

# Evaluación crítica de los métodos de estimación de la fibrosis en la hepatitis C crónica

MANUEL ROMERO GÓMEZ Y MARTA RAMÍREZ

Unidad de Hepatología. Unidad de Gestión Médico-Quirúrgica de Enfermedades Digestivas. Hospital Universitario de Valme. Sevilla. España.

La fibrosis hepática define el pronóstico de la hepatitis crónica por virus de la hepatitis C y es fundamental en la indicación de tratamiento antiviral<sup>1</sup>. La estimación del estadio de fibrosis hepática suele hacerse mediante el análisis de la biopsia hepática percutánea. Aunque es un método diagnóstico muy extendido, es un procedimiento invasivo y costoso que puede acompañarse de complicaciones<sup>2</sup>. Además, la interpretación de la biopsia muestra ciertas limitaciones, como la variabilidad individual e interindividual y el error de muestra<sup>3</sup>. Por todo ello, se están desarrollando métodos no invasivos de predicción de la fibrosis hepática, tanto bioquímicos como de imagen (tabla 1).

## Puntos clave

- La fibrosis hepática aporta información sobre la necesidad de tratamiento y permite establecer un pronóstico de la enfermedad.
- Los objetivos fundamentales para cualquier método no invasivo son: a) separar la fibrosis significativa (F2-F4) de la fibrosis leve (F0-F1), que no requeriría tratamiento, y b) seleccionar a los pacientes con fibrosis avanzada F3-F4 con peor pronóstico.
- La biopsia hepática percutánea, aunque tiene una escasa morbilidad y casi nula mortalidad, es costosa porque requiere ingreso hospitalario y su interpretación depende de la experiencia del patólogo y del tamaño de la muestra.
- Los métodos bioquímicos no invasivos utilizan desde parámetros bioquímicos habituales hasta marcadores específicos de fibrogénesis. No obstante, todos alcanzan una capacidad diagnóstica similar para excluir la fibrosis significativa o confirmar la fibrosis avanzada.
- Los métodos de imagen (la elastografía transitoria y el análisis óptico de imágenes de tomografía computarizada) confirman la fibrosis avanzada con una seguridad diagnóstica superior al 90%; son métodos prometedores, pero deben mejorar en la exclusión de la fibrosis significativa (F0-F1 frente a F2-F4).

## MODELOS BIOQUÍMICOS

Se han desarrollado nuevos métodos diagnósticos no invasivos para predecir la fibrosis hepática, lo que permite una valoración global que evite el error de muestra y la realización de una prueba cruenta. Por un lado, existen métodos que analizan parámetros obtenidos en la práctica clínica habitual, como el índice de Forns<sup>4</sup>, el índice APRI<sup>5</sup> y el índice AST/ALT<sup>6</sup>. Por otro lado, se han desarrollado modelos que incluyen parámetros relacionados con los fenómenos de la fibrogénesis. Por último, de los modelos bioquímicos, se ha desarrollado el FibroTest<sup>7</sup> que combina parámetros habituales con otros bioquímicos específicos de la fibrogénesis.

El aumento del índice AST/ALT se correlaciona con la progresión de la fibrosis, de forma que casi el 75% de los pacientes con un cociente superior a 1 presentan cirrosis hepática<sup>6</sup>. No obstante, otros autores no han podido confirmar esos hallazgos<sup>8</sup>. El modelo de Forns et al<sup>4</sup> combina 4 variables (edad, gammaglutamil transpeptidasa [GGT], plaquetas y colesterol); a partir de un análisis multivariante en una cohorte de estimación, alcanzan una fórmula según la cual un resultado inferior a 4,2 selecciona a los pacientes con fibrosis no significativa (F0-F1), con un área bajo la curva (ABC) de 0,81. Este método podría descartar la presencia de fibrosis significativa (F2-F3-F4) con un 96% de seguridad cuando la puntuación es menor de 4,2 y, por tanto, evitaría la realización de una biopsia hepática percutánea en más de un tercio de los pacientes con hepatitis crónica por virus C. Wai et al<sup>5</sup> comunicaron que el simple cociente AST/trombocitos (índice APRI: AST Platelet Ratio Index) podía predecir la ausencia de fibrosis significativa (APRI < 0,50) o presencia de fibrosis significativa (APRI > 1,5). Esto permite que se pueda identificar con seguridad a un 51% de los pacientes sin fibrosis significativa, con un ABC de 0,83 y un valor predictivo negativo (VPN) del 86% cuando su resultado es inferior a 0,50. La determinación de las concentraciones de ciertos parámetros relacionados indirectamente con la fibrogénesis, como GGT, bilirrubina, haptoglobina, apolipoproteína A1 y macroglobulina alfa2, permite calcular el índice FibroTest<sup>7</sup>. El cálculo de este índice está disponible en internet previo pago (<http://www.biopredictive.com/>). Los datos iniciales demostraron un ABC de 0,83, con un VPN de fibrosis significativa del 100%<sup>9</sup>. La resistencia a la insulina se ha relacionado con

una progresión de la fibrosis hepática y, junto a factores como la edad, el consumo de alcohol, AST y colesterol, se ha propuesto el índice de Sidney. Una puntuación inferior a 0,2 en el índice de Sidney presenta un valor predictivo negativo de fibrosis significativa del 93%<sup>10</sup>. Otros métodos no invasivos son los marcadores biológicos de fibrogénesis en sangre periférica. Dichos marcadores incluyen enzimas implicadas en la síntesis o la degradación del colágeno, proteínas de la matriz extracelular, moléculas resultantes del metabolismo del colágeno, citocinas profibrogénicas y otras sustancias. Entre los marcadores serológicos de fibrosis se encuentran: *a*) los péptidos de moléculas de la matriz extracelular como el colágeno IV-7S, el colágeno VI, la matrices de metaloproteínasa MMP2, MMP9 y PIIINP; *b*) las glucoproteínas: tenascina, laminina, ácido hialurónico; y *c*) otros: YKL-40 y TIMP-1 (inhibidor tisular de la MMP1). La utilización de un algoritmo que combina edad, ácido hialurónico, PIIINP y TIMP-1 presentó un ABC de 0,80, una sensibilidad para detectar la fibrosis del 90% y un VPN de fibrosis significativa del 92%<sup>11</sup>. En otro estudio, la combinación de ácido hialurónico, alfa 2 macroglobulina y TIMP1 pudo evitar la biopsia en el 75% de los pacientes, ya que presentó un VPN de fibrosis significativa del 75,8%, al tiempo que infravaloró la fibrosis en el 11% (ABC = 0,83)<sup>12</sup>. Valores elevados de YKL-40 pueden predecir la fibrosis  $\geq$  F2 con una ABC del 80%<sup>13</sup>.

A pesar de la diversidad de enfoques, casi todos los modelos alcanzan seguridades diagnósticas similares (fig. 1). En diferentes estudios de validación de estos métodos no invasivos bioquímicos, se detecta una pérdida en la capacidad diagnóstica comparada con la serie original. Los modelos APRI y

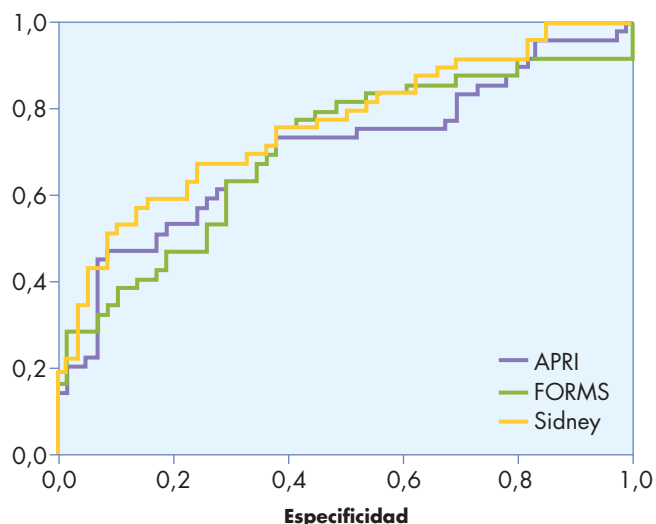
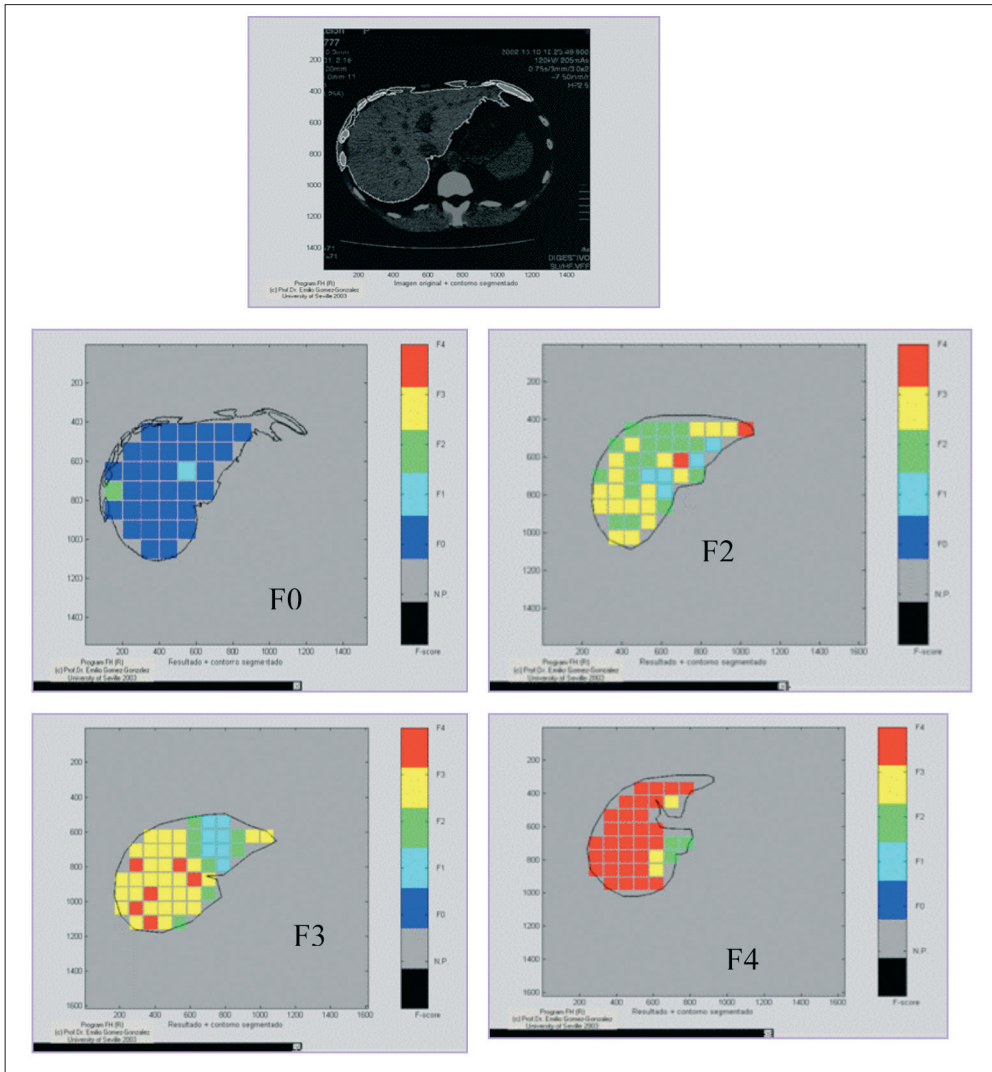


Figura 1. Análisis de la capacidad diagnóstica de fibrosis no significativa (F0-F1) de los modelos de Forns (ABC = 0,70), APRI (ABC = 0,70) y Sidney (ABC = 0,71), mediante curva ROC en una serie de 131 pacientes consecutivos con hepatitis C crónica<sup>15</sup>.

Forns pueden ser más útiles en pacientes con genotipo 1 y la capacidad diagnóstica podría mejorar si se utilizan de forma secuencial<sup>14</sup>. La capacidad de predecir fibrosis leve fue del 95,2% y de detectar fibrosis avanzada, del 91,7%. De todas formas, este procedimiento evitaría la realización de biopsia hepática en sólo 1/6 pacientes. La validación del modelo de

Tabla 1. Métodos no invasivos de predicción de la fibrosis hepática no significativa o leve (F0-F1)

Modelos bioquímicos	Parámetros	Área bajo la curva (F0-F1 frente a F2-F3-F4)	
		Estudio original	Estudio validación
Forns et al	$7,811 - 3,131 * \ln(\text{plaquetas}) + 0,781 * \ln(\text{GGT}) + 3,467 * \ln(\text{edad}) - 0,014 * \text{colesterol}$	0,81 <sup>4</sup>	0,77 <sup>14</sup> 0,70 <sup>15</sup>
Wai et al	$(\text{AST} / \text{valor normal AST}) / \text{plaquetas} * 100$	0,83 <sup>5</sup>	0,76 <sup>14</sup> 0,70 <sup>15</sup>
Sud et al	$e\# / (1 + e\#)$ $\# = -10,929 + (1,827 * \ln \text{AST}) + (0,081 * \text{edad}) + (0,385 * \text{HOMA}) + (0,768 * \text{alcohol}) - (0,447 * \text{colesterol [mmol/l]})$	0,84 <sup>10</sup>	0,77 <sup>9</sup> 0,71 <sup>15</sup>
Imbert-Bismut et al	$4,467 * \text{Log} [\alpha\text{-2-macroglobulina (g/l)}] - 1,357 * \text{Log} [\text{haptoglobina (g/l)}] + 1,017 * \text{Log} [\text{GGT (UI/l)}] + 0,0281 * [\text{Edad (años)}] + 1,737 * \text{Log} [\text{bilirrubina total (mmol/l)}] - 1,184 * [\text{Apo-A1 (g/l)}] + 0,301 * \text{sexo (mujer)} - 5,540$	0,84 <sup>9</sup>	0,74 <sup>17</sup>
<b>Métodos de imagen</b>			
Elastografía transitoria Sandrin et al	Ecografía	0,81 <sup>16</sup>	0,83 <sup>17</sup> 0,79 <sup>18</sup>
Visualización interpolada BN/PC Gómez-González et al	TC hígado	0,84 <sup>23</sup>	0,75 <sup>24</sup>
Resonancia magnética <sup>31</sup> P Lim KP et al	Resonancia magnética	0,67 <sup>21</sup>	0,51 <sup>22</sup>



*Figura 2. Imágenes obtenidas mediante análisis óptico de imágenes de tomografía computarizada de hígado sin contraste. Se aprecia que la fibrosis puede no ser completamente homogénea y que según aumenta la fibrosis se aprecia un mayor número de cuadros amarillos o rojos. Es necesario calcular la fibrosis media ponderada para conocer el estadio global de fibrosis de toda la economía hepática.*

Sydney en cohortes externas demuestra una pérdida de capacidad diagnóstica muy significativa con respecto al estudio original de forma que el valor predictivo negativo de fibrosis significativa descendió del 93 al 70%<sup>15</sup>. En resumen, los métodos bioquímicos con parámetros de uso habitual permiten acercarnos a la predicción de la fibrosis; no obstante, no son específicos de la función hepática ni de la fibrogénesis y, por tanto: *a)* requieren de validación externa; *b)* no permiten conocer la relación con la progresión de la enfermedad y la posibilidad de complicaciones ni evaluar la supervivencia; *c)* en sólo la mitad de los pacientes podríamos calcular con seguridad el estadio de la fibrosis, y *d)* la incorporación de parámetros estrechamente relacionados con la fibrogénesis, como la resistencia a la insulina o los marcadores séricos de fibrogénesis, no mejora el rendimiento diagnóstico.

## TÉCNICAS DE IMAGEN

### Elastografía transitoria

Esta técnica se basa en la utilización de ondas de ultrasonidos de 5 MHz cuya velocidad de propagación es directamente proporcional a la elasticidad tisular. De modo que cuanto mayor es la fibrosis hepática, menor es la elasticidad tisular, lo que se traduce en valores de medición más altos<sup>16</sup>. Aproxima-

madamente, un valor > 8,7 kPa indica fibrosis  $\geq$  F2 y un valor > 14,5 kPa indica cirrosis hepática. El método es fácil de aplicar y resulta cómodo para el paciente. No obstante, mantiene 2 problemas. Por un lado, la discriminación entre F0-F1 y F2-F4 sigue siendo subóptima (entre 0,79 y 0,83)<sup>17</sup> y similar a los resultados alcanzados con métodos bioquímicos simples como APRI<sup>18</sup>. Por otro lado, parece que la velocidad detectada no es uniforme en todo el parénquima y puede poner de manifiesto una heterogeneidad en la distribución de la fibrosis o un defecto de la técnica. No obstante, en una serie reciente de pacientes con fibrosis leve que progresaron a fibrosis significativa ( $\geq$  F2), este método resultó claramente superior a otros métodos bioquímicos, como FibroTest<sup>19</sup>.

### Ecografía Doppler

El tiempo de tránsito de un bolo de microburbujas por las venas suprahepáticas se correlaciona con el estadio de la fibrosis. En una cohorte de 86 pacientes se observó una sensibilidad del 95% y una especificidad del 86% para diferenciar las hepatitis C crónicas leves de las graves<sup>20</sup>.

### Resonancia magnética espectroscópica

La resonancia magnética espectroscópica hepática usando <sup>31</sup>P permite detectar la concentración de metabolitos activos que se correlacionan con el estadio de la fibrosis hepática. El

cociente fosfomonoéster/fosfodiéster (FME/FDE) menor que 0,2 permite discriminar la fibrosis con sensibilidad y especificidad en torno al 80%<sup>21</sup>. No obstante, estos resultados sólo son válidos en pacientes con hepatitis C crónica, pero no en otros tipos de hepatitis<sup>22</sup>. Además, estos resultados no han sido validados en estudios posteriores.

### Análisis óptico de imágenes de tomografía computarizada

Recientemente, se ha diseñado un *software* de visualización interpolada BN/PC que, aplicado a imágenes de tomografía computarizada de hígado sin contraste, permite definir una escala monotónica que separa los 5 grados de la fibrosis (de F0 a F4). Permite dibujar un mapa de la distribución de la fibrosis en el hígado y calcular la media ponderada de fibrosis (fig. 2)<sup>23</sup>. Dicho método se ha validado en una cohorte de 90 pacientes con hepatitis C crónica. El ABC para la exclusión de fibrosis significativa es de 0,75 y para diferenciar entre F3-F4 y el resto, de 0,92, con VPN de F0-F1 del 97,9% cuando la fibrosis media ponderada es inferior a 2 y un valor predictivo positivo de fibrosis avanzada del 90% cuando la fibrosis media ponderada es mayor de 3. Cuando este método valora la distribución de la fibrosis en el hígado, se observa que en la mayoría de los casos no es homogénea<sup>24</sup> (fig. 2).

## LA BIOPSIA HEPÁTICA COMO PRUEBA DE REFERENCIA

La interpretación de la biopsia hepática en pacientes con hepatitis C muestra una importante variabilidad entre patólogos, influida por la especialización, la experiencia y el tipo de dedicación del patólogo<sup>25</sup>. Además, el error de muestra depende básicamente del tamaño de la biopsia y se estima en un 20%<sup>26</sup>. Por otro lado, la fibrosis se puede clasificar en 5 estadios según la clasificación METAVIR (de F0 a F4) o en 7 (de F0 a F6) según Ishak. Esto también puede afectar al proceso de validación de los métodos no invasivos. Se acepta que se debe tratar a los pacientes con fibrosis  $\geq$  F2 y el peor pronóstico es el de los pacientes con F3-F4. Por ello parece que el objetivo fundamental de un método no invasivo sería separar bien a los pacientes con indicación de tratamiento con interferón pegilado y ribavirina ( $\geq$  F2) de los pacientes con peor pronóstico a corto plazo (F3-F4). El método diagnóstico ideal para la determinación de la fibrosis debería ser específico, fácil y cómodo para el paciente, debería reflejar el cambio dinámico de la fibrosis (depósito y eliminación de la matriz extracelular) y mostrar escasa variabilidad en el análisis y entre análisis, incluso en casos de disfunción hepática o renal. Además, debería estar contrastado con la interpretación de muestras histológicas, valoradas por 2 patólogos expertos, del tamaño suficiente ( $>$  25 mm) para que el resultado sea fiable. No es posible predecir si aparecerá un método no invasivo definitivo para el diagnóstico de la fibrosis, pero en el momento actual todos los propuestos alcanzan resultados similares, aunque impresiona que una mejora en las técnicas de imagen pudiera acercarnos al concepto de fibrosis interpretada en la biopsia.

## BIBLIOGRAFÍA



● Importante ●● Muy importante

1. Friedman S. Liver fibrosis—from bench to bedside. *J Hepatol.* 2003;38:S38-53.
2. Piccinino F, Sagnelli E, Pasquale G, et al. Complications following percutaneous liver biopsy. A multicentre retrospective study on 68,276 biopsies. *J Hepatol.* 1986;2:165-73.
3. Dienstag JL. The role of liver biopsy in chronic hepatitis C. *Hepatology.* 2002;36 Suppl 1:S152-60.
4. Forns X, Ampurdanes S. Identification of chronic hepatitis C patients without hepatic fibrosis by a simple predictive model. *Hepatology.* 2002;36:986-92.
5. ●● 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.
6. ●● Giannini E, Domenico R, Botta F, et al. Validity and clinical utility of the aspartate aminotransferase/alanine aminotransferase ratio in assessing disease severity and prognosis in patients with hepatitis C virus-related chronic liver disease. *Arch Intern Med.* 2003;163:218-24.
7. Poynard T, Imbert-Bismut F, Ratziu V, et al. Biochemical markers of liver fibrosis in patients infected by hepatitis C virus: longitudinal validation in a randomized trial. *J Viral Hepat.* 2002;9:128-33.
8. Imperiale TF, Said AT, Cummings OW, et al. Need for validation of clinical decision aids: use of the AST/ALT ratio in predicting cirrhosis in chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol.* 2000;95:2328-32.
9. ●● Imbert-Bismut F, Ratziu V, Pieroni L, et al. Biochemical markers of liver fibrosis in patients with hepatitis C virus infection: a prospective study. *Lancet.* 2001;357:1069-75.
10. 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.
11. Rosenberg W, Voelker M, Thiel R, et al. Serum markers detect the presence of liver fibrosis: a cohort study. *Gastroenterology.* 2004;127:1704-13.
12. Patel K, Gordon SC, Jacobson I, 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.
13. Saitou Y, Shiraki K, Yamanaka Y, et al. Noninvasive estimation of liver fibrosis and response to interferon therapy by a serum fibrogenesis marker, YKL-40, in patients with HCV-associated liver disease. *World J Gastroenterol.* 2005;11:476-81.
14. ●● Romero-Gómez M, Ramírez Martín del Campo M, Otero MA, et al. Estudio comparativo de dos modelos que utilizan parámetros bioquímicos en el diagnóstico no invasivo de la fibrosis hepática en pacientes con hepatitis C. *Med Clin (Barc).* 2005;124:761-4.
15. ●● Romera M, Castellano-Megías V, Romero-Gómez M. La resistencia a la insulina en la valoración no invasiva de la fibrosis en pacientes con hepatitis C. *Rev Esp Enferm Dig.* 2005;97 Supl 1:3A.
16. 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.
17. Ziol M, Handra-Luca A, Kettaneh A, et al. Noninvasive assessment of liver fibrosis by measurement of stiffness in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology.* 2005;41:48-54.
18. Castera L, Vergniol J, Foucher J, 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.
19. Colletta C, Smirne C, Fabris C, et al. Value of two noninvasive methods to detect progression of fibrosis among HCV carriers with normal aminotransferases. *Hepatology.* 2005;42:838-45.
20. Lim AKP, Taylor-Robinson SD, Patel N, et al. Hepatic vein transit times using a microbubble agent can predict disease severity non-invasively in patients with hepatitis C. *Gut.* 2005;54:128-33.
21. Lim AK, Patel N, Hamilton G, et al. The relationship of in vivo 31P MR spectroscopy to histology in chronic hepatitis C. *Hepatology.* 2003;37:788-94.
22. Kimono K, Shibata A, Sone S, et al. Relationship of 31P MR spectroscopy to the histopathological grading of chronic hepatitis and response to therapy. *Acta Radiol.* 1998;39:309-14.
23. ●● Gómez-González E, Romero-Gómez M, Vera-Valencia M, et al. Computer-performed optical analysis of conventional helical CT of the liver could predict liver fibrosis staging in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology.* 2003;38:443A.
24. Romero-Gómez M, Gómez-González E, Vera-Valencia M, et al. Fibrosis assessment in hepatitis C by computer-performed optical analysis of CT of the liver: a novel non-invasive and useful method. *J Hepatol.* 2005;42:218A.
25. Rousselet MC, Michalak S, Dupre F, et al; Hepatitis Network 49. Sources of variability in histological scoring of chronic viral hepatitis. *Hepatology.* 2005;41:257-64.
26. ●● Bedosa P, Dargere D, Paradis V. Sampling variability of liver fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology.* 2003;38:1449-57.