

# EFFECTIVIDAD DIAGNÓSTICA DE LA ELASTOMETRÍA DE TRANSICIÓN PARA FIBROSIS SIGNIFICATIVA Y PARA CIRROSIS EN HEPATOPATÍAS POR VHC EN INMUNOCOMPETENTES

A. Giráldez-Gallego, F. Bellido- Muñoz, A. Cayuela Domínguez\*, A. Araujo-Míguez, J.M. Pascasio-Acevedo, M.T. Ferrer-Ríos, J.M. Sousa-Martin, M. Sayago-Mota, J.L. Márquez-Galán

Servicio de Aparato Digestivo. Sección de Hepatología. Hospitales Universitarios Virgen del Rocío. Sevilla.

\* Epidemiología y Programas de Salud Pública. Distrito Sanitario Sevilla Sur.

## Resumen

**Objetivos:** Identificar el punto de corte óptimo (PCO) de rigidez hepática, mediante elastometría de transición (ET), para fibrosis (F) significativa ( $\geq 2$ ) y para cirrosis, en inmunocompetentes con hepatopatías ligadas al virus de la hepatitis C (VHC), tomando como patrón-oro la biopsia hepática (BH). Conocer la sensibilidad (S), la especificidad (E) y los valores predictivos positivo (VPP) y negativo (VPN) para dichos PCO. Comparar los resultados obtenidos con los publicados en la literatura.

**Métodos:** Se incluyeron de forma prospectiva nuestros primeros 100 casos (55 hombres/45 mujeres; edad media  $46,6 \pm 9,8$  [20-70] años) de pacientes con enfermedad hepática relacionada con el VHC (genotipo 1: 82%), sometidos simultáneamente a BH (97% por vía percutánea) y a ET (media de 11,2 días entre ambas exploraciones). Se excluyeron los pacientes trasplantados y/o con coinfección por el virus de la inmunodeficiencia humana. Las muestras histológicas fueron estudiadas por tres patólogos distintos con la siguiente proporción: 15, 37 y 48%. La lectura de la ET se consideró correcta siguiendo los requisitos del fabricante.

**Resultados:** Los resultados de la BH fueron los siguientes: F0 20, F1 47, F2 14, F3 11, F4 8. Para la ET se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo F4 y los grupos F0-1 y F2-3. El área bajo la curva (ABC) para  $F \geq 2$  fue del 76,4% y para F4 del 93,5%. Para  $F \geq 2$ , con un PCO de 7,9 kPa, se obtuvieron los siguientes valores: S 69,7, E 68,7, VPP 52,3 y VPN 82,1 (%). Para F4, con un PCO de 13,7 kPa, los valores fueron los siguientes: S 87,5, E 93,5, VPP 53,9 y VPN 98,9 (%).

**Conclusiones:** Los PCO y el ABC para  $F \geq 2$  y F4 fueron esencialmente similares a los publicados previamente. Para  $F \geq 2$ , la S y la E (ambas cercanas al 70%) resultaron algo menores en nuestra serie -con un VPN superior al 80% y un VPP bajo (alrededor del 50%)-, probablemente en relación con el menor número de casos (33 pacientes). La S y E de la ET para F4 fueron cercanas al 90%, al igual que en estudios previos -presentando un VPN cercano al 100% y un VPP igualmente bajo, del 54%.

PALABRAS CLAVE: Fibroscan®, biopsia hepática, fibrosis.

## CORRESPONDENCIA

Álvaro Giráldez Gallego  
Servicio de Aparato Digestivo  
Hospitales Universitarios Virgen del Rocío  
Avda. Manuel Siurot, s/n, 41013, Sevilla

giraldezg@hotmail.com

## Introducción

La fibrosis es la consecuencia final de la mayor parte de las enfermedades crónicas del hígado. Se caracteriza por la acumulación anormal de matriz extracelular, fundamentalmente colágeno, que ocasiona la desorganización de la arquitectura normal del tejido hepático y, por consiguiente, la pérdida de su función. Su medición precisa se considera de gran importancia:

resulta necesaria para conocer la progresión de la enfermedad y/o para efectuar un pronóstico y, por tanto, ayuda a tomar decisiones acerca de la idoneidad de la indicación de un determinado tratamiento.

La biopsia hepática (BH) sigue siendo el método de elección para la estimación de la fibrosis. Además, el estudio histológico puede proporcionar información adicional con impacto en el manejo clínico de la hepatopatía. Sus desventajas principales son la morbilidad asociada y la baja aceptación del procedimiento por parte de los pacientes. No obstante, en la práctica, sigue constituyendo el patrón-oro para comparar la efectividad diagnóstica de los emergentes métodos no invasivos. Uno de ellos, la elastometría de transición (ET), utiliza una sonda que emite y recibe ondas de ultrasonidos; está comercializada con el nombre de Fibroscan® (París, Francia). La velocidad de transmisión de estos ultrasonidos a través de un medio específico varía con la elasticidad de dicho medio: cuanto mayor es la velocidad, menor la elasticidad y mayor su cualidad opuesta, la rigidez<sup>1</sup>. La fuerte correlación existente entre la rigidez, medida en kPa, y la fibrosis es la base de la ET<sup>2</sup>.

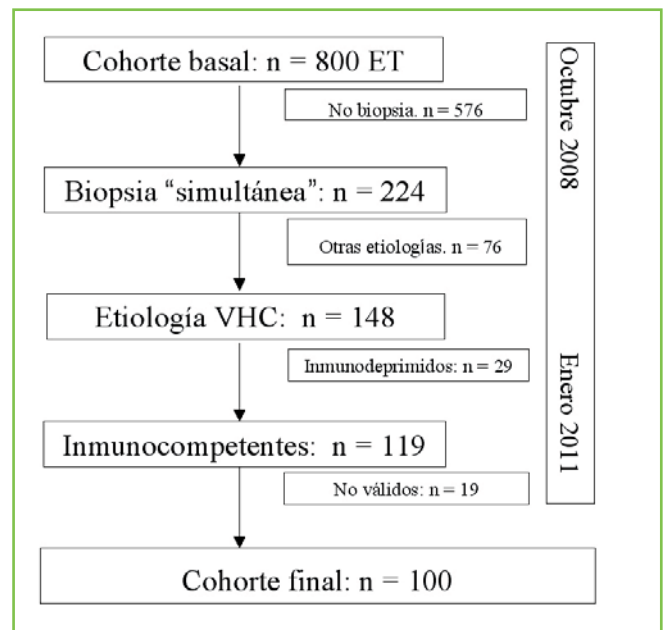
En la actualidad se dispone de varios y amplios estudios que han evaluado la precisión de la ET para identificar pacientes con F<sub>≥</sub>2 [fibrosis significativa] y con F4 [cirrosis] en diferentes enfermedades crónicas del hígado<sup>3</sup>. No obstante, la mayor parte de los estudios se han realizado en pacientes con hepatitis por el virus de la hepatitis C (VHC)<sup>4</sup>, incluyendo series de pacientes trasplantados hepáticos<sup>5</sup> y otras de coinfectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)<sup>6</sup>. En conjunto, los puntos de corte óptimos (PCO) para F<sub>≥</sub>2 y para F4 continúan siendo objeto de debate y varían según los distintos estudios<sup>7</sup>, dependiendo de la precisión diagnóstica que se pretenda<sup>8</sup>, del origen de la fibrosis –distinto para cada patología a estudiar– y de la prevalencia de cada estadio de fibrosis en la población estudiada<sup>9</sup>.

## Propósito

Nuestros objetivos, pues, fueron: 1) identificar en nuestro centro el PCO de rigidez hepática, obtenido mediante ET, para pacientes inmunocompetentes con F<sub>≥</sub>2 y con F4, por hepatopatías ligadas al VHC, tomando como patrón-oro la BH; 2) conocer la sensibilidad (S) y especificidad (E) y los valores predictivos positivo (VPP) y negativo (VPN) de la ET para dichos PCO, y; 3) comparar los resultados obtenidos con los publicados en la literatura con objeto de validar el procedimiento en nuestra cohorte.

## Material y métodos

Se trata de un estudio prospectivo de una serie de casos consecutivos que incluye nuestros primeros pacientes inmunocompetentes con hepatopatías relacionadas con el VHC en los que se dispone de los resultados comparables de una ET



**Figura 1**

Diseño del estudio.

y de una BH. La fase de reclutamiento se interrumpió de forma voluntaria al llegar a una muestra final de 100 casos (cohorte final), con el objetivo de hacer coincidir el porcentaje, para cada variable estudiada, con el número de pacientes. Por lo demás, se aplicó, en lo esencial, el diseño de estudios previos<sup>10</sup>, de forma que durante un total de 27 meses consecutivos (entre Octubre de 2008 y Enero de 2011, ambos incluidos) se realizaron en nuestro centro un total de 800 ET (cohorte basal). Tan sólo un 28% de los pacientes (224/800) fueron sometidos a una BH "simultánea", entendiéndose como tal aquella realizada en los 6 meses anteriores o posteriores a la ET (media de 11,2 días entre ambas exploraciones). La etiología predominante (66,1%) de la enfermedad hepática fue el VHC (148/224), excluyéndose 29 casos, correspondientes a pacientes inmunosuprimidos: 26 pacientes con hepatitis C recurrente tras un trasplante hepático (TH), 2 pacientes con infección concomitante por el VIH y 1 caso trasplantado hepático y VIH positivo. De los restantes 119 casos se excluyeron 19 pacientes por no cumplir los requisitos mínimos para que la BH y/o la ET fuese correcta en su lectura o interpretación, tal y como se comenta ampliamente más adelante. La secuencia de los argumentos para la inclusión y/o exclusión de los pacientes del estudio se detalla gráficamente en la **figura 1**. La edad, la cifra de transaminasas, la carga viral, los parámetros de función hepática, las enfermedades asociadas y/o la concomitancia de otras causas de enfermedad hepática en el mismo paciente no se consideraron criterios de exclusión. Se permitió, al mismo tiempo, el reclutamiento de enfermos que hubieran sido sometidos en el pasado a tratamiento antiviral. Se recogieron, entre otros, los siguientes datos: edad, género, genotipo viral e índice de masa corporal (IMC). Para la clasificación de los pacientes según su IMC se utilizó la clasificación propuesta en la conferencia de consenso del año 2000 por la Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad<sup>11</sup>. Se obtuvo un consentimiento informado por escrito en todos los casos, que fue firmado por cada uno de los participantes en el estudio, en el que se daba autorización

expresa para que el procedimiento fuese llevado a cabo y para que los resultados obtenidos pudiesen ser divulgados con fines científicos.

La BH se indicó en la mayor parte de los casos con objeto de realizar una adecuada estadificación de la enfermedad hepática, con interés pronóstico, generalmente de forma previa a la decisión de instaurar tratamiento antiviral. Todos los pacientes habían sido sometidos previamente a un examen ecográfico abdominal convencional. La mayor parte de las muestras se obtuvieron por vía percutánea (97/100), con anestesia local y control ecográfico, del lóbulo hepático derecho y por parte de dos operadores experimentados en el procedimiento. Treinta minutos antes de la BH se administró a los pacientes en los que no existía contraindicación Midazolam oral, en dosis acordes al peso y la edad, de acuerdo con las recomendaciones de nuestro Servicio de Anestesia. Se usó en todos los casos un sistema semiautomático -como modificación de la técnica clásica de Menghini<sup>12</sup>- con agujas de 16 cm, de 14 G, Bard-Magnum® (Tempe, EEUU) en un 61% de los casos, y de 16 G, Gallini-Speedcut® (Orlando, EEUU), en un 36% de los casos. En sólo dos de los casos la biopsia se obtuvo por vía transyugular, bajo sedación y vigilancia anestésica, con monitorización electrocardiográfica continua y control radioscópico directo, por parte de radiólogos vasculares intervencionistas expertos en la técnica; en estos casos se usó un sistema Quick-Core® (Bloomington, EEUU), con aguja de 14 G, con su correspondiente equipo de acceso hepático previamente ensamblado. Sólo en un caso la BH se realizó aprovechando un acto quirúrgico. El tamaño de la muestra (del cilindro hepático o de la suma de los fragmentos) se consideró según la descripción macroscópica del patólogo, estableciéndose un mínimo de 10 mm para que el caso fuese incluido en el estudio, siempre y cuando el material histológico se

considerase suficiente para el diagnóstico anatomopatológico (figura 1). Por el contrario, la fragmentación de las muestras no se consideró en sí mismo un criterio de exclusión. Tres patólogos independientes, que sólo disponían de información clínica de los pacientes y no de los resultados de la ET, estudiaron las muestras con la siguiente proporción: 48/37/15 (%). Se realizaron los diagnósticos histológicos según la clasificación de Scheuer<sup>13</sup> y el índice de Knodell<sup>14</sup>; de esta forma se recogieron datos acerca de la actividad inflamatoria portal/periportal y lobulillar y de la fibrosis<sup>13</sup>; y de la necrosis periportal y/o en puentes, de la degeneración intralobulillar y necrosis focal, de la inflamación portal y de la fibrosis<sup>14</sup>, respectivamente. No obstante, para el análisis de los datos se usó finalmente el sistema de estadificación de Scheuer, con un puntuación entre 0 y 4 para cada uno de los parámetros evaluados. Se consideró adicionalmente la presencia o ausencia de esteatosis y/o de sobrecarga férrica, como variables categóricas nominales.

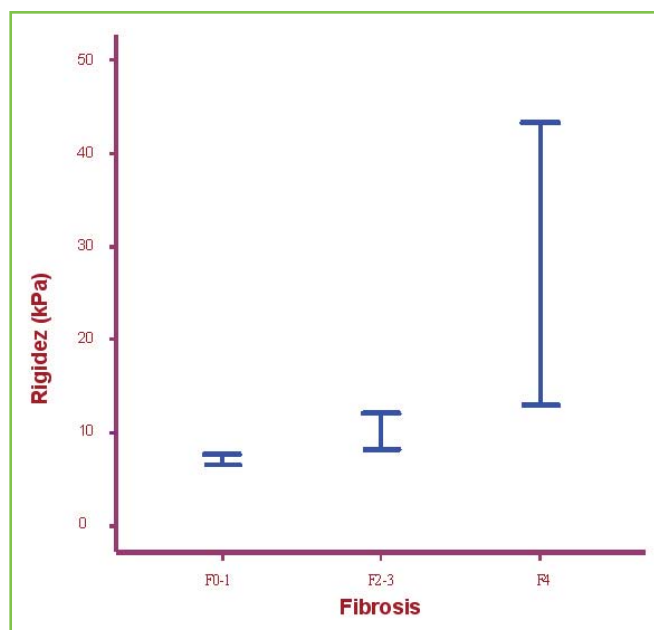
Con respecto a la ET, todas las exploraciones fueron llevadas a cabo por el mismo operador, acreditado y con experiencia demostrable en la realización de la técnica y en la interpretación de los resultados. La sonda utilizada en nuestro estudio está diseñada idealmente para pacientes adultos con un IMC menor de 28 Kg/m<sup>2</sup> (tabla 1); consta de un transductor de ultrasonidos de 5 MHz de frecuencia, acoplado sobre el eje de un vibrador, que se coloca perpendicularmente sobre la piel del paciente, en un espacio intercostal, sobre la zona correspondiente al lóbulo hepático derecho. Con una imagen ecográfica directa (en modo tiempo-movimiento) se localiza el área idónea a estudiar, evitando estructuras vasculares importantes. Posteriormente se genera una vibración de baja frecuencia (50 Hz) y moderada amplitud, que induce una onda elástica que se propaga a través del tejido hepático, con una profundidad que oscila entre los 25 y los 45 mm, evitándose

**Tabla 1. Características clínicas e histológicas y resultados de la ET de los pacientes incluidos en el estudio.**

Edad (años)	Media +/- DE (rango)	46,6 +/- 9,8 (20-70)
Hombres	n (=%)	55
IMC<28 (kg/m <sup>2</sup> )	n (=%)	68
Genotipo 1	n (=%)	82
Tamaño de la muestra (mm)	Media +/- DE (rango)	16,5 +/- 4,9 (10-31)
Esteatosis	n (=%)	50
Sobrecarga férrica	n (=%)	10
Rigidez (kPa)	Media +/- DE (rango)	9,6 +/- 8,0 (4-65,2)
RIC (%)	Media +/- DE (rango)	15,7 +/- 8,1 (0-30)
Tasa éxito (%)	Media +/- DE (rango)	92,6 +/- 11,1 (60-100)
Mediciones válidas (n)	Media +/- DE (rango)	10,9 +/- 2,6 (10-25)

así, casi siempre, las interferencias producidas por el tejido celular subcutáneo y por la cápsula hepática. La velocidad de propagación de la onda elástica (de acuerdo con los parámetros profundidad y tiempo) es rastreada mediante la adquisición de señales de ultrasonidos. A la hora de realizar las exploraciones se siguieron minuciosamente las instrucciones del fabricante tal y como se comenta ampliamente en un estudio previo de nuestro mismo grupo<sup>15</sup>. De esta forma, para considerar estrictamente correcta la lectura de la ET se consideraron imprescindibles las siguientes 3 condiciones simultáneas: a) un número de mediciones válidas superior a 10; b) una tasa de éxito (proporción entre las mediciones válidas y las totales) superior al 60%; y, c) un rango intercuartílico (RIC) inferior al 30% del valor de la mediana (M) de las exploraciones válidas. El tiempo empleado en la exploración no excedió los cinco minutos, durante los cuales se realizaron al menos 10 mediciones válidas; si al conseguirlas, se obtenía una tasa de éxito inferior al 60% o un RIC superior al 30% del valor de la M, se proseguía en la obtención de mediciones adicionales, con objeto de mejorar dichos parámetros, hasta que se agotaba el tiempo máximo permitido de la exploración. Los pacientes en los que la ET no pudo leerse de forma correcta, por no cumplir los requisitos previamente comentados, no fueron incluidos en el estudio (**Figura 1**). Un elevado IMC o la presencia de ascitis no se consideraron, por sí solos, criterios de exclusión, salvo que impidieran la correcta lectura de la ET.

Los resultados de las variables cuantitativas se expresaron habitualmente de forma descriptiva como la media +/- DE [desviación estándar] (rango), al seguir éstas una distribución normal. La comparación entre los valores de la ET y los distintos estadios de fibrosis, agrupando los casos en tres categorías (F0-1 –fibrosis ausente o escasa-, F2-3 –fibrosis significativa- y F4 –cirrosis-), se realizó mediante el test de ANOVA mientras que el análisis de Bonferroni fue el utilizado para las comparaciones múltiples post hoc. Los PCO de rigidez

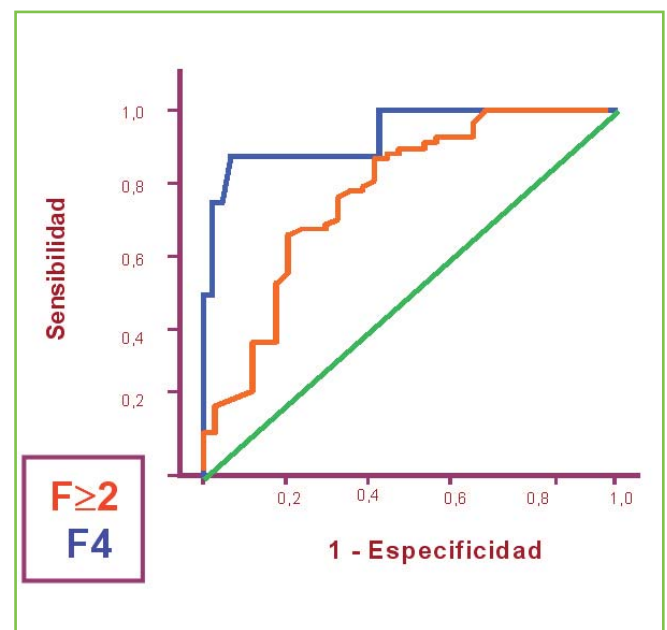


**Figura 2**  
Diferencias de rigidez hepática según el estadio de fibrosis.

hepática para  $F \geq 2$  y F4, en kPa, se calcularon mediante curvas COR [características operativas del receptor], obteniéndose de esta manera los valores del área bajo la curva (ABC). Para la determinación del PCO se consideró aquel que consiguiera la máxima suma de S y E (PCO "estadístico"), estableciéndose dicho valor según el punto de corte entre la curva COR y una diagonal imaginaria que discurriera entre el valor 100% de S y el valor 0% de E (esquina superior izquierda-esquina inferior derecha) de la curva COR. Posteriormente se estimó la capacidad de la ET hepática para predecir  $F \geq 2$  y F4 para dichos PCO, obteniéndose así las S, E y tasa de pacientes correctamente diagnosticados; los VPP y VPN (%); y las razones de probabilidad positiva (RPP) y negativa (RPN). Para los distintos análisis estadísticos se usó un IC [intervalo de confianza] del 95% y un valor de P inferior a 0,05 se consideró estadísticamente significativo.

## Resultados

Se incluyeron 55 varones y 45 mujeres con una edad de 46,6 +/- 9,8 (20-70) años. La media del IMC fue de 26,3 con un rango oscilante entre 18,5 y 41 (kg/m<sup>2</sup>). La distribución de los casos según su IMC (kg/m<sup>2</sup>) fue de la siguiente forma: normopeso (18,5-24,9): 42; sobrepeso grado I (25-26,9): 17; sobrepeso grado II o preobesidad (27-29,9): 20; obesidad tipo I (30-34,9): 18; obesidad tipo II (35-39,9): 2; obesidad tipo III –mórbida- (40-49,9): 1. La distribución de los pacientes según el genotipo viral fue la siguiente: 1b: 67; 1a: 15; 4: 12; 3: 4; y, otros: 2. El tamaño medio de las muestras de BH fue de 16,5 +/- 4,9 (10-31) mm. La esteatosis estaba presente en el 50% de los pacientes mientras que se encontró sobrecarga férrica en un 10% de los casos. Las características clínicas e histológicas fundamentales y los datos de la ET de los pacientes incluidos en el estudio se exponen en la **tabla 1**. La rigidez de



**Figura 3**  
Curvas COR para  $F \geq 2$  y F4.

los pacientes de nuestra muestra fue de 9,6 +/- 8,0 (4-65,2) kPa (IC del 95%: 8,0-11,2). El número de pacientes con cada estadio de fibrosis se expone a continuación: F0: 20, F1: 47, F2: 14, F3: 11, F4: 8; su distribución de acuerdo con la actividad inflamatoria portal/periportal y lobulillar se muestra en la **tabla 2**, en la que se expresa el número de casos de

cada parámetro de actividad inflamatoria y el porcentaje que éste supone del global para cada subgrupo de pacientes con el mismo estadio de fibrosis.

Al agrupar los pacientes en tres categorías (F0-1, F2-3 y F4) se encontraron diferencias en cuanto a la rigidez hepática entre los 3 subgrupos, tal y como se expresa en

**Tabla 2. Distribución de los pacientes según su estadio de fibrosis y actividad inflamatoria.**

Actividad portal/periportal; n (%)	Fibrosis					Total
	0	1	2	3	4	
0	4					4
	(20)					
1	16	4				20
	(80)	(8,5)				
2		34	3	2		39
		(72,3)	(21,4)	(18,2)		
3		8	11	7	6	32
		(17,1)	(78,6)	(63,6)	(75)	
4		1		2	2	5
		(2,1)		(18,2)	(25)	
Actividad lobulillar; n (%)	0	1	2	3	4	Total
0	1			1		2
	(5)			(9,1)		
1	16	26	2	4	1	49
	(80)	(55,3)	(14,3)	(36,4)	(12,5)	
2	3	21	12	5	6	47
	(15)	(44,7)	(85,7)	(45,4)	(75)	
3				1	1	2
				(9,1)	(12,5)	
4						
<b>Total</b>	<b>20</b>	<b>47</b>	<b>14</b>	<b>11</b>	<b>8</b>	<b>100</b>

**Tabla 3. Rigidez hepática según el estadio de fibrosis.**

	F0-F1 (escasa)	F2-F3 (significativa)	F4 (cirrosis)
n (=%)	67	25	8
Media +/- DE (kPa)	7,2 ± 2,5	10,1 ± 4,6	28,2 ± 18,1
Rango (kPa)	4-14,3	4,7-20,9	7,5-65,2
IC del 95% (kPa)	6,6-7,8	8,2-12,1	13,0-43,3
P (ANOVA)	0,001	0,001	0,001

la **tabla 3**, con P estadísticamente significativa para la comparación inter-grupos (ANOVA). No obstante, estas diferencias sólo se mantuvieron con significación estadística en el análisis de comparaciones múltiples post hoc, para el subgrupo de pacientes con cirrosis, en su comparación con los otros dos: F0-1 vs. F2-3: P=0,093; F2-3 vs. F4: P=0,001; F4 vs. F0-F1: P=0,001 (Bonferroni). Estos resultados se expresan

gráficamente en la **figura 2**, con los datos correspondientes a un IC del 95%.

Se estableció como óptimo un valor de rigidez hepática de 7,9 kPa para  $F \geq 2$  y de 13,7 kPa para F4. Las curvas COR para dichos PCO se representan en la figura 3 mientras que los parámetros habituales para evaluar la exactitud diagnóstica se muestran en la **tabla 4**.

**Tabla 4. Exactitud diagnóstica de la ET.**

	F $\geq 2$	F4
PCO (kPa)	7,9	13,7
ABC (%)	76,4	93,5
	n (=%)	
Prevalencia	33	8
Verdaderos positivos	23	7
Verdaderos negativos	46	86
Falsos positivos	21	6
Falsos negativos	10	1
Diagnósticos correctos	69	93
	IC del 95%	
S (%)	69,7 (51,1-83,8)	87,5 (46,7-99,3)
E (%)	68,7 (56,0-79,1)	93,5 (85,8 -97,3)
VPP (%)	52,3 (36,9-67,3)	53,9 (26,1-79,6)
VPN (%)	82,1 (69,2-90,7)	98,9 (92,9-99,9)
RPP	2,2 (1,5-3,4)	13,4 (5,9-30,4)
RPN	0,4 (0,3-0,8)	0,1 (0,0-0,8)

## Discusión

Sólo se podría estimar de forma inequívoca la eficacia de la ET si existiera una prueba de referencia adecuada para la evaluación de la fibrosis; en caso contrario, debería usarse otra metodología<sup>16</sup>. En nuestro estudio, como consecuencia, es bastante probable que la verdadera efectividad de la ET, partiendo de la comparación con la BH, haya sido infraestimada. El cilindro de tejido hepático estudiado con la ET (1 cm de diámetro y unos 2-4 cm de longitud) representa un volumen unas cien veces superior que el obtenido mediante BH, considerándose, por lo tanto, más representativo de la totalidad del parénquima hepático. No obstante, aunque no existe un patrón-oro perfecto, está razonablemente aceptado que la BH es el mejor test de referencia posible. Además, algunos autores han sugerido mejoras en el procedimiento de obtención de la muestra, con el objetivo de optimizar su valor en este sentido<sup>17</sup>. En cualquier caso, hay dudas acerca de la "utilidad" de la BH, por algunos de los motivos que se exponen a continuación.

En primer lugar, no hay acuerdo sobre el tamaño muestral necesario para que una BH sea considerada de buena calidad. Regev et al<sup>18</sup> establecen como requisitos un cilindro no fragmentado de tejido de al menos 15 mm y con 5 o más espacios porta. En cambio, otros autores consideran óptima una muestra de al menos 25 mm, evitándose así los errores de muestreo derivados de la afectación heterogénea del daño tisular<sup>19</sup>. Curiosamente, en el meta-análisis de Friedrich-Rust et al<sup>17</sup> se documentó que la mayor parte de los estudios que comparaban la ET con la BH no aportaban suficiente información al respecto de la calidad de la muestra o de la clasificación histopatológica de la fibrosis. No se encontraron, no obstante, evidencias de que el tamaño muestral influyese significativamente sobre el ABC mientras que sí tuvo influencia la escala utilizada en la gradación de la fibrosis. En nuestra serie, el tamaño medio de las muestras fue de 16,5 +/- 4,9, con un intervalo muy amplio (hasta 31) y un mínimo de 10 (mms): por debajo de esta cifra nuestros patólogos suelen considerar el material insuficiente para hacer el diagnóstico y, en cualquier caso, estos casos fueron excluidos del estudio. Por otra parte, existen distintos modelos de estadificación de la fibrosis hepática y no pretendemos en este artículo realizar una revisión sistemática de las ventajas o inconvenientes de cada uno de ellos; existen, al mismo tiempo, varias similitudes entre las diferentes clasificaciones<sup>20</sup>. La crítica más frecuente para el índice de actividad histológica de Knodell es que la suma del proceso de necroinflamación y fibrosis no distingue la hepatitis del remodelamiento del parénquima con fibrosis. Como muestra, comentamos un estudio de reproducibilidad<sup>21</sup> involucró a cinco hepatólogos que utilizaron el sistema de Scheuer y el Knodell para evaluar BH con lesiones producidas por los virus de la hepatitis B (VHB) y C; la concordancia fue buena cuando se evaluó la fibrosis pero las lesiones necroinflamatorias fueron poco reproducibles cuando se utilizó la escala de Knodell. En la serie que se presenta disponemos de la información del índice de Knodell y del estadio de Scheuer para cada paciente pero hemos preferido, por su mayor sencillez, la segunda de las escalas mencionadas<sup>13</sup>.

En segundo lugar, está totalmente reconocida la variabilidad tanto inter como intraobservador en la lectura de las muestras de biopsias, que puede suponer un porcentaje de error en el grado de fibrosis de hasta el 20%, incluso en situaciones idóneas<sup>22,23</sup>. Por otra parte, el diagnóstico de cirrosis por medio de la BH percutánea es erróneo en hasta el 30% de los casos, cuando se estudian series de pacientes sometidos a laparoscopia<sup>24</sup>; precisamente es en el estadio de cirrosis en la situación en la que la ET ha mostrado mejor capacidad discriminativa<sup>7</sup>. En nuestro estudio han sido tres los patólogos los que han examinado las muestras de tejido hepático, pero no de forma pareada; por lo tanto, no disponemos de información acerca de la variabilidad inter-observador en nuestra serie.

Finalmente, la necesidad de realizar BH está siendo modificada por la eficacia creciente de algunos tratamientos. Un ejemplo sería la hepatitis crónica por VHC genotipos 2 y 3, donde la estadificación de la fibrosis se considera innecesaria por algunos autores<sup>25, 26</sup>; el porcentaje de pacientes con genotipos 2 y 3 de nuestra series es, de hecho, testimonial. Es previsible que en un futuro no muy lejano, con el desarrollo de fármacos más eficaces, esta situación se extienda a la mayor parte de los pacientes con hepatitis C.

Por otra parte, la calidad de la exploración del Fibroscan® también puede influir en los resultados que se desprenden de su comparación con la BH, aunque no hay acuerdo sobre este aspecto<sup>16</sup>. En nuestra serie se han seguido de forma estricta las recomendaciones del fabricante<sup>9</sup>: al menos 10 mediciones válidas, un RIC no superior al 30% del valor de la M y una tasa de aciertos superior al 60%; los pacientes en los que la ET no cumplió dichos requisitos fueron excluidos del análisis de los datos. En un estudio previo de nuestro mismo grupo<sup>15</sup> que evaluó los factores que influían en la obtención de una lectura correcta de la ET, se obtuvo un porcentaje de éxito técnico global cercano al 95%; del total de las 306 exploraciones evaluadas, un IMC elevado y una edad avanzada fueron los únicos factores que determinaron un mayor riesgo de que la lectura de la ET fuese inadecuada. En nuestro actual estudio el porcentaje de obesidad (IMC>30 kg/m<sup>2</sup>) no fue despreciable (21%); la posible variación de la exactitud de la ET para cuantificar la fibrosis según el IMC (y/o la edad) serían objeto de un análisis adicional. De hecho, ese umbral de IMC (30 kg/m<sup>2</sup>) constituye en muchos estudios similares, per se, un criterio de exclusión<sup>10</sup>.

Otra de las limitaciones de la ET es su incapacidad para identificar otros aspectos histológicos relacionados con la fibrosis (esteatosis y actividad necroinflamatoria), cuya evaluación exacta en la actualidad es exclusiva de la BH. Aún no hay acuerdo en la literatura científica acerca de si estos fenómenos disminuyen o no la capacidad diagnóstica del Fibroscan®. Algunos autores<sup>4, 9</sup> no encontraron relación entre la elasticidad hepática y la esteatosis o la actividad inflamatoria. En cambio, Coco et al<sup>15</sup> sugieren que la elasticidad hepática constituye un nuevo parámetro, no equiparable conceptualmente a la fibrosis, que se ve influido por la actividad inflamatoria de forma significativa. En los pacientes incluidos en nuestro estudio se dispone de información acerca de la existencia o ausencia de esteatosis (generalmente leve) y/o sobrecarga férrica y, por

supuesto, de la actividad inflamatoria presente (aparentemente paralela a la fibrosis): estos datos nos son administrados de forma protocolizada en los informes histopatológicos, junto con la estimación de la fibrosis, puesto que también ayudan al clínico a establecer un pronóstico adecuado y a tomar decisiones con respecto a la indicación de tratamiento. No obstante, no hemos valorado el peso que podrían tener la esteatosis, la actividad inflamatoria y la sobrecarga férrica en la correlación entre la elasticidad hepática -medida mediante ET- y la fibrosis -medida mediante BH-; este ambicioso propósito podría ser el objetivo de un nuevo estudio, diseñado para aclarar el actual dilema al respecto.

Se considera que una prueba diagnóstica es excelente cuando su ABC es superior al 90% y buena si es superior al 80%. Por lo tanto y según los resultados de nuestro estudio, la capacidad de la ET para el diagnóstico de cirrosis (ABC: 93,5%; F4) es mayor que para fibrosis "significativa" (ABC: 76,4%;  $F \leq 2$ ). La capacidad, pues, del Fibroscan® es muy alta para confirmar la existencia de una cirrosis (E: 93,5%; F4) mientras que la ET es una técnica menos adecuada para niveles inferiores de fibrosis (E 68,7%;  $F \leq 2$ ). Estos resultados son aparentemente iguales que los publicados en la literatura (2,4): en un meta-análisis (7) que incluía un gran subgrupo de casos (788 pacientes,  $F \geq 2$ ; 757 pacientes, F4) con hepatopatías ligadas al VHC como principal etiología, los valores del ABC fueron respectivamente 89,6% y 96,8% (para  $F \geq 2$ : S 75,7% y E 84,0%; para F4: S 91,3% y E 92,4%). Los PCO resultantes del meta-análisis comentado fueron 8,5 kPa para F2 y 14,5 kPa para F4. Para  $F \geq 2$  en nuestra serie los resultados son peores mientras que para F4 los resultados sí son totalmente superponibles. Quizá nuestros criterios de inclusión -más permisivos- hayan influido en este sentido<sup>10, 18, 19</sup>. En cualquier caso, sí se ha demostrado que la ET es incapaz de discriminar de forma fiable entre cada estadio de fibrosis de forma sutil, sobre todo cuando ésta es de bajo grado<sup>3</sup> y este es el motivo práctico por el que se ha simplificado en nuestro estudio la gradación de la fibrosis de cinco<sup>13</sup> a tres estadios (F0-1, F2-3, F4).

Entre otros aspectos<sup>17</sup>, se han observado diferencias con significación estadística en el rendimiento del Fibroscan®, según la etiología de la patología hepática a evaluar. De hecho, se ha sugerido<sup>8</sup> que la elección del PCO debería optimizarse específicamente según la patología responsable de la fibrosis<sup>7</sup>. El subgrupo de pacientes con fibrosis por el VHC es el más numeroso y es donde se realizaron los primeros estudios<sup>4, 28, 29</sup>. Además, la ET parece tener un rendimiento diagnóstico ligeramente superior en este grupo de pacientes<sup>30</sup> que para el conjunto de las restantes etiologías, sobre todo para F4<sup>7</sup>. En el meta-análisis comentado, por desgracia, se incluyen pacientes con cifras normales de transaminasas<sup>31</sup> o, incluso, con infección concomitante por el VIH (o el VHB) y/o con recurrencia de la hepatitis C tras un TH; desde el punto de vista práctico estos subgrupos de pacientes presentan importantes diferencias clínicas (la progresión del daño hepático es más rápida) con respecto a los de nuestra serie (inmunocompetentes). Uno de los criterios de exclusión de nuestro estudio fue, por este motivo, la coinfección VIH y/o el hecho de haber sido sometido a un trasplante, al igual que sucede en otras series publicadas<sup>32</sup>. La

principal ventaja de la ET en pacientes coinfectados por VIH-VHC<sup>6, 33, 24</sup> y en pacientes sometidos a un TH con recurrencia del VHC<sup>5</sup> es su carácter incruento: la posibilidad de realizar exploraciones sucesivas puede ayudar a decidir el momento idóneo para indicar el tratamiento. No obstante, en un estudio preliminar de nuestro mismo grupo<sup>35</sup>, con casi similar metodología, calculamos la capacidad diagnóstica de la ET en también 100 casos de hepatopatías ligadas al VHC sin excluir pacientes trasplantados ni coinfectados VIH; los resultados fueron superponibles: para  $F \geq 2$ , ABC 80,9%; para F4, ABC 98,7%. Los puntos de corte (7) previamente validados 8,5 y 14,5 (kPa) permitieron obtener valores de S y de E del 69 y 74%, para  $F \geq 2$ , y del 86 y 91%, para F4, respectivamente.

Otro de los motivos para no aplicar siempre el mismo PCO está en el hecho de que éste dependerá de la prevalencia de cada estadio de fibrosis en la población estudiada<sup>9</sup>. Nuestro incluye un número relativamente bajo de pacientes cirróticos (8%) y algo mayor de casos con fibrosis significativa (33%), comparándolo con otros estudios similares<sup>3</sup>: un 65% de  $F \geq 2$  en el estudio de Zioli et al<sup>4</sup> y hasta un 74% de  $F \geq 2$  en el de Castera et al<sup>2</sup>. Desde el año 2005, fecha en la que se publicaron los dos artículos comentados previamente, la ET se ha ido extendiendo de forma paulatina en la práctica clínica diaria y, en consecuencia, puede que nuestra serie consecutiva de casos haya sufrido un sesgo de selección: cuando la ET ha dado un resultado tal que el diagnóstico de cirrosis es muy verosímil, puede que la BH se haya considerado simplemente innecesaria; cuando el resultado de la ET es bajo, la necesidad de discriminar de forma exacta el grado de fibrosis sí ha podido hacer que la BH se considerase necesaria -por sus implicaciones pronósticas y terapéuticas-. De hecho, en la actualidad se sugiere evitar la BH en los pacientes diagnosticados de cirrosis mediante ET<sup>17</sup>. Por el contrario, no se recomienda suprimir la BH ante niveles inferiores de fibrosis detectados mediante Fibroscan®<sup>36</sup>. Aún cuando la certeza de padecer una cirrosis sea muy alta -según la ET-, exploraciones complementarias adicionales (fundamentalmente biomarcadores de fibrosis) pueden ayudar a corroborar el resultado del Fibroscan® y a tomar las decisiones clínicas oportunas.

En conjunto, el PCO para el Fibroscan® constituye aún un tema de debate<sup>37</sup>. Clásicamente se consideraba que lo más útil era usar aquel PCO que maximice la suma de la S y la E (estimando así la mejor precisión diagnóstica: PCO "estadístico"). Otros autores<sup>8</sup> propugnan maximizar sólo la certeza de enfermedad, es decir, la E: en muchas ocasiones lo primordial, desde el punto de vista clínico, es la detección de  $F \geq 2$  -con el objeto de iniciar tratamiento<sup>26</sup>, para lo que interesa una técnica lo más específica posible. En este sentido, el mejor punto de corte sería doble: el que permitiese establecer una muy alta o muy baja probabilidad de padecer un determinado nivel de fibrosis. Por debajo del PCO "inferior" la probabilidad sería muy baja (VPN muy alto) y por encima del PCO "superior" la probabilidad sería muy alta (VPP muy alto) -pudiendo evitarse la BH en estos dos supuestos-; entre ambos valores el resultado se consideraría indeterminado -y seguiría siendo necesaria la BH-. Algunos autores<sup>38</sup> han diseñado de esta forma algoritmos de manejo para los pacientes con hepatitis crónica por el VHC en el que el primer paso es conocer la elasticidad



hepática mediante ET, considerando la BH innecesaria por debajo de 6 kPa y por encima de 12 kPa. El teórico impacto de este proceder dependerá en gran medida del porcentaje de pacientes resultantes con valores intermedios de la ET y constituiría, para nuestra serie de casos, el objetivo de un nuevo estudio.

## Conclusiones

Los PCO para  $F \geq 2$  (7,9 kPa) y para F4 (13,7 kPa) y el ABC (76,4% y 93,5%, respectivamente) fueron esencialmente similares a los publicados previamente. Para  $F \geq 2$ , la S y la E (ambas cercanas al 70%) resultaron algo menores en nuestra serie -con un VPN superior al 80% y un VPP bajo (alrededor del 50%)-, probablemente en relación con el menor número de casos (33 pacientes). La S y E de la ET para F4 fueron cercanas al 90%, al igual que en estudios previos -presentando un VPN cercano al 100% y un VPP igualmente bajo, del 54%-. La influencia de la actividad inflamatoria, la esteatosis, el tamaño de las piezas de BH, el IMC, la variabilidad inter-observador para los patólogos o el propio sesgo de selección que se deriva en la práctica clínica de la introducción rutinaria de la propia ET, son cuestiones que aún quedan por resolver y que bien pudieran constituir el objeto de futuros estudios.

## BIBLIOGRAFÍA

- 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; 126:220-221.
- 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;128:343-350.
- Carrión JA. Utility of Fibroscan in the evaluation of liver fibrosis. *Gastroenterol Hepatol*. 2009; 32:415-423.
- Ziol M, Handra-Luca 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.
- Carrión 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; 12:1791-1798.
- de Lédinghen V, Douvin C, Kettaneh A, Ziol M, Roulot D, Marcellin P, et al. Diagnosis of hepatic fibrosis and cirrhosis by transient elastography in HIV/hepatitis C virus-coinfected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2006; 41:175-179.
- Elastografía de transición (Fibroscan®) en el diagnóstico de fibrosis hepática: revisión sistemática y meta-análisis.  
Disponible en: [www.isciii.es/htdocs/publicaciones/documentos/59\\_Fibroscan.pdf](http://www.isciii.es/htdocs/publicaciones/documentos/59_Fibroscan.pdf). 2009.
- Ganne-Carrie N, Ziol 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; 44:1511-1517.
- Castera L, Forns X, Alberti A. Non-invasive evaluation of liver fibrosis using transient elastography. *J Hepatol*. 2008; 48:835-847.
- Arena U, Vizzutti F, Abraldes JG, Corti G, Stasi C, Moscarella S, et al. Reliability of transient elastography for the diagnosis of advanced fibrosis in chronic hepatitis C. *Gut*. 2008;57:1288-1293.
- Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad. SEEDO'2000 consensus for the evaluation of overweight and obesity and the establishment of criteria for therapeutic intervention. *Med Clin (Barc)*. 2000;115:587-597.
- Menghini G. One-second needle biopsy of the liver. *Gastroenterology*. 1958;35:190-199.
- Scheuer PJ. Classification of chronic viral hepatitis: a need for reassessment. *J Hepatol*. 1991;13:372-374.
- Knodell RG, Ishak KG, Black WC, Chen TS, Craig R, Kaplowitz N, et al. Formulation and application of a numerical scoring system for assessing histological activity in asymptomatic chronic active hepatitis. *Hepatology*. 1981;1:431-435.
- Giráldez A, Araujo A, Martínez-Alcalá F, Ferrer MT, Pascasio JM, Sousa A, et al. Elastometría de transición: factores involucrados en su correcta lectura. *RAPD ONLINE*. 2010;33:265-270.
- Poynard T, Ingiliz P, Elkrief L, Munteanu M, Lebray P, Morra R, et al. Concordance in a world without a gold standard: a new non-invasive methodology for improving accuracy of fibrosis markers. *PLoS One*. 2008;3:e3857.
- Friedrich-Rust M, Ong MF, Martens S, Sarrazin C, Bojunga J, Zeuzem S, et al. Performance of transient elastography for the staging of liver fibrosis: a meta-analysis. *Gastroenterology*. 2008;134:960-974.
- Regev A, Berho M, Jeffers LJ, Milikowski C, Molina EG, Pylsopoulos NT, et al. Sampling error and intraobserver variation in liver biopsy in patients with chronic HCV infection. *Am J Gastroenterol*. 2002;97:2614-2618.
- Bedossa P, Dargere D, Paradis V. Sampling variability of liver fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2003;38:1449-1457.
- Batts KP, Ludwig J. Chronic hepatitis. An update on terminology and reporting. *Am J Sur Pathol*. 1995;19:1409-1417.
- Goldin RD, Goldin JG, Burt AD, Dhillon PA, Hubscher S, Wyatt J, et al. Intra-observer and inter-observer variation in the histopathological assessment of chronic viral hepatitis. *J Hepatol* 1996;25:649-654.
- Afdhal NH. Diagnosing fibrosis in hepatitis C: is the pendulum swinging from biopsy to blood tests? *Hepatology*. 2003;37:972-974.
- Castera L. Assessing liver fibrosis. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2008;2:541-552.
- Bourliere M, Penaranda G, Adhoute X, Oules V, Castellani P. Combining non-invasive methods for assessment of liver fibrosis. *Gastroenterol Clin Biol*. 2008;32:73-79.
- Afdhal NH, Curry M. Technology evaluation: a critical step in the clinical utilization of novel diagnostic tests for liver fibrosis. *J Hepatol*. 2007;46:543-545.
- Strader DB, Wright T, Thomas DL, Seeff LB. Diagnosis, Management, and Treatment of Hepatitis C. *Hepatology*. 2004;39:1147-1171.
- Coco B, Oliveri F, Maina AM, Ciccorossi P, Sacco R, Colombatto P, et al. Transient elastography: a new surrogate marker of liver fibrosis influenced by major changes of transaminases. *J Viral Hepat*. 2007;14:360-369.
- Sandrin L, Fourquet B, Hasqueniph JM, Yon S, Fournier C, Mal F, et al. Transient elastography: a new noninvasive method for assessment of hepatic fibrosis. *Ultrasound Med Biol*. 2003;29:1705-1713.

29. Saito H, Tada S, Nakamoto N, Kitamura K, Horikawa H, Kurita S, et al. Efficacy of noninvasive elastometry on staging of hepatic fibrosis. *Hepatol Res.* 2004;29:97-103.
30. Nguyen-Khan E, Capron D. Noninvasive diagnosis of liver fibrosis by ultrasonic transient elastography (Fibroscan). *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2006;18:1321-1325.
31. Moreno-Otero R, Trapero-Marugan M, Mendoza J. Liver fibrosis assessment by transient elastography in hepatitis C patients with normal alanine aminotransferase. *Gut.* 2006;55:1055-1056.
32. Ogawa E, Furusyo N, Toyoda K, Takeoka H, Otaguro S, Hamada M, et al. Transient elastography for patients with chronic hepatitis B and C virus infection: Non-invasive, quantitative assessment of liver fibrosis. *Hepatol Res.* 2007;37:1002-1010.
33. Soriano V, Barreiro P, Martín-Carbonero L, Vispo E, García-Samaniego J, Labarga P, et al. Update on the treatment of chronic hepatitis C in HIV-infected patients. *AIDS Rev.* 2007;9:99-113.
34. Barreiro P, Martín-Carbonero L, Núñez 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;42:1032-1039.
35. Giráldez Á, Araujo Á, Ferrer MT, Pascasio JM, Sousa JM, Sayago M, et al. Efectividad de la elastografía de transición en el diagnóstico de la fibrosis hepática en hepatopatías por el VHC Abstract . *RAPD ONLINE (Supl).* 2010;33:383-384.
36. Yoshioka K, Kawabe N, Hashimoto S. Transient elastography: Applications and limitations. *Hepatol Res.* 2008;38:1063-1068.
37. Stebbing J, Farouk L, Panos G, Anderson M, Jiao LR, Mandalia S, et al. A meta-analysis of transient elastography for the detection of hepatic fibrosis. *J Clin Gastroenterol.* 2010;44:214-219.
38. Vizzutti F, Arena U, Marra F, Pinzani M. Elastography for the non-invasive assessment of liver disease: limitations and future developments. *Gut.* 2009;58:157-160.