



REVISTA DE  
GASTROENTEROLOGÍA  
DE MÉXICO

www.elsevier.es



■ Curso Pre-congreso Gastroenterología 2010

## Marcadores no invasivos de fibrosis hepática

Dr. David Kershenobich

Laboratorio de Hígado, Páncreas y Motilidad Intestinal.  
Departamento de Medicina Experimental. Hospital General de México. México D.F.

La fibrosis es una respuesta cicatrizal a distintos agentes etiológicos; hallazgo prominente en distintas enfermedades hepáticas crónicas, constituye un importante problema de morbilidad y mortalidad.

Una de las características comunes en la fibrosis es la encapsulación de las regiones dañadas por una matriz extracelular compuesta por tres familias de moléculas: colágenas, glicoproteínas y proteoglicanos. Si bien los elementos que participan en la respuesta fibrótica son similares en todos los casos, hay una gran heterogeneidad en la composición y distribución de la matriz dependiendo del agente etiológico.

Uno de los avances más significativos en el campo de la fibrosis hepática ha sido la identificación de las células estelares como elemento relevante. La activación de las células endoteliales mediante la cual una célula rica en vitamina A se transforma en una célula altamente fibrogénica constituye el evento central de la fibrosis hepática. Los eventos tempranos de esta activación ocurren como consecuencia de la activación paracrina de mediadores (fibronectina, factor transformador del crecimiento B, factores de transcripción, factor de crecimiento epidérmico) a partir de las células vecinas que incluyen el endotelio sinusoidal, células de Kupffer, hepatocitos y plaquetas. La perpetuación de la actividad de la célula estelar incluye cambios en el comportamiento celular como proliferación, quimotaxis, fibrogénesis, contractilidad, degradación de matriz, pérdida de retinoides y liberación de citocinas.

Diversos estudios han demostrado que la fibrosis en el contexto de una enfermedad hepática crónica puede ser reversible; se desconoce el momento exacto en el que se torna irreversible. La degradación de la matriz extracelular es un componente muy importante ya que en pacientes con enfermedad hepática crónica y fibrosis establecida hay necesidad de reabsorber el exceso de matriz, con el objetivo de reducir o revertir la disfunción. Se ha identificado una familia grande de metaloproteinasas de la matriz (MMP), que son enzimas dependientes del zinc que específicamente degradan la colágena. Las metaloproteinasas inactivas pueden activarse a través del fraccionamiento proteolítico por la plasmina e inhibirse por fijación a inhibidores tisulares específicos conocidos como TIMP.

La importancia clínica del monitoreo de la fibrosis radica básicamente en los siguientes aspectos:

1. La morbimortalidad de diversas enfermedades hepáticas crónicas se relaciona con el estadio y la progresión de la fibrosis.
2. La estabilización o regresión de la fibrosis se ha demostrado ampliamente en el contexto del tratamiento específico de la enfermedad de base, como es el caso de las hepatitis B y C.
3. La presencia de fibrosis en algunos escenarios es indicación de tratamiento (hepatitis C) y de suspensión del mismo en otros (metotrexato en artritis reumatoidea).

Correo electrónico: kesdhipa@yahoo.com

4. Las limitaciones implícitas de las biopsias reiteradas en la práctica clínica cotidiana.

Aunque en la actualidad el estudio histológico es el método de elección para establecer el estadio de fibrosis, los errores de muestreo, la variabilidad entre los observadores, los riesgos del procedimiento y la reticencia de los pacientes a su práctica repetida para el seguimiento de la fibrosis son los puntos débiles de este método. Esto sustenta la necesidad de conocer el estado de la fibrosis en un paciente dado a través de métodos no invasivos (séricos o de imagenología). El correcto monitoreo no invasivo del proceso dinámico de la fibrosis puede aportar información clave en el manejo terapéutico de los pacientes. El principal valor de estos métodos está en la posibilidad de estimar el grado de progresión de la fibrosis, ya que pueden llevarse a cabo en forma repetida durante el curso crónico de la enfermedad. Las limitaciones de las pruebas disponibles en la actualidad incluyen la imposibilidad de diferenciar entre estadios moderados y severos, la no clasificación del 40 al 60% de los pacientes, y la escasa sensibilidad con respecto a los efectos del tratamiento.

#### ■ Marcadores serológicos

Existen distintos tipos de marcadores no invasivos séricos que se utilizan para estimar el grado de fibrosis en el hígado; algunos se basan en pruebas de laboratorio estándar y no se relacionan estrictamente con la patogenésis de la fibrosis pero se modifican en el suero o plasma de pacientes con fibrosis o cirrosis. Las pruebas incluyen la medición de aspartato aminotransferasa (AST), alanino aminotransferasa (ALT), g-glutamyl transpeptidasa (gGT), bilirrubina total (BT), a2-macroglobulina (a2-M), apolipoproteína A-1 (apoA1), haptoglobina, plaquetas, ácido hialurónico y tiempo de protombina, entre otras.

Usando varios modelos estadísticos y algoritmos matemáticos, estos parámetros se seleccionan por tener las mejores oportunidades de detección, estadiaje y estimación del grado de fibrosis. En ocasiones se asocian a otros como son la edad o el índice de masa corporal. Ejemplo de ello son:

- Relación AST-ALT, relación AST-plaquetas (**APRI**)
- Edad, plaquetas, GT, colesterol (**Índice de Forns**)

- AST, INR, plaquetas (**GUCl**)
- HOMA-IR, edad, colesterol, AST, ingesta de alcohol (**FPI** o Índice de probabilidad de fibrosis)
- Perfil de glicoproteínas séricas (**Glycocirrho**)
- 2M, ApoA1, Bilirrubina, GT, haptoglobina y ALT (**Fibrotest**)
- Bilirrubina, GGT, 2M, edad, género, ácido hialurónico, plaquetas, TP, AST, 2M, urea (**Fibrometer**)

En un estudio reciente evaluamos los atributos del Fibrotest en 261 pacientes, encontrando un error de clasificación en 14.9%. Nuestros datos sugieren que se pudo haber evitado la realización de una biopsia hepática en el 42% de los casos.

Existen otros marcadores que reflejan directamente el proceso biológico involucrado en el proceso de fibrogénesis. Su medición permite evidenciar cambios en la actividad fibrogénica antes de que éstos se reflejen en el contenido absoluto de matriz en el hígado. Los marcadores incluyen:

- Colágeno y péptidos de procolágeno
  - o Colágeno tipo IV
  - o Péptido N-terminal de procolágeno III
- Glucoproteínas
  - o Ácido hialurónico
  - o YKL-40
- Colagenasa y sus inhibidores
  - o MMP
  - o TIMPS
- Citocinas
  - o TGF- $\beta$
  - o PDGF

**Fibroscan:** La elastografía es un método de imagen que mide la dureza del hígado expresada en kilopascales (kPa). Los resultados son menos confiables en pacientes con pared torácica gruesa, congestión hepática de origen cardíaco y exacerbaciones de hepatitis. El método se ha evaluado en más de 8 000 pacientes, la mayoría de los cuales ha tenido hepatitis crónica por virus C. Con un valor de corte aproximado de 7 a 8 kPa, la elastografía identifica aproximadamente al 70% de los pacientes con signos histológicos de fibrosis moderada a severa. Con un corte entre 14 y 15 kPa, identifica aproximadamente al 85% de los pacientes con signos histológicos de cirrosis hepática. La elastografía es confiable para la detección de fibrosis moderada a severa y de cirrosis hepática, pero es menos confiable para descartar fibrosis moderada.

## Bibliografía

1. Poynard T, Afdhal NH. Perspectives on fibrosis progression in hepatitis C: an à la carte approach to risk factors and staging of fibrosis. *Antivir Ther* 2010;15:281-91.
2. Diagnosis of fibrosis and cirrhosis. Liver biopsy is not always necessary. *Prescrire Int* 2010;19:38-42.
3. Sebastiani G. Non-invasive assessment of liver fibrosis in chronic liver diseases: Implementation in clinical practice and decisional algorithms. *World J Gastroenterol* 2009;15:2190-2203.
4. Lau-Corona D, Pineda LA, Avilés HH, et al. Effective use of FibroTest to generate decision trees in hepatitis C. *World J Gastroenterol* 2009;15:2617-22.
5. Marín-Gabriel JC, Solís-Herruzo JA. Noninvasive assessment of liver fibrosis. Serum markers and transient elastography (FibroScan). *Rev Esp Enferm Dig* 2009;101:787-99.