



■ Curso Pre-congreso GE Pedriática 2010

Pruebas no invasivas de fibrosis hepática en niños

Dra. Judith Flores Calderón

Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI.
IMSS

La cirrosis puede desarrollarse a partir de cualquier enfermedad que produzca inflamación hepática crónica, lo que lleva a pérdida de la arquitectura normal del hígado y a la disminución progresiva de sus funciones. El proceso de fibrosis que da lugar a la cirrosis se presenta por una disminución de los mecanismos de degradación de la colágena, persistiendo la síntesis y el depósito de la matriz extracelular desencadenados por una serie de eventos que provocan una inflamación crónica dando lugar al proceso de fibrogénesis.¹

En los niños, la progresión hacia la cirrosis a través del tiempo varía según el agente agresor. En la atresia de vías biliares (AVB), la colangiopatía suele establecer un daño permanente alrededor de las 12 a 16 semanas de vida; en otros casos la progresión a cirrosis y descompensación llega a ser muy lenta con manifestación en la adolescencia como ocurre en la hepatitis autoinmune o secundaria a hepatitis por los virus B o C.^{2,3}

El diagnóstico etiológico de la hepatitis crónica se basa en estudios microbiológicos, bioquímicos, inmunológicos, de imagen y, recientemente, en métodos moleculares y genéticos que han permitido diagnosticar muchas de las causas de esta condición en la infancia, sin necesidad de estudio histopatológico; sin embargo, la biopsia hepática es un método que continúa siendo indispensable cuando se requiere conocer la extensión y la magnitud del daño necroinflamatorio y fibrótico del hígado.⁴

La biopsia hepática es el estándar de oro para la detección de fibrosis; infortunadamente ese

trata de un método invasivo y costoso, frecuentemente rechazado para su realización en niños, con posibles errores de muestreo, variabilidad intra e interobservador, y no exento de complicaciones. En niños se han reportado complicaciones posteriores a la biopsia hepática que oscilan entre 1.3 y 6.8%, llegando hasta 18% en lactantes.^{5,6}

Por lo anterior se han buscado métodos no invasivos que permitan conocer el grado de daño del hígado y evitar la biopsia hepática. Actualmente la experiencia acumulada corresponde a adultos⁷ y recientemente a niños⁸⁻¹² y consiste en pruebas serológicas que se han correlacionado adecuadamente con el grado de fibrosis hepática en la biopsia, evaluado con el sistema de puntuación META-VIR.¹³

Las pruebas no invasivas como el Fibrotest, el índice de Forms, el índice de la relación AST/plaquetas (APRI) y ELF, se han validado en pacientes adultos reportando un área bajo la curva de aproximadamente 0.80 a 0.85.⁷ Algunos informes en niños han mostrado una adecuada correlación entre la determinación de Fibrotest, APRI, puntuación de ELF, perímetro de la cintura y el grado de fibrosis en la biopsia (**Tabla 1**).

El Fibrotest es un índice que incluye una serie de marcadores séricos (AST, ALT, GGT, bilirrubinas, albúmina, apoproteína A1, haptoglobina y alfa-2 macroglobina) y se obtiene mediante un análisis computarizado que permite distinguir entre los pacientes con fibrosis significativa y aquellos sin fibrosis o con fibrosis leve en donde un valor > 59 se correlaciona con un Metavir > F2.¹⁴

■ **Tabla 1.** Evaluación de pruebas de fibrosis hepática en niños.

Ref.	n	Edad (años)	Causa	Marcador de fibrosis	Tipo de evaluación	Resultado
8	50	2-18	HVC	Fibrotest	Área bajo la curva entre F2-F4 vs F0-F1 (IC 95%)	0.97
9	116	1-20	EHC	Fibrotest APRI Fibroscan		0.73 0.73 0.88
10	21	8-18	13 VHC sin TH 8 VHC post-TH	Fibrotest		Concordancia con la presencia de fibrosis
11	14	4-18	EHC	Elastografía	Kpa	0.814
12	197	3-19	EHGNA	Perímetro de La cintura	OR (IC 95%)	2.09

El APRI refleja el daño crónico a través de la medición de AST y plaquetas mediante la fórmula: $AST (U/L) \text{ límite superior normal } (45) \times 1000 / (\text{Plaquetas } (10^9/L))$. Un resultado > 2 se correlaciona con la presencia de fibrosis.⁷

La puntuación de ELF se calcula con base en un panel de exámenes que incluye los valores séricos de ácido hialurónico, propéptido amino-terminal de la colágena tipo III (PIIINP) e inhibidor tisular de metaloproteína 1 (TIMP-1). Puede predecir la presencia de fibrosis avanzada (estadio 3 o mayor) con un punto de corte > 10.51 con un área bajo la curva de 0.99.¹⁵

La elastografía de transición se realiza con un equipo de Fibroscan compuesto por un transductor de ultrasonido acoplado sobre el eje de un vibrador; con este método se determina la elasticidad tisular a través de la propagación y la velocidad de la onda elástica (a mayor velocidad de propagación menor elasticidad del tejido).¹⁶

La prueba de aliento con metacetina marcada con carbono 13 evalúa la reserva hepática. La metacetina se metaboliza a nivel hepático y produce ¹³C02 por la oxidación de grupos metilo. Cuando las enzimas involucradas en la oxidación de la metacetina disminuyen, la cantidad de ¹³C02 espirado en aliento es menor lo que refleja la severidad de la hepatopatía.¹⁷

Todas estas pruebas no invasivas de fibrosis han demostrado una adecuada correlación comparadas con la biopsia en adultos; en niños todavía es poca la experiencia y se requieren más estudios. Hasta el momento no se ha probado que sustituyan a la biopsia hepática y podrían ser útiles para seleccionar a los pacientes que deben someterse a biopsia y sobre todo para el seguimiento de

aquellos casos con fibrosis que pueden progresar a cirrosis.

Referencias

- Friedman SL, Bansal MB. Reversal of hepatic fibrosis - Fact or fantasy? *Hepatology* 2006;43:S82-S88
- Leonis MA, Balistreri WF. Evaluation and management of end-stage liver disease in children. *Gastroenterology* 2008;134:1741-51.
- Hanif M, Raza J, Qureshi H, Issani Z. Etiology of chronic liver disease in children. *J Pak Med Assoc* 2004;54:119-22.
- Sokal EM, Goldstein D, Ciocca M, et al. End-stage liver disease and liver transplant: current situation and key issues. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008; 47:239-246.
- Lachaux A, Le Gall C, Chambon M, et al. Complications of percutaneous liver biopsy in infants and children *Eur J Pediatr* 1995;154 :621-3.
- Azzam RK, Alonso EM, Emerick KM, Whittington PF. Safety of percutaneous liver biopsy in infants less than three months old. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005; 41:639-43.
- Kelleher TB, Afdhal N. Noninvasive assessment of liver fibrosis. *Clin Liver Dis* 2005; 9:667-683.
- El-Shakbrawi MH, Mohsen NA, Sherif MM, et al. Noninvasive assessment of hepatic fibrosis and necroinflammatory activity in Egyptian children with chronic hepatitis C virus infection using FibroTest and ActiTest. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2010;22:946-51.
- De Ledinghen V, Le Bail B, Rebouissoux L, et al. Liver stiffness measurement in children using Fibroscan : Feasibility study and comparison with Fibrotest, aspartate transaminase to platelets ratio index, and liver biopsy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007;45:443-450.
- Hermezzi B, Messous D, Fabre M, et al. Evaluation of FibroTest-ActiTest in children with chronic hepatitis C virus infection. *Gastroenterol Clin Biol* 2010;34:16-22.
- Breton E, Bridoux-Henno L, Guyader D, et al. Value of transient elastography in noninvasive assessment in children's hepatic fibrosis. *Arch Pediatr* 2009; 16:1005-10.
- Manco M, Bedogni G, Marcellini M, et al. Waist circumference correlates with liver fibrosis in children with non-alcoholic steatohepatitis. *Gut* 2008; 57: 1283-7.
- Bedosa P, Poynard T. An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C. The METAVIR Cooperative Study Group. *Hepatology* 1996;24:289-93.
- Ratziu V, Le Calvez S, Imbert-Bismut F, et al. Diagnostic value of biochemical markers (Fibrotest) for the prediction of liver fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2003; 38:510A.
- Nobili V, Parkes J, Bottazzo G, et al. Performance of ELF serum markers in predicting fibrosis stage in pediatric non-alcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2009;136:160-167.
- Nobili V, Vizzutti F, Arena U, et al. Accuracy and reproducibility of transient elastography for the diagnosis of fibrosis in pediatric nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2008;48:442-448.
- Petrolati A, Festi D, De Berardinis G, et al. ¹³C-Methacetin breath test for monitoring hepatic function in cirrhotic patients before and after liver transplantation. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 18:785-790.