

Medición de la elasticidad hepática. Utilidad potencial del FibroScan®

JORGE MENDOZA JIMÉNEZ-RIDRUEJO, ELENA GÓMEZ-DOMÍNGUEZ Y RICARDO MORENO OTERO
 Servicio de Aparato Digestivo. Unidad de Hepatología. Hospital Universitario de La Princesa. Universidad Autónoma de Madrid. Madrid. España.

La práctica totalidad de las enfermedades hepáticas crónicas se asocian al desarrollo de fibrosis, que en último término conducirá a la formación de cirrosis y, eventualmente, al desarrollo de manifestaciones clínicas. La valoración del grado de fibrosis se ha realizado tradicionalmente mediante la biopsia hepática, técnica no exenta de problemas (heterogeneidad en la distribución de la fibrosis, necesidad de biopsias de tamaño adecuado, riesgo de complicaciones, etc.). Recientemente, se ha desarrollado una nueva técnica no invasiva para la valoración de la fibrosis hepática: la elastografía hepática (EH), más conocida por su nombre comercial FibroScan®, que puede convertirse en una alternativa sencilla y eficaz a la estimación de la fibrosis que proporciona la biopsia hepática.

Puntos clave

- El método diagnóstico de elección para la evaluación de la fibrosis hepática en pacientes con hepatopatía crónica continúa siendo la biopsia hepática, si bien es una técnica que tiene una incidencia no despreciable de complicaciones de diversa gravedad (dolor, hemorragia, etc.) y presenta cierto grado de variabilidad intraobservador e interobservador.
- El FibroScan® es una técnica no invasiva de evaluación de la fibrosis hepática, exenta de efectos secundarios. Permite valorar la elasticidad hepática, a partir de la cual se puede estimar el estadio de fibrosis, sin que la exploración implique complicación alguna para el paciente.
- Las limitaciones de la elastografía hepática (EH) se presentan principalmente en pacientes obesos (índice de masa corporal > 28 kg/m²), con ascitis o con espacios intercostales pequeños, y se estima una tasa de fallo de la técnica aproximadamente del 5%. La prueba se encuentra contraindicada en mujeres embarazadas y en pacientes menores de 18 años.

TÉCNICA

Brevemente, el sistema se compone de una sonda que incluye un transductor ecográfico montado en el eje de un pistón o vibrador. Este pistón produce una vibración en el tejido hepático, lo que induce la formación de una onda elástica. Al mismo tiempo, el dispositivo genera pulsos de ultrasonidos de 5 MHz, que localizan y siguen la onda generada a lo largo de su propagación, lo que permite medir la velocidad de la onda elástica. Dado que la rigidez del parénquima es directamente proporcional a la velocidad de la onda, si se conoce este parámetro se puede medir la rigidez del parénquima hepático, que se expresa en kilopascales (kPa). Las mediciones se obtienen en el lóbulo hepático derecho, a través de un espacio intercostal, con el paciente en decúbito supino y con el brazo derecho en máxima abducción. El sistema registra las mediciones, y genera como resultado final la mediana en kPa (figs. 1 y 2).

La completa ausencia de efectos secundarios de la técnica la convierte en la técnica de elección en los pacientes en los que la biopsia está contraindicada, como los que presentan alteraciones de la coagulación^{1,2}. La técnica tiene ciertas limitaciones, principalmente en pacientes obesos, con ascitis o espacios intercostales pequeños, y en general ante cualquier circunstancia que impida la adecuada transmisión de las ondas. Se estima que no

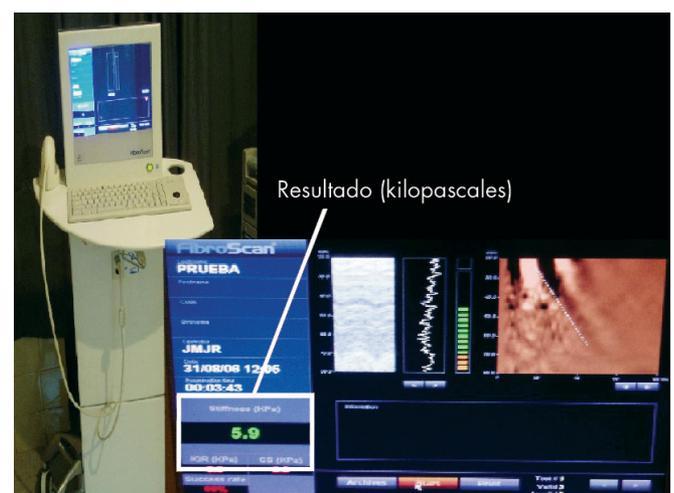


Figura 1. FibroScan® y pantalla de resultados.



Figura 2. Posición del paciente durante la realización de la exploración.

es posible obtener estimaciones adecuadas en aproximadamente el 5% de los pacientes, principalmente en aquellos con un índice de masa corporal elevado³⁻⁵. Asimismo, la técnica se encuentra contraindicada en mujeres embarazadas y en menores de 18 años.

ELASTOGRÁFICA HEPÁTICA Y HEPATITIS VIRALES

El FibroScan® se ha valorado sobre todo en pacientes con hepatopatía crónica⁶⁻⁸ secundaria a infección por el virus de la hepatitis C (VHC). Destacan los estudios realizados por los

grupos de Castera et al⁶ y Zioli et al⁷. Si bien estos estudios presentan ciertas diferencias en su diseño, parecen coincidir en sus conclusiones, entre las que destaca la existencia de una buena correlación entre los resultados de la biopsia hepática (valorados por el sistema METAVIR) y los resultados de EH. Las áreas bajo la curva de las distintas curvas ROC (AUROC), especialmente en los estadios avanzados de fibrosis F3 y F4, superan el 90% (tabla 1).

El valor de la EH se ha evaluado en otros subgrupos de pacientes diferentes: pacientes con enfermedad hepática VHC positiva y transaminasas normales; pacientes coinfectados por el VHC y el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) (también ha sido valorado en la coinfección VIH/virus de la hepatitis B [VHB]). Los trabajos publicados hasta el momento en pacientes con transaminasas normales son escasos, y en los pacientes estudiados no se ha hallado datos de fibrosis significativa^{9,10}. No obstante, en el estudio de Colletta et al¹¹, esta técnica permitió identificar el 100% de los pacientes que presentaban fibrosis. En pacientes coinfectados, los estudios aparecidos hasta el momento incluyen un número reducido de casos, si bien los resultados vienen a confirmar los hechos ya demostrados en pacientes monoinfectados (tanto en la coinfección con VHC como con VHB) de la buena correlación entre la medida de EH y el grado de fibrosis. Además parece demostrarse la superioridad del FibroScan® frente a otras técnicas no invasivas para evaluar fibrosis. Estos resultados optimistas deberían considerarse con cautela, por lo que son necesarios más estudios al respecto¹²⁻¹⁵.

La eficacia para el diagnóstico de estadios avanzados de fibrosis, y, en especial, de la cirrosis, ha llevado a evaluar la utilidad de la técnica en otras indicaciones. Así, Kazemi et al¹⁶

Tabla 1. Resultados (AUROC y puntos de corte) en los principales estudios realizados con FibroScan® para los diferentes grados de fibrosis (F)

	Zioli et al ⁷	Castera et al ⁹	Foucher et al ⁸	Gomez-Dominguez et al ²⁰
AUROC (IC del 95%)				
F ≥ 2	0,79 (0,73-0,84)	0,83 (0,76-0,88)	0,80 (0,75-0,84)	0,74 (0,63-0,83)
F ≥ 3	0,91 (0,87-0,96)	0,90 (0,85-0,94)	0,90 (0,86-0,93)	0,82 (0,58-0,84)
F = 4	0,97 (0,93-1,00)	0,95 (0,91-0,98)	0,96 (0,94-0,98)	0,94 (0,87-0,98)
Punto de corte óptimo (KPa)				
F ≥ 2	8,74	7,1	7,2	4
S	0,55	0,67	0,64	0,94
E	0,84	0,89	0,85	0,33
F ≥ 3	9,56	9,5	12,5	11
S	0,84	0,73	0,64	0,58
E	0,85	0,91	0,85	0,89
F = 4	14,52	12,5	17,6	16
S	0,84	0,87	0,77	0,89
E	0,94	0,91	0,97	0,96

E: especificidad; IC: intervalo de confianza; S: sensibilidad.

evaluaron la utilidad de la EH como método para predecir la existencia de varices esofágicas de riesgo de hemorragia alto en pacientes con cirrosis. Los resultados de este estudio indicaban un valor predictivo negativo alto (es decir, en determinados pacientes, la medida de EH podía descartar con una seguridad elevada la presencia de varices de alto riesgo de hemorragia). Por supuesto, estos resultados deben confirmarse. Recientemente, Vizzutti et al¹⁷ encontraron una excelente correlación entre elasticidad hepática y gradiente de presión portal ($r = 0,81$; $p < 0,0001$) cuando ésta era inferior a 12 mmHg. La correlación era muy inferior en gradientes de presión portal superiores a 12 mmHg. Además, los autores no hallaron en este estudio ninguna correlación entre EH y la presencia o tamaño de las varices esofágicas. La EH pudiera ser, por tanto, una herramienta útil en el diagnóstico de hepatopatía crónica grave e hipertensión portal, y tal vez podría utilizarse como método de cribado en estas situaciones. Sin embargo, es necesario disponer de información adicional en este sentido.

Los mejores resultados de la EH se han observado en pacientes con fibrosis avanzada o con cirrosis. En un reciente estudio, se evaluó la eficacia en el diagnóstico de cirrosis en una cohorte amplia de pacientes con distintas causas de hepatopatía¹⁸. Los autores demostraron nuevamente la gran eficacia de la técnica en el diagnóstico de cirrosis (con gran valor predictivo negativo), cualquiera que sea su etiología. Si bien se observaron diferencias en los valores obtenidos por EH según la causa de la hepatopatía, estas diferencias parecen deberse a la variable distribución de la fibrosis en el parénquima hepático según las etiologías: periportal (más frecuente en las hepatopatías virales) o pericentral o perisinusoidal (frecuente en esteatohepatitis alcohólica o no alcohólica). Además, ciertas anomalías estructurales hepáticas podrían modificar los hallazgos de EH, como parece ocurrir en la cirrosis macronodular o bien en casos de necrosis hepática grave. Como reconocen los mismos autores, estos resultados deben refrendarse externamente en estudios más amplios.

ELASTOGRÁFIA HEPÁTICA Y ENFERMEDAD AUTOINMUNITARIA HEPÁTICA

Hay pocos estudios en enfermedad autoinmunitaria hepática. En el más amplio, realizado en pacientes con cirrosis biliar primaria (CBP) y colangitis esclerosante primaria¹⁹, parecen refrendarse los hallazgos encontrados en la hepatopatía viral, con una adecuada correlación con el estadio de fibrosis y excelentes resultados en los distintos estadios de fibrosis (AUROC > 95%). Nuestro grupo ha realizado un estudio en pacientes con hepatopatía crónica de distintas etiologías, incluido un subgrupo importante de pacientes con hepatopatía autoinmunitaria (hepatitis autoinmunitaria y CBP)²⁰. Si bien los resultados no se analizaron por separado, los hallazgos parecen confirmar la eficacia del FibroScan® en la evaluación de estos pacientes, y en especial en estadios avanzados de fibrosis (F3 y F4). Nuevamente serán necesarios estudios más amplios centrados en este subgrupo de pacientes.

ELASTOGRÁFIA HEPÁTICA Y TRANSPLANTE HEPÁTICO

La EH también se ha evaluado en pacientes transplantados con reinfección por el VHC. Como en otras situaciones clínicas, la EH presenta una correlación adecuada no sólo con el grado de fibrosis, sino también con el grado de hipertensión portal estimado por el gradiente de presión venosa hepática. Estos resultados indican la posibilidad de facilitar el seguimiento de estos pacientes y evitar la realización de biopsias repetidas²¹.

OTRAS UTILIDADES (MEXOTREXATO) Y ENFERMEDAD DE CROHN

Por último, la EH se ha utilizado en pacientes con enfermedad de Crohn, en tratamiento con metotrexato. Al igual que en otros escenarios, la EH puede permitir una mejor valoración de la fibrosis en estos pacientes y limitar, por lo tanto, la necesidad de realización de biopsias hepáticas para excluir la existencia de fibrosis como posible efecto tóxico del fármaco²².

CONCLUSIONES

El FibroScan® es una herramienta eficaz en la evaluación no invasiva de la fibrosis hepática, especialmente en sus estadios avanzados. Las aplicaciones son múltiples, incluida la práctica totalidad de las causas de enfermedad hepática. La principal ventaja de la EH es la ausencia de efectos secundarios, lo que permite la realización de mediciones seriadas sin necesidad de someter a los pacientes a biopsias sucesivas, mal aceptadas por el paciente y origen de posibles complicaciones. El FibroScan® permite evaluar a pacientes en los que otro tipo de evaluación resulta complicada, como aquellos con coagulopatía. La EH presenta limitaciones en pacientes obesos, con ascitis o espacios intercostales pequeños. En el futuro queda por discernir la efectividad de la técnica en las distintas etiologías de enfermedad hepática, la necesidad de establecer distintos puntos de corte en función del tipo de hepatopatía, debido a la distinta distribución de la fibrosis, así como la influencia de las distintas alteraciones arquitecturales hepáticas, la necrosis, el grado de inflamación o la presencia de esteatosis.

A pesar de sus limitaciones, la EH permite la realización de mediciones seriadas de una forma fácil y segura, lo que puede contribuir a un mejor conocimiento de la historia natural y la evolución de la enfermedad hepática crónica. Es de esperar que la EH sea una herramienta útil en el futuro próximo, que permite valorar la indicación y la eficacia de los distintos tratamientos antifibrogénicos de próxima aplicación.

Agradecimientos

Este trabajo ha sido llevado a cabo gracias a una beca de la Fundación Mutua Madrileña.

BIBLIOGRAFÍA



● Importante ●● Muy importante

- Posthouwer D, Mauser-Bunschoten EP, Fischer K, Vane KJ, Dek RJ. Significant liver damage in patients with bleeding disorders and chronic hepatitis C: non-invasive assessment of liver fibrosis using transient elastography. *J Thromb Haemost*. 2007;5:25-30.
- Masaki N, Imamura M, Kikuchi Y, Oka S. Usefulness of elastometry in evaluating the extents of liver fibrosis in hemophiliacs coinfecting with hepatitis C virus and human immunodeficiency virus. *Hepatol Res*. 2006;35:135-9
- Foucher J, Castera L, Bernard PH, Adhoute X, Laharie D, Bertet J, et al. Prevalence and factors associated with failure of liver stiffness measurement using FibroScan in a prospective study of 2114 examinations. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2006;18:411-2.
- Fraquelli M, Rigamonti C, Casazza G, Conte D, Donato MF, Ronchi G, et al. Reproducibility of transient elastography in the evaluation of liver fibrosis in patients with chronic liver disease. *Gut*. 2007;56:968-73.
- Kettaneh A, Marcellin P, Douvin C, Poupon R, Zioli M, Beaugrand M, et al. Features associated with success rate and performance of fibroscan measurements for the diagnosis of cirrhosis in HCV patients: A prospective study of 935 patients. *J Hepatol*. 2007;46:628-34.
- 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.
- Zioli M, Handra-Luca A, Kettaneh A, Christidis C, Mal F, Kazemi F, et al. Non-invasive assessment of liver fibrosis by measurement of stiffness in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2005;41:48-54.
- Foucher J, Chanteloup E, Vergniol J, Castera L, Le Bail B, Adhoute X, et al. Diagnosis of cirrhosis by transient elastography (FibroScan): a prospective study. *Gut*. 2006;55:403-8.
- Castera L, Foucher J, Bertet J, Couzigou P, De Ledinghen V. FibroScan and Fibro-Test to assess liver fibrosis in HCV with normal aminotransferases. *Hepatology*. 2006;43:373-4.
- Moreno-Otero R, Trapero-Marugan M, Mendoza J. Liver fibrosis assessment by transient elastography in hepatitis C patients with normal alanine aminotransferase. *Gut*. 2006;55:1055-6.
- Colletta C, Smirne C, Fabris C, Toniutto P, Rapetti R, Minisini R, et al. Value of two noninvasive methods to detect progression of fibrosis among HCV carriers with normal aminotransferases. *Hepatology*. 2005;42:838-45.
- De Ledinghen V, Douvin C, Kettaneh A, Zioli M, Roulot D, Marcellin P, et al. Diagnosis of hepatic fibrosis and cirrhosis by transient elastography in HIV/hepatitis C virus-coinfecting patients. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2006;41:175-9.
- Barreiro P, Martín-Carbonero L, Nunez M, Rivas P, Morente A, Simarro N, et al. Predictors of liver fibrosis in HIV-infected patients with chronic hepatitis C virus (HCV) infection: assessment using transient elastometry and the role of HCV genotype 3. *Clin Infect Dis*. 2006;42:1032-9.
- Barreiro P, Labarga P, Martín-Carbonero L, Amor A, Ruiz-Sancho A, Castellares C, et al. Sustained virological response following HCV therapy is associated with non-progression of liver fibrosis in HCV/HIV-coinfecting patients. *Antivir Ther*. 2006;11:869-77.
- Maida I, Soriano V, Castellares C, Ramos B, Sotgiu G, Martín-Carbonero L, et al. Liver fibrosis in HIV-infected patients with chronic hepatitis B extensively exposed to antiretroviral therapy with anti-HBV activity. *HIV Clin Trials*. 2006;7:246-50.
- Kazemi F, Kettaneh A, N'Kontchou G, Pinto E, Ganne-Carrie N, Trinchet JC, et al. Liver stiffness measurement selects patients with cirrhosis at risk of bearing large oesophageal varices. *J Hepatol*. 2006;45:230-5.
- Vizzutti F, Arena U, Romanelli RG, Rega L, Foschi M, Colagrande S, et al. Liver stiffness measurement predicts severe portal hypertension in patients with HCV-related cirrhosis. *Hepatology*. 2007;45:1290-7.
- Ganne-Carrie N, Zioli M, De Ledinghen V, Douvin C, Marcellin P, Castera L, et al. Accuracy of liver stiffness measurement for the diagnosis of cirrhosis in patients with chronic liver diseases. *Hepatology*. 2006;44:1511-7.
- Corpechot C, El Naggar A, Poujol-Robert A, Zioli M, Wendum D, Chazouilleres O, et al. Assessment of biliary fibrosis by transient elastography in patients with PBC and PSC. *Hepatology*. 2006;43:1118-24.
- Gomez-Dominguez E, Mendoza J, Rubio S, Moreno-Monteagudo JA, Garcia-Buey L, Moreno-Otero R. Transient elastography: a valid alternative to biopsy in patients with chronic liver disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006;24:513-8.
- Carrion JA, Navasa M, Bosch J, Bruguera M, Gilibert 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.
- Laharie D, Zerbib F, Adhoute X, Boue-Lahorgue X, Foucher J, Castera L, et al. Diagnosis of liver fibrosis by transient elastography (FibroScan) and non-invasive methods in Crohn's disease patients treated with methotrexate. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006;23:1621-8.