

Elastografía transicional (Fibroscan®): nuevo método para la evaluación no invasiva de la fibrosis hepática

Mariana C. Kucharczyk, Joaquín Solari, Adrián Gadano y Ricardo García Mónaco

INTRODUCCIÓN

Los grandes avances realizados en la biomedicina y biotecnología durante la última década han puesto en escena métodos rápidos e incruentos que desafían el “*gold standard*” de los procedimientos diagnósticos y terapéuticos invasivos. Algunos ejemplos de esto incluyen estudios como la angiografía coronaria mediante tomografía computada (TC), la resonancia magnética cardíaca (RM cardíaca) para la evaluación no invasiva de las miocardiopatías, y la colonoscopia virtual mediante TC.

De esta forma, varios grupos de investigación han desarrollado métodos de imágenes para evaluar la elasticidad de los tejidos de manera no invasiva, teniendo en cuenta las propiedades mecánicas de estos. La elastografía transicional (TE) fue el primer método utilizado, hace unos ocho años, en pacientes con enfermedad hepática crónica. Muchos estudios han evaluado la eficacia de este método para el diagnóstico de la fibrosis hepática y la cirrosis, y el Fibroscan es ahora una herramienta utilizada por hepatólogos de todo el mundo, teniendo en cuenta que el pronóstico y tratamiento de las enfermedades crónicas del hígado dependen en gran medida de la extensión y progresión de la fibrosis.

ELASTOGRAFÍA TRANSICIONAL. CARACTERÍSTICAS DEL MÉTODO

Principios

El método consiste en la estimación de la rigidez del tejido hepático mediante la utilización de una sonda similar a la del ecógrafo (Fig. 1), la cual emite una vibración de moderada amplitud y baja frecuencia que se transmite al tejido, lo que induce una onda elástica que se propaga a través del hígado. Los pulsos de ultrasonido permiten seguir la onda y medir la velocidad. La velocidad de propagación de la onda se relaciona directamente con la rigidez del tejido (cuanto más duro es el tejido más rápido se propaga la onda, y por lo tanto más avanzada estará la fibrosis). Esta velocidad se mide en kilo pascales (kPa).

Las mediciones se toman en el lóbulo derecho del hígado a través de los espacios intercostales, con el paciente acos-

tado en decúbito dorsal y el brazo derecho en abducción máxima.

El Fibroscan evalúa la fibrosis en un volumen comparable al de un cilindro de 10 mm de diámetro por 40 mm de largo, entre los 25 mm y 65 mm debajo de la superficie de la piel; esto corresponde a un volumen por lo menos 100 veces mayor que el de una biopsia hepática ideal (Fig. 2). El estudio se realiza en aproximadamente 15 minutos, no requiere anestesia ni preparación previa, y no posee riesgo alguno, el resultado se obtiene de forma inmediata.

Las ventajas de este método son: 1) es un estudio rápido, no invasivo y reproducible; 2) examina un volumen de tejido considerablemente mayor que la biopsia hepática y, por lo tanto, el riesgo de error de muestreo es significativamente menor; 3) puede ser utilizado en diferentes enfermedades hepáticas.

Interpretación de los resultados

La rigidez del hígado varía de 2.5 a 75 kPa. La validez de los resultados depende de dos parámetros importantes: el rango intercuartil (RIC), que refleja la variabilidad de las medidas validadas, y no debe exceder el 20-30% de la mediana, y la tasa de éxito (el número de mediciones con éxito dividido por el total del número de adquisiciones) que idealmente debe ser igual o superior al 60%. Sin embargo, a pesar de recomendarse una tasa de éxito superior al 60%, ningún estudio ha encontrado beneficios en este aspecto para el diagnóstico de la fibrosis.

La interpretación clínica de los resultados (Fig. 3) debe estar siempre en manos de un médico experto, teniendo en cuenta información adicional del paciente que incluya sus datos demográficos, la etiología de la enfermedad de base y los parámetros básicos del laboratorio.

Limitaciones

Obtener mediciones de la rigidez hepática puede ser difícil en pacientes obesos o en aquellos con espacios intercostales estrechos, y es imposible de lograr en los pacientes con ascitis, ya que el líquido libre impide la conducción de la onda elástica hacia el parénquima hepático. Las tasas de fracaso informadas han oscilado entre el 2 y 9% en

diferentes estudios. Nuestros resultados, con más de 1000 estudios realizados, arrojan un índice de fracaso del 2.8%. En pacientes con sobrepeso u obesidad, el cinturón torácico graso atenúa las ondas elásticas y de ultrasonido, imposibilitando en algunos casos la medición de la rigidez del hígado, siempre que se utilice una sonda estándar. Se ha referido como factor asociado a fracaso un índice de masa corporal (IMC) $> 28 \text{ kg/m}^2$ (odds ratio: 10,0; 95% intervalo de confianza 5.7-17,9, $p = 0,001$)¹. Sin embargo, no es el índice de masa corporal sino la presencia de un cinturón graso torácico importante (mayor de 2.5 mm) el factor limitante para el éxito. Esto se ve reflejado en nuestros resultados, en los cuales -con 1024 pacientes evaluados- se constató un IMC $> 28 \text{ kg/m}^2$ en 145 pacientes (14%). Sin embargo, solo 28 de estos pacientes (19%), en los que se verificó mediante ecografía un espesor del tejido celular subcutáneo mayor de 25 mm, tuvieron estudios frustrados. En los 117 pacientes restantes (81%) se obtuvieron resultados satisfactorios a pesar de un IMC $> 28 \text{ kg/m}^2$. Actualmente se ha desarrollado una sonda “large” que permite la evaluación de estos pacientes sin inconvenientes, pero aún no está disponible en nuestro medio. Es importante remarcar que la imposibilidad de realizar el estudio genera una disminución de la aplicabilidad de la elastometría, pero no implica resultados falsos positivos o negativos.

Limitaciones clínicas

Otro factor que puede interferir con el resultado es la elevación de las transaminasas en las hepatitis crónicas reagudizadas. En un estudio publicado por Coco et al.² se informó un incremento de 1.3 a 3 veces en los valores de la rigidez del hígado en el momento de elevación de las transaminasas, con un retorno progresivo a los valores basales con la normalización de los niveles de estas. La presencia de diabetes y esteatosis podrían generar valores de elastometría artificialmente elevados, aunque algunos autores sostienen que -en los pacientes con síndrome metabólico- los valores podría ser más altos dado que estos pacientes tienen más chance de presentar fibrosis hepática infravalorada en la biopsia.³ Por otro lado, en el trabajo sobre enfermedad hepática por grasa y elastometría con mayor número de pacientes, no se observó una influencia de la esteatosis hepática en los valores de elastometría⁴. La congestión hepática por insuficiencia cardíaca también aumenta estos valores.⁵ De igual manera, una vez resuelta, los valores vuelven a su basal, por lo que debe evitarse realizar un estudio en un paciente con claros signos de insuficiencia cardíaca

Reproducibilidad

La reproducibilidad es otro requisito importante para su aplicación generalizada en la práctica clínica. En un estudio de Fraquelli et al.,⁶ en el que fueron realizados 800 exá-

menes de TE, efectuados por dos operadores diferentes en 200 pacientes con diversas patologías hepáticas crónicas, su reproducibilidad fue excelente tanto inter-observador como en el acuerdo intra-observador, con coeficientes de correlación intraclase (CCI) de 0.98.

Valores normales

Los “valores normales de rigidez hepática” han sido analizados en 429 sujetos sanos sometidos a un chequeo médico, sin enfermedad hepática conocida y con enzimas hepáticas normales. El valor medio de la rigidez hepática en estos pacientes fue de $5.5 \pm 1.6 \text{ kPa}$. La edad no tuvo ninguna influencia, pero los valores de rigidez fueron mayores en hombres que en mujeres (5.8 ± 1.5 frente a $5.2 \pm 1.6 \text{ kPa}$, respectivamente, $p = 0,0002$), y en sujetos con un IMC $> 30 \text{ kg/m}^2$ (6.3 ± 1.9 vs $5.4 \pm 1.5 \text{ kPa}$, respectivamente, $p = 0.0003$).

Utilidad de la elastografía transicional en la hepatopatía crónica

El primer paso en la evaluación de una nueva herramienta diagnóstica es su validación en contra de el “estándar de referencia”, la mejor herramienta disponible, que en este caso es la biopsia hepática, para determinar su sensibilidad, la especificidad y los valores predictivos. La utilización de curvas ROC es la forma estándar de evaluar el rendimiento (*performance*) de una herramienta con valores de 0 a 1. Se debe tener en cuenta que la comparación estadística con la biopsia hepática es cuestionable, aun efectuada en condiciones óptimas (en biopsias de 25 mm de largo existe un 25% de discordancia en la estadificación de la fibrosis y, a pesar de contar con biopsias suficientes, desempeña un papel fundamental la experiencia del observador), por la falta de un real *gold standard* que sería la evaluación histológica completa del hígado⁷. Las imperfecciones en la biopsia de referencia pueden influir en la evaluación de la capacidad diagnóstica de la elastografía. Por lo tanto, los criterios de inclusión para tales estudios deben ser estrictos y solo deben incluir los casos con adecuada muestra histológica, cumpliendo las directrices recomendadas de la histología hepática.

En un reciente meta-análisis basado en siete estudios, las estimaciones combinadas para el diagnóstico de fibrosis significativa eran buenas, con una sensibilidad del 70% (IC del 95%, 67-73%), especificidad 84% (IC del 95%, 80-88%), valor predictivo positivo de 4.2 (IC del 95% IC, 2.4 a 7.2) y valor predictivo negativo de 0.31 (IC del 95%, 0.23 a 0.43).

Hepatitis crónica

El punto de corte para determinar el grado de fibrosis y su correlación con la escala METAVIR varía según la patología de base del paciente, y el resultado debe ser interpretado teniendo en cuenta otros datos clínicos de este.

Hepatitis C: la mayoría de los estudios se han realizado en pacientes con hepatitis crónica, particularmente en aquellos con hepatitis C. La elastografía transicional ha sido validada en grandes cohortes de individuos con infección crónica por el virus de la hepatitis C (VHC) y se ha demostrado una alta exactitud en el diagnóstico para la identificación de pacientes con fibrosis significativa y, en particular, cirrosis hepática.

En la detección de fibrosis significativa, las curvas ROC variaban entre 0.76 y 0.84 según los valores de corte definidos en cada serie.

La capacidad de la elastometría para diagnosticar una fibrosis significativa es moderada y similar de la biopsia hepática, siempre y cuando esta última sea de buena calidad. La elastometría es una excelente herramienta para el diagnóstico precoz de la cirrosis hepática, con curvas ROC de 0.95 y 0.97⁸ calculando un valor de corte de 13 kPa como ideal. Ante esta situación no haría falta realizar una biopsia para evacuar la duda de una cirrosis aun en pacientes sin signos clínicos y/o bioquímicos⁹.

Hepatitis B: en la evaluación de pacientes con el virus de la hepatitis B (HVB) el punto de corte para cirrosis es algo menor que en el virus C ya que el virus B tiende a formar macro nódulos, con lo que se requeriría menor cantidad de fibrosis para el diagnóstico de un estadio F4 según la escala METAVIR¹⁰.

En un estudio reciente se comprobó que la elastometría en pacientes con hepatitis B crónica tiene un rendimiento para el diagnóstico de fibrosis significativa y cirrosis similar al conocido para hepatitis C crónica¹¹.

Colestasis: en este grupo de patologías existe variabilidad en la distribución de la fibrosis hepática dentro del parénquima.

En un estudio multicéntrico prospectivo que incluyó a 101 pacientes con enfermedad colestásica crónica (73 con colangitis biliar primaria y 28 con colangitis esclerosante primaria) a los que se biopsió y se les realizó elastometría hepática simultáneamente, se observó una buena correlación entre fibrosis y elastometría hepática con áreas bajo la curva ROC de 0.92 para estadio \geq F2, 0.95 para $F \geq 3$ y 0.96 para $F=4$, con puntos de corte para elastometría de 7.3, 9.8 y 17.3 respectivamente¹². Los valores de kPa que determinan la separación, sobre todo de estadios avanzados de fibrosis, son mayores que los dispuestos en hepatitis no colestásicas; probablemente esto tenga que ver con que la colestasis genere cierta rigidez hepática que no se correlaciona con el depósito de colágeno, explicando a su vez la presencia de hipertensión portal sin cirrosis en este grupo de enfermos.

Esteatohepatitis no alcohólica (NALDF): es una de las principales causas de cirrosis a nivel mundial, y la primera en los Estados Unidos, fuertemente ligada al estilo de

vida y asociada al síndrome metabólico. Recientemente se publicó un trabajo prospectivo que evalúa biopsia hepática versus elastometría y otros marcadores séricos de fibrosis.¹³ Se incluyeron 246 pacientes con NALDF diagnosticados por biopsia. La elastometría evidenció curvas ROC para F3 y F4 de 0.93 y 0.95, respectivamente, y fue significativamente mayor que los marcadores séricos evaluados (AST/ALT, APRI, FIB-4, BARD y NAFLD score). Los resultados no fueron afectados por la esteatosis hepática, la actividad necroinflamatoria o el índice de masa corporal. De los 246 pacientes estudiados, 148 presentaron $<$ de 7.9 kPa y solo 5 de ellos tuvieron F3 en la biopsia; los autores concluyen que con un valor de corte de 7.9 kPa obtienen un valor predictivo negativo de 96.6% para \geq F3 y, por lo tanto, plantean que se debería realizar biopsia en aquellos pacientes con un valor por encima de este; dicha conducta permitiría evitar la biopsia en un 70% de los pacientes.

Hepatopatía alcohólica: en el año 2008 se realizó un estudio que incluía 103 pacientes alcohólicos a los que se les realizó biopsia hepática, elastometría, Fibrotest, Fibrometer, Hepascore, APRI, PGA, PGAA y test de ácido hialurónico¹⁴. Se observó que la capacidad diagnóstica del Fibroscan fue mejor que la de los otros siete tests comparados y la combinación de la elastometría con cualquiera de ellos no mejoró el rendimiento. Los resultados del Fibroscan mostraron que las curvas ROC (AUROC) fueron 0.84 (95% IC: 0.73-0.95) ($F > \delta = 1$), 0.91 (0.85-0.98) ($F > \delta = 2$), 0.90 (0.82-0.97) ($F > \delta = 3$) y 0.92 (0.87-0.98) ($F = 4$), con puntos de corte en 5.9 ($F > \delta = 1$), 7.8 ($F > \delta = 2$), 11 ($F > \delta = 3$) y 19.5 (F4) kPa. Diversos estudios posteriores obtuvieron resultados similares. En este grupo de pacientes se debe tener en cuenta el valor de aminotrasferasas al momento del examen; la recomendación, siguiendo los resultados de diversos estudios de investigación, es realizarlo cuando estos valores estén por debajo de 100 UI – mL.

Coinfección VHC – VIH: en pacientes infectados con accesibilidad a la terapia antirretroviral, la causa más frecuente de muerte es la hepatopatía. El tratamiento con Peg interferón y ribavirina se asocia a una disminución de la mortalidad, pero la tasa de respuesta es menor que en los pacientes HIV negativos y el porcentaje de efectos adversos por el interferón es mayor. Además, la toxicidad hepática asociada a antirretrovirales, es mayor en los pacientes con fibrosis avanzada.

Debido a esta especial situación es crítico el *screening* de la fibrosis en este grupo de pacientes.

Desde los primeros estudios publicados en 2006 y 2007 que evaluaron pacientes co-infectados VIH/VHC se evidenció una excelente capacidad de la elastometría para diagnosticar o excluir la cirrosis¹⁵.

Otros escenarios

Recurrencia luego del trasplante: los puntos de corte para el diagnóstico de fibrosis significativa son alrededor de 6.9 y 8.5 kPa. Con estos puntos de corte, la sensibilidad, especificidad, valor predictivo (VPP) y valor predictivo negativo (VPN) son del 83%, 70%, 85% y 68%, y del 90%, 81%, 92% y 79%, respectivamente. Para el diagnóstico de la cirrosis, el corte está situado entre 11.9 y 14.5 kPa, con una sensibilidad, especificidad, VPP y VPN del 82%, 96%, 86% y 94%, y del 95%, 91%, 56% y 99%, respectivamente.

Fibroscan en niños: el primer estudio realizado en niños con enfermedad hepática crónica para evaluar cirrosis fue publicado en el año 2007. Para el diagnóstico de cirrosis en 33 niños con biopsia hepática previa, el AUROC fue de 0.88. Posteriormente, una sonda especialmente diseñada para niños ha probado similares resultados.

Hipertensión portal: en diversos estudios se ha demostrado una correlación entre hipertensión portal, evaluada como medida del gradiente de presión venosa hepática (HVPG), y la elastometría. La concordancia es excelente hasta un gradiente de 10 a 12 mm Hg, en coincidencia con la fisiopatología de la hipertensión portal, teniendo en cuenta que inicialmente existe un componente de fibrosis que genera resistencia al flujo, pero más tarde los mecanismos que incrementan la presión son de origen extrahepático (como vasodilatación esplácnica y circulación hiperdinámica), factores que, evidentemente no pueden ser evaluados por la elastografía.

Várices esofágicas: diversos trabajos han evaluado la posibilidad de determinar en forma indirecta la presencia de várices esofágicas mediante elastografía. En el estudio publicado por Castera et al, se optimizó un valor de corte de 21.5 para la presencia de várices y 30.5 kPa para várices grandes, con curvas ROC de 0.84 y 0.87 respectivamente, con una correcta clasificación del 73% y 79% de los pacientes respectivamente. Por lo tanto, si bien existe la correlación, aún no puede utilizarse en la práctica clínica ya que casi un tercio de los pacientes serían mal clasificados. Un estudio reciente de 102 pacientes co-infectados VHC/VIH con cirrosis mostró que un valor de corte de 21 kPa les permitió obtener un valor predictivo negativo del 100%

para várices pasibles de tratamiento (várices grandes o várices pequeñas con puntos rojos o en pacientes CHILD C)¹⁶. Plantean así realizar la endoscopia cuando el valor de rigidez sobrepase los 21 kPa, evitando la endoscopia a en un 26% de los pacientes.

Nuestra experiencia

El Servicio de Diagnóstico por Imágenes y la Sección de Hepatología del Hospital Italiano de Buenos Aires (HIBA), en conjunto, comenzaron con la utilización de la elastografía en agosto del año 2009; hasta el momento contamos con más de 1650 estudios realizados en pacientes con hepatopatías de diversos orígenes, con resultados similares a los de referidos en la literatura mundial.

CONCLUSIÓN

Esta novedosa técnica con la que contamos desde hace poco más de dos años en nuestra institución es una herramienta importante para la evaluación de la fibrosis hepática en pacientes con hepatopatías crónicas, que permite la evaluación no invasiva, rápida y sencilla, sin molestias ni preparación alguna para el paciente. Por este motivo es ampliamente aceptada por ellos y puede ser realizada en pacientes hemofílicos o con trastornos de la coagulación sin ningún inconveniente.

La evaluación no invasiva de la fibrosis hepática es ya una realidad en los pacientes con hepatitis crónica C, la patología en la que se cuenta con más experiencia y con el mayor número de pacientes. Otras enfermedades prevalentes, como la enfermedad hepática alcohólica, el NALDF, las hepatopatías por virus B y la colestasis, también han sido estudiadas. En los próximos años probablemente esta técnica suplante a la biopsia en la mayoría de los casos. La aparición de esta tecnología permitiría disminuir aproximadamente en un 70% la cantidad de biopsias hepáticas. La falta de un *gold standard* real para validar los ensayos es uno de los principales problemas en la consolidación del método, pero los avances en biomedicina pondrán a prueba conceptos previamente arraigados y podrían cambiar nuestro enfoque actual respecto de las enfermedades hepáticas en la próxima década, Posiblemente llegará el momento en que la biopsia hepática sea, en gran medida, parte del pasado.

REFERENCIAS

1. Foucher J, Castera L, Bernard PH, 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(4):411-2.
2. Corpechot C, El Naggar A, Poupon R. Gender and liver: is the liver stiffness weaker in weaker sex? *Hepatology.* 2006;44(2):513-4.
3. Ídem.
4. Wong VW, Vergniol J, Wong GL, et al. Diagnosis of fibrosis and cirrhosis using liver stiffness measurement in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology.* 2010;51(2):454-62.
5. Millionig G, Friedrich S, Adolf S, et al. Liver stiffness is directly influenced by central venous pressure. *J Hepatol.* 2010;52(2):206-10.
6. Fraquelli M, Rigamonti C, Casazza G, et al. Reproducibility of transient elastography in the evaluation of liver fibrosis in patients with chronic liver disease. *Gut.* 2007;56(7):968-73.
7. Poynard T, Halfon P, Castera L. Variability of the area under the receiver operating characteristic curves in the diagnostic evaluation of liver fibrosis markers: impact of biopsy length

- and fragmentation. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007;25(6):733-9.
8. 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.
9. Friedrich-Rust M, Ong MF, Martens S, et al. Performance of transient elastography for the staging of liver fibrosis: a meta-analysis. *Gastroenterology.* 2008; 134(4):960-74.
10. Vergniol J, De Ledinghen V. Diagnostic non invasif de la fibrose hépatique: modalités pratiques d'utilisation des marqueurs sanguins et du FibroScan. Non-invasive diagnosis of liver fibrosis: guidelines for the use of biomarkers and FibroScan. *Gastroenterol Clin Biol.* 2009;33(4):334-44.
11. Marcellin P, Ziol M, Bedossa. Non-invasive assessment of liver fibrosis by stiffness measurement in patients with chronic hepatitis B. *Liver Int.* 2009; 29(2):242-7.
12. Corpechot C, El Naggar A, Poujol-Robert A, et al. Assessment of biliary fibrosis by transient elastography in patients with PBC and PSC. *Hepatology.* 2006;43(5):1118-24.
13. Wong V, Vergniol J, Wong G, et al. Diagnosis of fibrosis and cirrhosis using liver stiffness measurement in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology.* 2010;51(2):454-62.
14. Kazemi F, Kettaneh A, N'Kontchou G, et al. Liver stiffness measurement selects patients with cirrhosis at risk of bearing large oesophageal varices. *J Hepatol.* 2006;45:230-5.
15. Mauss S. Treatment of viral hepatitis in HIV-coinfected patients adverse events and their management. *J Hepatol* 2006; 44(1 suppl):S114-8.
16. Pineda JA, Recio E, Camacho A, et al. Liver stiffness as a predictor of esophageal varices requiring therapy in HIV/hepatitis C virus-coinfected patients with cirrhosis. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2009;51(4):445-9.