

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**



HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO



**“Correlación entre Elastografía (Fibroscan) y los Índices de Forns y APRI en la
evaluación de la Fibrosis Hepática en Pacientes con
Enfermedad Hepática Crónica”**

TESIS PARA OBTENER EL TITULO DE ESPECIALISTA EN:

"GASTROENTEROLOGÍA"

PRESENTA

DRA. VIRIDIANA JIMÉNEZ ZAMORA

ASESORES DE TESIS

**DR. JOSÉ LUIS PÉREZ HERNÁNDEZ
DR. EDUARDO PÉREZ TORRES**

MEXICO D.F 2012



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

DEDICADA

A Dios, por darme la vida, y sabiduría para permitirme llegar a este momento.

A mis padres y mi mama Chayito (q.e.p.d), por su apoyo, confianza, amor y ejemplo con lo he podido alcanzar las metas.

A mi hermana, mi amiga y mi compañera, por todos los momentos difíciles que hemos superado, y que nos han permitido llenarnos de fortaleza.

A mi esposo, Jesús, por su amor, comprensión, ayuda y motivación, por ser un también gran esposo, amigo y compañero, con quien espero estar toda la vida.

Al Dr. Rafael (q.e.p.d) una magnifica persona, que creyó en mí y que sin duda alguna contribuyo en la trayectoria estos doce años.

ÍNDICE

1. Resumen	4
2. Abstract	5
3. Introducción	6-11
4. Justificación	12
5. Hipótesis.....	13
6. Objetivos	14
7. Metodología.....	15-20
8. Resultados	21-25
9. Discusión	26-29
10. Conclusiones	30
11. Anexos	31
12. Bibliografía.....	32-36

1. RESUMEN

Introducción

La fibrosis es el resultado de lesión hepática crónica, su desarrollo puede resultar en cirrosis o bien revertirse para restaurar la estructura hepática normal, por lo tanto es necesario evaluarla para el abordaje y pronóstico. Existe la necesidad de tener un indicador no invasivo de fibrosis como alternativa a la biopsia, idealmente con especificidad hepática, reproducible y rápida metodología. Se ha utilizado el índice APRI y FORNS y más recientemente la elastografía para correlacionarlo con el índice de Metavir. El objetivo del estudio fue correlacionar el resultado de elastografía (fibroscan) con los índices de APRI y FORNS.

Material y métodos

Es un estudio transversal, revisamos las historias clínicas y se obtuvieron estudios de laboratorio para calcular el índice de FORNS según la fórmula: $[7.811 - 3,131 * \ln(\text{n}^\circ \text{ plaquetas}) + 0,781 * \ln(\text{GGT}) + 3.467 * \ln(\text{edad}) - 0.014 * (\text{colesterol})]$. Los pacientes se clasificaron en tres grupos: < 4.2 puntos (fibrosis leve), entre 4.2 y 6.9 puntos y mayores de 6.9 puntos (fibrosis severa). El índice APRI se calculó como el número de veces que superaba la AST la normalidad/cifra de plaquetas: $[\text{n}^\circ \text{ veces valor normal de AST/plaquetas} * 109 * 100]$; clasificando a los pacientes en: APRI < 0.50 (descarta fibrosis relevante), entre 0.5 y 1.5 y APRI > 1.5 (progresión a cirrosis). Y el reporte de Fibroscan (kPa). Los datos se analizaron mediante estadística descriptiva, pruebas no paramétricas (Tau-b de Kendall) para variables discontinuas y ANOVA de tres grupos. Curvas ROC para sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo.

Resultados: 59 pacientes fueron incluidos, 15 con hepatopatía por alcohol, 14 con esteatosis hepática no alcohólica, 11 con enfermedad colestásica, 9 con infección por VHC, 4 de etiología criptogenica, 3 con hepatitis autoinmune y dos con hipertensión portal. La mayoría de los pacientes fueron mujeres (67%). La edad promedio fue 50 años (± 14.9 DS), el promedio de IMC 28 ± 5.9 kg/m². Doce pacientes con APRI menor de 0.5 (20.7%), 24 (41.4%) entre 0.5-1.5 y 17 >1.5 (29.3%); para el índice de FORNS 11(19%) pacientes presentaron <4.2, 13 (22.4%) entre 4.2 y 6.9 y 29 (50%) mayor de 6.9. Para la elastografía 6 (10.5%) pacientes se clasificaron F0, 8 (14%) con F1, 6 (10.5%) en F2, 5 (8.8%) entre F2-F3, 3 (5.3%) en F3 y 28 pacientes en F4 (49.1%). El coeficiente de correlación de Spearman para APRI y Forns comparado con la elastografía fue de 0.53 y 0.46 respectivamente ($p < 0.0001$) y el coeficiente de correlación entre APRI y FORNS fue de 0.71 ($p < 0.0001$). Además se encontró correlación entre la elastografía (F4) con el tamaño de varices (Baveno) ($r = 0.3$, $p < 0.034$), escala de Child Pugh ($r = 0.658$, $p < 0.001$), albúmina ($r = 0.87$, $p < 0.006$) y TP ($r = 0.37$, $p < 0.008$). Finalmente la sensibilidad y especificidad para fibrosis significativa del índice de APRI fue de 100% y 96% respectivamente, con VPP 91%, VPN 75% tomando como base de referencia la elastografía, sin embargo para el índice de FORNS la sensibilidad y especificidad fue de 47% y 94%, VPP 81% y VPN 76%.

Conclusiones:

Los resultados confirman la utilidad de la elastografía, APRI y Forns para predecir fibrosis avanzada y cirrosis en diferentes etiologías de hepatopatía crónica. El grado de fibrosis por elastografía correlacionó con la escala de Child-Pugh, el tamaño de las varices esofágicas, la albúmina y tiempo de protrombina.

2. ABSTRACT

Background

Fibrosis is the result of a chronic liver wound. Since it can develop into cirrhosis or revert itself to restore the normal liver structure, it must be assessed to determine the approach to be taken and prognosis. There is a need for a non-invasive fibrosis indicator as alternative to a biopsy, which would ideally be liver-specific, reproducible and have a fast methodology. The APRI and the Forns Index, and more recently elastography, have been used to correlate it with the METAVIR scale. The objective of this study was to correlate the elastography result (FibroScan) with the APRI and the Forns Index.

Material and Methods

In this cross-sectional study, clinical histories were reviewed and laboratory tests were performed in order to calculate the Forns Index using the following formula: $[7.811 - 3.131 * \ln(\text{N}^\circ \text{ of platelets}) + 0.781 * \ln(\text{GGT}) + 3.467 * \ln(\text{age}) - 0.014 * (\text{cholesterol})]$. Patients were classified into three groups according with their score: below 4.2 points (mild fibrosis), between 4.2 and 6.9 points, and over 6.9 points (severe fibrosis). The APRI was calculated as the number of times AST exceeded the normal amount/number of platelets: $[\text{N}^\circ \text{ of times normal AST value/platelets} * 109 * 100]$; following these results, patients were divided into three groups: APRI below 0.50 (ruling out relevant fibrosis), APRI between 0.5 and 1.5, and APRI over 1.5 (progression to cirrhosis). And the FibroScan report (kPA). Data was analyzed using descriptive statistics, non-parametric tests (Kendall's tau-b) for the discontinuous variables and three-group ANOVA. ROC curves were used for sensitivity, specificity, positive and negative predictive value.

Results: A total of 59 patients were included in the study, of which 15 had alcoholic liver disease, 14 had non-alcoholic fatty liver disease, 11 had cholestasis, 9 had VHC infection, 4 of cryptogenic etiology, 3 had autoimmune hepatitis and 2 had portal hypertension. Patients were mostly women (67%). Average age was 50 years (± 14.9 SD) and average BMI was 28 ± 5.9 kg/m². The APRI value was below 0.5 in 12 patients (20.7%), between 0.5-1.5 in 24 (41.4%), and over 1.5 in 17 (29.3%). The value of the Forns Index, was below 4.2 in 11 patients (19%), between 4.2 and 6.9 in 13 (22.4%), and over 6.9 in 29 (50%). Following the elastography results, 6 patients (10.5%) were classified as F0, 8 (14%) as F1, 6 (10.5%) as F2, 5 (8.8%) as F2- F3, 3 (5.3%) as F3, and 28 as F4 (49.1%). The Spearman correlation coefficients for the APRI and the Forns Index compared to the elastography were 0.53 and 0.46, respectively ($p < 0.0001$), and the correlation coefficient between the APRI and the Forns Index was 0.71 ($p < 0.0001$). Furthermore, a correlation between elastography (F4) and the size of varices (Baveno) ($r = 0.3$, $p < 0.034$), Child Pugh scale ($r = 0.658$, $p < 0.001$), albumin ($r = 0.87$, $p < 0.006$), and TP ($r = 0.37$, $p < 0.008$) was found. Finally, the sensitivity and specificity values of the APRI were 100% and 96%, respectively, with PPV 91%, NPV 75%, for significant fibrosis based on the elastography as reference. However, the sensitivity and specificity values of the Forns were 47% and 94%, PPV 81%, and NPV 76%.

Conclusions:

Our results confirm the utility of elastography, the APRI, and the Forns Index for predicting advanced fibrosis and cirrhosis in chronic liver diseases of different etiologies. The fibrosis degree from the elastography correlated with the Child-Pugh scale, the size of esophageal varices, albumin, and prothrombin time.

3. INTRODUCCIÓN.

Las enfermedades hepáticas crónicas, representan una de las principales causas de morbilidad y mortalidad a nivel mundial en la población económicamente activa enfocándose a la población adulta joven y madura, económicamente activa y que a su vez se ve reflejada en la población mexicana. En cuanto a las principales etiologías se encuentra la enfermedad hepática por alcohol, la enfermedad por hígado graso no alcohólica, infección crónica por virus de hepatitis C, infección crónica por virus de hepatitis B y enfermedades colestásicas. La progresión de la enfermedad hepática a la cronicidad presenta una vía común histopatológica, la cual se refleja por la formación y acumulación de fibrosis que conlleva finalmente al desarrollo de cirrosis y con esta, un factor de riesgo para el desarrollo de hipertensión portal y hepatocarcinoma.

Por lo tanto en el paciente con enfermedad hepática crónica es importante determinar el grado de fibrosis, factor importante para el abordaje de la hepatopatía, inicio y respuesta a un tratamiento específico, precisar el pronóstico y seguimiento de la enfermedad.

La fibrosis involucra un cambio estructural en el hígado que acompaña a una lesión crónica y que parece desempeñar un papel directo en la patogénesis de la disfunción hepatocelular y la hipertensión portal ^{26,27}. El desarrollo de la fibrosis es un proceso progresivo a partir de fibrosis mínima limitada a los espacios porta, seguido de más extensa fibrosis con septos y expansión en el parénquima hepático que puede formar puentes entre los espacios porta y venas centrales y con el tiempo el desarrollo de nódulos cirróticos, este proceso confiere resistencia a enzimas de degradación y la irreversibilidad en última instancia. Para la formación de fibrosis se requiere la producción de matriz extracelular, la cual se incrementa en respuesta de una lesión y cuya regulación es multifactorial y donde la respuesta al daño consiste en un incremento de varias veces en colágeno intersticial

Tipo I, III y V y otros componentes de la matriz extracelular, incluyendo glicoproteínas (fibronectina, laminina) y proteoglicanos (dermatan sulfato, condroitin sulfato y heparan sulfato) y colágeno intersticial (Tipo I, III y V), particularmente predominante durante la respuesta al daño²⁵. Por otro lado la eliminación de la matriz extracelular está mediada por metaloproteinasas específicas de la matriz (MMPs), las cuales son reguladas a su vez por inhibidores solubles denominados TIMPs (inhibidor tisular de metaloproteinasa) utilizados para monitorizar la fibrosis²⁵. El mecanismo celular para la respuesta de la reparación del daño hepático involucra a las células estrelladas, principal fuente de proteínas de la matriz extracelular en la lesión hepática.

En la actualidad una gran cantidad de datos enfatizan en que la fibrosis es un proceso dinámico y con intervención eficaz reversible. Es por lo tanto que el éxito en el tratamiento de la hepatitis viral, enfermedad autoinmune, enfermedad relacionada con el alcohol, la esquistosomiasis y otros resultan no sólo en la mejoría clínica sino también en la disminución de la fibrosis; es por esto que las pruebas para evaluar la fibrosis, pueden emerger como un estándar para demostrar la eficacia al tratamiento, la confirmación de pacientes que responden a tratamiento y ser candidatos para terapia a largo plazo²⁵.

Dentro de los métodos para cuantificar la fibrosis hepática, se encuentra la biopsia hepática; que ha sido el gold estándar para la evaluación de la fibrosis, debido a que es directa, sin embargo es invasiva, estresante para los pacientes y médicos y sujeto de errores de muestra. Por estudios realizados previamente, se ha visto una discordancia del estadio histológico del 33% de la biopsia percutánea realizada de ambos lóbulos que por laparoscopia. Esta prueba parece ser adecuada para estadificar un tercer nivel de fibrosis, pero no para una delimitación más fina; esto limita su valor particularmente para enfermedades como hepatitis C crónica, donde la progresión de la fibrosis es lenta.

Se han propuesto varios sistemas de puntuación para el estadiaje de fibrosis y el grado de actividad necroinflamatoria, sin embargo el de mayor aceptación y uso, es el sistema de METAVIR, que se describe en el anexo 1.

Los métodos no invasivos para determinar la fibrosis hepática pueden ser divididos en dos grupos principales: los marcadores medidos en sangre periférica, directos o indirectos, los cuales pueden ser parámetros individuales o la combinación de más parámetros y la elastografía transitoria²⁸.

Los marcadores indirectos para la fibrosis hepática son parámetros bioquímicos medidos en sangre periférica y que son la expresión indirecta de daño hepático y que tienen una asociación estadística con el grado de fibrosis y dentro de los cuales se encuentran el número de plaquetas, relación AST/ALT, gama glutamil transpeptidasa, gama globulinas, albúmina y tiempo de protrombina.

- El índice AST/ALT se ha propuesto como una prueba para valoración de fibrosis, con una sensibilidad entre 31.5% y 81.3%, una especificidad entre 55.7 y 97% en fibrosis avanzada, esto en paciente con hepatitis crónica por VHC^{32,33}.
- El índice de APRI, es un modelo basado en la relación AST/plaquetas; esto es el nivel de AST entre el límite superior de lo normal dividido entre el la cuenta de plaquetas, expresado en $10^9/L$ multiplicado por 100. La sensibilidad y especificidad de la prueba dependen del valor de corte usado.
- El índice de FORNS es un sistema de puntaje que combina la edad, gama glutamil transpeptidasa, colesterol y número de plaquetas.
- El fibrotest combina α -2macroglobulina, GGT, ALT, haptoglobulina, apolipoproteína A y bilirrubina. Empareja sus resultados con la biopsia en aproximadamente 50% de los pacientes. Sus limitaciones incluyen los falsos positivos, atribuibles a incremento en bilirrubina o disminuciones en la haptoglobina.

Los marcadores directos surgen en base a que la fibrosis es un proceso dinámico, con incremento de la fibrogénesis y fibrinólisis, por lo cual se pueden incrementar los niveles circulantes de los componentes de la matriz extracelular, principalmente se han medido ácido hialurónico, laminina, propéptido de colágena III, colágena tipo IV, metaloproteinasas, inhibidores de metaloproteinasas.

- El fibrospect es una prueba que integra el ácido hialurónico, TIMP 1 y la α -2 macroglobulina, que obtuvo una AUROC de 0.831 para el estadio F2-F4 de fibrosis en la escala METAVIR con VPP y VPN de 74.3 y 75.85 respectivamente³¹.
- El fibrometer combina edad, plaquetas, tiempo de protrombina, AST, α -2 macroglobulina, ácido hialurónico y urea, documentándose una AUROC entre 0.89 y 0.94 para fibrosis significativa en pacientes con VHC y enfermedad por hígado graso no alcohólico respectivamente^{29,30}.

Las pruebas especializadas para la función hepática se centraron en las pruebas globales de la función hepática; algunos detectan principalmente cambios en la perfusión hepática (verde de indocianina, sorbitol y pruebas de aclaramiento de la galactosa); otros reflejan la capacidad metabólica del hígado (prueba del aliento de C¹³ galactosa y prueba del aliento C¹³ aminopirina). La prueba MEGX, la cual consiste en medir la formación de monoetilglicínexilidida, tiene una sensibilidad y especificidad para distinguir la hepatitis crónica de la cirrosis del 80% y una pobre sensibilidad para fibrosis temprana ó intermedia.

Las pruebas de imagen son un abordaje atractivo por dos razones, por no ser invasivo y porque se adaptan mejor a la detección de los cambios estructurales que las pruebas de fibrogénesis e inflamación. Los estudios de imagen de rutina ultrasonido, tomografía y resonancia magnética son generalmente capaces de detectar una enfermedad avanzada desde signos de hipertensión portal con buena sensibilidad y especificidad.

LA ELASTOGRAFÍA TRANSITORIA (FIBROSCAN)

Es un método no invasivo propuesto para la evaluación de la fibrosis hepática en pacientes con enfermedad hepática crónica por medición de la rigidez hepática, además de ser no doloroso, que no requiere hospitalización ni anestesia, por lo que ahorra tiempo y recursos médicos. Es 150 a 400 veces más representativa que la biopsia hepática y fácilmente reproducible para el seguimiento de la evolución de la enfermedad y con resultados inmediatos. Su principio se basa en la elasticidad y dureza de los tejidos, que depende del estado patológico o fisiológico de los mismos, entendiéndose que la elasticidad indica la capacidad de un medio para deformarse cuando se aplica una fuerza, se expresa en pascales (Pa) ó Kilopascales (kPa).

El equipo está formado por una sonda, constituida por un transductor ultrasónico monoelemento fijado al eje de un vibrador mecánico, cuando el transductor es colocado en contacto con la piel del paciente, el vibrador genera una vibración totalmente indolora, la cual genera una onda elástica de cizalladura que se propaga a través de la piel, los tejidos subcutáneos y finalmente el hígado. Simultáneamente al inicio de la vibración, el transductor ultrasónico realiza una serie de mediciones ecográficas (emisión / recepción) con una frecuencia de repetición específica¹. La comparación de las señales ultrasónicas sucesivas obtenidas por el transductor permite realizar un mapa de las deformaciones de los tejidos debido al paso de la onda y se mide el tiempo que tarda la onda de cizalladura en propagarse a lo largo de la zona de interés y de ello se deduce su velocidad de propagación; esto permite conocer la elasticidad, dado que cuanto más duro ó rígido es el medio, mayor es la velocidad de propagación de la onda elástica¹.

Los valores de la rigidez hepática varían desde 2.5 a 75 kPa. Los resultados están disponibles inmediatamente y son operador independiente. La validación de la elastografía hepática contra la actual prueba estándar (biopsia), para el abordaje del grado de fibrosis se ha determinado en diferentes metanálisis, se estimó que para el diagnóstico de fibrosis significativa tiene una sensibilidad del 70%, (IC95%, 67-73%), especificidad del 84% (IC95%, 80-88%), razón de probabilidad positiva (OR) de 4.2, (IC95% 2.4-7.2) y razón de probabilidad negativa (OR) de 0.31, (IC95% 0.23- 0.3). El fibroscan está validado para el diagnóstico de fibrosis significativa y cirrosis en la hepatitis crónica por virus de hepatitis C¹, recurrencia de la hepatitis C posterior al trasplante, coinfección en pacientes con VHC-VIH y enfermedades crónicas colestásicas; es también un método excelente en la detección de cirrosis temprana y en la evaluación de la hipertensión portal para lo cual esto también puede tener un valor pronóstico. Sin embargo son necesarias otras evaluaciones en pacientes con otras hepatopatías crónicas, para mayor validación⁷.

Otro uso diagnóstico es en la determinación de cirrosis en niños con hepatopatía crónica, con AUROC de 0.88 en esta población; además de demostrarse que la rigidez hepática correlaciona con la cuenta de plaquetas, el total de bilirrubina, albúmina, GGT, fosfatasa alcalina, AST y ALT¹⁸. Recientemente se ha demostrado que puede ser útil en pacientes con hemocromatosis, aunque aún no se ha validado como marcador de fibrosis en esta enfermedad¹⁹.

4. JUSTIFICACIÓN.

El estadiaje de la fibrosis hepática es esencial en la práctica clínica para el manejo de los pacientes con hepatopatía crónica. Hoy en día la biopsia hepática ya no puede ser considerada como una herramienta exclusiva para el diagnóstico de fibrosis hepática, ya que los datos disponibles apoyan el uso racional de métodos no invasivos, que pueden detectar fibrosis significativa, avanzada y cirrosis de acuerdo a la puntuación de METAVIR; específicamente la elastografía transitoria (fibroscan), basada en la determinación de rigidez del hígado y que cuenta con especificidad hepática, es reproducible, precisa, segura, barata y de rápida metodología, validada para la evaluación de fibrosis hepática, esto es particularmente para hepatitis crónica por virus de hepatitis C, hepatitis crónica por VHB, coinfección VHC-VIH, pacientes con VHC con trasplante de hígado y enfermedades colestásicas, como se ha comprobado en estudios previos, en los que se ha observado buena correlación para fibrosis avanzada y cirrosis comparándose incluso con la prueba estándar que es la biopsia hepática y otros marcadores no invasivos tanto directos e indirectos, así como con pruebas que combinan ambos métodos.

Por lo tanto con el incremento en la población mexicana de hepatopatía crónica, reflejado en el número de pacientes que acuden a la consulta externa y hospitalizaciones, es necesario realizar la evaluación de la fibrosis de una forma oportuna, indispensable para el abordaje diagnóstico, tratamiento y pronóstico, que conlleven por lo tanto a la disminución en el uso de la biopsia hepática y que por lo tanto se verá reflejado en la disminución de costos hospitalarios y en general optimización de recursos. Es por esto que nace la necesidad de correlacionar el uso de la elastografía (fibroscan) con los índices de Forns y Apri en la evaluación de la fibrosis hepática en pacientes con enfermedad hepática crónica.

5. HIPÓTESIS.

Hipótesis alterna

En los pacientes con enfermedad hepática crónica, en seguimiento en la Clínica del Hígado del Hospital General de México existe correlación positiva entre la elastografía (fibroscan) y modelos bioquímicos no invasivos, como el índice de APRI Y Forns, para la evaluación de fibrosis hepática significativa, avanzada y cirrosis.

Hipótesis Nula

No se observara correlación entre la elastografía (fibroscan) y los modelos no invasivos, específicamente índice de APRI y Forns, en la determinación de fibrosis hepática en pacientes con enfermedad hepática crónica.

6. OBJETIVOS

Objetivo General

Correlacionar el resultado de elastografía (fibroscan) con los índices de APRI y Forns para predecir la presencia de fibrosis en pacientes mexicanos con hepatopatía crónica.

Objetivo Específicos

1. Determinar la correlación entre elastografía (fibroscan) y los índices bioquímicos de APRI y Forns para determinar fibrosis significativa, fibrosis avanzada y cirrosis en pacientes con hepatopatía crónica.
2. Determinar si el grado de fibrosis obtenido por elastografía correlaciona con la escala de Child-Pugh, otros parámetros indirectos de laboratorio y manifestaciones clínicas de hipertensión portal, específicamente varices esofágicas.

7. METODOLOGÍA

Se trata de un estudio transversal, observacional y descriptivo, cuyo ámbito geográfico es la Clínica del Hígado ubicada en la Unidad de Gastroenterología del Hospital General de México.

a) Población de estudio

Se revisaron expedientes clínicos de pacientes con diagnóstico de hepatopatía crónica, a quienes se les realizó estudio de elastografía transitoria (Fibroscan) en el mes de enero del 2012, tomando en cuenta los siguientes conceptos.

- *Enfermedad hepática crónica*: alteración persistente de las pruebas de funcionamiento hepático y estudios de imagen, en al menos 6 meses, con las principales etiologías que se consideran a continuación:
- *Hepatopatía alcohólica*: incluye desde el hígado graso, hepatitis alcohólica aguda y cirrosis hepática, en las cuales se considera necesario el consumo de al menos 40-80 gr de etanol en hombres y de 20-40gr en mujeres diarios ^{35,36}.
- *Enfermedad por Hígado Graso no Alcohólica*: evidencia de esteatosis hepática por imagen o histología, sin evidencia secundaria de acumulación de grasa a consumo de alcohol, medicamentos o desordenes hereditarios, categorizada en *Hígado graso no alcohólico* y *esteatohepatitis no alcohólica*, esto por la ausencia o evidencia de daño hepatocelular respectivamente³⁷.
- *Hepatitis crónica por VHC* inflamación hepática, con presencia de anticuerpos para virus de hepatitis C, sin mejoría en al menos seis meses³⁴.
- *Hepatitis Autoinmune* es una hepatopatía inflamatoria crónica y progresiva de etiología desconocida con pérdida de tolerancia del sistema inmune a las células hepáticas ^{38,39,40}

- *Fibrosis hepática* significativa es definida con un valor de corte de 7.1 a 8.7 Kpa en la elastografía transitoria.
- *Cirrosis hepática*: proceso difuso caracterizado por fibrosis y la conversión de una arquitectura normal del hígado a una estructura anormal nodular ³⁴.

B) Criterios de inclusión

Se incluyeron pacientes de ambos géneros mayores de 18 años, en seguimiento por la consulta externa de Clínica del Hígado con el diagnóstico de hepatopatía crónica, en base a datos clínicos, bioquímicos e imagenológicos (ultrasonido, tomografía ó resonancia magnética de abdomen), a los cuales se realizó elastografía transitoria (Fibroscan).

C) Criterios de exclusión

Se excluyeron a pacientes con diagnóstico de ascitis grado 2, obesidad mórbida (IMC >40) y lesiones ocupativas en el parénquima hepático observados en estudios de imagen previos, enfermedades malignas a cualquier nivel, alteraciones en la coagulación.

D) Criterios de eliminación

Pacientes con diagnóstico de hepatopatía crónica, con reporte de resultado del fibroscan no válido, determinado por un rango intercuartil (IQR) mayor del 30% y una tasa de éxito menor al 60%.

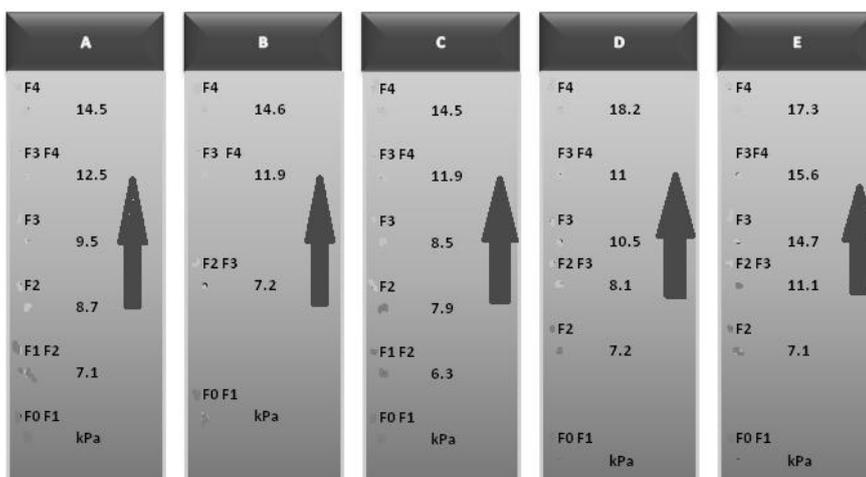
Se realizó una revisión de expedientes clínicos de pacientes con diagnóstico de hepatopatía crónica, dentro de la Clínica del Hígado, ubicada en la Unidad de Gastroenterología, donde se da seguimiento a pacientes con enfermedad hepática e hipertensión portal, la cual incluye un consultorio médico, una área de atención donde se realizan dos consultas médicas simultaneas y el archivo de los expedientes clínicos; dicha clínica es manejada por un médico de base y residentes de la especialidad en gastroenterología de primero a tercer año.

Una vez tomados los expedientes clínicos que completaran los criterios de inclusión, con el diagnóstico de hepatopatía crónica, bajo valoración médica y definición previamente descrita, con estudios de laboratorio recientes y evaluación del estudio de imagen, se procedió a evaluar el resultado por escrito del estudio de elastografía transitoria, anexo al expediente clínico, el cual se realizó en el mes de enero del 2012, bajo las siguientes condiciones:

Vía intercostal sobre el lóbulo hepático derecho, en posición de decúbito dorsal, se tomó una porción de hígado de al menos 7 cm de profundidad sin importantes estructuras vasculares y suficientemente alejada de los bordes del hígado; se colocó la sonda de manera perpendicular a la superficie cutánea y se realizaron diez mediciones con las cuales el software del equipo tomó el valor medio como valor final, expresado en kilopascales (kPa). La validez del resultado del fibroscan se basó en dos parámetros importantes:

1. El rango intercuartil (IQR) que refleja la variabilidad de las medidas validadas y no debe exceder del 30% del valor de la mediana.
2. La tasa de éxito, que es el porcentaje de medición válida, que debe de ser de al menos 60%.

El resultado en kPa, y se correlacionó con el estadio de fibrosis de acuerdo a la escala de METAVIR, como se describe a continuación:



A:Hepatitis C, B: Coinfección VHC-VIH, C: Recidiva de hepatitis posterior a trasplante, D: hepatitis B, E: enfermedades colestásicas.

Se registraron las siguientes variables demográficas: edad, género, etiología de la enfermedad hepática crónica, consumo de alcohol <10gr, 10-40gr y >40gr, peso, talla, antecedente de diabetes mellitus, hipertensión arterial sistémica y dislipidemia; parámetros bioquímicos como bilirrubina total, directa e indirecta expresada en mg/dL, albúmina (g/dL), fosfatasa alcalina (U), gama glutamil transpeptidasa, alanina aminotransferasa (U/L), aspartato aminotransferasa (U/L), colesterol total (mg/dl), triglicéridos (mg/dL), tiempo de protrombina (seg.), INR, hemoglobina (g/dL), plaquetas ($10^9/L$), creatina (mg/dL), urea (mg/dL), se calculó el índice de APRI y Forns, se revisó el estudio de imagen (ultrasonido, tomografía o resonancia magnética de abdomen), determinado el tamaño de la porta expresado en mm, se midió el tamaño del bazo en centímetros en su eje longitudinal para determinar la presencia de esplenomegalia y finalmente se calculó la escala de Child Pugh y valoró el grado de varices esofágicas en pacientes solo con criterio médico de enfermedad hepática avanzada o sospecha de hipertensión portal.

Índice de Apri: modelo no invasivo a partir de datos de laboratorio rutinarios para la predicción de fibrosis hepática, utilizados generalmente en pacientes con hepatitis crónica por Virus C. Se calculó, utilizando la fórmula propuesta por Wai y colaboradores en el 2003.

$$\text{APRI} = \frac{(\text{AST} / \text{LSN}) \times 100}{\text{Plaquetas} (10^9/L)}$$

Índice de Forns: para calcularlo se utilizaron cuatro variables: edad (años cumplidos), niveles de GGT(U/L), colesterol (mg/dL) y conteo plaquetario ($10^9/L$), el cálculo se llevó a cabo utilizando la fórmula propuesta por Forns y colaboradores en el 2012, que se describe a continuación:

$$\text{IF} = 7.811 - 3.131 \cdot \ln(\text{plaquetas}) + 0.781 \cdot \ln(\text{GGT}) + 3.467 \cdot \ln(\text{edad}) - 0.014 (\text{colesterol}).$$

Los pacientes se clasificaron según el resultado de acuerdo con los puntos de corte propuestos por Wai y Forns: APRI < 0,5 o IF < 4,2 (fibrosis leve); APRI > de 1,5 o IF > 6,9 (fibrosis severa).

Escala de Child Pugh. Se determina de acuerdo a los siguientes parámetros y a partir de los cuales una puntuación total de 5-6 es considerada grado A (enfermedad bien compensada); 7-9 es grado B (compromiso funcional significativo) y 10-15 es grado C (enfermedad descompensada).

Parámetros	Puntos asignados		
	1	2	3
Ascitis	Ausente	Leve	Moderada
Bilirrubina, mg/dL	<= 2	2-3	>3
Albúmina, g/dL	>3,5	2,8-3,5	<2,8
Tiempo de protrombina	1-3	4-6	>6
* seg. sobre el control	<1,8	1,8-2,3	>2,3
* RIN			
Encefalopatía	No	Grado 1-2	Grado 3-4

Varices Esofágicas: para registrar su tamaño, se utilizó la clasificación endoscópica de Baveno, catalogándolas como grandes >5mm, pequeñas < 5mm, y aquellas que se acompañan de datos de mal pronóstico como fenómeno de vórcice sobre vórcice ó manchas hematoquísticas.

E) Variables a medir

Variables independientes, dependientes y confusores			
Variable	Tipo	Escala	Medición
Variable Independiente			
Índice de APRI	Categórica	Ordinal	<0.5, 0.5-1.5 y >1.5
Índice de Forns	Categórica	Ordinal	<4.2, 4.2-6.9 y >6.9
Fibroscan (kPa)	Categórica	Ordinal	F1, F1-F2, F2, F2-F3, F3, F4
Variables dependientes			
Albúmina	Númerica	Continua	gr/dl
Tiempo de protrombina	Númerica	Continua	Seg.
Bilirrubina	Númerica	Continua	mg/
Plaquetas	Númerica	Continua	10 ⁹ /L
Child Pugh	Categórica	Ordinal	A,B,C
Varices	Categórica	Ordinal	Pequeñas, grandes

Confusores			
Edad	Númerica	Discreta	Años
Género	Catagórica	Nominal	Masculino/Femenino
Etiología de hepatopatía	Catagórica	Nominal	Diferentes causas de hepatopatía.

F) Análisis estadístico.

Los datos se analizaron mediante estadística descriptiva, incluyendo frecuencias y porcentajes para las variables categóricas y medias, desviaciones estándar, intervalos de confianza (IC), medianas y rangos intercuartiles para las variables continuas de acuerdo a su distribución. Para comparar variables continuas se utilizó la prueba t de Student o la U de Mann-Whitney, según la variable siguiera o no una distribución normal. Para el análisis de variables categóricas se realizó mediante la prueba de la χ^2 o el test de Fisher de acuerdo a los valores esperados. Algunos de los resultados se presentan mediante la odds ratio (OR) y su intervalo de confianza (IC) del 95%, considerando significativo un valor de p inferior a 0.05.

Se utilizaron pruebas no paramétricas (Tau-b de Kendall) para variables categóricas y ANOVA de tres grupos.

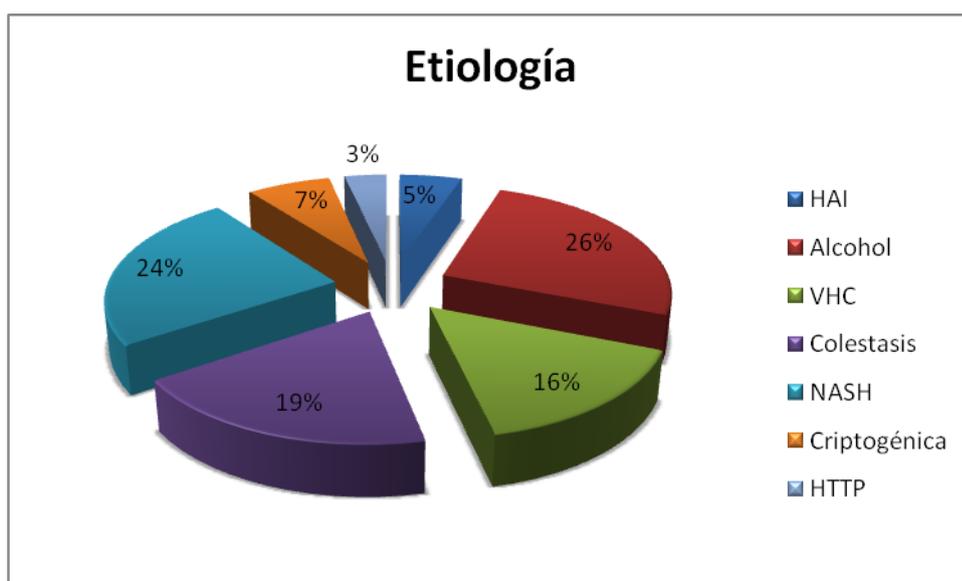
En el análisis estadístico se calculó la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo y curvas ROC para del APRI < 0,5 e IF < 4,2 para el grado de fibrosis leve.

El análisis se realizó utilizando el paquete SPSS para Windows (versión 17.0; SPSS, Chicago, IL, USA).

8. RESULTADOS

Características generales de los pacientes.

De la revisión de expedientes clínicos, con los criterios de inclusión comentados, se consideraron 58 pacientes para el estudio, de los cuales 67% fueron del género femenino (n=39). La edad promedio fue 50 años (± 14.9 DS), el promedio de IMC 28 ± 5.9 kg/m². Las causas más frecuentes de enfermedad hepática crónica, fueron la enfermedad hepática asociada a alcohol en un 26% (n=15), enfermedad por hígado graso no alcohólica en un 24% (n=14), enfermedades colestásicas 19%(n=11), en las que se incluyeron cirrosis biliar primaria principalmente, colangitis esclerosante primaria, lesión secundaria de la vía biliar y ductopenia idiopática del adulto; a continuación se describen el resto de las etiologías en el fig.1.



Correlación entre elastografía y los índices de APRI y Forns

Doce pacientes con APRI menor de 0.5 (20.7%), 24 (41.4%) entre 0.5-1.5 y 17 >1.5 (29.3%); para el índice de FORNS 11(19%) pacientes presentaron <4.2, 13 (22.4%) entre 4.2 y 6.9 y 29 (50%) mayor de 6.9. Los valores de la elastografía transitoria se describen en la Tab.1

Tabla1. Población

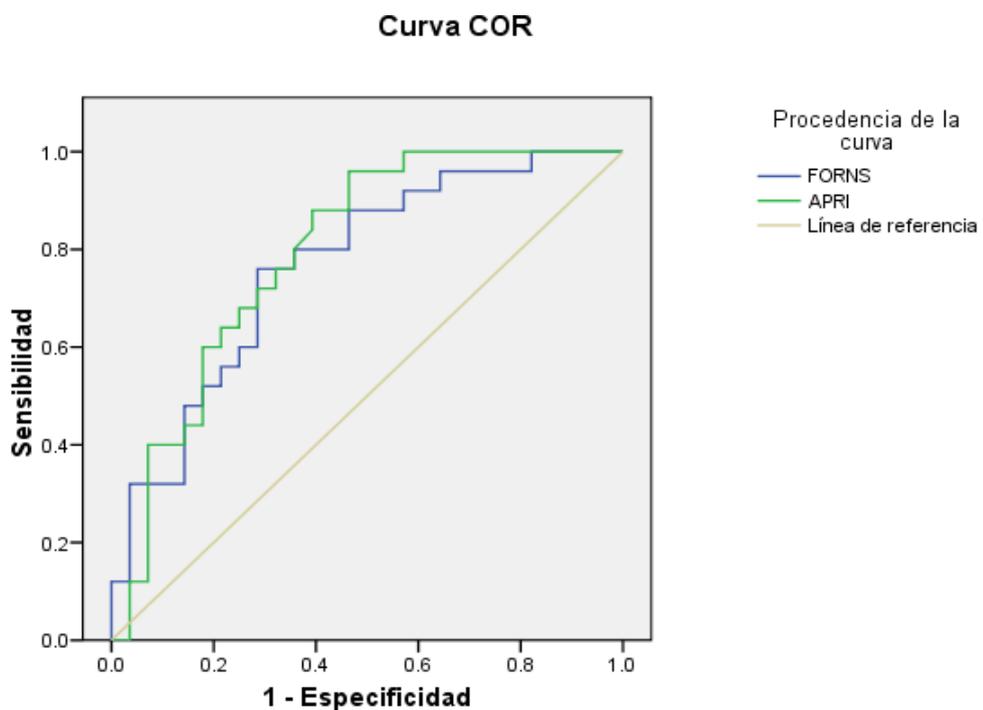
Grado de Fibrosis	Frecuencia	Porcentaje
FIBROSCAN		
F0	6	10.3
F1	8	13.8
F2	6	10.3
F3	3	5.2
F4	28	48.3
F2-F3	5	8.6
F1-F2	1	1.7
APRI		
<0.5	12	20.7
>1.5	17	29.3
FORNS		
<4.2	11	19
>6.9	29	50
Total	57	98.3
Ausente	1	1.7
Total	58	100.0

El coeficiente de correlación de Spearman para APRI y FORNS comparado con la elastografía fue de 0.53 y 0.46 respectivamente ($p < 0.0001$) y el coeficiente de correlación entre APRI y FORNS fue de 0.71 ($p < .0001$).

La sensibilidad y especificidad del índice de APRI para fibrosis significativa fue del 100% y 96% respectivamente, con un valor predictivo positivo (VPP) de 91% y un valor predictivo negativo (VPN) de 75%; sin embargo para fibrosis avanzada se obtuvo una sensibilidad y especificidad del 41% y 88% respectivamente, con un VPP 87% y VPN 44%.

Para la índice de Forns, se obtuvo una sensibilidad y especificidad del 47% y 94% respectivamente para fibrosis significativa, con un VPP del 81% y un VPN del 76%. Sin embargo para fibrosis avanzada se calculó una sensibilidad del 70%, especificidad del 78%, VPP del 85% y un VPN del 60%, tomando como prueba estándar la elastografía transitoria.

El área bajo la curva ROC para diagnóstico de fibrosis avanzada fue de 0.766 (IC 95%: 0.63-0.89) para el índice de Forns y de 0.794 (IC 95%: 0.67-0.91) para el índice de APRI (Fig.2.)



Relación entre fibrosis y las variables incluidas.

Se realizó una correlación entre los parámetros bioquímicos de laboratorio, a través de la prueba de Pearson, observándose una correlación moderadamente negativa entre el índice de Forns y los valores de albúmina $r = -0.43$ ($p < 0.05$), colesterol $r = -0.61$ ($p < 0.05$), triglicéridos $r = -0.42$ ($p < 0.05$) y una correlación inversa alta para el número de plaquetas $r = -0.82$ ($p < 0.05$). Además de encontrar correlación entre los pacientes que obtuvieron un valor de fibrosis alto, específicamente (F4) con el tamaño de varices (Baveno) ($r = 0.3$, $p < 0.034$) y la escala de Child Pugh ($r = 0.658$, $p < 0.001$).

Tab. 2 Correlación entre pruebas de laboratorio, modelos clínicos y de imagen para fibrosis hepática

VARIABLE	A. ESTADISTICO	APRI	FORNS	FIBROSCAN
Bilirrubina Total	Pearson Correlation	.236	.110	.210
	Sig. (2-tailed)	.092	.438	.131
Bilirrubina Directa	Pearson Correlation	.182	-.045	.176
	Sig. (2-tailed)	.202	.756	.211
Bilirrubina Indirecta	Pearson Correlation	.162	.171	.212
	Sig. (2-tailed)	.256	.229	.132
Albúmina	Pearson Correlation	-.386(**)	-.431(**)	-.375(**)
	Sig. (2-tailed)	.005	.002	.006
Fosfatasa alcalina	Pearson Correlation	.078	-.080	.172
	Sig. (2-tailed)	.583	.571	.218
GGT	Pearson Correlation	.165	.031	.305(*)
	Sig. (2-tailed)	.238	.825	.025
TGP	Pearson Correlation	.512(**)	.212	.084
	Sig. (2-tailed)	.000	.128	.550
TGO	Pearson Correlation	.669(**)	.321(*)	.419(**)
	Sig. (2-tailed)	.000	.019	.002
Colesterol	Pearson Correlation	-.378(**)	-.610(**)	-.380(**)
	Sig. (2-tailed)	.005	.000	.005
Triglicéridos	Pearson Correlation	-.281	-.429(**)	-.227
	Sig. (2-tailed)	.056	.003	.125
TP	Pearson Correlation	.241	.344(*)	.375(**)
	Sig. (2-tailed)	.095	.015	.008
INR	Pearson Correlation	.284	.366(*)	.465(**)
	Sig. (2-tailed)	.053	.011	.001
Plaquetas	Pearson Correlation	-.563(**)	-.825(**)	-.307(*)
	Sig. (2-tailed)	.000	.000	.024

** Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

* Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed).

Fig.3

Por otro lado también se observó que existe una correlación inversa entre estudios de laboratorios, comentados previamente, específicamente albúmina y plaquetas y una correlación directa del alargamiento del tiempo de protrombina, con la progresión en el grado de fibrosis, principalmente visto en el índice de Forns, como lo muestra la tabla 2.

Tab 3. Correlación entre el índice de Forns y pruebas de laboratorio en la progresión de fibrosis

	Leve (<4.2)		(4.2-6.9)		Significativa (>6.9)	
	Promedio	Std Deviation	Promedio	Std Deviation	Promedio	Std Deviation
Albúmina	4.0	.8	3.8	.5	3.3	.6
TGO	40	29	56	37	73	38
Colesterol	236	84	195	37	148	53
TP	11.6	1.5	12.3	1.3	14.3	2.8
INR	.9	.1	1.0	.1	1.2	.2
Plaquetas	267	89	192	72	96	45

9. DISCUSIÓN

Partiendo del principio de que las pruebas serológicas para determinar la presencia de fibrosis hepática, reflejan el estado de la totalidad del hígado y por lo tanto pueden ser más precisas que la toma de biopsia, que está sujeta a variación de la muestra; el método ideal sería aquel que nos permitiera establecer con precisión el estadio de la enfermedad y la sensibilidad para valorar los cambios de fibrosis en la historia natural de la progresión de la hepatopatía. Sin embargo las pruebas disponibles distinguen con precisión solo dos estadios de la fibrosis F0-F1 fibrosis mínima o significativa ó F3-F4 fibrosis avanzada, los niveles intermedios de fibrosis no son detectados de forma fiable.

Por otro lado partiendo del hecho que la elastografía mide la rigidez hepática en un volumen aproximado de un cilindro de 1cm de largo y 4 cm de ancho y entre 2.5 y 6.5 cm por debajo de la superficie de la piel, este volumen es por lo menos 100 veces más grande que una muestra de biopsia¹ y que en diversos estudios, se ha validado ya para diagnóstico de fibrosis significativa, definida con un valor de cohorte de 7.1 a 8.7 kPa y es diagnóstica para cirrosis, con un valor de cohorte entre 12.5 y 14.5 kPa; observándose a partir de estos, que la exactitud del fibroscan fue similar a los marcadores séricos no invasivos y a la biopsia hepática para el diagnóstico de fibrosis significativa^{3,4}, con una tasa de falla que varía entre 2.4 y 9.4% en diferentes estudios⁵.

Considerando que un índice de APRI $<.5$, es concordante con F2 en la escala de Metavir, nuestro estudio encontró que esta prueba bioquímica tiene una sensibilidad y especificidad altas y por lo tanto con buen rendimiento diagnóstico para predecir fibrosis significativa, sin embargo estos resultados no se ven reflejados en la capacidad para predecir fibrosis

avanzada, esto podría ser secundario a los intervalos amplios, y cabe mencionar que la especificidad que se obtuvo del 88% con un valor predictivo positivo de 87% a un punto de corte mayor a 1.5, referido por Wai y colaboradores, establecen altas posibilidades de tener la enfermedad. Lo anterior se asemeja a los resultados de estudios previos donde se ha validado el método serológico indirecto principalmente para hepatitis crónica por virus de hepatitis C, registrándose una sensibilidad y especificidad entre 41 y 91% y 47% a 95% para fibrosis significativa, y para cirrosis de una sensibilidad entre 38% y 65.8% y especificidad entre 86.7% y 93%^{41,42}. Además recientemente ha sido validada en hepatitis B, obteniendo una precisión del 76.1% para el diagnóstico de fibrosis significativa y 79.2% para el diagnóstico de cirrosis⁴³.

En cuanto al índice de Forns, los resultados que obtuvimos a partir del corte <4.2 para fibrosis significativa indicado por Forns y colaboradores, fueron bajos, con una sensibilidad del 47% y especificidad del 94% y un valor predictivo positivo del 81%, y para predecir fibrosis avanzada a partir del corte de >6.9 se obtuvo una sensibilidad y especificidad mayor del 70 y 78%, aunque para ambos estadios la probabilidad de no tener la enfermedad cuando la prueba es negativa es amplia, entre el 60 y 70%. Comparando estos resultados con los estudios previos, realizados principalmente en hepatitis crónica por VHC se ha reportado una precisión diagnóstica para fibrosis significativa muy variable entre el 50 y 85%⁴⁴ y se ha validado la prueba en hepatitis por VHB obteniendo una precisión del 64.8% para fibrosis significativa⁴³.

Las limitaciones más importantes detectadas en los estudios de validación de los diferentes métodos no invasivos de predicción de fibrosis son por un lado, entre un tercio y la mitad de los pacientes presentan valores intermedios en los que no podemos predecir fibrosis y en segundo término el valor predictivo de fibrosis significativa y avanzada es claramente inferior al referido por los autores en sus series de validación y quedan lejos de los estándares de calidad exigibles (>85%)⁴⁵. Además, la mayoría de los métodos separan

bien la fibrosis avanzada (F3-F4) de la fibrosis estadio < 2, en cambio, la capacidad de diferenciar F1 de F2 sigue siendo subóptima; y en los análisis multivariantes que dan pie al diseño de las fórmulas que permiten calcular los índices, siguen incluyendo variables que en nuestro estudio tienen una asociación moderada con la fibrosis como el colesterol, tiempo de protrombina, albúmina y plaquetas. Por todo ello, aunque es un área de gran interés para la práctica de la medicina estas limitaciones no parecen subsanarse con la inclusión de marcadores de fibrogénesis o de marcadores relacionados con la fibrosis como la resistencia a la insulina.

Comparando los resultados de las curvas COR, el desempeño del índice de APRI, comparado con el índice de Forns fue muy parecido del 0.79 vs 0.76 respectivamente para la predicción de cirrosis y fibrosis avanzada, hallazgo que no concuerda con estudios previos, en los que se ha observado un mejor resultado en el índice de Forns, este mejor rendimiento se ha explicado debido a la inclusión de un mayor número de variables en este índice; sin embargo en nuestro estudio, estos resultados de similitud entre las pruebas se podrían justificar por la asociación inversamente alta entre la cuenta plaquetaria y el grado de fibrosis. Los resultados en el índice de APRI son similares a los encontrados en una revisión sistemática sobre la exactitud diagnóstica de esta prueba donde se encontró en 22 estudios la sumatoria de la curva COR para fibrosis significativa y cirrosis de 0.76 y 0.82 respectivamente.

Es de resaltar que en la elastografía, la rigidez hepática entre 13 -15 kPa a 75 kPa se correlacionan significativamente con estudios bioquímicos como plaquetas, tiempo de protrombina, factor V, albúmina y bilirrubina ²¹; y en cuanto a este rubro, el análisis multivariado realizado de nuestro estudio entre los parámetros de laboratorio y la presencia de fibrosis, el número de plaquetas fue el más significativo, guardando una relación inversamente proporcional con el grado de fibrosis, estableciéndose bajo el coeficiente de determinación que el número de plaquetas predice en el 82 % de los casos la presencia de

fibrosis. Cabe mencionar que también se observó relación con la determinación de albúmina, colesterol, triglicéridos y tiempo de protrombina.

Uno de los puntos de mayor importancia es el diagnóstico de cirrosis y sus complicaciones mediante la elastografía, estudios previos han obtenido una sensibilidad del 87% (IC95% 84-90%), especificidad del 91% (IC95% 89-92%)¹⁷ y en nuestro análisis nosotros encontramos una relación significativa con la progresión en el grado de Child Pugh.

La utilidad de la elastografía transitoria en el diagnóstico de hipertensión portal significativa (gradiente de presión venosa hepática > 10mmHg), donde el corte varía entre 11.7 y 21kPa, se ha comprobado con una sensibilidad, especificidad, VPP y VPN del 94%, 74%, 77% y 93% respectivamente ^{23,24} y es aquí donde el fibroscan cobra valor, demostrándose que la rigidez hepática se correlaciona con aspectos clínicos como la presencia de varices esofágicas con un AUROC de 0.76 a 0.84 y para el diagnóstico del tamaño de las mismas, medianas y grandes tiene una sensibilidad, especificidad, VPP y VPN, con un corte de 19 kPa de 91%, 60%, 48% y 95% respectivamente ^{22,23}, corroborándolo en nuestro estudio, donde observamos una relación significativa entre el tamaño de las varices esofágicas y el grado F4 de fibrosis hepática. Otras utilidades clínicas que se han planteado son la historia de sangrado variceal, ascitis, carcinoma hepatocelular, con valores de corte de 37.5, 62.7, 49.1 y 53.7 kPa respectivamente y otros marcadores de severidad de enfermedad hepática como esplenomegalia por ultrasonido.

Para finalizar la determinación del estadio de fibrosis en pacientes diagnosticados con enfermedad hepática crónica es de gran relevancia clínica ya que nos permite determinar el pronóstico de la enfermedad, así como la necesidad de instaurar un tratamiento. Ante las limitaciones de los métodos bioquímicos, se han desarrollado técnicas de imagen para el cálculo de la fibrosis, como es el uso de la elastografía transitoria, un método prometedor, validado ya en varias cohortes externas

10. CONCLUSIONES

Los resultados confirman la utilidad de la elastografía transitoria (fibroscan) y parámetros bioquímicos utilizados en la práctica clínica habitual, como los índices de APRI y Forns, para predecir fibrosis significativa, fibrosis avanzada y cirrosis en diferentes etiologías de la enfermedad hepática crónica. No obstante, es necesario seguir trabajando en la mejora de estos métodos ya que los resultados no son óptimos y el conocimiento de la fibrosis tiene un gran impacto en el manejo del paciente.

Además de correlacionarse otros parámetros de laboratorio, específicamente albúmina, tiempo de protrombina y de forma más significativa el número de plaquetas, con la presencia y grado de fibrosis hepática, así como la escala de Child-Pugh y el tamaño de las varices esofágicas.

11. ANEXOS

ESCALA DE METAVIR E ISHAK PARA EL ESTADIAJE DE FIBROSIS HEPÁTICA		
Descripción	METAVIR (F)	ISHAK (S)
Sin fibrosis	0	0
Fibrosis portal sin septos	1	1-2
Fibrosis portal con pocos septos	2	3
Fibrosis septal sin cirrosis	3	4
Cirrosis	4	5-6

13. BIBLIOGRAFIA

1. V. de Ledinghen*, J. Vergniol. Transient elastography (FibroScan). *Gastroentérol Clin Bio* 2008; 32: 58-67
2. Sorrell MF, Belongia EA, Costa J, Gareen IF, Grem JL, Inadomi JM, Kern ER, McHugh JA, Petersen GM, Rein MF, Strader DB, Trotter HT. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: management of hepatitis B. *Ann Intern Med* 2009; 150: 104-110
3. Castera L, Vergniol J, Foucher J, Le Bail B, Chanteloup E, Haaser M, Darriet M, Couzigou P, De Ledinghen V. Prospective comparison of transient elastography, Fibrotest, APRI, and liver biopsy for the assessment of fibrosis in chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2005; 128: 343-350
4. Zioli M, Handra-Luca A, Kettaneh A, Christidis C, Mal F, Kazemi F, de Ledinghen V, Marcellin P, Dhumeaux D, Trinchet JC, Beaugrand M. Noninvasive assessment of liver fibrosis by measurement of stiffness in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2005; 41: 48-54
5. Fraquelli M, Rigamonti C, Casazza G, Conte D, Donato MF, Ronchi G, Colombo M. Reproducibility of transient elastography in the evaluation of liver fibrosis in patients with chronic liver disease. *Gut* 2007; 56: 968-973
6. Nguyen-Khac E, Chatelain D, Tramier B, Decrombecque C, Robert B, Joly JP, Brevet M, Grignon P, Lion S, Le Page L, Dupas JL. Assessment of asymptomatic liver fibrosis in alcoholic patients using fibroscan: prospective comparison with seven non-invasive laboratory tests. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 28: 1188-1198
7. Talwalkar JA, Kurtz DM, Schoenleber SJ, West CP, Montori VM. Ultrasound-based transient elastography for the detection of hepatic fibrosis: systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5:1214-20.
8. Vergniol J, Foucher J, Castera L, Bernard P, Tournan R, Terrebonne E, et al. Changes of non-invasive markers and FibroScan values during HCV treatment. *J Viral Hepat* 2008
9. Vergara S, Macias J, Rivero A, Gutierrez-Valencia A, Gonzalez-Serrano M, Merino D, et al. The use of transient elastometry for assessing liver fibrosis in patients with HIV and hepatitis C virus coinfection. *Clin Infect Dis* 2007;45:969-74.
10. de Ledinghen V, Douvin C, Kettaneh A, Zioli M, Roulot D, Marcellin P, et al. Diagnosis of hepatic fibrosis and cirrhosis by transient elastography in HIV/hepatitis C virus-coinfected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006;41:175-9

11. Rigamonti C, Donato MF, Fraquelli M, Agnelli F, Ronchi G, Casazza G, et al. Transient elastography predicts fibrosis progression in patients with recurrent hepatitis C after liver transplantation. *Gut* 2008;57:821-7.
12. Carrion JA, Navasa M, Bosch J, Bruguera M, Gilibert R, Forns X. Transient elastography for diagnosis of advanced fibrosis and portal hypertension in patients with hepatitis C recurrence after liver transplantation. *Liver Transpl* 2006;12:1791-8.
13. Corpechot C, El Naggar A, Poujol-Robert A, Ziol M, Wendum D, Chazouilleres O, et al. Assessment of biliary fibrosis by transient elastography in patients with PBC and PSC. *Hepatology* 2006;43:1118-24.
14. Gomez-Dominguez E, Mendoza J, Garcia-Buey L, Trapero M, Gisbert JP, Jones EA, et al. Transient elastography to assess hepatic fibrosis in primary biliary cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;27:441-7
15. Laharie D, Zerbib F, Adhoute X, Boue-Lahorgue X, Foucher J, Castera L, et al. Diagnosis of liver fibrosis by transient elastography (FibroScan) and non-invasive methods in Crohn's disease patients treated with methotrexate. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;23:1621-8.
17. Berends MA, Snoek J, de Jong EM, Van Krieken JH, de Knegt RJ, van Oijen MG, et al. Biochemical and biophysical assessment of MTX-induced liver fibrosis in psoriasis patients: Fibrotest predicts the presence and Fibroscan predicts the absence of significant liver fibrosis. *Liver Int* 2007;27:639-45
18. de Ledinghen V, Le Bail B, Rebouissoux L, Fournier C, Foucher J, Miette V, 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: 443-50
19. Adhoute X, Foucher J, Laharie D, Terrebonne E, Vergniol J, Castera L, et al. Diagnosis of liver fibrosis using FibroScan and other noninvasive methods in patients with hemochromatosis: a prospective study. *Gastroenterol Clin Biol* 2008;32:180-7.
20. Yoneda M, Fujita K, Inamori M, Nakajima A, Tamano M, Hiraishi H. Transient elastography in patients with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Gut* 2007;56:1330-1.
21. Foucher J, Chanteloup E, Vergniol J, Castera L, Le Bail B, Adhoute X, et al. Diagnosis of cirrhosis by transient elastography (FibroScan): a prospective study. *Gut* 2006;55:403-8.
22. Kazemi F, Kettaneh A, N'kontchou G, Pinto E, Ganne-Carrié N, Trinchet J, et al. Liver stiffness measurement selects patients with cirrhosis at risk of bearing large oesophageal varices. *J Hepatol* 2006;45:230-5.

23. Vizzutti F, Arena U, Romanelli RG, Rega L, Foschi M, Colagrande S, et al. Liver stiffness measurement predicts severe portal hypertension in patients with HCV-related cirrhosis. *Hepatology* 2007;45:1290-7.
24. Bureau C, Metivier S, Peron JM, Selves J, Robic MA, Gourraud PA, et al. Transient elastography accurately predicts presence of significant portal hypertension in patients with chronic liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;27:1261-8.
25. Don C. Rockey and D. Montgomery Bissell. Noninvasive Measures of Liver Fibrosis. *Hepatology* 2006;43:S113-S120
26. Friedman SL. Liver fibrosis -- from bench to bedside. *J Hepatol* 2003; 38 Suppl 1: S38-S53
27. Sebastiani G, Alberti A. Non invasive fibrosis biomarkers reduce but not substitute the need for liver biopsy. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 3682-3694
28. Giada Sebastiani. Non-invasive assessment of liver fibrosis in chronic liver diseases: Implementation in clinical practice and decisional algorithms. *World J Gastroenterol* 2009 May 14; 15(18): 2190-2203
29. Cales P, Oberti F, Michalak S, Hubert-Fouchard I, Rousselet MC, Konate A, Gallois Y, Ternisien C, Chevaller A, Lunel F. A novel panel of blood markers to assess the degree of liver fibrosis. *Hepatology* 2005; 42: 1373-1381
30. Cales P, Laine F, Boursier J, Deugnier Y, Moal V, Oberti F, Hunault G, Rousselet MC, Hubert I, Laafi J, Ducluzeaux PH, Lunel F. Comparison of blood tests for liver fibrosis specific or not to NAFLD. *J Hepatol* 2009; 50: 165-173
31. Patel K, Gordon SC, Jacobson I, Hezode C, Oh E, Smith KM, Pawlotsky JM, McHutchison JG. Evaluation of a panel of non-invasive serum markers to differentiate mild from moderate-to-advanced liver fibrosis in chronic hepatitis C patients. *J Hepatol* 2004; 41: 935-942
32. Giannini E, Risso D, Botta F, Chiarbonello B, Fasoli A, Malfatti F, Romagnoli P, Testa E, Ceppa P, Testa R. Validity and clinical utility of the aspartate aminotransferase-alanine aminotransferase ratio in assessing disease severity and prognosis in patients with hepatitis C virus-related chronic liver disease. *Arch Intern Med* 2003; 163: 218-224
33. Lackner C, Struber G, Liegl B, Leibl S, Ofner P, Bankuti C, Bauer B, Stauber RE. Comparison and validation of simple noninvasive tests for prediction of fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2005; 41: 1376-1382
34. P. P. Anthony, K. G. Ishak, N. C. Nayak, H. E. Poulsen, P. J. Scheuer, and I. H. Sobin. The morphology of cirrhosis. Recommendations on definition, nomenclature, and

classification by a working group sponsored by the World Health Organization. *Journal of Clinical Pathology*, 1978, 31, 395-414

35. U.S. Department of Health and Human Services (DHHS) and U.S. Department of Agriculture (USDA). *Nutrition and you Health: Dietary Guidelines for Americans*. 4th ed. Bulletin No. 232. Washington, D.C., 1995.
36. Dufour, MC. What is moderate drinking? Defining "drinks" and drinking levels. *Alcohol Res Health* 1999; 23:5.
37. Naga Chalasani, MD, FACP, Zobair Younossi, MD, FACP, Joel E. Lavine, MD, PhD, Anna Mae Diehl, MD, Elizabeth M. Brunt, MD. The Diagnosis and Management of Non-alcoholic Fatty Liver Disease: Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association. *Am J Gastroenterol* 2012; 107: 811 – 826.
38. Krawitt EL. Autoimmune hepatitis. *N Engl J Med* 2006; 354: 54-66.
39. Czaja AJ, Freese DK. Diagnosis and treatment of autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2002; 36: 479-497.
40. Czaja AJ. Autoimmune liver disease. *Curr Opin Gastroenterol* 2008; 24: 298-305
41. Wai CT, Greenson JK, Fontana RJ, Kalbfleisch JD, Marrero JA, Conjeevaram HS, Lok AS. A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2003; 38: 518-526
42. Sebastiani G, Vario A, Guido M, Noventa F, Plebani M, Pistis R, Ferrari A, Alberti A. Stepwise combination algorithms of non-invasive markers to diagnose significant fibrosis in chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2006; 44: 686-693
43. Sebastiani G, Vario A, Guido M, Alberti A. Sequential algorithms combining non-invasive markers and biopsy for the assessment of liver fibrosis in chronic hepatitis B. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 525-531
44. Forns X, Ampurdanes S, Llovet JM, Aponte J, Quinto L, Martinez-Bauer E, Bruguera M, Sanchez-Tapias JM, Rodes J. Identification of chronic hepatitis C patients without hepatic fibrosis by a simple predictive model. *Hepatology* 2002; 36: 986-992

45. M. Romera, R. Corpas y M. Romero Gómez. La resistencia a la insulina en la valoración no invasiva de la fibrosis en pacientes con hepatitis C. Estudio comparativo de métodos bioquímicos. REV ESP ENFERM DIG 2006; 98(3): 161-169