 pacientes presentaban coinfección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), 5 coinfección por el virus de la hepatitis B (VHB), 2 ingestión alcohólica importante y 2 habían recibido un trasplante hepático. Se realizó biopsia percutánea en 188 pacientes y transyugular en 63. El tiempo transcurrido entre ambas técnicas fue como máximo de 6 meses, realizándose la mayoría en la misma semana (225 pacientes).

Las muestras de la biopsia fueron estudiadas por dos patólogos que desconocían los resultados del FS, y se obtuvo un coeficiente interobservador kappa de 0,90 (IC del 95%, 0,77-1,02).

Se encontró una correlación positiva entre la elasticidad hepática obtenida mediante FS y los distintos estadios de fibrosis en estos pacientes, pero no con el grado de actividad necroinflamatoria o la esteatosis de la muestra hepática.

Para el diagnóstico de cirrosis y fibrosis extensa ($F = 4$ y $F \geq 3$) se encontraron unos valores de corte de 14,5 KPa ($F = 4$) y 9,6 KPa ($F \geq 3$), con alta sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo (VPP) y valor predictivo negativo (VPN) (tabla 1).

De igual manera, para la identificación de fibrosis significativa ($F \geq 2$) se obtuvo un valor de corte de 8,7 KPa, si bien con valores inferiores de sensibilidad, especificidad, VPP y VPN (tabla 1). Se objetivó un solapamiento en los intervalos obtenidos sobre todo en estadios bajos de fibrosis ($F = 0$, $F = 1$ y $F = 2$), y en menor medida con $F = 3$, mientras que la elasticidad hepática obtenida mediante FS permitía detectar y diferenciar a los pacientes con fibrosis avanzada y cirrosis ($F = 4$).

El estudio concluye que el FS podría ser usado en lugar de la biopsia hepática para cuantificar la fibrosis en pacientes con hepatopatía crónica por VHC. Además consideran que es un método sencillo, no invasivo y bien aceptado por los pacientes.

En el segundo estudio, realizado por Castera et al⁹, se comparó la utilidad del FS con la biopsia hepática y con marcadores séricos sustitutivos de fibrosis, en concreto con el FT y el APRI.

En este estudio se incluyó a los pacientes con infección crónica por el VHC, y se excluyó a los enfermos coinfetados con el VIH o el VHB y con otras causas de hepatopatía. Todas las biopsias se obtuvieron por punción percutánea mediante la técnica de Menghini, realizándose en el mismo día la biopsia, las mediciones del FS y la toma de muestra para las pruebas serológicas. Se cuantificó la fibrosis hepática (sistema METAVIR) y la actividad necroinflamatoria, sin obtener en este caso datos sobre el grado de esteatosis.

Se incluyó a un total de 183 pacientes, todos procedentes del mismo centro. La biopsia fue estudiada por dos patólogos que desconocían los datos de las otras pruebas, con un coeficiente kappa de 0,63. Comparando la mediana de elasticidad con los resultados de la biopsia hepática se obtuvieron como puntos de corte para $F \geq 2$: 7,1 KPa, $F \geq 3$: 9,5 KPa y $F = 4$: 12,5 KPa (tabla 2). La fibrosis hepática se correlacionó con la medición de la elasticidad hepática ($r_p = 0,61$; $p < 0,001$), pero no con el grado de actividad necroinflamatoria. Como se puede comprobar los resultados son similares a los encontrados por Zioli et al⁸.

Igualmente se comparó el FS con los resultados obtenidos en el FT y APRI y se estudió también la mejor combinación entre estos tests, evidenciándose que el rendimiento diagnóstico más favorable se obtenía con la combinación de FS y FT. El estudio concluye que esta combinación (FS + FT) se podría utilizar como evaluación de primera línea de la fibrosis hepática en pacientes infectados por el VHC, eliminando así la necesidad de biopsia hepática en la mayor parte de los enfermos con hepatitis crónica C.

En nuestro centro hemos llevado a cabo durante este año un estudio piloto, aún no publicado, en el que se valoraba la elasticidad hepática medida con FS en pacientes con hepatopatía crónica de diferentes etiologías. Los hallazgos se compararon con los resultados de la biopsia hepática, realizada en los últimos 36 meses (media \pm intervalo).

Se ha analizado a 93 pacientes y 11 controles sanos. En el grupo de pacientes se incluyó a un 59,2% con hepatopatía crónica por VHC, un 20,4% con cirrosis biliar primaria (CBP), un 12,2% con hepatitis autoinmunitaria (HAI), un 6,1% con hepatopatía alcohólica, un 3,2% con hepatopatía crónica por VHB y un 2% con hepatopatía de origen idiopático. La mediana de elasticidad en el grupo control fue de $4,73 \pm 0,43$ KPa, frente a $10,69 \pm 9,1$ KPa en el grupo de pacientes con hepatopatía, con diferencia significativa entre ambos grupos ($p < 0,005$; IC del 95%).

Agrupando los casos en fibrosis moderada ($F = 1$ y $F = 2$) y fibrosis avanzada ($F = 3$ y $F = 4$) se obtuvo unas medianas de $6,93 \pm 3$ KPa y $18,46 \pm 12,29$ KPa, respectivamente, con una diferencia significativa entre ambos grupos ($p < 0,005$; IC del 95%). No se encontraron efectos secundarios derivados de la técnica, siendo rápida y bien aceptada por los pacientes.

Las limitaciones encontradas a la utilización del FS son las mismas en ambos estudios analizados^{8,9}. Así, se encontraron dificultades en los pacientes con obesidad mórbida, espacios intercostales estrechos y con presencia de ascitis, aún cuando esta no sea clínicamente apreciable.

TABLA 1

Valores de corte para la determinación de METAVIR $F \geq 2$, $F \geq 3$ y $F = 4$

$F \geq 2$ (F0-1 frente a F2-3-4)	Valor IC del 95%
Valor de corte óptimo (KPa)	8,74 (8,66-8,81)
Sensibilidad	0,55 (0,48-0,63)
Especificidad	0,84 (0,76-0,91)
Razón de probabilidad	3,47 (2,3-5,23)
VPP	0,87 (0,79-0,93)
VPN	0,51 (0,42-0,59)
$F \geq 3$ (F0-1-2 frente a F3-4)	
Valor de corte óptimo (KPa)	9,56 (9,49-9,64)
Sensibilidad	0,84 (0,75-0,92)
Especificidad	0,85 (0,79-0,91)
Razón de probabilidad	5,67 (3,87-8,29)
VPP	0,71 (0,61-0,80)
VPN	0,93 (0,87-0,96)
$F = 4$ (F0-1-2-3 frente a F4)	
Valor de corte óptimo (KPa)	14,52 (14,41-14,64)
Sensibilidad	0,84 (0,73-0,94)
Especificidad	0,94 (0,90-0,97)
Razón de probabilidad	13 (7,54-22,43)
VPP	0,76 (0,62-0,85)
VPN	0,96 (0,92-0,98)

IC: intervalo de confianza; VPP: valor predictivo positivo; VPN: valor predictivo negativo. (Modificado de Zioli et al⁸).

TABLA 2

Valores de corte para la determinación de METAVIR $F \geq 2$, $F \geq 3$ y $F = 4$

$F \geq 2$	Valor de corte óptimo (KPa)	7,1
Sensibilidad	0,67	
Especificidad	0,89	
VPP	0,95	
VPN	0,48	
$F \geq 3$	Valor de corte óptimo (KPa)	9,5
Sensibilidad	0,73	
Especificidad	0,91	
VPP	0,87	
VPN	0,81	
$F = 4$	Valor de corte óptimo (KPa)	12,5
Sensibilidad	0,87	
Especificidad	0,91	
VPP	0,77	
VPN	0,95	

VPP: valor predictivo positivo; VPN: valor predictivo negativo. (Modificado de Castera et al⁹).

Conclusiones

El valor del FS ha sido analizado en pacientes con hepatopatía crónica por VHC, con un total de 434 pacientes en los dos estudios publicados hasta la actualidad^{8,9}, concluyendo que es una técnica precisa, segura y bien aceptada. Aún no se ha probado en hepatopatías crónicas de otras etiologías, pero los resultados preliminares obtenidos en nuestro estudio, así como los derivados de los estudios antes citados, hacen pensar en su reproducibilidad en otras formas de enfermedad hepática crónica. Los mejores resultados se han obtenido diferenciando estadios elevados de fibrosis ($F \geq 3$ y $F = 4$) frente a estadios leves ($F = 0$, $F = 1$ y $F = 2$). La detección adecuada de la intensidad de la fibrosis tiene gran interés práctico, ya que permitirá detectar precozmente a aquellos pacientes con un riesgo elevado de presentar complicaciones secundarias a la hipertensión portal y hepatocarcinoma. De igual manera, es probable que permita diferenciar a los pacientes que más se pueden beneficiar del tratamiento antiviral. En los tratamientos a largo plazo (3 o 5 años), con pautas antivirales combinadas (EPIC³ y HALT-C),

se podrá evaluar periódicamente la fibrosis hepática, tanto en el sentido de ausencia de progresión como de regresión. En la actualidad, la técnica de elección para valorar la fibrosis hepática es la biopsia. Sin embargo, esta técnica tiene importantes limitaciones; es un proceso doloroso hasta en un 24,6% de los pacientes¹¹ y presenta complicaciones graves hasta en el 3,1/1.000 de los casos¹². El estadiaje histológico se basa en una muestra que representa 1/5.000 del total de la masa hepática. Teniendo en cuenta que la distribución de la fibrosis en el parénquima hepático puede ser heterogénea, esto implica un error en la muestra nada despreciable. En un estudio reciente, Bedossa et al⁶ demostraron que tan sólo el 75% de las biopsias con al menos 25 mm de tamaño se clasificaron correctamente mediante el sistema METAVIR.

El FS es una técnica rápida, segura y exenta de efectos secundarios, y es bien tolerada y aceptada por los pacientes. Además, permite valorar un mayor volumen hepático que la biopsia y, por tanto, es más representativa del índice de fibrosis hepática. Incluso, algunos estudios sugieren que la discordancia entre ambas técnicas puede deberse a errores en la valoración de la muestra obtenida por biopsia^{8,9}.

Perspectivas futuras

El desarrollo de estrategias de cribado de fibrosis hepática es decisivo en la práctica clínica, ya que actualmente se dispone de tratamientos que pueden enlentecer su progresión (es el caso, por ejemplo, de los tratamientos combinados con interferón-pegilado y ribavirina en la hepatopatía crónica por VHC). La evaluación de forma más estricta del estadio de fibrosis permitirá la toma de decisiones diagnósticas-terapéuticas ajustadas a la vulnerabilidad de cada paciente en cuanto a la progresión de su enfermedad hepática².

La utilización del FS en otras enfermedades hepáticas crónicas, como CBP o HAI, permitirá evaluar su historia natural e identificar los factores clínicos y biológicos asociados a la presencia de lesión histológica, en los que por ahora se desconocen marcadores sustitutivos de fibrosis así como la verdadera tasa de progresión de estas hepatopatías^{13,14}.

Las aplicaciones de la técnica del FS están aún por desvelar completamente, pero el futuro parece muy prometedor, tanto en la práctica clínica diaria como en cuanto a su aplicación en diferentes proyectos de investigación.

Agradecimientos

Los autores agradecen la experta y generosa colaboración técnica del Dr. Antonio Aboy Martín y del Dr. José Andrés Moreno Montea-gudo en la realización y corrección de este artículo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

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. Pynnard T, Ratziu V, McHutchison J, Manns M, Goodman Z, Zeuzem S, et al. Effect of treatment with peginterferon or interferon alfa-2b and ribavirin on steatosis in patients infected with hepatitis C. *Hepatology.* 2003;38:75-85.
3. Pynnard 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. Abdi W, Millan JC, Mezey E. Sampling variability on percutaneous liver biopsy. *Arch Intern Med.* 1979;139:667-9.
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(5 Suppl 1):S57-64.
8. Ziol M, Handra-Luka 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.
9. 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.
10. 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 Med Biol.* 2003;29:1705-13.
11. Saadeh S, Cammell G, Carey WD, Younossi Z, Barnes D, Easley K. The role of liver biopsy in chronic hepatitis C. *Hepatology.* 2001;33:196-200.
12. Pynnard T, Ratziu V, Bedossa P. Appropriateness of liver biopsy. *Can J Gastroenterol.* 2000;14:543-8.
13. Wagle SD, Jagtap SP, Wadia F. Primary biliary cirrhosis and autoimmune hepatitis overlap syndrome. *Indian J Gastroenterol.* 2004;23:70-1.
14. Zein CO, Angulo P, Lindor KD. When is liver biopsy needed in the diagnosis of primary biliary cirrhosis? *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2003;1:89-95.