

## El arte de la predicción de la fibrosis en la hepatitis C

La infección por el virus de la hepatitis C (VHC) constituye la causa más frecuente de hepatitis crónica en nuestro medio. La magnitud del problema sanitario y social de esta infección es enorme, ya que conlleva una disminución de la esperanza de vida de estos pacientes y comporta un elevado coste social y económico cuando progresa hacia los estadios más avanzados de la enfermedad. El tratamiento actual de la hepatitis crónica por VHC (HCC) se basa en la combinación de interferón alfa pegilado (PEG-IFN) y ribavirina (RBV), durante un periodo de 12 meses en los pacientes con genotipo 1 ó 4 y durante 6 meses en los sujetos infectados por los genotipos 2 ó 3. Con este esquema terapéutico, se consigue una respuesta virológica sostenida en el 45-55% de los pacientes con genotipo 1, cercana al 65-70% en los sujetos con genotipo 4 y del 75-90% de los pacientes con genotipo 2 ó 3 (1-3). Esta notable mejoría de la eficacia del tratamiento antiviral no impide que el conocimiento del estadio de fibrosis siga teniendo un indudable valor para establecer el pronóstico y la necesidad de tratamiento antiviral.

La biopsia hepática sigue constituyendo el *gold standar* en el estadiaje de la fibrosis hepática. Con el objeto de disminuir la variabilidad intra- e inter- observador, se han desarrollado numerosos sistemas de cuantificación del daño hepático (incluyendo naturalmente la fibrosis) entre los que destacan el índice de Knodell (4), una modificación del mismo establecida por Ishak y cols. (5) y el índice METAVIR (6). A pesar de las notables enseñanzas de la biopsia hepática en el campo de la Hepatología y de su indudable capacidad diagnóstica, esta técnica presenta varias limitaciones entre las que destacan: a) una probabilidad relativamente elevada de error de muestra (puede impedir el diagnóstico de cirrosis hasta en un 15-20% de los casos); b) un tamaño relativamente pequeño de la muestra que disminuye la sensibilidad de la técnica.

## Editorial

ca para el diagnóstico de fibrosis avanzada; de hecho, en las muestras de pequeño tamaño se tiende a subestimar la fibrosis; c) una morbi-mortalidad no desdeñable y una escasa aceptación por parte del paciente, especialmente si se requiere repetirla; d) elevado coste económico, al precisar unas horas de ingreso hospitalario; y e) obtención de una *foto fija*, cuando la fibrosis es un proceso claramente dinámico.

El método diagnóstico ideal para cuantificar la fibrosis hepática debiera ser de fácil ejecución, barato, seguro, exento de efectos secundarios, específico, sensible, reproducible, independiente de las alteraciones metabólicas, fácil de realizar, no influenciado por la eliminación biliar o urinaria y capaz de reflejar la fibrosis independientemente de la causa que la origine. Con este objetivo, durante los últimos años, se han desarrollado diversos modelos de fibrosis basados en determinaciones serológicas relativamente sencillas, que han demostrado su utilidad para valorar el grado de fibrosis hepática de pacientes con hepatitis C crónica, aunque evidentemente no cumplen todas las características descritas con anterioridad. Estos modelos predictivos de fibrosis se pueden agrupar en 3 tipos: a) modelos que utilizan marcadores indirectos de fibrosis hepática; b) modelos que utilizan marcadores directos de fibrosis hepática; y c) modelos que combinan marcadores indirectos con análisis de resistencia a la insulina.

En este número, Romera y cols. (7). validan el índice pronóstico de fibrosis de Sidney en pacientes con hepatitis C, observando que la inclusión de la resistencia a la insulina en la predicción de fibrosis avanzada o exclusión de fibrosis significativa mejora ligeramente el rendimiento de los índices de Forns y APRI. Es decir, valida externamente un índice que valora la resistencia a la insulina como predictor de fibrosis (el índice de Sydney) y, además, lo compara con dos índices indirectos de fibrosis hepática (Forns y APRI) que previamente ya había validado (8). Quizá, el primer test para detectar la presencia de una fibrosis significativa fue una relación GOT/GPT > 1, que presenta un valor predictivo positivo de cirrosis del 89% (en ausencia de consumo de alcohol) aunque no es útil para predecir los grados leves de la fibrosis hepática. Uno de los primeros modelos matemáticos desarrollados para predecir el grado de fibrosis hepática basándose en marcadores bioquímicos indirectos de fibrosis hepática ( $\alpha$ 2-macroglobulina,  $\alpha$ 2-globulina, haptoglobina, apolipoproteína-A<sub>1</sub>,  $\delta$ -glutamyltranspeptidasa y bilirrubina total) fue el desarrollado por Imbert-Bismut y cols., denominado Fibrotest (9). Este presenta un elevado valor predictivo negativo de fibrosis si el índice es inferior a 0,1 y un aceptable valor predictivo positivo de fibrosis significativa (MATEVIR 2 o superior) con índices de 0,6-1. Sin embargo, la necesidad de pago para su cálculo y la utilización de marcadores que generalmente no se utilizan en la práctica diaria, disminuyen de forma evidente su utilidad práctica. Con la intención de resolver ambos problemas, en el año 2003 se publica el índice APRI (GOT y plaquetas) (10) y, poco más tarde, el índice de Forns (edad,  $\delta$ -GT, colesterol, plaquetas y protrombina) (11) que comparten la utilización de variables comúnmente utilizadas en la práctica diaria para elaborar sus modelos predictivos. Ambos test se han validado en numerosos grupos de pacientes y se han comparado con el Fibrotest de forma satisfactoria, aunque este último presenta un área bajo la curva ROC ligeramente mejor con valor predictivo negativo más elevado (12). Los otros dos exámenes, a pesar de tener un área bajo la curva ROC y una exactitud ligeramente menor, tienen la ventaja de su sencilla realización, especialmente el test APRI. Además de su utilidad en la predicción de la fibrosis, algunos modelos, como el de Forns en combinación con la viremia detectada por PCR, permiten estimar la probabilidad de respuesta al tratamiento antiviral (13).

## Editorial

En los pacientes con una hepatitis crónica por VHC se ha demostrado de forma reiterada la existencia de una clara resistencia a la insulina, probablemente por el efecto directo del virus sobre la señalización intracelular de la insulina (14). De hecho, se ha observado una clara correlación entre el estadio de fibrosis y el índice de HOMA (*Homeostasis Model Assessment*). Además, la probabilidad de responder al tratamiento antiviral es menor en los pacientes con mayor resistencia a la insulina, como recientemente también ha demostrado el grupo dirigido por el Dr. Romero (15). Por este motivo, Sud y cols. desarrollaron un modelo predictivo de fibrosis (índice de Sydney) que incluía además de marcadores indirectos de fibrosis, la resistencia a la insulina valorada mediante el HOMA (edad, GOT, colesterol, HOMA y consumo de alcohol) (16).

Otros métodos de predicción de la fibrosis se basan en la estimación de parámetros directamente relacionados con la fibrosis hepática, solos o en combinación. Probablemente, el test individual de mayor valor predictivo es el ácido hialurónico (17). Además de este, se han utilizado marcadores que reflejan la deposición de matriz extracelular (como el péptido carboxi-terminal del procolágeno tipo I, el péptido amino-terminal del procolágeno tipo II, el inhibidor tisular de las metaloproteinasas o el *transforming growth factor beta*), la degradación de la matriz extracelular (péptido C del procolágeno IV, péptido N del procolágeno IV, colágeno IV, metaloproteinasas) o una combinación de varios marcadores directos de fibrosis como el *European Liver Fibrosis* (18) (propéptido III del colágeno, TIMP-1 y ácido hialurónico), el Fibrospect (19) ( $\alpha$ 2-macroglobulina, TIMP-1 y ácido hialurónico) o el SHASTA (20) (GOT, albúmina y ácido hialurónico). Sin embargo, ninguno de estos marcadores directos de fibrosis hepática y, menos aún, la combinación de varios, se emplea en la práctica clínica diaria, lo que dificulta la estandarización, la validación en amplias cohortes de enfermos y su uso rutinario a la cabecera del paciente.

Los notables avances en la predicción de la fibrosis tanto mediante métodos que valoran directamente la fibrosis hepática como mediante test que la valoran de forma indirecta, no están, sin embargo, exentos de notables limitaciones. En primer lugar, la ausencia de linealidad de la fibrosis hepática, dificulta el establecimiento de una correlación directa entre puntuación y estadio de fibrosis. En segundo lugar, estos modelos tienen un elevado valor en pacientes fibrosis extremas (estadios iniciales o avanzados); sin embargo, existe un amplio subgrupo de pacientes con fibrosis intermedia (F1, F2) en la que estos tests predictivos tienen poco valor. En tercer lugar, el valor predictivo negativo de fibrosis significativa es generalmente inferior al referido por los autores en sus series de validación y en cualquier caso, en muchas ocasiones se aleja del estándar de calidad (VPN > 85%). En cuarto lugar, algunos de los parámetros utilizados rara vez se analizan en la práctica diaria. Por último, estos modelos se han validado exclusivamente en ensayos transversales, pero su utilidad en estudios longitudinales de seguimiento no se ha evaluado de forma sistemática (aunque en hepatitis B ya existe alguna experiencia) (21). Tal y como se observa en el trabajo de Romero y cols., los principales problemas de los métodos no invasivos para la predicción de la fibrosis en la hepatitis C no se resuelven con la inclusión de la resistencia a la insulina en el modelo, a pesar de su estrecha asociación con la progresión de la fibrosis.

Para lograr mejorar la predicción de la fibrosis y debido a las limitaciones de los marcadores que acabamos de repasar, existen varias aproximaciones posibles: a) la utilización de técnicas de imagen; b) el desarrollo de nuevas tecnologías; y c) la combinación de varios índices. El desarrollo de nuevas técnicas ecográficas (22,23) ha permitido a algunos autores obtener valores predictivos positivos de cirrosis que

## Editorial

oscilan entre el 82 y el 88%; no obstante, la elevada variabilidad inter-observador es la limitación más importante. El análisis digital informatizado de la preparación histológica (24) o el análisis informático de las imágenes captadas por la TAC pueden alcanzar un elevado valor para la predicción de fibrosis avanzada (25). Sin embargo, es probable que la técnica de mayor utilidad en los próximos años sea la elastografía transitoria (26,27). Usando como sonda un detector denominado Fibroscan (Echosens, París, Francia) que incluye un transductor ultrasónico y produce una vibración de baja frecuencia y amplitud, se transmite una onda de rozamiento a través del tejido. La rigidez del tejido, el estadio de fibrosis y la velocidad de propagación de la onda son directamente proporcionales. Los primeros estudios efectuados en pacientes con hepatitis C demostraron valores de curva ROC para definir los estadios F1 a F4 de 0,90, 0,88, 0,91 y 0,99 respectivamente (28). Quizá, el factor limitante más importante de esta técnica sea la evaluación de pacientes obesos, ya que el tejido adiposo atenúa de forma marcada tanto la onda de rozamiento como los ultrasonidos. Por último, una aproximación razonable es la combinación de varios índices o modelos. De hecho, en los pacientes con genotipo 1, se ha demostrado que el uso simultáneo de los índices APRI y Forns mejora el valor predictivo negativo de fibrosis. De la misma forma, recientemente se ha demostrado que el uso conjunto del Fibroscan y el Fibrotest mejoran la capacidad predictiva de la fibrosis (29).

Durante los últimos años, los numerosos avances de las técnicas de diagnóstico serológico, virológico y de imagen permiten establecer el diagnóstico etiológico de un elevado número de hepatopatías crónicas sin necesidad de la práctica de una biopsia hepática. Del mismo modo, los avances en la predicción de la fibrosis hepática han sido notables, aunque no se han incorporado a la clínica diaria. La combinación de dos modelos de predicción de la fibrosis que utilicen parámetros fácilmente accesibles (por ejemplo, el índice APRI y el índice de Forns) con la elastografía transitoria, probablemente permiten definir de forma satisfactoria el grado de fibrosis de más del 75% de los pacientes analizados (excepto en genotipo 3), particularmente aquellos cuya fibrosis se sitúa en los extremos. En estos casos es probable que la biopsia hepática pueda ser obviada, particularmente en aquellos casos que tengan un excelente perfil de respuesta al tratamiento antiviral (genotipos 2 y 3). Con respecto a aquellos pacientes que se encuentran en la zona gris de predicción, antes de plantearnos la realización de una biopsia hepática debemos preguntarnos qué esperamos de la misma. Únicamente en aquellos casos en los que la biopsia hepática pudiera cambiar el diagnóstico (enfermedades asociadas al VHC) o, cada día con menos frecuencia, cambiarnos la orientación terapéutica, debiéramos indicar la misma. Es probable que en un futuro próximo se definan de forma precisa la combinación de índices de fibrosis e imagen que nos permitan predecir la progresividad de una enfermedad y la eficacia (en términos de disminución de la fibrosis) de la terapia prescrita.

J. Crespo

*Servicio Aparato Digestivo. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla.  
Santander*