

Simposio Hepatitis C
Hospital El Cruce-FUNDIEH-Abbvie
22-septiembre-2020

**Estadificación no invasiva de
la Hepatitis C**

Fernando Cairo
fercairo@yahoo.com

¿Que se le critica a la biopsia?

© Riesgo de complicaciones

© 1/750 procedimientos

© Hematoma, sangrado a cavidad, neumotórax, fistula biliar, etc.

© Error de muestreo

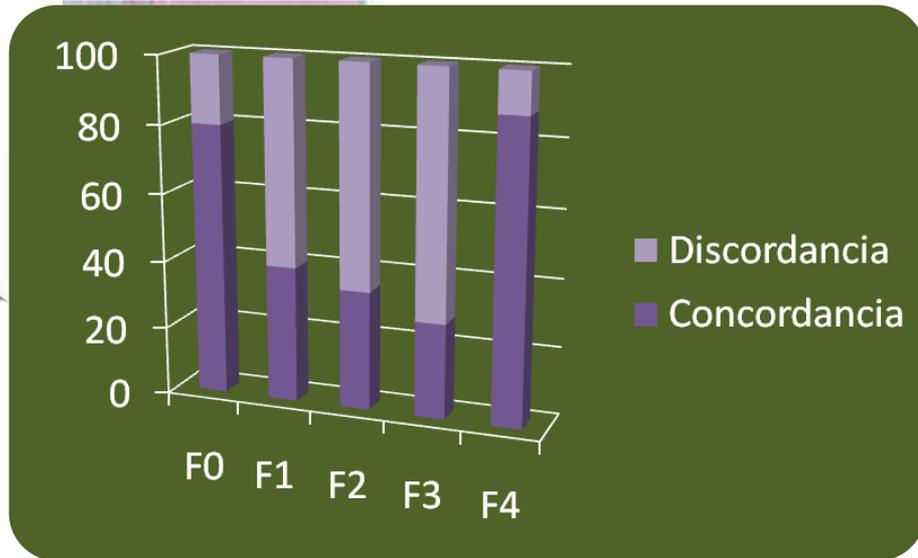
© Tamaño de la muestra

© Variabilidad inter observador

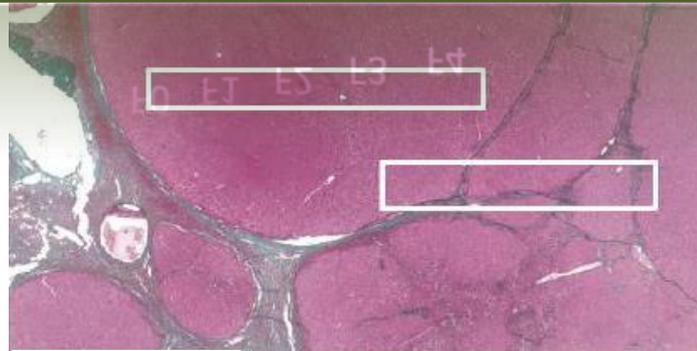
© Practicidad

¿Por qué utilizar los Métodos No Invasivos?

Variabilidad Inter-observador



Sub-diagnóstico



INVASIVO



COSTOSA

Error de muestreo

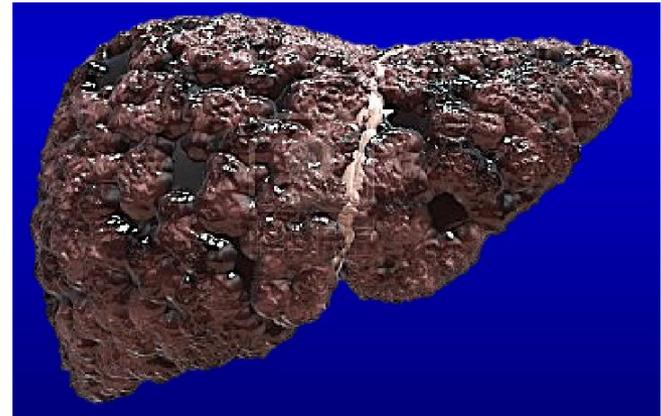


Métodos No Invasivos para evaluar Fibrosis

Bio marcadores



Elasticidad hepática



La fibrosis hepática puede ser estadificada por métodos no invasivos en primera instancia, reservando la biopsia para aquellos casos dudosos ó etiologías mixtas **(A1)**^{1,2}

Predictores Clínicos y Bioquímicos de Fibrosis Significativa

Indices	BARD	BARG	BAAT	HAIR	Angulo
BMI	+	+	+	-	+
Edad	+	-	+	-	+
AST:ALT	+	+	-	-	+
ALT	-	-	+	+	-
Albumina	-	-	-	-	+
Plaquetas	-	-	-	-	+
Diabetes	+	-	-	-	-
HbA1c	-	+	-	-	+
Indice de insulino resistencia	-	-	-	+	-
Trigliceridos	-	-	+	-	-
Hipertensión	-	-	-	+	-

Tests no invasivos para Evaluación de HCV

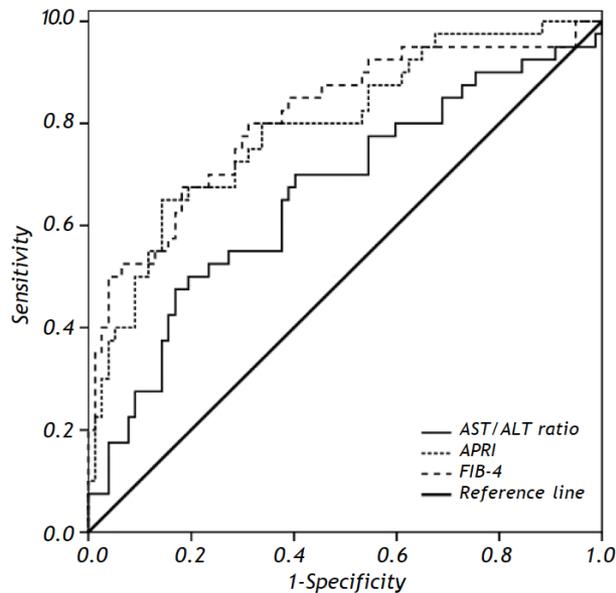
Determinar el estadio fibrótico

Marcadores indirectos

		VPP (%)	VPN (%)
APRI	AST/ Plaquetas	98	89
FORM	Edad/ GGT/ Colesterol/ Plaquetas	96	94
Fibrotest Fibrosure	α 2 macroglobulina/ α 2 globulina/ gama globulina/ Apo A1/ GGT/ BT	92	92

Bio-marcadores para evaluar Fibrosis

Índice	Componentes	AUC F ≥ 2	AUC F4
Fibrotest®	GGT, haptoglobina, bilirrubina, Apolipoproteina 2, alfa 2 macroglobulina	0.74-0.89	0.82-0.92
APRI	AST, plaquetas	0.69-0.88	0.61-0.94

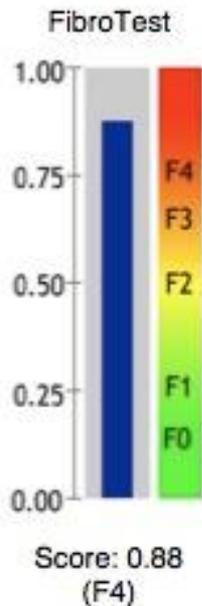


Curvas ROC:

- ⊙ AST/ALT ratio: 0.661 ± 0.055
- ⊙ APRI: 0.793 ± 0.047
- ⊙ FIB-4: 0.811 ± 0.045

Bio-marcadores para evaluar Fibrosis

Índice	Componentes	AUC F _ε 2	AUC F4
Fibrotest®	GGT, haptoglobina, bilirrubina, Apolipoproteína 2, alfa 2 macroglobulina	0.74-0.89	0.82-0.92



Consideraciones

Limitaciones (hemolisis, Gilbert, inflamación...)

Performance inferior al Fibroscan® en cirrosis

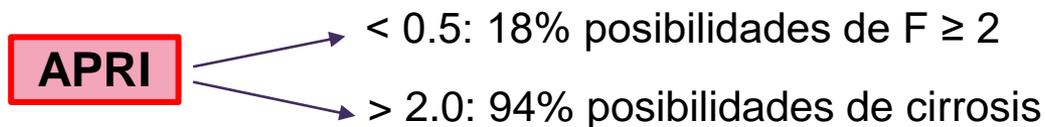
Costos

Disponibilidad

Bio-marcadores para evaluar Fibrosis

Índice	Componentes	AUC F _ε 2	AUC F4
APRI	AST, plaquetas	0.69-0.88	0.61-0.94

APRI	APRI (cut-off bajo)	APRI (cut-off alto)
F ≥ 2	0.5	1.5
Cirrosis	1.0	2.0
F ≥ 2 S	82	39
E	57	92
Cirrosis S	77	48
E	78	94



Scores Diagnósticos: APRI

$$\text{APRI} = \frac{\frac{\text{AST Level}}{\text{AST (Upper Limit of Normal)}}}{\text{Platelet Count (10}^9\text{/L)}} \times 100$$

AUROC:

- ⊙ Fibrosis significativa (88 %)
- ⊙ Cirrosis (94 %)

	< 0.5	> 1,5
Sensibilidad	91	41
Especificidad	47	95
Valor Predictivo Positivo (%)	61	88
Valor Predictivo Negativo (%)	86	64

Bio-marcadores para evaluar Fibrosis

Consideraciones

- ⊙ La efectividad podría ser menor por la trombocitopenia
- ⊙ Deben tenerse en cuenta factores que modifiquen la AST
- ⊙ Porcentaje de pacientes en zona gris?



A pesar que los métodos séricos no patentados pueden tener menor capacidad diagnóstica, no están asociados a costos, son fáciles de calcular y por lo tanto ampliamente disponibles

Bio-marcadores para evaluar Fibrosis

Índice	Componentes	AUC F _ε 2	AUC F4
Fibrotest®	GGT, haptoglobina, bilirrubina, Apolipoproteina 2, alfa 2 macroglobulina	0.74-0.89	0.82-0.92
APRI	AST, plaquetas	0.69-0.88	0.61-0.94
FIB 4	Edad, AST, plaquetas	0.75-0.91	0.81-0.93

Scores diagnósticos: FIB-4

Fibrosis-4 (FIB-4) Calculator

The Fibrosis-4 score helps to estimate the amount of scarring in the liver. Enter the required values to calculate the FIB-4 value. It will appear in the oval on the far right (highlighted in yellow).

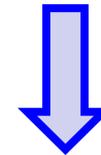
$$\text{FIB-4} = \frac{\text{Age (years)} \times \text{AST Level (U/L)}}{\text{Platelet Count (10}^9\text{/L)} \times \sqrt{\text{ALT (U/L)}}} =$$

0 x 0 / (0 x sqrt(1)) =

AUROC: 80 %

ZONA GRIS

<http://www.hepatitisc.uw.edu/page/clinical-calculators/fib-4>



	< 1,3	> 2,67
Sensibilidad (%)	74	33
Especificidad (%)	71	98
Valor Predictivo Positivo (%)	43	80
Valor Predictivo Negativo (%)	90	83

Métodos Físicos para Estadificar Fibrosis en HCV

Hígado normal

Baja velocidad

Baja rigidez



Hígado cirrótico

Alta velocidad

Alta rigidez



Elastografía por Fibroscan



FibroScan®

Lastname **SMITH**

Firstname **JOHN**

Code **A12478**

Birthdate **21/03/1973**

Operator **BROWN**

Date **07/10/03**

Examination time **00:02:55**

Stiffness (KPa)

3.9

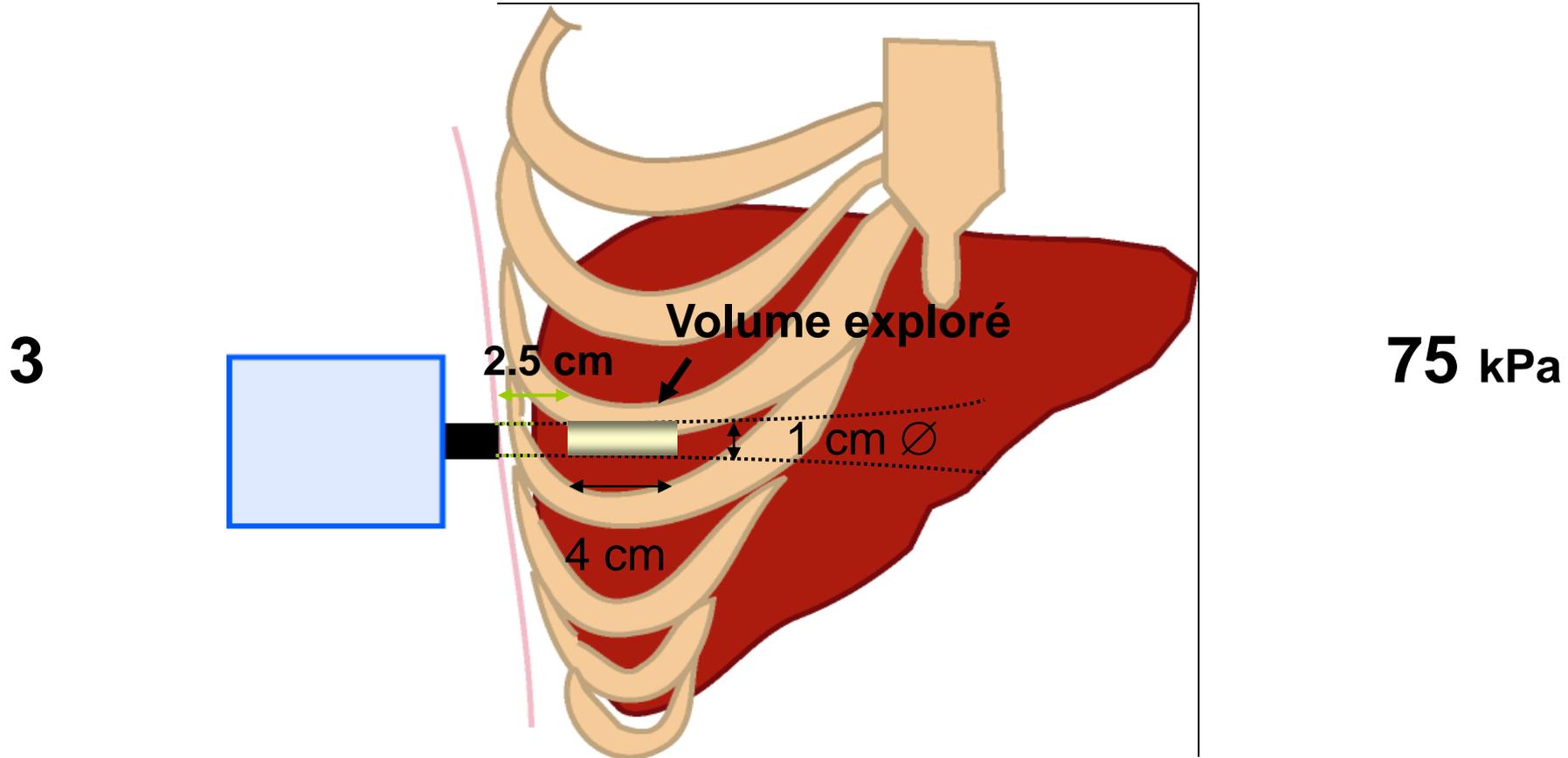
IQR (KPa)	CS (KPa)
0.7	3.6

Information

Archives Start Print Test 4/10 Valid 10

The software interface displays patient information, a vertical B-mode ultrasound image, a shear wave elastography (SWE) waveform, a color-coded stiffness scale, and a 2D color-coded stiffness map. The stiffness map shows a color gradient from blue (low stiffness) to red (high stiffness) across the liver tissue. The SWE waveform shows the shear wave propagation over time. The stiffness scale is a vertical bar with a color gradient from blue to red, with a green dot indicating the current stiffness value of 3.9 KPa. The 2D map shows a color-coded stiffness map of the liver tissue, with a dashed white line indicating the location of the measurement. The interface also includes navigation buttons and a status bar at the bottom.

Elastografía por Fibroscan

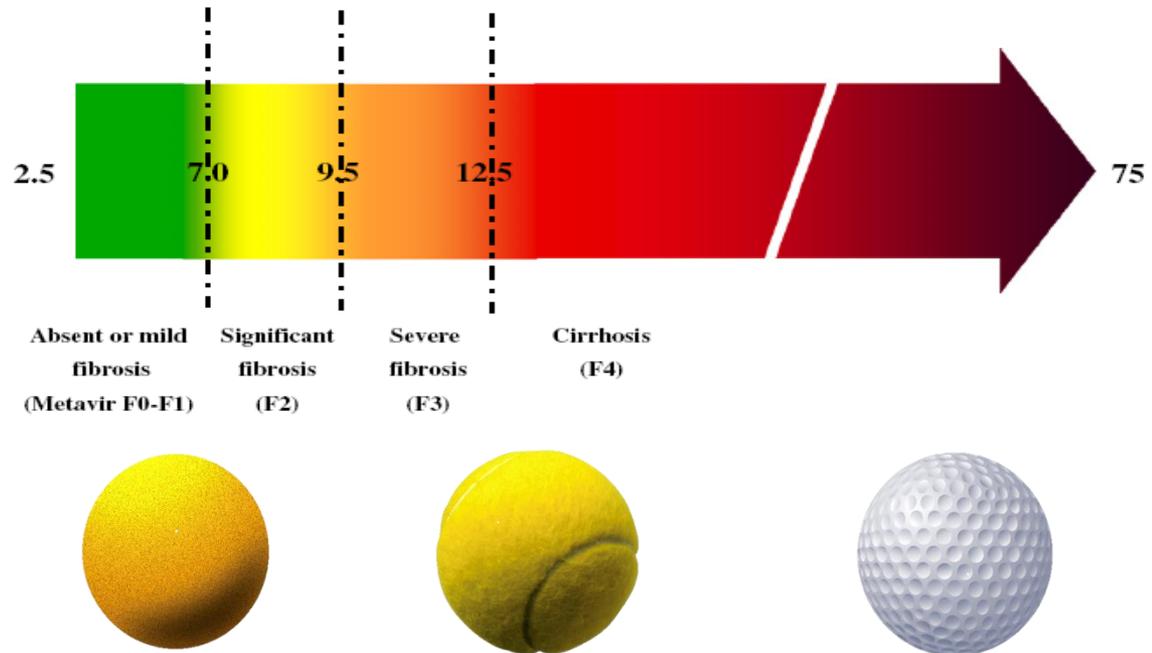


Elastografía por Fibroscan



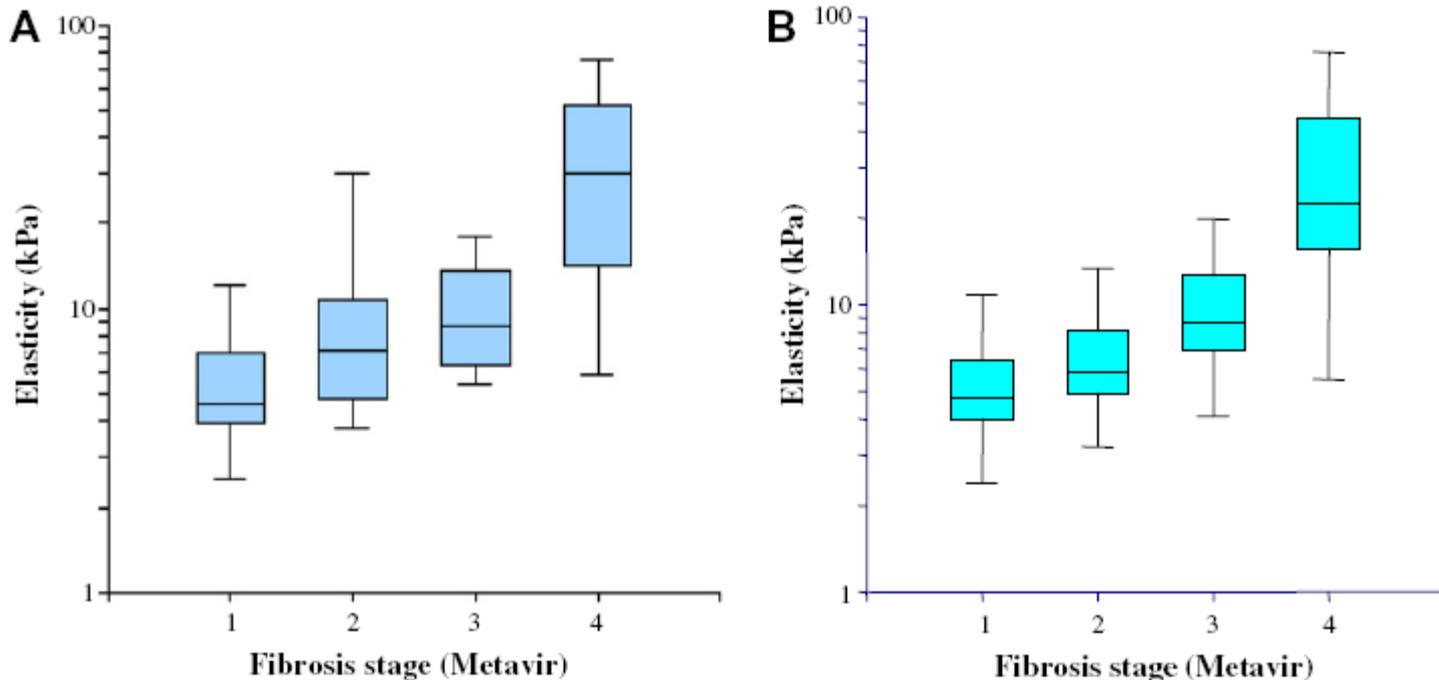
- ⊙ Duración entre 5 y 10'
- ⊙ Resultado inmediato
- ⊙ Alta reproducibilidad

Stiffness (Kpa)	
6.1	
IQR (Kpa)	CS (Kpa)
0.3	5.8
S. Rate	
100%	



Elastografía por Fibroscan

Estudios de registro



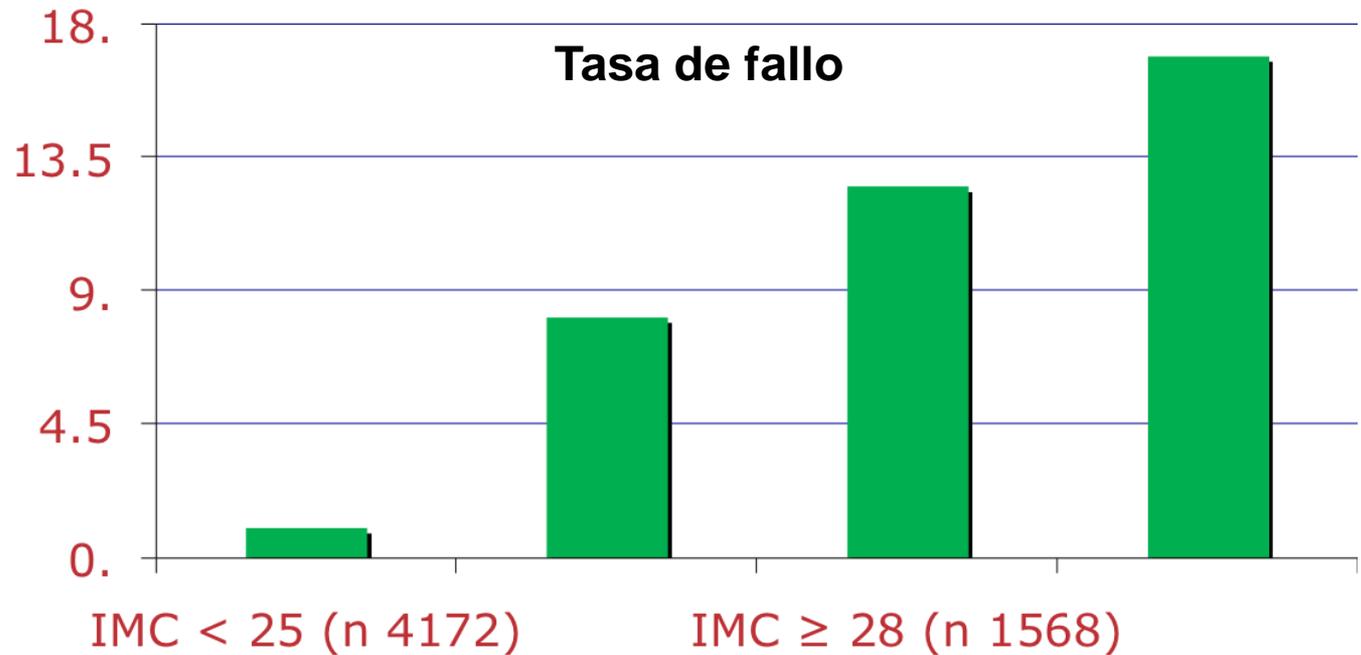
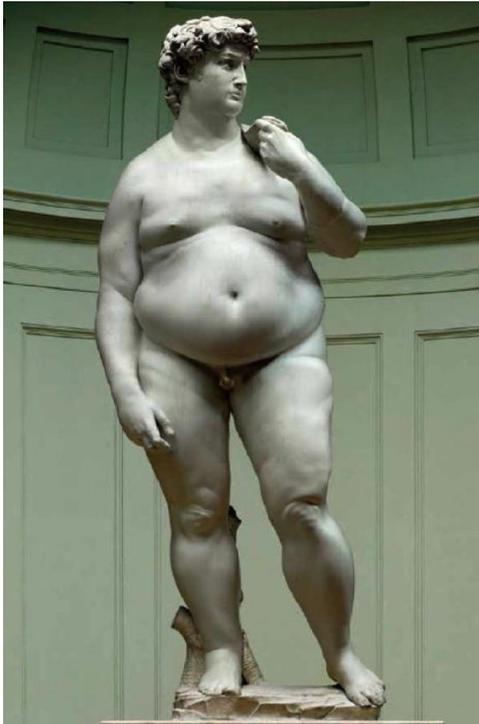
Elastografía y biopsia hepática en pacientes con hepatitis C

Elastografía por Fibroscan

Consideraciones

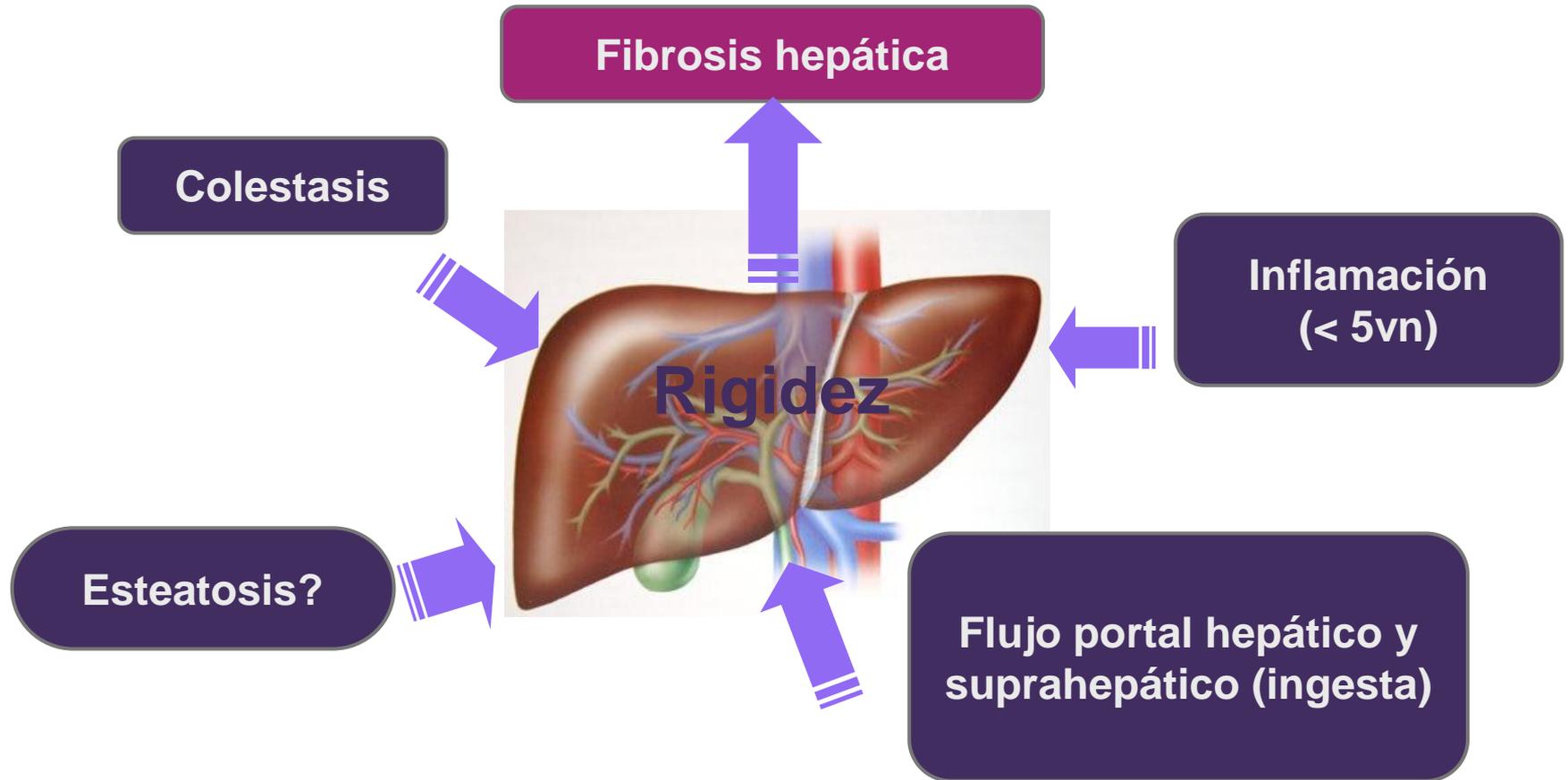
Aplicabilidad

- Experiencia del operador
- BMI > 30



Elastografía por Fibroscan

Falsos positivos



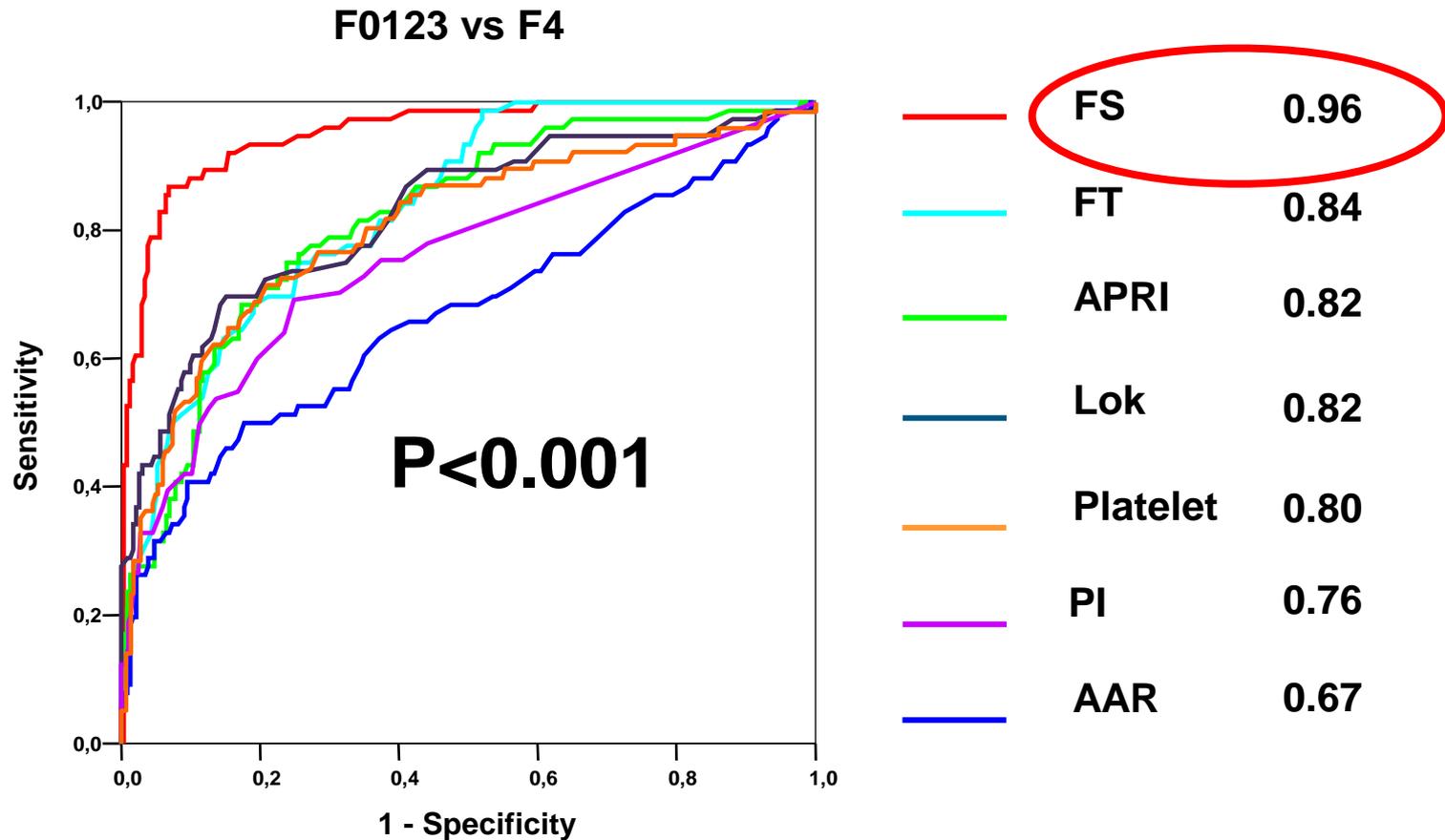
Sensibilidad del Fibroscan® para Estadificar HCV. Metanálisis

- 9 estudios

	Sensibilidad
ESTADIO II	70% (95% CI 67%-73%)
ESTADIO III	84% (95% CI 80%-88%)
CIRROSIS	87% (95% CI 84%-90%)

Fibroscan® para estadificar VHC

Capacidad de la elastografía y los métodos séricos para detectar cirrosis en pacientes con hepatitis C



Elastografía por Ultrasonografía

- **Pronóstico en cirrosis**

- Existe adecuada correlación con la HVPG para predecir:

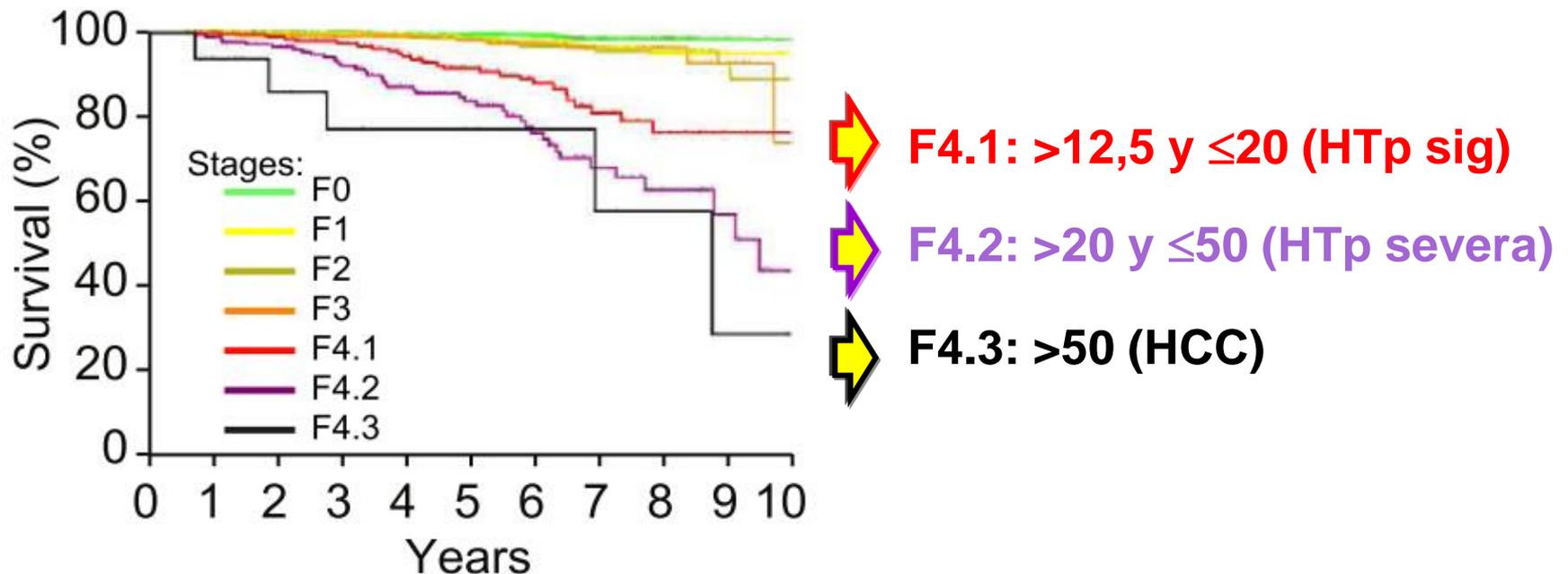
- ⊙ Hipertensión portal significativa (>10 mmHg)
 - ⊙ Hipertensión portal severa (>12 mmHg)
 - ⊙ Presencia de VE

Generar un mensaje en forma rápida y no invasiva

Pronóstico en Cirrosis Compensada

Hallazgo Mecánico: Elastografía (*Fibroscan*®)

Sobrevida libre de complicaciones (HCC o descompensación) en Cirrosis HCV n=3.927



Otros Métodos No Invasivos

Predictores de Hipertensión Portal

🎯 VEDA (NBI)

evaluación de la microrcirculación

🎯 Fib-4

EDAD/AST/PLQ/ALT

🎯 APRI

AST/PLQ

🎯 Fibroindex

PLQ/AST/G

🎯 LAB:

AST > ALT

Plaquetas

G glob

🎯 Imágenes

Eco/TC/RMN

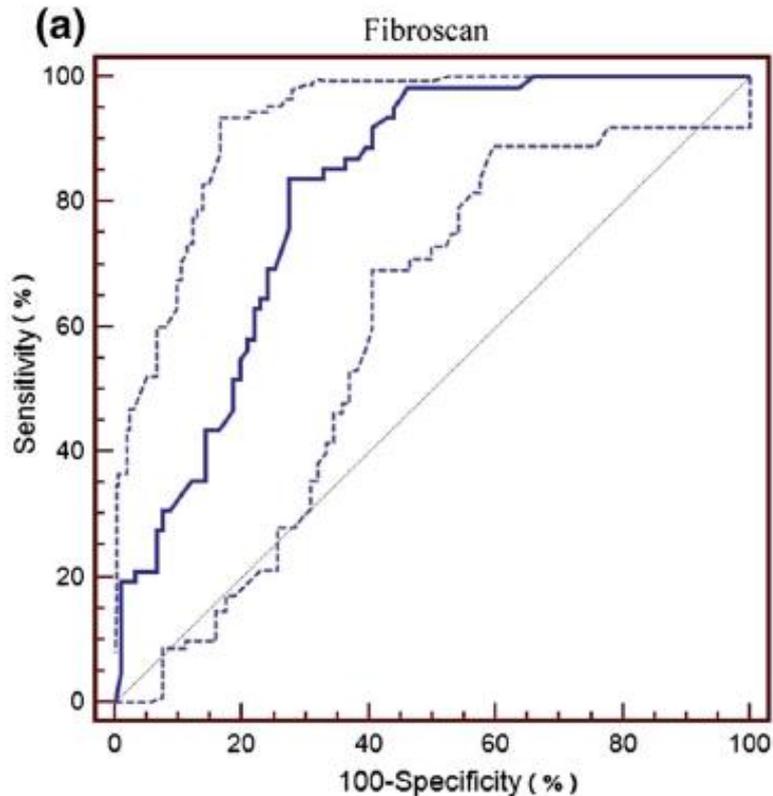
**La combinación de estos marcadores
aumentaría el AUC**

Comparación entre diferentes métodos son invasivos

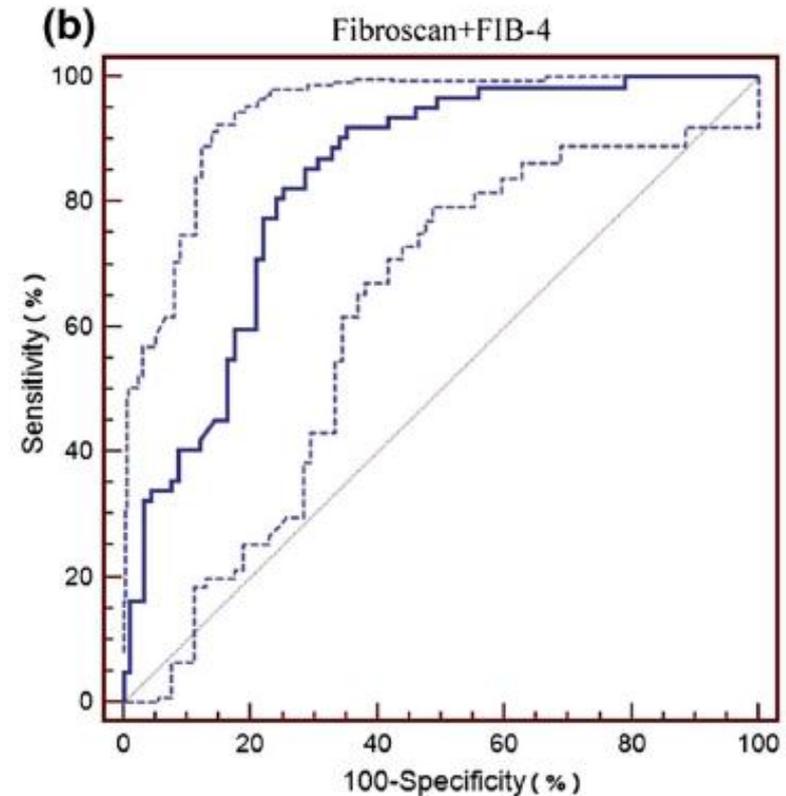
Población Estudiada	SCORE			
	Sanos	Hep Crónica	Cirro sin HTP	Cirro con HTP
FIBROSCAN	5,25 ± 1,3	11,78 ± 7,82	21,54 ± 14,87	27,82 ± 18,05
APRI	0,20 ± 0,19	0,38 ± 0,38	0,55 ± 0,54	0,76 ± 0,58
Fib-4	1,75 ± 1,23	2,65 ± 1,79	4,95 ± 4,30	6,86 ± 4,64
Fibroindex	2,38 ± 4,83	5,04 ± 4,82	9,23 ± 4,18	10,99 ± 4,47

Curva ROC predicción de Hipertensión Portal con Fibroscan y Fibroscan +Fib-

4

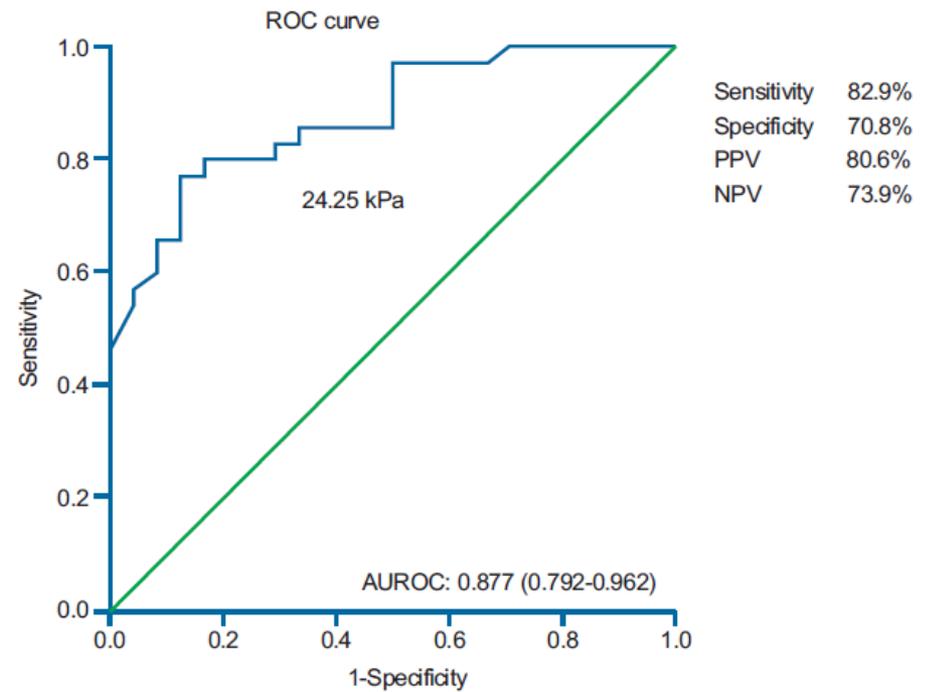
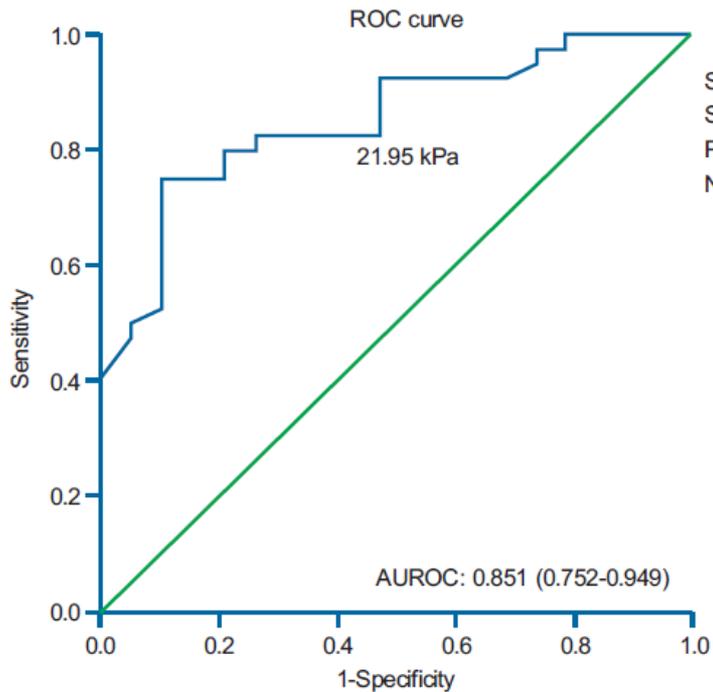


0,81

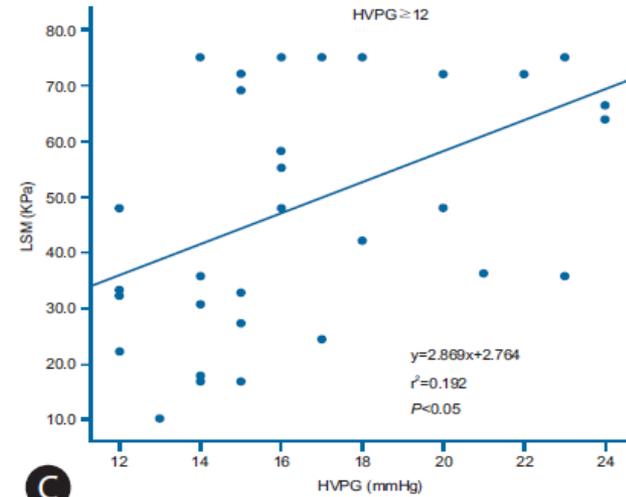
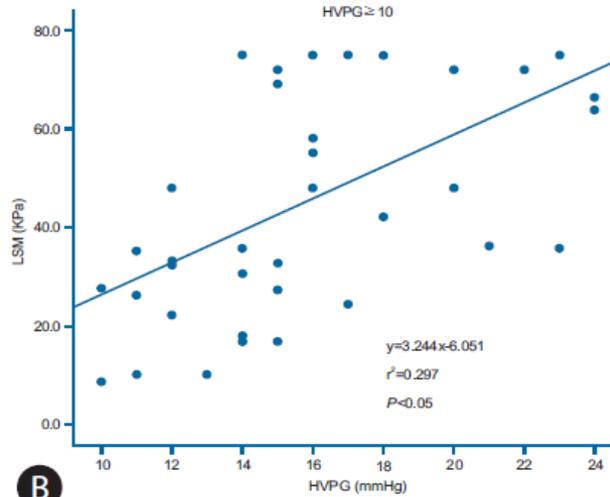
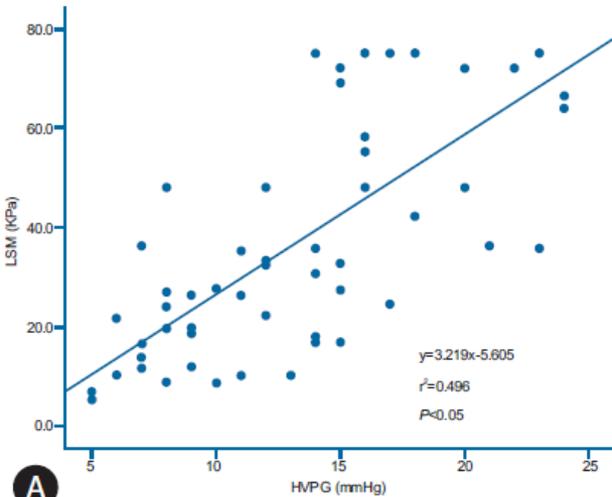


0,83

Curva ROC para predecir Hipertensión Portal significativa y severa por FS



Regresión lineal entre HPVG y Elastografía

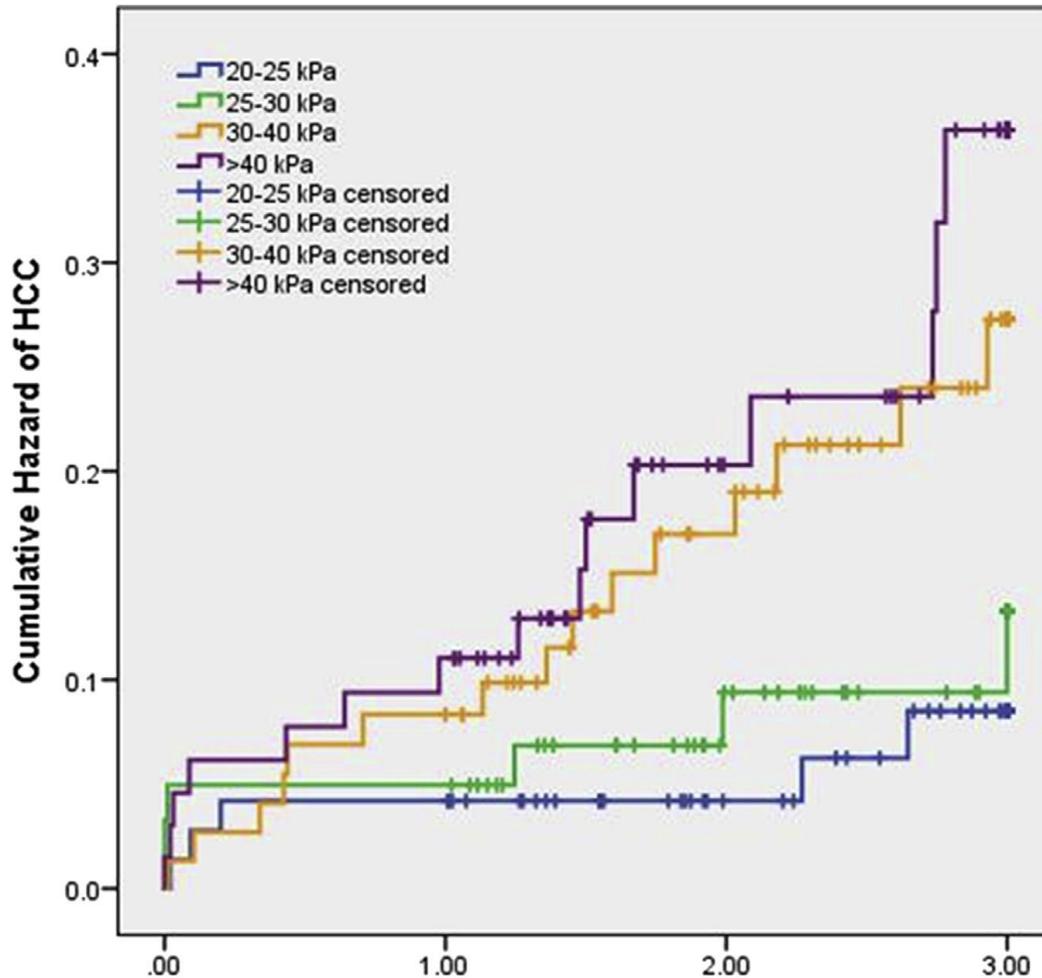


Población global

HTPportal Significativa

HTPportal Severa

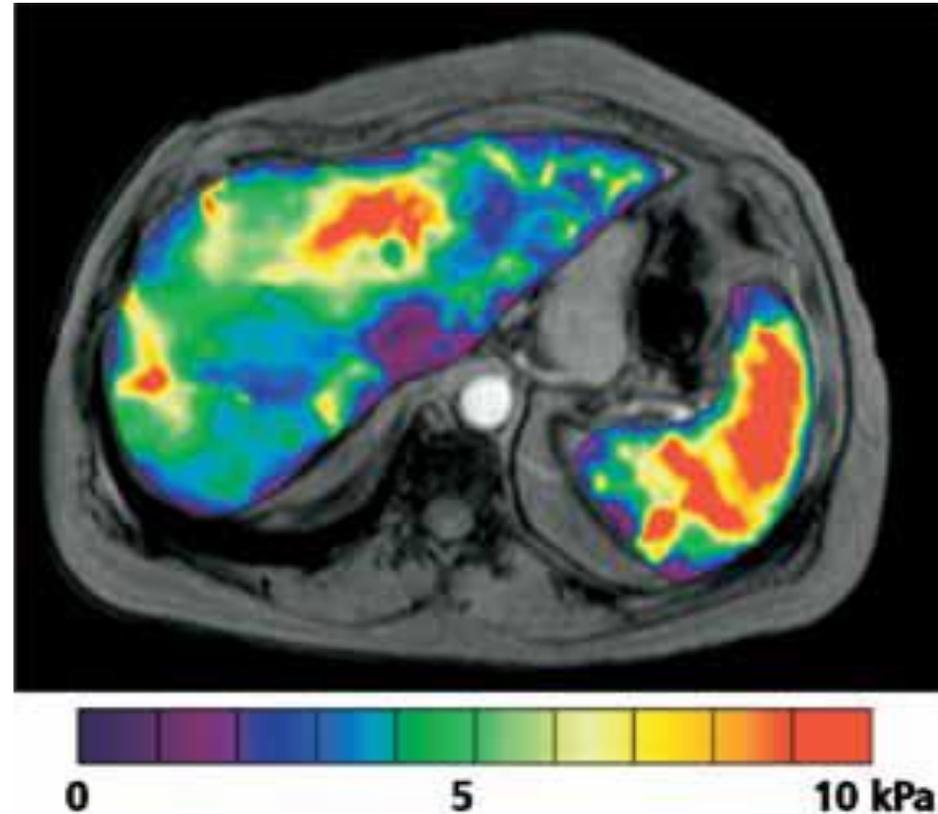
Curva ROC para predecir HCC



RR: 4.5 (40 Kpa)

Elastografía por RMN

- ⊙ Base científica similar FS
- ⊙ Onda vibratoria
- ⊙ Código de colores
- ⊙ Costosa
- ⊙ Técnicamente compleja



Conceptos Finales

- ① Existen diferentes métodos para evaluar fibrosis en forma no invasiva
- ① Métodos bioquímicos permiten diferenciar a quienes no tienen fibrosis o tienen cirrosis
- ① La Elastografía por FS permite tener una correlación mas acertada a la histología
- ① Los métodos físicos (FS) permiten establecer pronóstico