

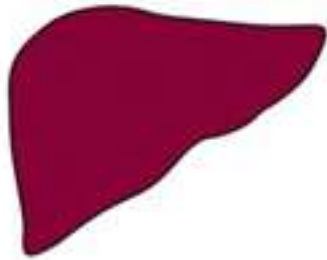
# Evaluación no invasiva de la fibrosis hepática

**José López Aldeguer**

Unitat de malalties infeccioses i Servei de Medicina Interna

# Qué es la fibrosis hepática

- La fibrosis hepática es el mecanismo por el que se llega a la cirrosis hepática...
- ... y la consecuencia de la inflamación crónica del hígado
- Se debe al depósito de colágeno y otras proteínas de la matriz extracelular en el parénquima hepático
- Si el agente causante del daño hepático persiste, la fibrosis altera de *manera lenta y progresiva* la arquitectura hepática normal hasta llegar a la cirrosis
- Evaluación grado fibrosis es importante para decidir tratamiento y establecer el pronóstico de las hepatopatías crónicas



**HIGADO NORMAL**



**HIGADO CON  
CICATRICES (FIBROSIS)**



**CIRROSIS**

# Clasificación histológica enfermedad crónica hepática

## INDICE METAVIR

Mayormente utilizado en Europa

**FIBROSIS SIGNIFICATIVA**

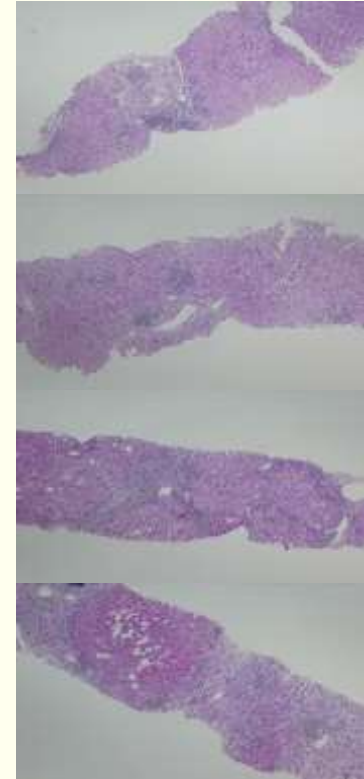
**F 0** Ausencia Fibrosis hepática

**F 1** Fibrosis portal sin tabiques

-----  
**F 2** Algunos septos portales o periportales, con arquitectura intacta

**F3** Múltiples tabiques

**F4** Cirrosis histológica



# Clasificación histológica enfermedad crónica hepática

## INDICE METAVIR

Mayormente utilizado en Europa

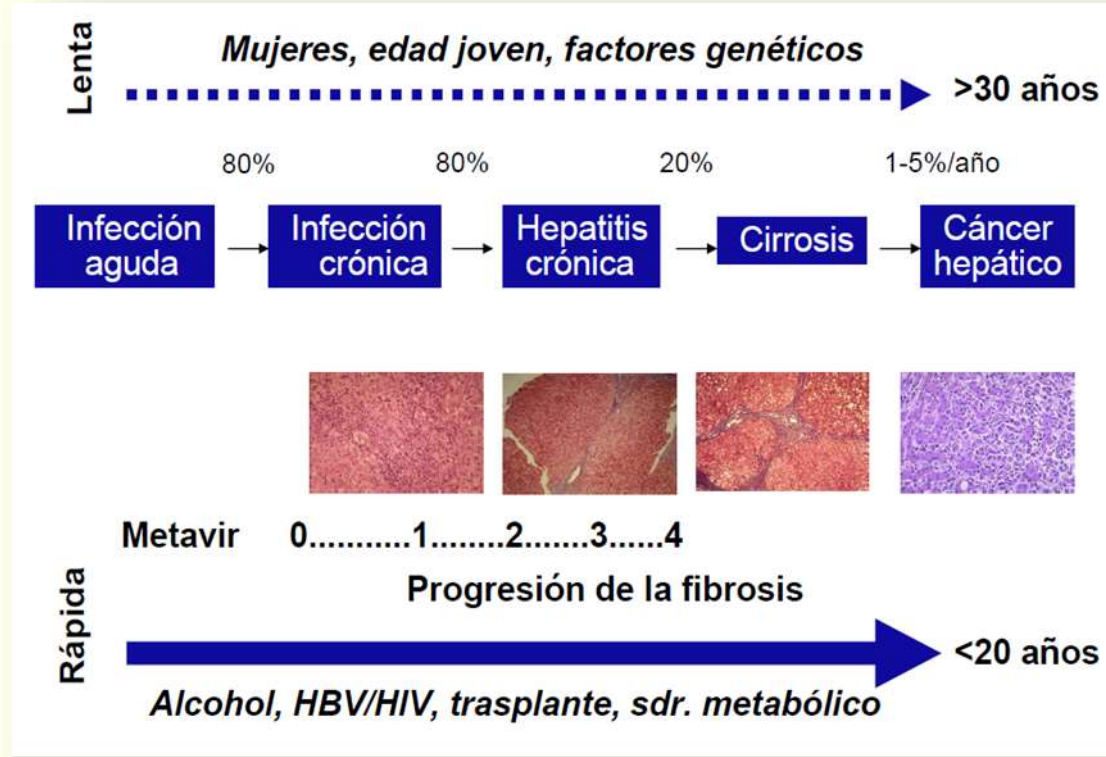
### Scoring System for Necroinflammatory Activity and Fibrosis in Chronic Hepatitis<sup>†</sup>

Grade	Portal/periportal activity	Lobular activity	Fibrosis*
0	None or minimal	None	None
1	Portal inflammation (CPH)	Inflammation but no necrosis	Enlarged fibrotic portal tracts
2	Mild piecemeal necrosis (mild CAH)	Focal necrosis or acidophil bodies	Periportal or portal-portal septa but intact architecture
3	Moderate piecemeal necrosis (moderate CAH)	Severe focal cell damage	Fibrosis with architectural distortion but no cirrhosis
4	Severe piecemeal necrosis (severe CAH)	Damage includes bridging necrosis	Probable or definite cirrhosis

\*Alternatively, cirrhosis can be separately scored from fibrosis into the following categories: probably absent; developing, suspected; cannot be assessed

<sup>†</sup>Adapted from Scheuer, PJ, J Hepatol 1991; 13:372

# Historia natural de la infección crónica por VHC



# BIOPSIA HEPÁTICA: es el “ Gold standard”

## – Ventajas:

- Detecta fibrosis y otros parámetros: inflamación, necrosis, esteatosis,...
- Identificar cofactores o comorbilidades (hierro, cobre,...

## – Limitaciones:

- Poco aceptada por el paciente
- Requiere ingreso hospitalario
- No exenta de complicaciones
- Interpretación
  - Variabilidad inter-intra observador.
  - Error muestra (infraestima fibrosis en un 20%)
  - Diferencias según lóbulo biopsiado (1/3 casos)
  - Tamaño muestra (tipo y tamaño aguja usada)



# Problemas de la biopsia hepática

- **Variabilidad según la muestra obtenida**
  - La muestra representa 1/50.000 de todo el hígado
  - Puede dar error por el poco tejido hepático representado
  - Tamaño ideal: 40mm (habitualmente 20 mm) <sup>1</sup>
  - Estudio BH dirigida por laparoscopia: dx discordantes en ambos lóbulos hepáticos<sup>2</sup>
- **Variabilidad dependiendo del punto y momento en que se realiza**
- **Variabilidad entre observadores (patólogos)<sup>3</sup>**

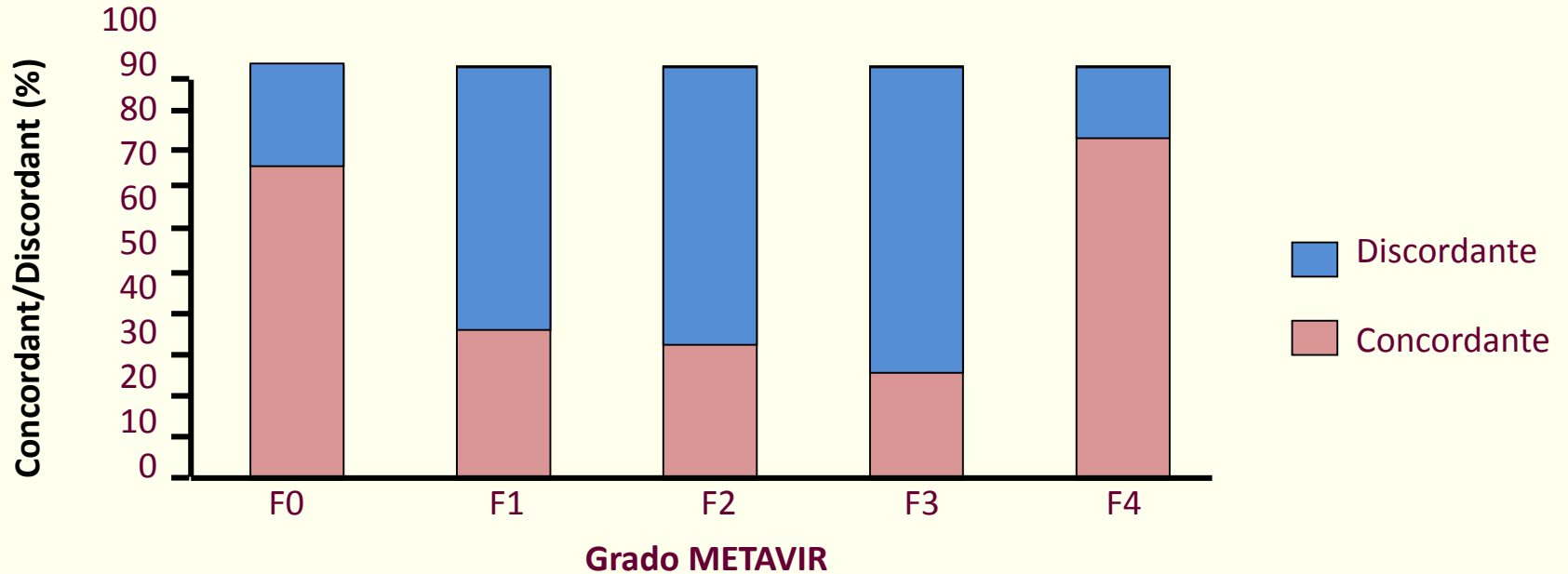
<sup>1</sup> Poynard T. et al. Clin Chem, 2004

<sup>2</sup> Regev A. Am J Gastroenterol, 2002

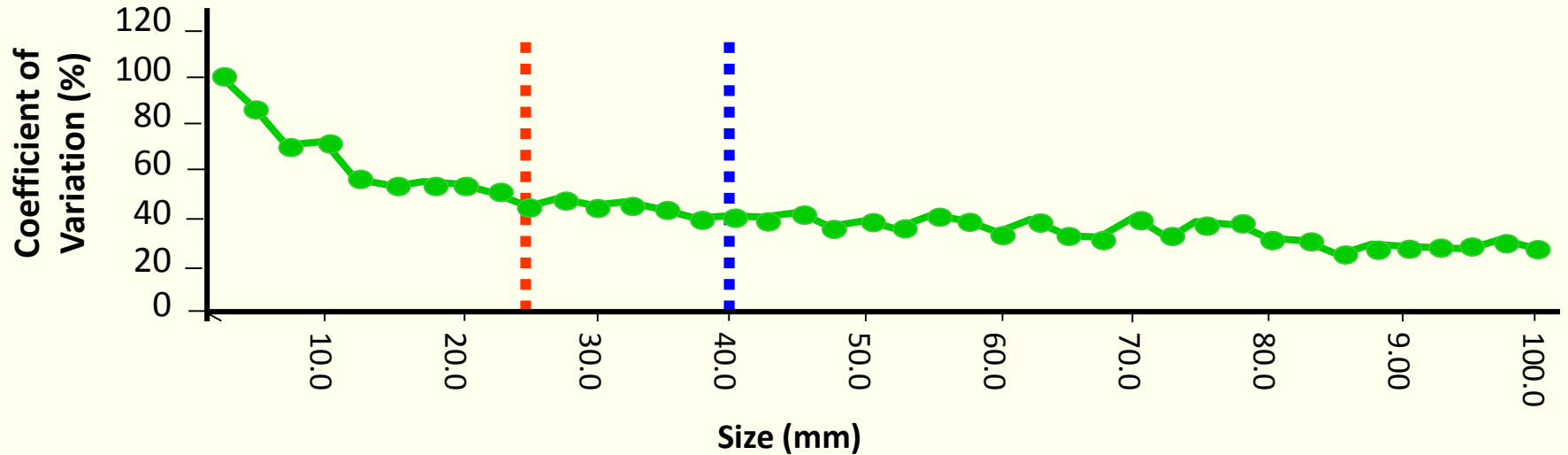
<sup>3</sup> Westin J, Liver 1999



# Proporción de resultados concordantes y discordantes Tres patólogos (N = 234)



# El error se relaciona con el tamaño de la biopsia



# A la búsqueda del test no invasivo ideal

- Objetivo: Información precisa actividad hepática de fibrogénesis y grado de fibrosis
- Características
  - Simple
  - Barato
  - Exacto
  - Disponible
  - Reproducible
  - Sensible a los efectos del tratamiento
  - Válido para detectar progresión de enfermedad
- TIPOS DE MÉTODOS
  - Índices bioquímicos directos o indirectos
  - Técnicas radiológicas y de imagen

## ¿Qué pacientes son candidatos a estas pruebas?

- Si la etiología de la hepatitis se conoce
- Si contraindicaciones de la biopsia
- Grados medios de fibrosis (descartar cirrosis)
- Que no quieren la biopsia

***Índices bioquímicos directos o indirectos***

# Marcadores séricos de fibrogénesis hepática

- **Productos degradación de la matriz del colágeno**
  - péptido tipo III procolágeno aminoterminal (PIIINP)
  - péptidos carboxiterminales tipo III y IV del colágeno
- **Marcadores directos de fibrogénesis hepática**
  - Ac. hialurónico
  - Metaloproteinasas
  - Inhibidores de las metaloproteinasas

*Caros, poco accesibles y con baja especificidad*

# Marcadores séricos de fibrogénesis hepática

## Problemas

- El VIH se replica en las células estralladas hepáticas ya que expresan en su superficie CCR5 y CXCR4
- Estas células inducen síntesis de colágeno y son básicas en la fibrogénesis
- *Es probable que los marcadores de fibrogénesis no resulten útiles en pacientes con infección por VIH*

# Modelos bioquímicos predictivos de FH

- **Marcadores de índices sencillos**
  - Edad, sexo
  - Bilirrubina, AST, ALT, GGT, albúmina, colesterol, plaquetas
- **Marcadores de índices complejos**
  - Ac. Hialurónico,  $\alpha_2$ -macroglobulina, inhibidor tisular de la metalproteinasa-1 y de la metilproteinasa-2, etc...
  - Apolipoproteína A1, haptoglobina



# Índices bioquímicos predictivos de FH

- Fórmulas matemáticas que utilizan parámetros que en los análisis multivariados se asocian a un mayor grado de FH
  - *Índices BQ sencillos y fáciles de aplicar* que utilizan parámetros habituales en la práctica clínica
  - *Índices BQ complejos, sofisticados* que precisan de determinaciones no accesibles y cuyas fórmulas no siempre son conocidas

# Modelos bioquímicos predictivos de FH

- Fibrotest <sup>1</sup>
- Actitest (inflamación)
- Hepascore <sup>2</sup>
- ...
- Cociente ALT/AST
- APRI <sup>3</sup>
- FIB-4 <sup>4</sup>
- Índice de Forns <sup>5</sup>

<sup>1</sup> Rossi E, Clin Chem 2003,  
Halfon Ph Am J Gastroenterol 2006

<sup>2</sup> Adams LE Clin Chem 2005

<sup>3</sup> Wai CT, Hepatology 2003

<sup>4</sup> Sterling RK, Hepatology 2006

<sup>5</sup> Forns X, Hepatology 2002

# Índices bioquímicos sencillos

- **Cociente AST/ALT**

- Valor  $>1$ : presencia de CH
- No demostrado actividad clínica

- **Índice APRI (AST to Platelet Ratio Index)**

- $AST/(LSN) \times 100 / \text{plaquetas (en miles)}$
- Los puntos de corte óptimos son: FH 0-1  $\leq 0,5$  y FH 2-4:  $\geq 1,5$

- **Índice FIB-4**

- $\text{Edad (años)} \times AST / (\text{plaquetas} \times \sqrt{ALT})$ .
- Diseñado para pacientes coinfectados por VIH y VHC y posteriormente validado en población mono infectada por el VHC
- Puntos de corte óptimos: FH 0-2:  $\leq 1,45$  y FH 3-4:  $\geq 3,25$

# Índices bioquímicos complejos

## **Fibrometer®**

-  $0.007 \times \text{plaquetas (G/l)} - 0.049 \times \text{tiempo de protrombina (\%)} + 0.012 \times \text{AST (U/ml)} + 0.005 \times \alpha\text{-2-macroglobulina (mg/dl)} + 0.021 \times \text{ac. hialurónico (mg/l)} - 0.270 \times \text{urea (mmol/l)} + 0.027 \times \text{edad (años)} + 3.718$

## **Hepascore®**

$y/(1 + y)$  Cuando  $y = \exp(-4.185818 - (0.0249 \times \text{edad}) + (0.7464 \times 1 \text{ si varón ó } 0 \text{ si mujer}) + (1.0039 \times \alpha\text{-2-macroglobulina}) + (0.0302 \times \text{ac. hialurónico}) + (0.0691 \times \text{bilirubina}) - (0.0012 \times \text{GGT}))$

## **Fibrotest®** (Biopredictive, Francia) **y Fibrosure®** (Labcorb, Estados Unidos)

Este índice utiliza la alfa 2 macroglobulina, alfa 2 globulina (haptoglobina), gamma globulina, apolipoproteína A1, gamma glutamyl transferasa y la bilirrubina total

## **ActiTest®**

Modificación del Fibrotest que incorpora la ALT

## **FibroSpect®.**

Utiliza marcadores directos de fibrosis como el inhibidor tisular de la metaloproteínasa de la matriz cartilaginosa tipo 1, el ácido hialurónico y la alfa-2-macroglobulina

## **SHASTA**

Utiliza el ácido hialurónico, la AST y la albúmina

*Algunas fórmulas de cálculo sólo están disponibles en la red Internet mediante pago previo*

# Modelos bioquímicos predictivos de FH

Valores predictivos de los puntos de corte de diferentes I BQ para el diagnóstico de FH significativa ( $\geq 2$ ) o grave ( $\geq 3$ ) en pacientes con HCC, VIH (-)

		Fibrosis significativa ( $\geq 2$ )				Fibrosis grave ( $\geq 3$ )			
		S	E	VPP	VPN	S	E	VPP	VPN
<b>APRI</b>	>0,50	91,6	26,8	55,9	75,9	93,5	21,8	31,6	89,7
	>1,00	79,5	63,4	68,8	75,4	89,1	53,8	42,7	92,8
	>1,50	72,3	87,8	85,7	75,8	87,0	74,8	57,1	93,7
	>2,00	57,8	93,9	90,6	68,8	73,9	84,0	64,2	91,6
<b>Forns</b>	>4,20	88,4	42,4	60,8	78,3	91,7	34,1	35,2	91,3
	>6,90	41,9	92,9	85,7	61,2	54,2	87,0	61,9	82,9
<b>Fibrotest</b>	>0,22	89,0	52,8	65,9	82,5	94,1	41,9	39,0	94,7
	>0,32	75,8	74,2	75,0	75,0	90,2	64,3	50,0	94,3
	>0,59	45,1	89,9	82,0	61,5	66,7	87,6	68,0	86,9
<b>Hepascore</b>	>0,50	53,8	83,9	77,8	63,5	76,5	81,1	61,9	89,6
	>0,84	33,0	92,0	81,1	56,7	47,1	89,8	64,9	80,9

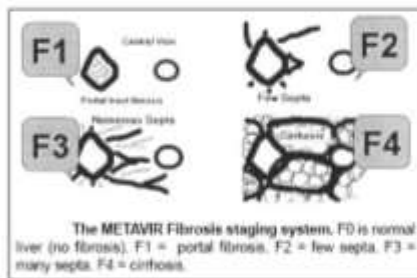
# Cálculo de índices bioquímicos sencillos

## INDICES DE FIBROSIS HEPÁTICA (hepatitis C)

Edad (años) <input type="text"/>
AST (U/L) <input type="text"/>
Límite superior normalidad AST <input type="text"/>
ALT (U/L) <input type="text"/>
Colesterol (mg/dL) <input type="text"/>
Gamma-GT (U/L) <input type="text"/>
Gammaglobulinas (g/dL) <input type="text"/>
Plaquetas ( $\times 10^9/L$ ) <input type="text"/>
INR <input type="text"/>

(introducir los datos de todas las variables)

Índice	Puntuación	"Interpretación"
Forns *		
APRI *		
FibroIndex *		
FIB-4 *		
HAIT-C *		
King's *		



(Poynard T, et al. Semin Liver Dis 2000;20:47-65.)

### Referencias

- Forns X, et al. Hepatology 2002;36:995-92.
- Way CT, et al. Hepatology 2003;38:516-26.
- Koda M, et al. Hepatology 2007;45:297-306.
- Vallet-Pichard A, et al. Hepatology 2007;46:32-6.
- Lok AS, et al. Hepatology 2005;42:282-92.
- Cross TJS, et al. Eur J Gastroenterol Hepatol 2008;21:730-8.

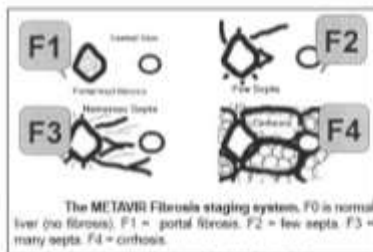
# Cálculo de índices bioquímicos sencillos

## ÍNDICES DE FIBROSIS HEPÁTICA (hepatitis C)

Edad (años):	<input type="text" value="49"/>
AST (U/L):	<input type="text" value="79"/>
Límite superior normalidad AST:	<input type="text" value="32"/>
ALT (U/L):	<input type="text" value="120"/>
Colesterol (mg/dL):	<input type="text" value="136"/>
Gamma-GT (U/L):	<input type="text" value="222"/>
Gammaglobulinas (g/dL):	<input type="text" value="4.2"/>
Plaquetas ( $\times 10^9/L$ ):	<input type="text" value="86"/>
Bilir	<input type="text" value="2"/>

Introducir los datos de todas las variables:

Índice	Puntuación	"Interpretación"
Forns *	9.25	F2-4
APR *	2.49	F4
Fibrosis *	3.45	F3-3
FB-4 *	3.59	F3-4
HALT-C *	4.83	99% de probabilidad de cirrosis
King's *	78.90	F4



(Pomaró T, et al. Semin Liver Dis 2002;20:47-65.)

## Referencias

- Forns X, et al. Hepatology 2002;36:995-992
- Wey GT, et al. Hepatology 2003;38:518-26
- Koda M, et al. Hepatology 2007;45:297-306
- Vallet-Pichard A, et al. Hepatology 2007;45:33-6
- Leei AB, et al. Hepatology 2005;42:282-92
- Cross TJS, et al. Eur J Gastroenterol Hepatol 2009;21:730-8

# Modelos bioquímicos predictivos de FH

## Conclusiones:

- Diferentes puntos de cortes óptimos obtenidos según la población estudiada
- En general pueden resultar útiles para diferenciar la presencia o ausencia de FH (F <1) o la fibrosis grave (F 4)
- Pierden sensibilidad para diferenciar grados intermedios de FH (F= 1-3)
- Combinación de índices BQ (Leroy et al. J Hepatol 2007)
  - Fibrotest >0,59 y APRI >2 sugiere FH grave
  - Fibrotest <0,22 y APRI <0,5 sugiere FH leve o ausente
  - Si valores intermedios: realización BH



# Modelos bioquímicos predictivos de FH

## Conclusiones:

- En población infectada por VIH con hepatitis crónica por VHC
  - La mayoría de I BQ han sido diseñados para pacientes monoinfectados
  - Los resultados pueden verse artefactados por hepatotoxicidad por el TARV, dislipemia asociada al TAR, uso de hipolemiantes, trombocitopenia autoinmune, etc...

***Técnicas radiológicas o de imagen***

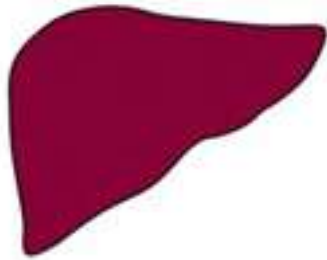
# Pruebas de imagen para estudiar la fibrosis

- **Elastografía hepática mediada por ultrasonidos**
- **Elastografía mediante resonancia magnética**
- **Acoustic radiation force impulse (ARFI)**
- **Real-time shear wave elastography (SWE)**
- **Cross sectional imaging (TAC)**

# Elastografía hepática: Fibroscan®



- Determina la elasticidad del hígado
- Transductor de ultrasonidos
- Genera vibraciones de baja frecuencia (50Mhz) que provoca una onda elástica que se propaga por el hígado
- La velocidad de esta onda se correlaciona con la elasticidad hepática: a mas rigidez mayor velocidad
- Mide la elasticidad hepática en un cilindro de 1 cm de diámetro por 2 cm de longitud (BH buena: 10-20 mm)



**HIGADO NORMAL**



**HIGADO CON  
CICATRICES (FIBROSIS)**



**CIRROSIS**

# Elastografía hepática: Fibroscan®



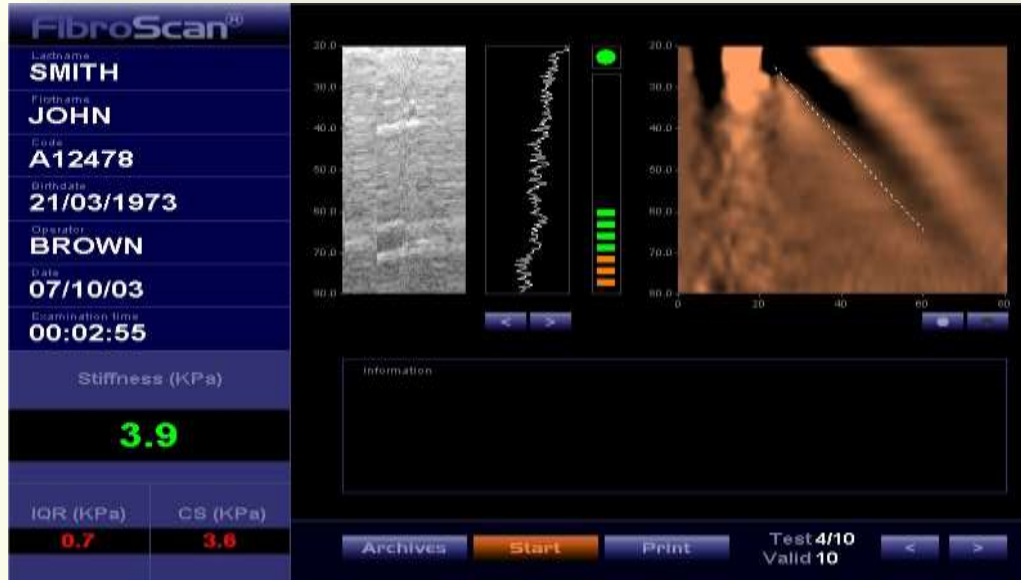
- Resultado se expresa en kiloPascales (kPa)
- Precisa 10 “disparos” válidos
- Limitaciones: ascitis, espacios intercostales estrechos, obesidad





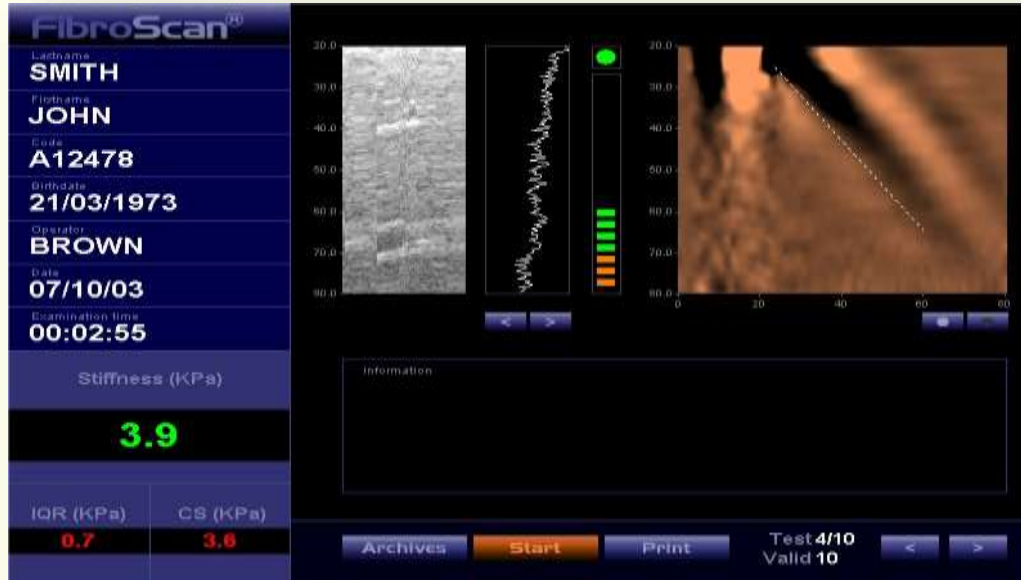


# Aspectos técnicos de la imagen elastográfica



- El resultado de cada medida se procesa automáticamente
- El programa rechaza las mediciones no validas
- El observador influye en la calidad (fiabilidad) del resultado pero no en la interpretación (no modificable)

# Aspectos técnicos de la imagen elastográfica



Criterio de fiabilidad de un resultado:

- Homogeneidad (IQR <30% del valor de la medición)
- % de validez (>60%)

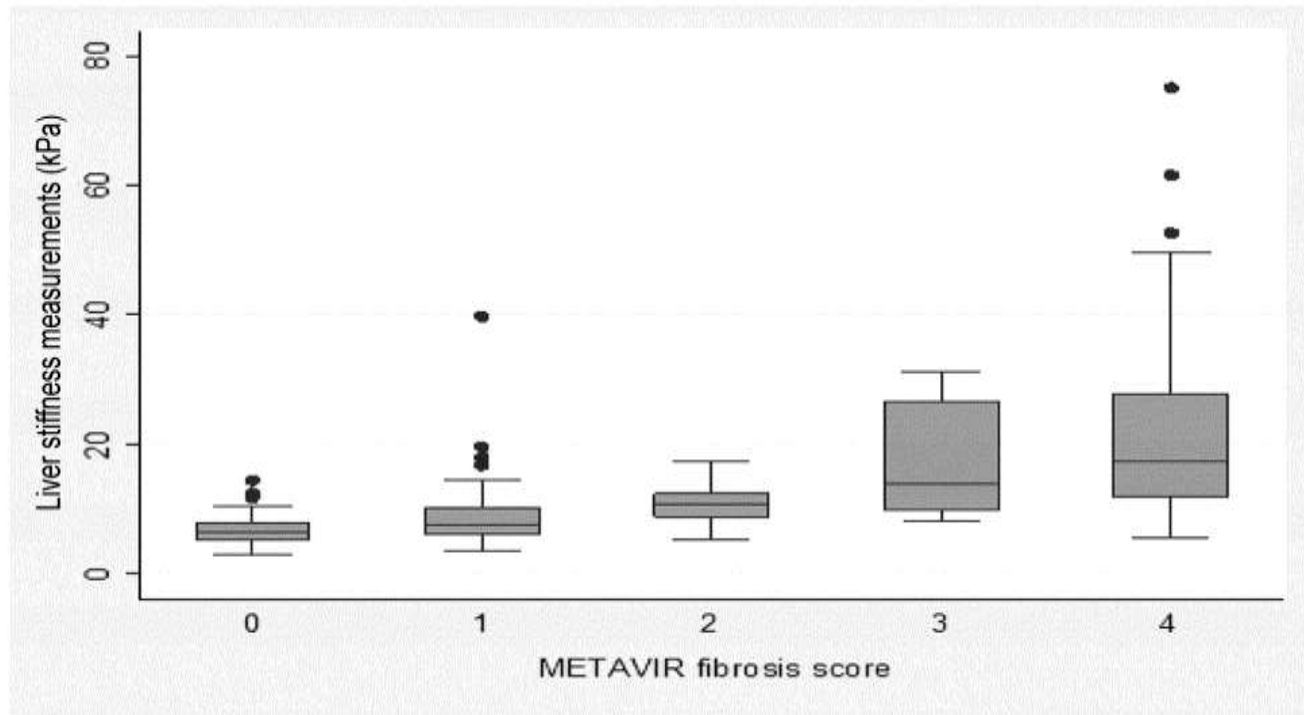
# Elastografía hepática

Valores del FibroScan publicados en la literatura para el diagnóstico de fibrosis hepática (METAVIR) en pacientes con hepatitis crónica en VIH/VHC

	N	FH	Punto corte	S (%)	E (%)	VPP (%)	VPN (%)
<b>Castera (2005)</b>	183	≥ 2	7,1	67	89	95	48
		≥ 3	9,5	73	91	87	81
		= 4	12,5	87	91	77	95
<b>Ziol (2005)</b>	327	≥ 2	8,8	56	91	88	56
		≥ 3	9,6	86	85	71	93
		= 4	14,6	86	96	78	97
<b>Foucher (2006)</b>	711	≥ 2	7,2	64	85	90	52
		≥ 3	12,5	65	95	90	80
		= 4	17,6	77	97	91	92

# Assessment of liver fibrosis by transient elastography in persons with hepatitis C virus infection or HIV-hepatitis C virus coinfection

192 patients with hepatitis C (7% HIV/HCV coinfection): LB and TE



Original Article

# Liver fibrosis assessment by FibroScan compared with pathological findings of liver resection specimen in hepatitis C infection

Yuki Nakamura,<sup>1</sup> Hiroshi Aikata,<sup>1</sup> Takayuki Fukuhara,<sup>1</sup> Fumi Honda,<sup>1</sup> Ke Masahiro Hatooka,<sup>1</sup> Tomoki Kobayashi,<sup>1</sup> Yuko Nagaoki,<sup>1</sup> Tomokazu K Masataka Tsuge,<sup>1</sup> Akira Hiramatsu,<sup>1</sup> Michio Imamura,<sup>1</sup> Yoshiiku Kawaguchi,<sup>1</sup> Tsuyoshi Kobayashi,<sup>2</sup> Hideki Ohdan,<sup>2</sup> Noriyuki Shiroma,<sup>3</sup> Koji Arihiro<sup>3</sup>

Departments of <sup>1</sup>Gastroenterology and Metabolism, <sup>2</sup>Gastroenterological and Transplant Pathology, Hiroshima University Hospital, Hiroshima, Japan

**Aim:** FibroScan is a tool for the non-invasive diagnosis of hepatic fibrosis. Previous studies have compared liver stiffness to percutaneous liver biopsy findings, but no study has compared liver stiffness to liver resection specimen findings. The aim of this study was to compare FibroScan measurements to resected liver specimen findings.

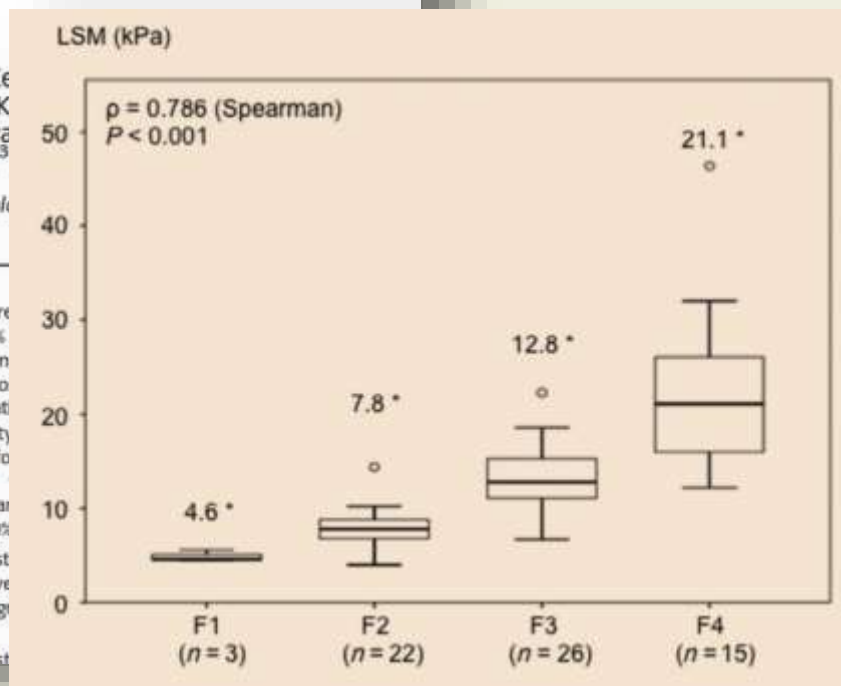
**Methods:** From April 2011 to November 2015, a total of 114 patients with liver tumor and hepatitis C were enrolled. We divided them into two groups, the training set and validation set. Liver stiffness was measured by FibroScan before surgery, and specimens obtained by liver resection were evaluated according to the METAVIR system.

**Results:** Using Spearman's rank correlation analysis, a positive correlation between liver stiffness measurement and liver fibrosis stage was observed ( $r=0.786$ ,  $P<0.0001$ ). In the

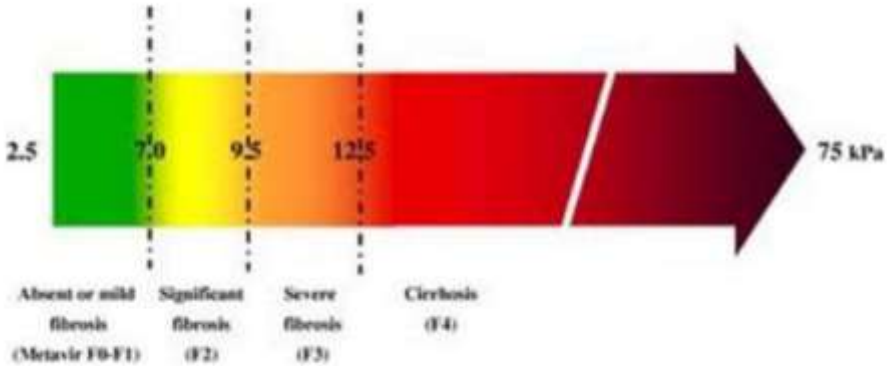
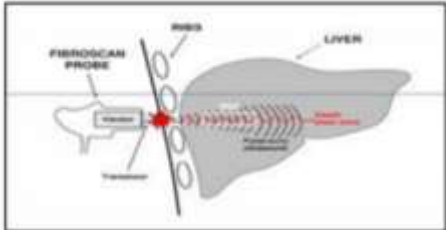
training set, the area under resection of  $F \geq 2$  was 0.971 (95% cut-off value, 5.9), for diagnosis 0.997, 9.8), and for diagnosis 0.985, 15.5). In the validation set, sensitivity, specificity, negative predictive values for 0.0%, respectively, of 52.6%, 73.5%, and 71.4%, at 100%, 71.8%, 45.0%, and 100%.

**Conclusions:** The stage of liver fibrosis assessed by FibroScan has a good correlation with the liver resection specimens. It has the ability to diagnose liver fibrosis.

**Key words:** FibroScan, liver fibrosis, hepatitis C



# Relación resultados Fibroscan con Metavir



# Limitaciones de los métodos no invasivos

- No evalúan la actividad necro-inflamatoria de la hepatitis crónica
- No evalúa la presencia de esteatosis hepática, depósito de hierro, cobre, etc...
- El mejor modelo (conjunto de pruebas no invasivas) está por determinar (aunque el Fibroscan parece haberse impuesto)
- Necesitan una mayor validación en la práctica clínica

# Resumen

- La BH es la técnica de referencia para determinar el grado de FH aunque presenta limitaciones
- Las pruebas no invasivas son útiles para predecir el grado de FH. Sustituyen a la BH en muchos casos
- La utilización conjunta de índices BQ + FibroScan aumenta la capacidad predictiva del grado de FH
- Se está evaluando la utilidad de estas pruebas para analizar la historia natural de la hepatitis C, la monitorización del tratamiento estándar y la eficacia de las nuevas terapias
- El FibroScan está demostrando la regresión de la fibrosis tras el tratamiento y curación de la hepatitis C





**Seguimos con el**

**Tratamiento de la hepatitis por virus C**