

7ª Edición de Sesiones Clínicas Interhospitalarias de Hepatitis 2023

Técnicas no invasivas (TNI) de medición de la fibrosis hepática. Nuevas posibilidades diagnósticas del Fibroscan

Ignacio de los Santos Gil
Servicio de Medicina Interna-Infecciosas
Hospital Universitario de la Princesa. Madrid
21 de junio de 2023

TNI de medición de la fibrosis hepática

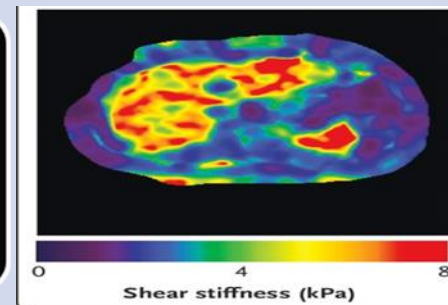
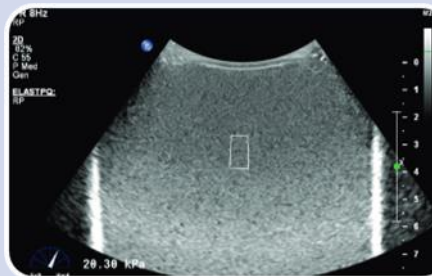
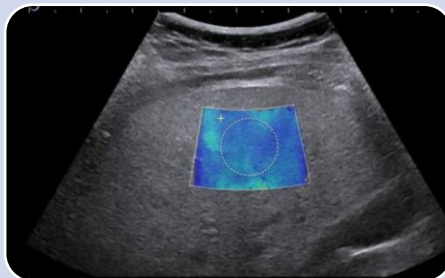
- Importante desarrollo en las dos últimas décadas
- Se basan en:
 - Cuantificación de biomarcadores en suero o
 - La medida de las propiedades físicas, como la elasticidad hepática, con las técnicas de la elastografía usando ultrasonidos o resonancia magnética
- Los basados en marcadores séricos más usados son el FIB-4 (no patentado) y el ELF (enhanced liver fibrosis test –patentado-)
- La técnica más usada para medir la elasticidad es el VCTE (vibration-controlled transient elastography –ET-) o Fibroscan®
- Actualmente la mayoría de las TNI tienen como diana de búsqueda la presencia de la denominada “fibrosis avanzada” que incluye todas los grados de fibrosis >2, sobre todo para la enfermedad hepática grasa.

Marcadores séricos de fibrosis hepática

Test	Description	Ref.
Indirect fibrosis biomarker panels		
AST:ALT ratio (AAR)	AST (IU/L)/ALT (IU/L)	34 36
AST-to-platelet ratio index (APRI)	$(\text{AST (IU/L)} / (\text{ULN})) / \text{platelet count } (\times 10^9/\text{L}) \times 100$	36
BARD score	Weighted sum of BMI $\geq 28 = 1$ point, AST/ALT ratio $\geq 0.8 = 2$ points, T2DM = 1	40 36
Fibrosis-4 index	$\text{Age} \times \text{AST (IU/L)} / \text{platelet count } (\times 10^9/\text{L}) \times \sqrt{\text{ALT (IU/L)}}$	174 36
NAFLD fibrosis score	$-1.675 + 0.037 \times \text{age (years)} + 0.094 \times \text{BMI (kg/m}^2) + 1.13 \times \text{IFG or T2DM (yes = 1, no = 0)} + 0.99 \times \text{AST/ALT ratio} - 0.013 \times \text{platelet count } (\times 10^9/\text{L}) - 0.66 \times \text{albumin (g/dl)}$	42 36
Direct fibrosis biomarker panels		
ELF	$\text{ELF} = -7.412 + (\ln(\text{HA}) \times 0.681) + (\ln(\text{PIIINP}) \times 0.775) + (\ln(\text{TIMP1}) \times 0.494)$	32,59
FibroTest	Patented algorithm combining total bilirubin, GGT, $\alpha 2$ -macroglobulin, apolipoprotein A1, and haptoglobin, corrected for age and gender	29,60,61
FibroMeter NAFLD	Patented algorithm combining age, body weight, glucose, AST, ALT, ferritin and platelet count	30,38
Hepascore	Algorithm containing age, gender, $\alpha 2$ -macroglobulin, hyaluronic acid and bilirubin	175
ADAPT	$\text{ADAPT} = \exp(\log_{10}((\text{age} \times \text{PRO-C3}) / \sqrt{(\text{platelet count})})) + \text{T2DM}$	27,57,62
FIB3	$\text{FIB3} = -5.939 + (0.053 \times \text{age}) + (0.076 \times \text{BMI}) + (1.614 \times \text{T2DM}) - (0.009 \times \text{platelet count}) + (0.071 \times \text{PRO-C3})$	27,57
ABC3D	Age $> 50 = 1$ point, BMI $> 30 = 1$ point, platelet count $< 200 = 1$ -point, PRO-C3 $> 15.5 = 1$ point, T2DM = 2 points	27,57

ALT, alanine aminotransferase; AST, aspartate aminotransferase; ELF, enhanced liver fibrosis; GGT, gamma-glutamyltransferase; HA, hyaluronic acid; IFG, impaired fasting glucose; NPV, negative predictive value; PIIINP, N-terminal peptide of pro-collagen III; PPV, positive predictive value; PRO-C3, pro-collagen 3 neopeptide; Se, sensitivity; Sp, specificity; T2DM, type 2 diabetes mellitus; TIMP1, tissue inhibitor of metalloproteinase 1; ULN, upper limit of normal.

Técnicas de medida de la elasticidad hepática: ventajas y desventajas



ET

Técnica no invasiva y rápida.

Point of care.

Muy reproducible.

Realizable por otros profesionales sanitarios.

Validado en todas las etiologías de hepatopatía.

Valores pronóstico

2D-SWE

Integrado en ecógrafo.

Área grande.

Válido en obesos y ascitis.

Mismos falsos positivos que ET

pSWE

Integrado en ecógrafo.

Área pequeña.

Válido en obesos y ascitis.

Mismos falsos positivos que ET

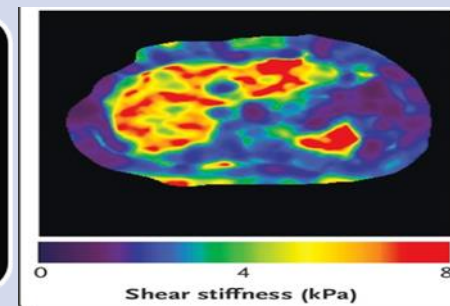
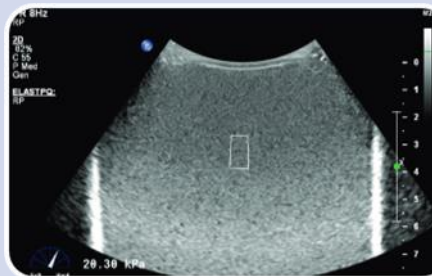
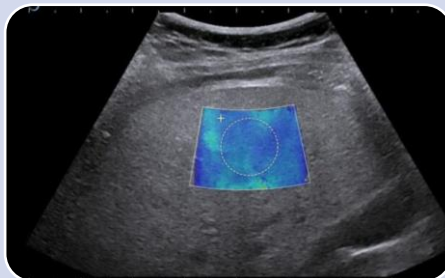
RME

Requiere aparato específico.

Muy bueno en estadios intermedios.

RM multiparamétrica.
Uso limitado

Técnicas de medida de la elasticidad hepática: ventajas y desventajas



Aparato específico y caro.
Limitado en pacientes obesos y con ascitis.
Difícil en pacientes con espacios intercostales reducidos.
Falsos positivos:
- Congestión venosa.
- Colestasis extrahepática.
- Inflamación aguda.
- Consumo de alcohol.

2D-SWE
Integrado en
ecógrafo.
Área grande.
Válido en obesos y
ascitis.
Mismos falsos
positivos que ET

pSWE
Integrado en
ecógrafo.
Área pequeña.
Válido en obesos y
ascitis.
Mismos falsos
positivos que ET

RME
Requiere aparato
específico.
Muy bueno en
estadios
intermedios.
Uso limitado

Técnicas no invasivas

MARCADORES SEROLÓGICOS

- AST/ALT RATIO
- APRI
- FIB-4
- NFS

- FIBROTEST
- ELF
- FIBROMETER
- HEPAScore

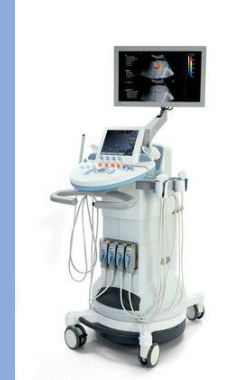
NO
PATENTADOS

PATENTADOS

ELASTOGRAFÍA



CAP
VCTE



ARFI
2D SWE



MRI PDFF
MRE

DISPONIBILIDAD

COSTE

TNI en las enfermedades hepáticas

	Enfermedad hepática alcohólica	NASH/NAFLD	Infección por VHC post-RVS	Enfermedad hepática colestásica o AI,	cACLD
ET	<8 kPa descarta FA ≥12–15 kPa elevada especificidad para diagnóstico de FA	<8 kPa descarta FA	Útil para detectar HTP CS. Realizar anualmente (pacientes con sospecha o confirmación de HTP).	Pocos estudios. CBP >10 kPa, CEP ≥9.5 kPa diagnostican FA. Monitorización tras tratamiento en HAI	>20–25 kPa indica HTP CS
Marcadores séricos	ELF <9.8, FibroMeter<0.45, FibroTest <0.48 o FIB-4<1.3 descartan FA	ELF <9.8, FibroMeter< 0.45, FibroTest<0.48, FIB- 4<1.3, NAFLD fibrosis score (NFS)≤1.455 descartan FA	FIB-4, APRI y ELF necesitan aún validación	No diagnostican FA ni diferencian estadios	Sin papel actual. ET<20 kPa y plaquetas >150x10 ⁹ /L excluyen varices de alto riesgo (no precisan endoscopia anual).
Técnicas de imagen		Ecografía convencional de elección para detectar esteatosis en pacientes con factores de riesgo metabólicos. MRI-PDFF es superior			

ET: elastografía de transición. FA: fibrosis avanzada. NASH: esteatosis hepática no alcohólica. NAFLD: enfermedad hepática grasa no alcohólica. AI: autoinmunidad. cACLD: enfermedad hepática crónica avanzada compensada. HTP CS: hipertensión portal clínicamente significativa. CBP: colangitis biliar primaria. CEP: colangitis esclerosante primaria

Algoritmo de diagnóstico de HTP CS

Patient with compensated CLD
(no previous episodes of decompensation)

Advanced chronic liver disease?

Imaging signs as additional tools:
nodularity of liver surface

LSM >10 kPa: probable;
>12-15 kPa very probable

No

Follow-up and therapy as needed

CSPH?

Imaging signs: porto-systemic
collaterals; spleen size

LSM >20 kPa:
CSPH very likely (~90%)

Platelet count
<150 G/L

If LSM <20 kPa and Plt >150
G/L varices needing treatment are
very unlikely (<5%)*

Baveno criteria not met if
any of the two is present

Spleen stiffness
as additional tool

Perform screening endoscopy

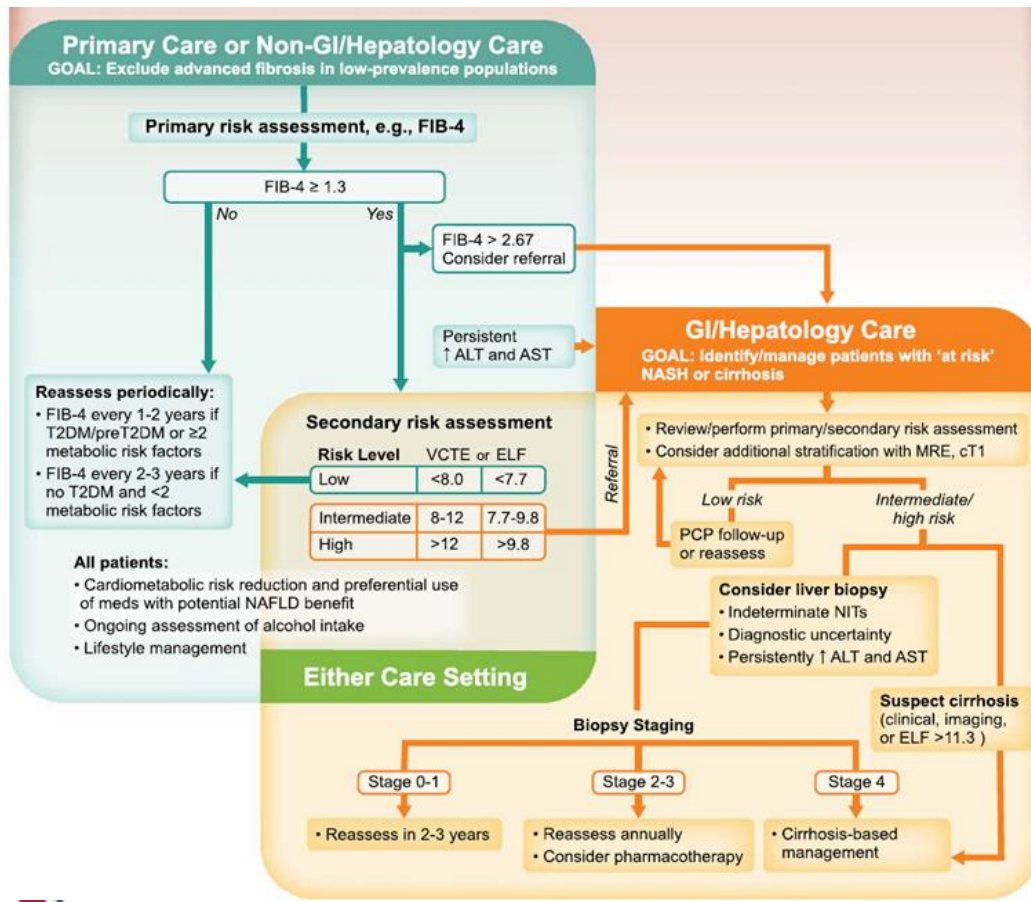
- Safely avoid endoscopic screening
- Repeat LSM + Plt every year

- Increased risk of clinical decompensation
- HVPG measurement needed in order to exactly quantify the severity of PH

Estratificación del riesgo de fibrosis

- Actualmente las TNI están indicadas para descartar fibrosis avanzada en escenarios de baja prevalencia y para estratificar el riesgo de fibrosis, idealmente a través de “proceso en dos pasos”, que puede ser coste-efectivo en escenarios de baja prevalencia.

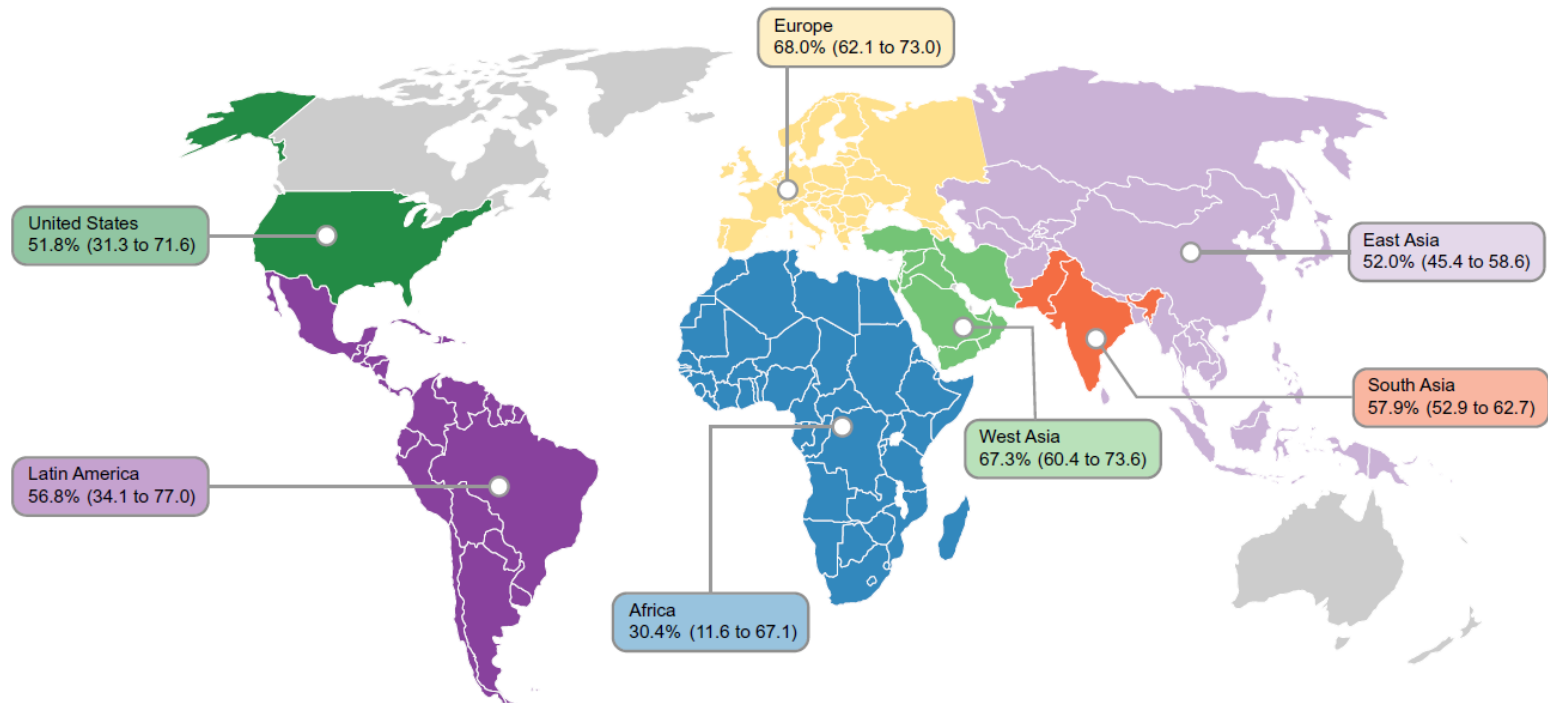
Algoritmo para la evaluación de pacientes en riesgo de fibrosis avanzada en AP



Archer AJ, et al. Frontline Gastroenterology 2022;13:436–439
Rinella ME et al. Hepatology. 2023;77:1797–1835.

TNI para NAFLD

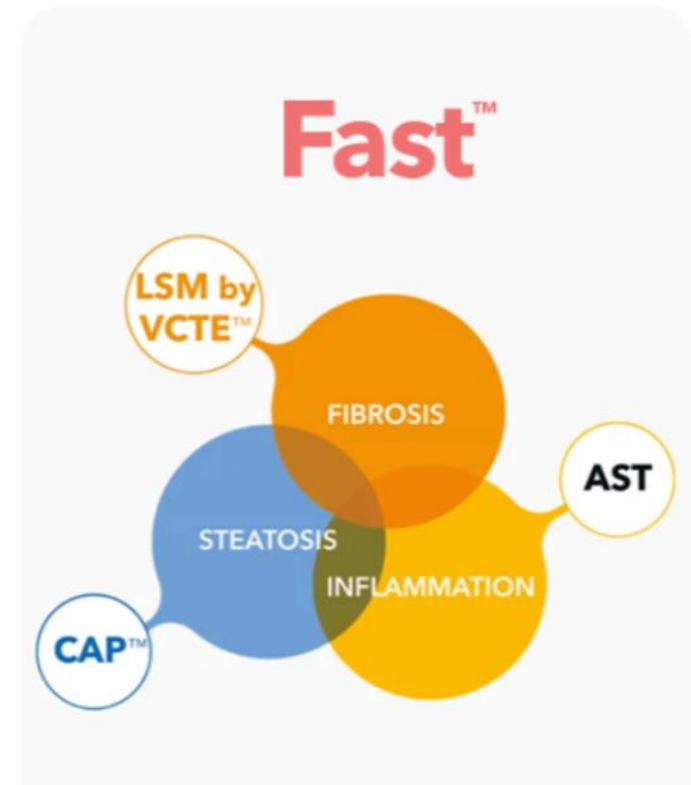
- Debido a la pandemia global de obesidad y diabetes mellitus tipo 2, NAFLD es la causa más frecuente de enfermedad hepática crónica en el mundo
- En los pacientes con NAFLD, el pronóstico viene determinado por el estadio de fibrosis, con aparición de complicaciones en los que tienen fibrosis en puentes (F3) o cirrosis (F4).
- Disponemos de TNI como el FIB-4 o la ET pero sigue habiendo necesidad de desarrollar nuevas técnicas para identificar estos grupos de pacientes con NAFLD



Global prevalence of NAFLD among T2DM patients 55.5%
(95% confidence interval: 47.3-63.7)

FAST SCORE

- Realizado con el objetivo de desarrollar un algoritmo para identificar un subgrupo de pacientes con esteatosis pero que además diagnostique esteatohepatitis (inflamación) y fibrosis $\geq$ F2
- 350 pacientes con sospecha de NAFLD por aumento de transaminasas y aumento del brillo en ecografía, con biopsia hepática y ET previas
- El grupo de validación externa incluyó 1026 sujetos de 7 cohortes de pacientes con NAFLD
- Se combinaron los resultados de la medida de la ET y el CAP mediante Fibroscan, junto con los valores de AST, ALT, y el cociente AST:ALT, y se eligió el resultado que tuvo el valor predictivo más elevado.
- Se designó FAST (FibroScan-AST)



FAST SCORE

- Realizado con el objetivo de desarrollar un algoritmo para identificar un subgrupo de pacientes con esteatosis hepática que además diagnosticaron este
- 350 de t con
- El g de
- Se c el CAP mediante Fibroscan, junto con los valores de AST, ALT, y el cociente AST:ALT, y se eligió el resultado que tuvo el valor predictivo más elevado.
- Se designó FAST (FibroScan-AST)

$$\text{FAST} = \frac{e^{-1.65 + 1.07 \times \ln(\text{LSM}) + 2.66 \times 10^{-8} \times \text{CAP}^3 - 63.3 \times \text{AST}^{-1}}}{1 + e^{-1.65 + 1.07 \times \ln(\text{LSM}) + 2.66 \times 10^{-8} \times \text{CAP}^3 - 63.3 \times \text{AST}^{-1}}}$$

FastTM



Interpretación de los resultados

AUROC
(95% CI)

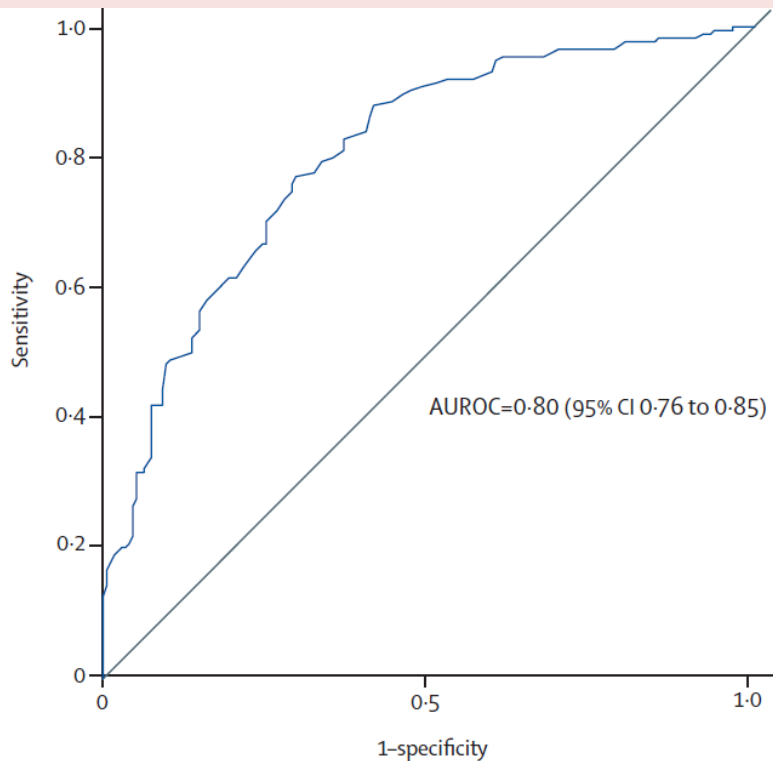
n

Prevalence of
NASH + NAS ≥ 4 + F ≥ 2

Rule-out zone (FAST ≤ 0.35)

Grey zone
(FAST
0.35–0.67),
n (%)

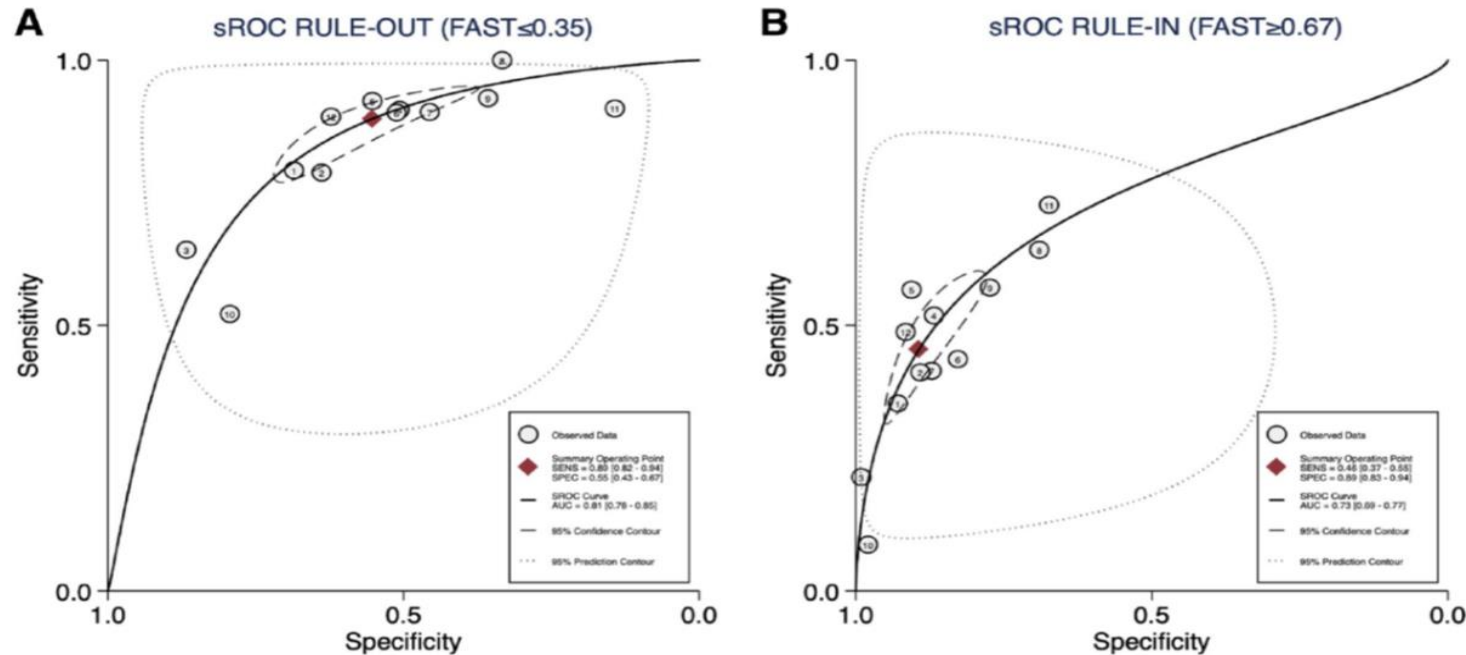
Rule-in zone (FAST ≥ 0.67)



Newsome PM et al. Lancet Gastroenterol Hepatol
2020; 5: 362–73

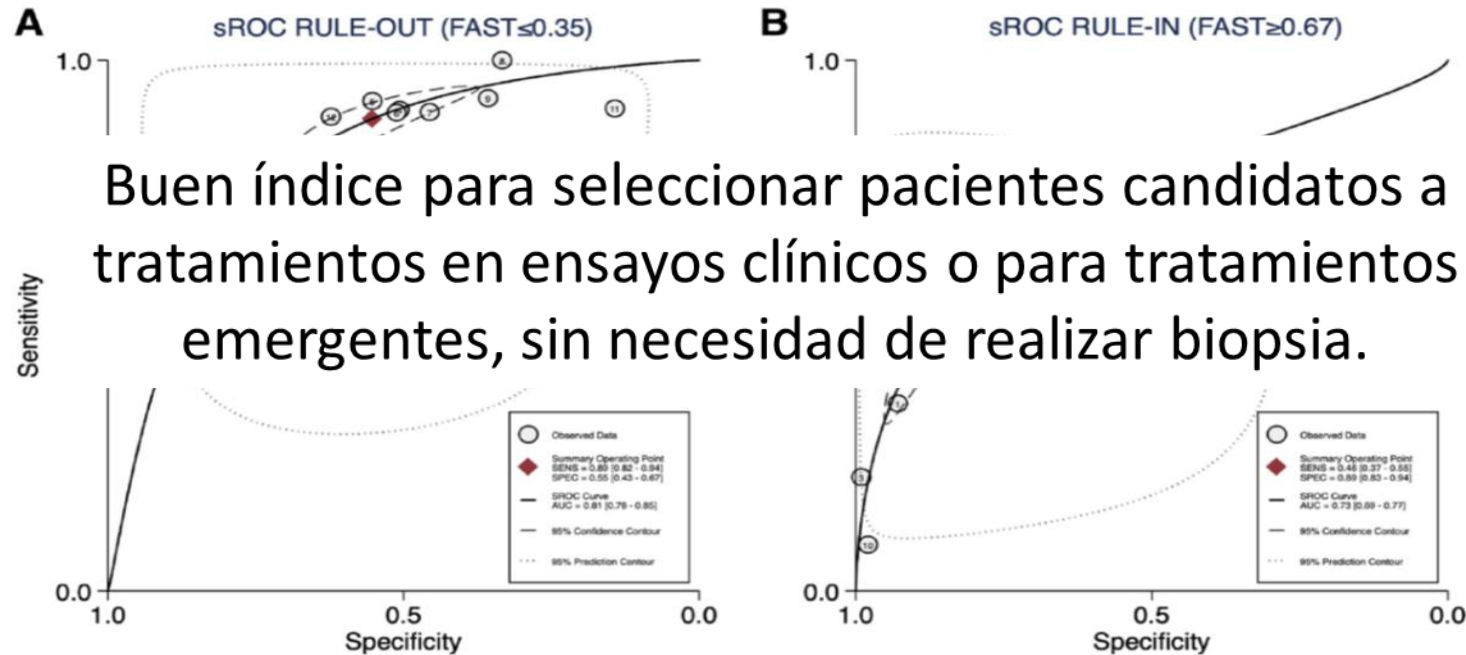
Exactitud diagnóstica del FAST score para la identificación no invasiva de pacientes con NAFLD y fibrosis: metaanálisis

- Se incluyeron 6000 pacientes con NAFLD comprobada por biopsia, de diferentes países



Exactitud diagnóstica del FAST score para la identificación no invasiva de pacientes con NAFLD y fibrosis: metaanálisis

- Se incluyeron 6000 pacientes con NAFLD comprobada por biopsia, de diferentes países



Agile 3+ y Agile 4 para diagnóstico de fibrosis avanzada (F $\geq$ 3) o cirrosis (F 4)

- Pacientes: 7 cohortes de adultos (2134 pacientes) con sospecha de NAFLD a los que se les hizo biopsia hepática, ET y muestras de sangre para uso rutinario o de screening de algún ensayo clínico.
- Se seleccionaron parámetros analíticos relacionados con la fibrosis hepática
- Además, se validaron en dos grandes cohortes con 1627 pacientes de características similares.
- Estos scores mejoran el diagnóstico de FA o cirrosis en pacientes con NAFLD y reducen la necesidad de biopsia hepática

Agile 3+ para el diagnóstico de fibrosis avanzada

Agile 3+

LSM by
VCTE™

LABORATORY
PARAMETERS
AST, ALT,
Platelets

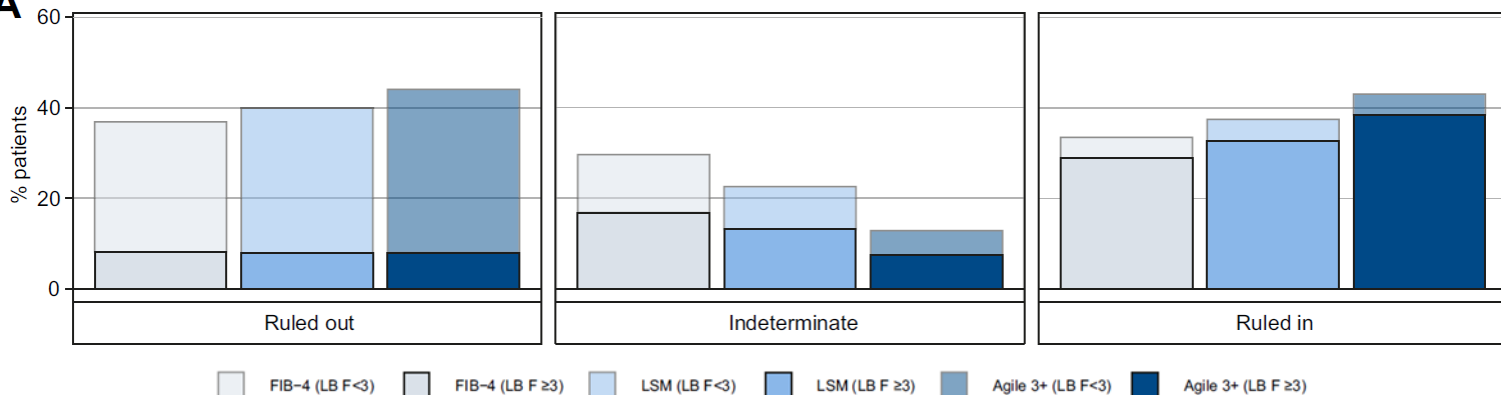
CLINICAL
PARAMETERS
Gender, Age,
Diabetes status

Rule out 0.451

Rule in 0.679

	FIB-4	LSM	Agile 3+
AUC [95% CI]	0.84 [0.81;0.86]	0.85 [0.82;0.88]	0.90 [0.88;0.92]

A



Agile 3+ para el diagnóstico de fibrosis avanzada

Agile 3+

Rule out 0.451

Rule in 0.679

FIB-4

LSM

Agile 3+

$$Agile\ 3+ = \frac{e^{\text{logit}(p_{F \geq 3})}}{1 + e^{\text{logit}(p_{F \geq 3})}}$$

with $\text{logit}(p_{F \geq 3}) = -3.92368 + 2.29714 \times \ln(LSM) - 0.00902 \times PLT - 0.98633 \times AAR^{-1} + 1.08636 \times Diabetes\ status - 0.38581 \times Sex + 0.03018 \times Age$



FIB-4 (LB F<3)



FIB-4 (LB F≥3)



LSM (LB F<3)



LSM (LB F≥3)



Agile 3+ (LB F<3)



Agile 3+ (LB F≥3)

Agile 4 para el diagnóstico de cirrosis

Agile 4

LSM by
VCTE™

LABORATORY
PARAMETERS
AST, ALT,
Platelets

CLINICAL
PARAMETERS
Gender,
Diabetes status

A



Rule out 0.251

Rule in 0.565

	FIB-4	LSM	Agile 4
AUC [95% CI]	0.82 [0.78;0.85]	0.85 [0.81;0.88]	0.89 [0.87;0.92]

FIB-4 (LB F<4)
 LSM (LB F<4)
 Agile 4 (LB F<4)
 FIB-4 (LB F=4)
 LSM (LB F=4)
 Agile 4 (LB F=4)

Agile 4 para el diagnóstico de cirrosis

Agile 4

LSM by
VCTE™

CLINICAL
PARAMETER
Gender,
Diabetes sta

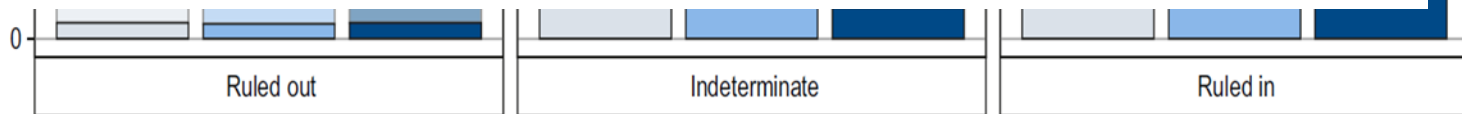
Rule out 0.251

Rule in 0.565

	FIB-4	LSM	Agile 4
AUC [95% CI]	0.82 [0.78;0.85]	0.85 [0.81;0.88]	0.89 [0.87;0.92]

$$Agile\ 4 = \frac{e^{logit(p_{F=4})}}{1 + e^{logit(p_{F=4})}}$$

$$with\ logit(p_{F=4}) = 7.50139 - 15.42498 \times \frac{1}{\sqrt{LSM}} - 0.01378 \times PLT - 1.41149 \times AAR^{-1} - 0.53281 \times Sex + 0.41741 \times Diabetes\ status$$

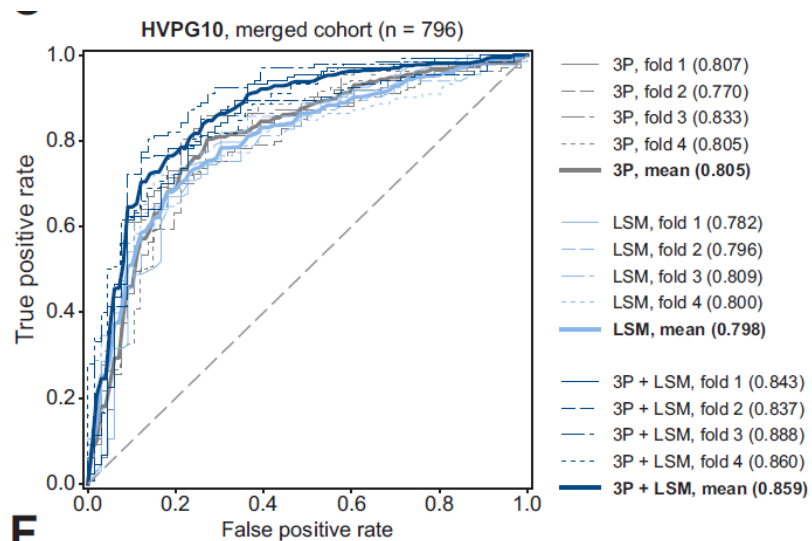


 FIB-4 (LB F < 4)
  LSM (LB F < 4)
  Agile 4 (LB F < 4)
  FIB-4 (LB F = 4)
  LSM (LB F = 4)
  Agile 4 (LB F = 4)

Evaluación de la gravedad de la HTP mediante “machine learning models” en cirrosis compensada

- 1.232 participantes con cACLD

Vienna	163	163	163	162	163	163	163	163	152	163	163
Antwerp	63	63	63	63	63	31	63	35	37	63	63
Barcelona (HC)	109	109	109	109	109	15	109	0	109	109	109
Barcelona (HSP)	128	128	128	128	128	128	128	0	107	128	128
Frankfurt	71	71	67	69	69	0	0	0	0	51	70
Madrid	199	199	199	199	199	199	199	1	199	198	199
Modena	348	348	347	348	348	241	340	109	133	348	348
Paris	151	151	134	151	149	108	150	0	67	131	129
Total	1,232	1,232	1,210	1,229	1,228	885	1,152	308	804	1,191	1,209
	Patients	HVPG	INR	PLT	Billi	aPTT	GGT	CHE	LSM	MELD	Child-Pugh score



Evaluación de la gravedad de la HTP mediante “machine learning models” en cirrosis compensada

- MLMs 5P y 3P presentan una prometedora utilidad clínica para predicción no invasiva de la HVPg ≥ 10 mmHg y HVPg ≥ 16 mmHg en pacientes con cACLD.

$$\text{HVPg}_{\text{probability}} = \sigma(\beta_0 + \beta_1 \times \text{platelet count} + \beta_2 \times \text{serum bilirubin} + \beta_3 \times \text{INR})$$

For the 5P model:

$$\text{HVPg}_{\text{probability}} = \sigma(\beta_0 + \beta_1 \times \text{platelet count} + \beta_2 \times \text{serum bilirubin} + \beta_3 \times \text{aPTT} + \beta_4 \times \text{CHE} + \beta_5 \times \text{GGT})$$

Elastografía esplénica

- La rigidez o elasticidad del bazo puede ser un reflejo directo de la presión portal, mientras que la hepática puede estar influenciada por otros factores más allá de la fibrosis, lo que daría una medida indirecta de la presión portal.
- De esta forma, la medida de ese parámetro con la ET (SSM) puede ser un marcador surrogado de la presión portal, dando una medida más fiable de los cambios hemodinámicos que ocurren durante la progresión de la cirrosis, evitando las limitaciones de la medida en el hígado.
- Además, la SSM podría también ser un marcador de la presencia de varices esofágicas, sobre todo en casos de alto riesgo de sangrado.

Elastografía esplénica

- Para poder realizar la ET en el bazo se necesita un Fibroscan modificado con una sonda de ultrasonidos que localice el órgano, que además debe estar aumentado de tamaño para que se adapte bien a la pantalla de adquisición de valores. Por lo tanto, serviría solo para el grupo con esplenomegalia. Se puede llegar a un valor máximo de 75 kPa.
- En un estudio sobre 112 pacientes con cirrosis compensada usando un modelo de Fibroscan con software modificado para la medida de la SSM que permitía valores entre 1.5 y 150 kPa, se estableció un punto de corte en 50 kPa para predecir varices esofágicas y de 54 kPa para predecir varices grado 2 o 3.



TABLE 3. SS CUT-OFF VALUES

Study	Etiology	Modality	HVPG ≥ 10 mmHg	HVPG ≥ 12 mmHg	Other
Talwalkar et al. ⁽⁷⁴⁾	CLD n = 38	MRE			EV: 10.5 kPa
Colecchia et al. ⁽²⁸⁾	HCV n = 100	VCTE	52.8 kPa	55.0 kPa	EV: 55.0 kPa
Sharma et al. ⁽¹¹¹⁾	cACLD n = 174	VCTE			EV: 40.8 kPa
Colecchia et al. ⁽⁶⁹⁾	HCV n = 92	VCTE			Low risk of CD: <54.0 kPa High risk of CD: >54.0 kPa
Elkrief et al. ⁽⁸⁴⁾	cACLD n = 79	VCTE SWE	56.3 kPa 34.7 kPa		
Kim et al. ⁽¹¹⁶⁾	cACLD n = 125	pSWE			EV: 3.16 m/second
Jansen et al. ⁽⁹⁰⁾	ACLD n = 158	SWE			CSPH: ≥ 26.6 kPa and LS <16 kPa
Jansen et al. ⁽¹¹⁴⁾	cACLD n = 158	SWE	26.3 kPa	28.5 kPa	
Colecchia et al. ⁽⁷²⁾	cACLD n = 498	VCTE			Rule out VNT: ≤ 46 kPa
Fierbinteanu-Braticevici et al. ⁽⁷⁵⁾	cACLD n = 135	pSWE			Any EV: 3m/second VNT: 3.5 m/second
Marasco et al. ⁽¹¹⁷⁾	CLD after HCC n = 157	VCTE			Late HCC recurrence: >70 kPa
Marasco et al. ⁽⁸¹⁾	ACLD with HRV n = 20	VCTE			No NSBB: 61.5 kPa With NSBB: 35.8 kPa

Baveno VII – Renovando el consenso en HTP

- La elastografía esplénica (SSM) mediante ET puede usarse en:
 - cACLD secundaria a hepatitis virales (VHC no tratado; VHB tratado o no) para descartar o confirmar HTP CS (SSM <21 kPa y SSM >50 kPa, respectivamente). Se necesita validación de los puntos de corte con 2D SWE (2D- elastografía de onda de distorsión)
 - Pacientes no candidatos a betabloqueantes por intolerancia o contraindicación y que precisarían de endoscopia por los criterios de Baveno VI (LSM por ET ≥ 20 kPa o plaquetas $\leq 150 \times 10^9/L$), SSM ≤ 40 kPa por ET sería el punto de corte para identificar los pacientes con baja probabilidad de presentar varices de alto riesgo de sangrado, y se podría evitar endoscopia.

Indicaciones de ET o Fibroscan®

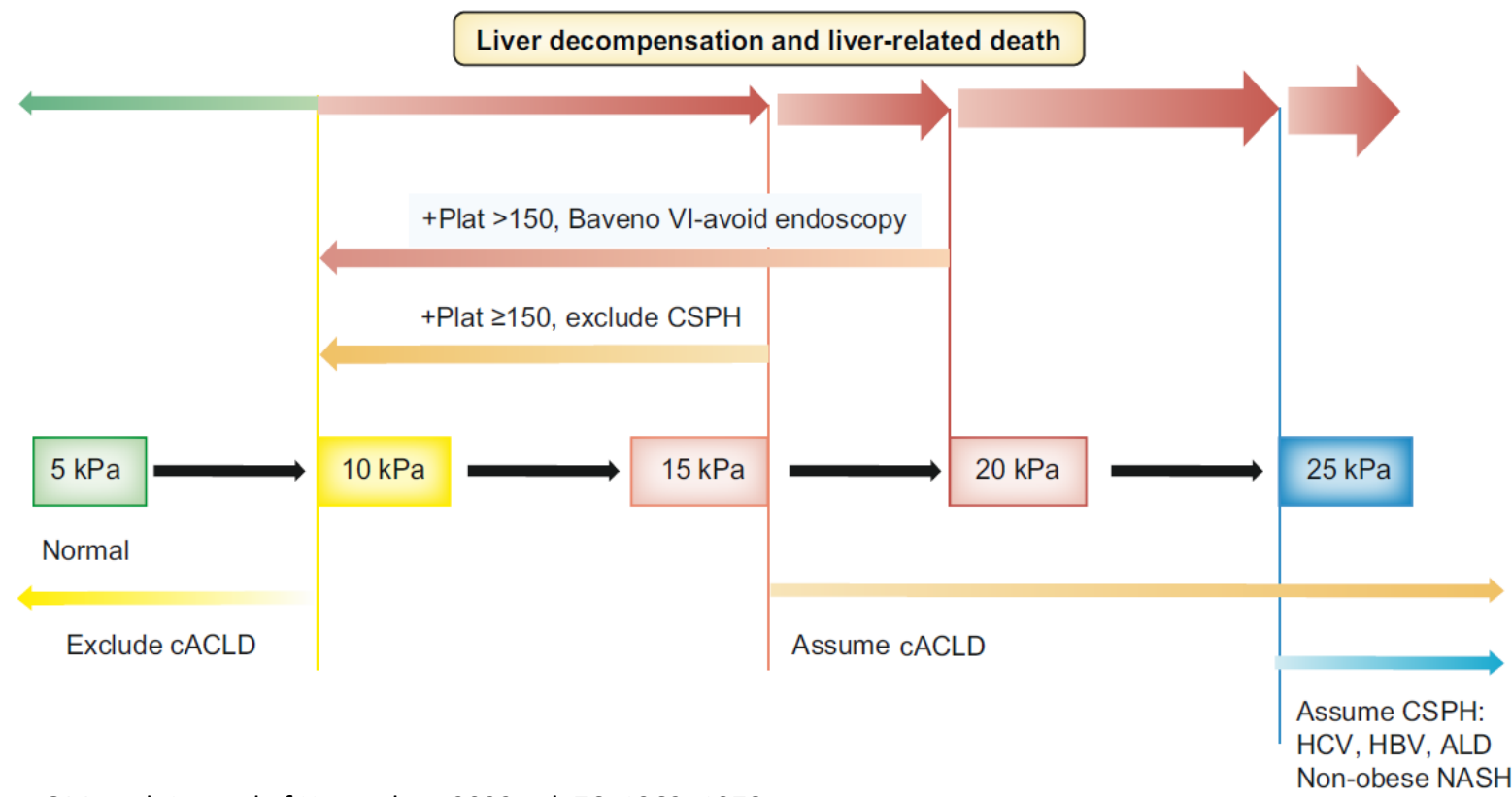
1.- En la VI conferencia Baveno se ha propuesto el término “compensated advanced chronic liver disease (cACLD)” para definir a pacientes asintomáticos pero que están en riesgo de evolucionar si no son diagnosticados y tratados.

- Una medición >12 kPa tiene >90% de especificidad para diagnosticar cACLD, y un valor de <8 kPa (para NAFLD y ALD) o de <7 kPa (para hepatitis virales) tiene >90% sensibilidad para descartar cACLD

2.- Estratificación del riesgo en pacientes con cACLD

- Screening de HTP y varices esofágicas: con el punto de corte de 20–25 kPa, se puede identificar HTP clínicamente significativa con un AUROC de >0.90
- En la reciente conferencia Baveno VII se recomendó la siguiente norma para descartar HTP clínicamente significativa: LSM ≤15 kPa y recuento de plaquetas ≥150x10⁹/L (sensibilidad y VPN >90%) en todos los pacientes con cACLD

Regla de los “5”



Indicaciones de ET o Fibroscan®

3.- Riesgo de progresión a cirrosis, riesgo de descompensación hepática en cirrosis, y riesgo de mortalidad

- Pacientes con fibrosis en puentes: $ELF \geq 9.8$ o $LSM \geq 16.6$ kPa se asocian con mayor riesgo de progresión a cirrosis
- En pacientes con cirrosis: $ELF \geq 11.3$ o $LSM \geq 30$ kPa se asocian con mayor riesgo de descompensación hepática y mortalidad

4.- Uso en el resto de enfermedades hepáticas que utilizan ET en sus scores, como la NAFLD

5.- CAP: buena sensibilidad para detección de esteatosis ($CAP > 275$ dB/m), pero no cuantifica

Indicaciones de ET o Fibroscan®

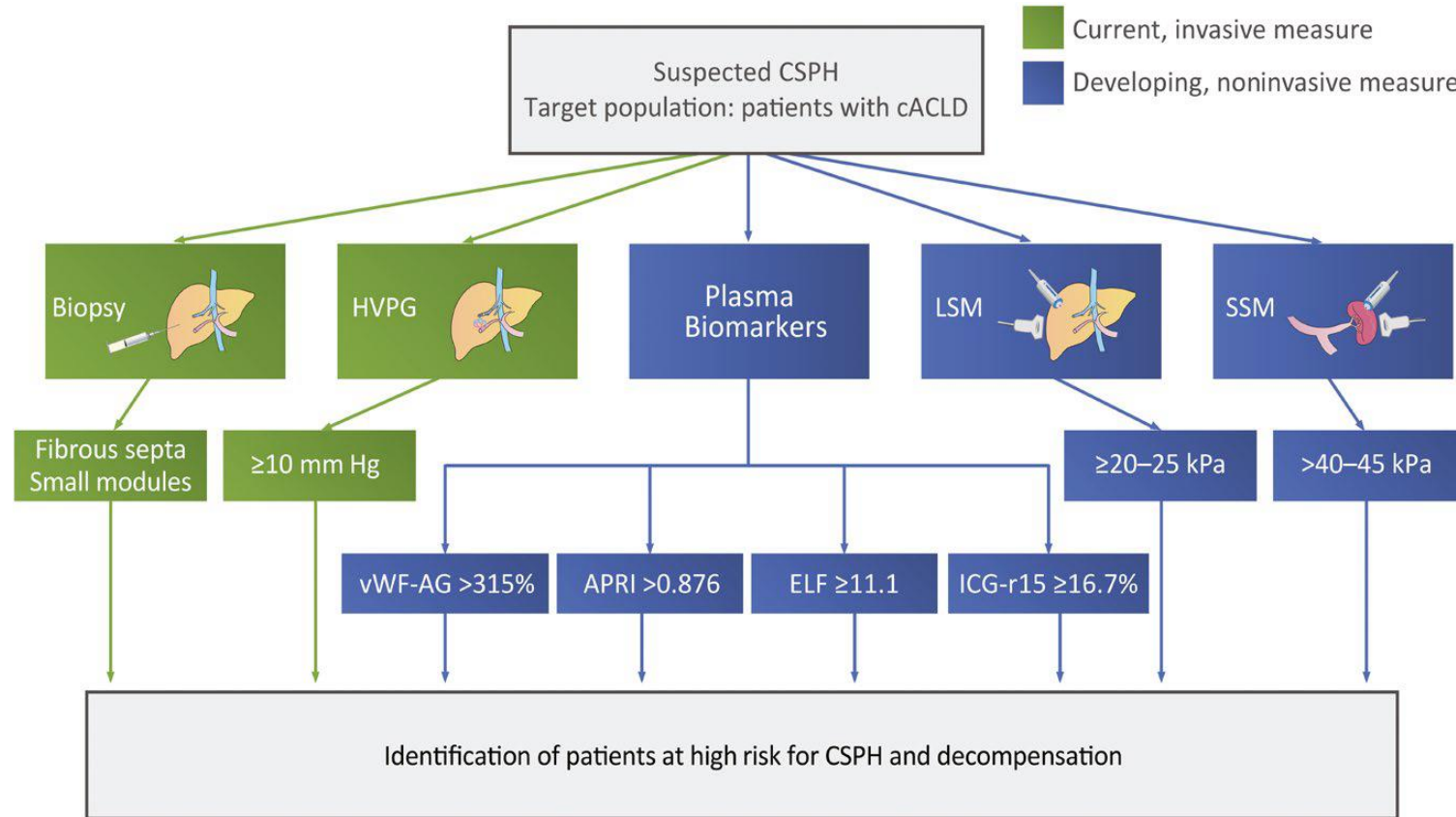
- 6.- Fibrosis y esteatosis en el injerto tras trasplante hepático: presente en el 70% de los casos mediante ET, serviría de screening incluso si transaminasas normales
- 7.- En comparación con APRI o FIB-4, la ET puede infradiagnosticar fibrosis avanzada en la Hemocromatosis, excepto en individuos con niveles de ferritina sérica > 1000 µg/L.
- 8.- Hay estudios en insuficiencia cardíaca y en déficits de alfa1 antitripsina pero no se compara con otras técnicas.
- 9.- La elastografía esplénica puede diagnosticar HTP CS en enfermedades hepáticas crónicas y predecir la presencia de varices esofágicas evitando realizar endoscopia. Las diferentes técnicas disponibles y los diferentes puntos de corte pueden limitar su uso en la práctica clínica y se necesitan más estudios.

Chayanupatkul M et al. Transplantation Proceedings 2022; 53: 159-165

Rinella ME et al. Hepatology. 2023;77:1797–1835.

Ong SE et al. Scientific Reports 2021; 11:14654

Técnicas para identificar HTP clinicamente significativa





El futuro: TNI y
medicina personalizada
y de precisión

Muchas gracias
por su atención