ESTADO ACTUAL DEL USO DE FIBROSCAN® PARA LA CUANTIFICACIÓN DE LA FIBROSIS HEPÁTICA

José Luis Domínguez-Jiménez*, Enrique Fraga, Pilar Barrera**, Antonio Poyato**, Guadalupe Costán**, José Luis Montero*** y Manuel de la Mata****.**

*FEA de Aparato Digestivo. Unidad de Aparato Digestivo. Hospital Infanta Margarita de Cabra (Córdoba).
**FEA de Aparato Digestivo. Unidad de Hepatología. Unidad Clínica de Aparato Digestivo. Hospital Universitario Reina Sofía de Córdoba.
***FEA de Aparato Digestivo. Jefe de Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Infanta Cristina de Badajoz.
****FEA de Aparato Digestivo. Jefe de Sección de Hepatología. Unidad Clínica de Aparato Digestivo. Hospital Universitario Reina Sofía de Córdoba.

Introducción

El pronóstico y el manejo 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 usando tratamientos específicos, o para prevenir el desarrollo de complicaciones cuando ésta ya está instaurada.

En la actualidad la biopsia hepática continúa siendo la técnica diagnóstica de elección para evaluar la fibrosis de este órgano[3]. Sin embargo, es una técnica costosa, invasiva y no exenta de complicaciones[4]. En ocasiones tiene baja aceptabilidad por parte del paciente sobre todo en enfermos asintomáticos, lo que conlleva a demoras terapéuticas. Además, el tamaño de las muestras y las diferencias intra e interobservador han cuestionado su reproducibilidad y objetividad para lograr identificar el verdadero estadio de fibrosis en un paciente[5-6]. Estos han sido los argumentos principales para el desarrollo de marcadores no invasivos de fibrosis hepática[7-8]. Fibroscan® (FS) es un método alternativo de cuantificación de fibrosis, basado en la elastografía de transición con resultados muy prometedores[9-10].

Elastografía de transición

El sistema FS está compuesto por un transductor de ultrasonidos acoplado sobre el eje de un vibrador. La información se obtiene a través de la emisión de dos tipos de ondas: una pulsátil vibratoria de baja frecuencia y amplitud, que penetra en el tejido hepático y otra de ultrasonidos que capta a qué velocidad se propaga la primera. 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. Un programa informático evalúa estos datos y arroja un valor en kilopascales (unidad de medida de la velocidad de propagación). El dígito obtenido se relaciona con la salud del órgano. El transductor de ultrasonidos se focaliza a 35mm de la piel, distancia que evita la interferencia en la medición del tejido celular subcutáneo y la cápsula hepática[11]. Básicamente, Fibroscan funciona de manera similar a la de un ecógrafo, por lo que basta con que el paciente se tumbe en una camilla durante 5 o 10 minutos, para la realización de la exploración. Para más información sobre el funcionamiento del FS visitar: http://www.echosens.com/ .

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 hepático[9].

En la práctica, la exploración se realiza con el paciente en decúbito supino y con el brazo derecho en la cabeza para facilitar el acceso al cuadrante superior derecho. La medición se realiza a través del espacio intercostal situado en la intersección entre la línea medio-axilar derecha y otra transversa que cruce por el apéndice xifoides. La sonda se sitúa perpendicular a la piel y se realizan 10 mediciones. El resultado final es la media de los valores obtenidos. El coeficiente de variación intra e interobservador es de 3.2 y 3.3% respectivamente, lo que indica una buena reproducibilidad[9-12].

Revisión de campos actuales de aplicación

Se realiza una búsqueda bibliográfica en Internet, en la base de datos Trypdatabase y PubMed, con las palabras clave: Fibroscan and transient elastography, y se identificó un total de 42 referencias desde octubre de 1999 hasta diciembre de 2006. Entre ellas, además de existir múltiples artículos originales, se puede apreciar una revisión sistemática de calidad realizada por el grupo francés de Nguyen-Khac et al.[12], e incluso un informe de evaluación de tecnologías elaborado por la Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health acerca del uso de Fibroscan para la medición de la elasticidad hepática[13].

Hepatitis crónica VHC

Este campo ha sido el más estudiado. Existen 4 estudios focalizados en la hepatitis crónica C, con un total de 576 pacientes con diferentes grados de fibrosis[9-11,14-15]. A continuación se muestran los más significativos:

Ziol et al.[9] realizó un estudio prospectivo y multicéntrico que comparaba la elasticidad hepática obtenida mediante FS con el estadio de fibrosis hepática (mediante el sistema METAVIR). Se estudió a un total de 251 pacientes con hepatopatía crónica por VHC, 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 una 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 ciegos para los resultados del FS. Se obtuvo un coeficiente interobservador kappa de 0.90 (IC del 95%, 0.77-1.02). Se apreció 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 (F4 y F>3) se encontraron unos valores de corte de 14.5 KPa (F4) y 9.6 KPa (F>3), con alta sensibilidad , especificidad, valor predictivo positivo (VPP) y valor predictivo negativo (VPN) (tabla I). Se observó un solapamiento en los intervalos obtenidos en estadios bajos de fibrosis (F0-F2)), mientras que la elasticidad hepática obtenida mediante FS permitía detectar y diferenciar a los pacientes con fibrosis avanzada y cirrosis (F4).

Castera et al.[10] comparó la utilidad del FS con la biopsia hepática y con marcadores séricos de fibrosis: Fibro-

Tabla I. Eficacia diagnóstica de Fibroscan para la fibrosis hepática en dos estudios[9-10,12]

	F≥2		F≥3		F=4	
Autor	Ziol	Castera	Ziol	Castera	Ziol	Castera
Elasticidad (KPa)	8.8	7.1	9.6	9.5	14.6	12.5
Sensibilidad (%)	56	67	86	73	86	87
Especificidad (%)	91	89	85	91	96	91
VPP (%)	88	95	71	87	78	77
VPN (%)	56	48	39	81	97	95
Área bajo curva ROC	0.79	0.83	0.91	0.90	0.97	0.91

test (FT) y APRI (Aspartate transaminase to Platelets Ratio Index).

En este estudio se incluyó tan solo a los pacientes con infección crónica por el VHC, excluyéndose a los enfermos coinfectados o con otras causas de hepatopatía. Todas las biopsias se obtuvieron por punción percutánea. Se realizó 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. Se incluyeron a 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>2: 7.1 KPa, F>3: 9.5 KPa y F4: 12.5 KPa con una eficacia diagnóstica que se muestra en la tabla I. Se apreció una correlación positiva débil entre el grado de fibrosis hepática y la elasticidad (r = 0,61; p < 0,001). Igualmente se comparó el FS con los resultados obtenidos en el FT y APRI y se estudió también la mejor combinación entre estas pruebas, 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 estos enfermos.

Carrión JA et al.[14] evaluaron de forma prospectiva la eficacia diagnóstica del FS como predictor de gravedad de la recidiva viral C tras el trasplante hepático. Se incluyeron 124 receptores de trasplante hepático infectados por el VHC a quienes se les realizó un total de 169 biopsias hepáticas y 129 estudios hemodinámicas con determinación del gradiente de presión venosa hepática (GPVH). Simultáneamente, se les midió la elasticidad hepática con FS. La fibrosis hepática fue leve (F0-F1) en 96 casos (57%) y significativa (F2-F4) en 73 casos (43%). El GPVH fue normal (<6 mm Hg) en 69 casos (54%) y elevado (>6 mm Hg) en 60 (46%). Usando un punto de corte de elasticidad hepática de 8.5 KPa, la sensibilidad, especificidad, VPN y VPP para el diagnóstico de fibrosis >F2 fueron de 90%, 81%, 79% y 92%, respectivamente. El área bajo la curva (AUC) para el diagnóstico de fibrosis >F2, >F3 y F4 fueron de 0.90, 0.93 y 0.98, respectivamente. Se apreció una cercana correlación directa entre la elasticidad hepática y el GPVH (r = 0.84; p<0.001) y el AUC para el diagnóstico de hipertensión portal (GPVH >6 mm Hg) fue de 0.93. Ninguno de los pacientes con elasticidad hepática por debajo del punto de corte tuvo fibrosis en puentes (F3) o cirrosis (F4) o hipertensión portal significativa (GPVH >10 mm Hg).

Los autores concluyen que la determinación de la elasticidad hepática es una herramienta muy valiosa para acceder a la gravedad de la recurrencia por VHC tras el trasplante hepático y para reducir la necesidad de biopsias hepáticas de protocolo.

Cirrosis y sus complicaciones

Dos estudios muestran un punto de corte de elasticidad hepática de 14.6 y 17.6 KPa para la detección de cirrosis hepática, con una sensibilidad de 79 y 77% y un VPN de 96 y 91% respectivamente[16,17].

Foucher et al.[16], realizaron un estudio prospectivo para evaluar la precisión de la medida de la elasticidad hepática para la detección de cirrosis en pacientes con hepatopatía crónica. Se analizaron 711 pacientes con hepatopatía crónica de distinta etiología (VHC, VHB, alcohol, esteatohepatitis no alcohólica..). Se cuantificó la fibrosis hepática mediante el sistema METAVIR. La elasticidad hepática se correlacionó de forma significativa con el grado de fibrosis (r = 0.73, p<0.0001). El área bajo la curva ROC (IC 95%) para los pacientes con fibrosis significativa (F>2) fue de 0.80 (0.75-0.84), para la fibrosis grave (F3) fue de 0.90 (0.86-0.93) y para los pacientes con cirrosis fue de 0.96 (0.94-0.98). Usando un punto de corte de 17.6 KPa, los pacientes con cirrosis fueron detectados con un VPP y VPN del 90%. La elasticidad hepática se correlacionó también con parámetros clínicos, biológicos y morfológicos de la enfermedad hepática. Por ejemplo, los puntos de corte (VPN >90%) para la detección de varices esofágicas grado II/III, cirrosis en estadio funcional B o C de Child, antecedentes de ascitis, hepatocarcinoma y hemorragia por varices esofágicas fueron de 27.7, 37.5, 49.1, 53.7 y 62.7 KPa respectivamente.

Ganne-Carrie N et al.[17], realizaron un estudio multicéntrico donde reclutaron a 1257 pacientes con hepatopatía crónica de diversa etiología, para estudiar la eficacia del FS para el diagnóstico de cirrosis. Aceptando un punto de corte de 14.6 KPa, en 1007 pacientes, el VPP y VPN para el diagnóstico de cirrosis fueron de 74 y 96% respectivamente, con diferencias según la etiología.

Kazemi et al.[18], estudiaron a 140 pacientes diagnosticados de cirrosis por criterios histológicos, para encontrar un valor predictivo de presencia de varices esofágicas. Se les realizaron una endoscopia digestiva alta y una medición de la elasticidad hepática mediante FS. Con unos valores de elasticidad hepática por debajo de 20 KPa se obtiene un VPN del 99% para el diagnóstico de varices esofágicas grado II-III.

Otras enfermedades hepáticas

En la actualidad se está evaluando el uso de FS en otras patologías como la cirrosis biliar primaria, colangitis esclerosante primaria, hepatopatía alcohólica y hepatitis autoinmune[19].

Limitaciones y costes

Las limitaciones encontradas a la utilización del FS son similares en todos estudios analizados. Así, se encontraron dificultades en los pacientes con obesidad mórbida, espa-

cios intercostales estrechos y con presencia de ascitis, aún cuando ésta no sea clínicamente apreciable[9,10,20]. Otras limitaciones importantes son la hepatitis aguda y la obstrucción biliar extrahepática, donde la elasticidad observada no tiene valor diagnóstico de fibrosis.

El coste aproximado de una biopsia hepática percutánea en nuestro medio es de 744 €. El coste relativo de una elastografía de transición hepática respecto a una biopsia percutánea es de 0.001614.

Conclusiones

El valor del FS ha sido analizado mayoritariamente en pacientes con hepatopatía crónica por VHC9-10,14. Los mejores resultados se han obtenido diferenciando estadios elevados de fibrosis (F>3 y F4) frente a estadios leves (F0-F2). Además, ha demostrado ser una técnica útil para el diagnóstico de cirrosis, e incluso de hipertensión portal16-18. 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, se podrá evaluar periódicamente la fibrosis hepática, tanto en el sentido de ausencia de progresión como de regresión[21].

Actualmente, la técnica de elección para valorar la fibrosis hepática sigue siendo la biopsia. Sin embargo, ésta tiene importantes limitaciones; es dolorosa hasta en un 24.6% de los pacientes[22] y presenta complicaciones graves hasta en el 3.1/1000 de los casos[23]. 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 ser heterogénea, esto implica un error en la muestra nada despreciable[21]. La prueba requiere pasar entre 30 y 45 minutos en la sala de ecografía, preparar previamente al paciente, administrarle anestesia local, que permanezca un día ingresado para evitar complicaciones tras la punción y personal experto, tanto para llevar a cabo la punción como para interpretar los resultados del laboratorio. Todos estos detalles van incrementando su coste. Además el diagnóstico de la muestra obtenida no se conoce hasta una semana después del procedimiento[21].

Aunque la elastografía de transición no es una técnica perfecta, cuenta con muchas bazas a su favor: simplicidad, inocuidad, no requiere personal médico, el resultado se obtiene de forma inmediata y se puede repetir periódicamente de forma segura. Además, permite valorar un mayor volumen hepático que la biopsia y, por tanto, es más representativa del índice de fibrosis hepática[24].

Fibroscan es una técnica novedosa para la determinación no invasiva de la fibrosis hepática. En la actualidad su campo de aplicación no está cerrado, sino que se está ampliando con hepatopatías crónicas de diferentes etiologías. Aún son necesarios estudios coste/efectividad para valorar la idoneidad de esta técnica, pero el futuro parece muy prometedor.

BIBLIOGRAFÍA

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 non-invasive diagnostic parameters. World J Gastroenterol 2003;9:2574-8.
2. Poynard 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. Poynard 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. Non-invasive monitoring of patients with chronic hepatitis C. Hepatology 2002;36(5 Suppl 1):S57-64.
8. Rockey D, Bissell M. Non-invasive measures of Liver Fibrosis. Hepatology 2006;43:S113-S120.
9. Ziol 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.
10. 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.
11. Sandrin L, Fourquet B, Hasquenoph JM, Yon S, Fournier C, Mal F, et al. Transient elastography: a new non-invasive method for assessment of hepatic fibrosis. Ultrasound Med Biol 2003;29:1705-13.
12. Nguyen-Khac E, Capron D. Non-invasive diagnosis of liver fibrosis by ultrasonic transient elastography (Fibroscan). Eur J Gastroenterol Hepatol 2006;18:1321-5.
13. Murtagh J, Foerster V. Transient elastography (FibroScan) for non-invasive assessment of liver fibrosis. Issues Emerg Health Technol 2006;90:1-4.
14. 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 Transp 2006;12:1791-8.
15. Saito H, Tada S, Nakamoto N, Kitamura K, Horikawa H, Kurita S et al. Efficacy of non-invasive elastometry on staging of hepatic fibrosis. Hepatol Res 2004;29:97-103.
16. Foucher J, Chanteloup E, Vergniol J, Castera L et al. Diagnosis of cirrhosis by transient elastography (FibroScan): a prospective study. Gut 2006;55:403-8.
17. Ganne-Carrie N, Ziol M, Ledinghen V, Douvin C et al. Accuracy of liver stiffness measurement for the diagnosis of cirrhosis in pa-

tients with chronic liver disease. Hepatology 2006;44:1511-7.

18. Kazemi F, Kettaneh A et al. Liver stiffness measurement selects patients with cirrhosis at risk of bearing large oesophageal varices. J Hepatol 2006;45:230-5.

19. Pares A, Caballeria L, Lazaro E, García-Criado A, Navasa M, Gilabert R. Transient elastography: a new and useful non-invasive method for assessing liver damage progression in primary biliary cirrhosis. Hepatology 2005;42(S1):A464.

20. Foucher J, Castera L, Bernard P, Adhoute X, Laharie D 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.

21. 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 2006;126:220-1.

22. 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.

23. Poynard T, Ratziu V, Bedossa P. Appropriateness of liver biopsy. Can J Gastroenterol 2000;14:543-8.

24. Kawamoto M, Mizuguchi T, Katsuramaki T, Nagayama M, Oshima H, Kawasaki H et al. Assessment of liver fibrosis by a non-invasive method of transient elastography and biochemical markers. World J Gastroenterol 2006; 12: 4325-30.