



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO**



**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO  
FACULTAD DE MEDICINA  
FOLIO: 026.2012**

**INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES  
DE LOS TRABAJADORES DEL ESTADO**

**HOSPITAL CENTRO MÉDICO NACIONAL  
“20 DE NOVIEMBRE”**

**“PREVALENCIA DE FIBROSIS HEPÁTICA POST-  
TRATAMIENTO ANTIVIRAL EN PACIENTES CON  
HEPATITIS C CRÓNICA, MEDIANTE MÉTODOS NO  
INVASIVOS: FIBROTEST Y SCORE APRI.”**

**PROTOCOLO DE TESIS DE  
POSTGRADO**

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE MÉDICO  
ESPECIALISTA EN GASTROENTEROLOGÍA.**

**P R E S E N T A:**

**DR. JONY CERNA CARDONA**

**DIRECTOR DE TESIS  
DRA. MAYRA VIRGINIA RAMOS GÓMEZ**

**MEXICO, D.F. 31 DE JULIO 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.

## APROBACION DE TESIS

---

DRA. AURA A. ERAZO VALLE SOLIS  
SUBDIRECTOR DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN

---

DRA. MAYRA VIRGINIA RAMOS GÓMEZ  
PROFESORA TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN  
GASTROENTEROLOGÍA C.M.N. "20 DE NOVIEMBRE"

---

DRA. MAYRA VIRGINIA RAMOS GÓMEZ  
ASESOR DE TESIS

---

DR. JONY CERNA CARDONA  
AUTOR DE TESIS

**“PREVALENCIA DE FIBROSIS HEPÁTICA POST-TRATAMIENTO  
ANTIVIRAL EN PACIENTES CON HEPATITIS C CRÓNICA,  
MEDIANTE MÉTODOS NO INVASIVOS: FIBROTEST Y SCORE  
APRI.”**

## INDICE.

<b>ABSTRACT</b>	<b>5</b>
<b>RESUMEN</b>	<b>6</b>
<b>INTRODUCCIÓN</b>	<b>7</b>
<b>MARCO TEÓRICO</b>	<b>9</b>
<b>JUSTIFICACION</b>	<b>21</b>
<b>OBJETIVO GENERAL</b>	<b>22</b>
<b>OBJETIVOS ESPECÍFICOS</b>	<b>22</b>
<b>MATERIAL Y MÉTODOS</b>	<b>23</b>
<b>RESULTADOS</b>	<b>30</b>
<b>DISCUSIÓN</b>	<b>38</b>
<b>CONCLUSIÓN</b>	<b>41</b>
<b>BIBLIOGRAFÍA</b>	<b>43</b>
<b>ANEXOS</b>	<b>48</b>

## ABSTRACT

### LIVER FIBROSIS PREVALENCE OF POST- ANTIVIRAL TREATMENT IN PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS C, BY NONINVASIVE METHODS: FIBROTEST AND APRI SCORE

#### INTRODUCTION:

The degree of liver fibrosis (LF) in patients with chronic infection by hepatitis C virus, is a dynamic process and can be influenced and modified by antiviral therapy. Liver biopsy at the end of antiviral therapy is not warranted or recommended by the guidelines for the management of patients with HCV. Noninvasive methods (Fibrotest, APRI) have been now validated for the measurement of LF in patients with hepatitis C virus.

#### OBJETIVE:

Determiner the prevalence of LF post-antiviral treatment in patients with chronic hepatitis C, by noninvasive methods: Fibrotest and APRI Score

#### MATERIAL AND METHODS:

A descriptive, analytical and transversal study. A total of 38 patients were included in the study were patients diagnosed with chronic HCV infection that finished to treatment with pegylated interferon and ribavirin from January 2010 to December 2011. The information was collected in a clinical retrolective record, obtaining the demographic variables of the patient, the results of Fibrotest and laboratories at the end of treatment for APRI Score calculation. For the analysis we used descriptive statistics analytics.

#### RESULTS:

Of the 38 patients included, 73.68% were women and 26.3% men. Most were between the ages of 50-59 years accounting for 44.7%, followed by age group > 60 years with a 39.47% 40-49 years with 13.1% and 30-39 years old with 2.6%. 25 patients (65.7%) had any degree of obesity, 9 (23.6%) with hypertension (HTN), diabetes mellitus type 2 (DM2) in 6 patients (15.78%) and dyslipidemia in 6 (15.78%). The most common genotype was 1b. The degree of LF identified by the Fibrotest was 7.9% for F0-F1, 15.8% for F1 and F1-F2, 7.9% for F2, 13.2% for F2-F3 and F3, 7.9% for F3-F4 and 18.4 % for the level F4. The LF level was identified by APRI Score: Fibrosis not significantly with APRI Score <0.5 was 21 patients (55.3%), APRI Score 0.5 to 1 (intermediate fibrosis) was identified 6 patients (15.8%) and the level significant fibrosis (cirrhosis) with APRI Score > 1 we found 11 patients (28.9%). The combination of Fibrotest and APRI correctly identified 80% of patients with not significant fibrosis (F1) and 71.4% with advanced fibrosis (F4).

#### CONCLUSIONS:

The Prevalence of liver fibrosis after Treatment in the context of Patients with chronic HCV infection is an important element that would allow us survival the response to treatment, prognosis and behavior determined to follow in the patient. The combination of noninvasive diagnostic methods can be useful diagnostic tools with good performance and applicable in patients with chronic hepatitis C.

## RESUMEN

### PREVALENCIA DE FIBROSIS HEPÁTICA POST-TRATAMIENTO ANTIVIRAL EN PACIENTES CON HEPATITIS C CRÓNICA, MEDIANTE MÉTODOS NO INVASIVOS: FIBROTEST Y SCORE APRI

**INTRODUCCIÓN:** El grado de fibrosis hepática (FH) en pacientes con infección crónica por virus de hepatitis C, es un proceso dinámico y puede ser influenciado y modificado por medio de la terapia antiviral. La biopsia hepática al final del tratamiento antiviral no está justificada ni recomendada por las guías de manejo de los pacientes con VHC. Métodos no invasivos (Fibrotest, APRI) actualmente han sido validados para la medición de la FH en pacientes con virus de Hepatitis C.

**OBJETIVO:** Determinar la prevalencia de FH post-tratamiento antiviral en pacientes con hepatitis C crónica, mediante métodos no invasivos: Fibrotest y Score APRI

**MATERIAL Y MÉTODOS:** Estudio descriptivo, transversal analítico. Se incluyeron en el estudio 38 pacientes con diagnóstico de infección crónica por VHC que culminaron tratamiento a base de Interferon pegilado y Ribavirina de enero 2010 a diciembre del 2011. La información se recolectó de forma retrolectiva del expediente clínico, obteniendo la información necesaria para variables demográficas de los pacientes, los resultados de Fibrotest así como los resultados de laboratorio al final de tratamiento para el cálculo del Score APRI. Para el análisis se utilizó la estadística descriptiva analítica.

**RESULTADOS:** De los 38 pacientes incluidos, 73.68 % eran mujeres y 26.3% hombres. La mayoría se encontraban entre las edades de 50-59 años representando el 44.7%, seguido por el grupo etario >60 años con un 39.47%; 40-49 años con un 13.1% y 30-39 años de edad con el 2.6%. 25 pacientes (65.7%) presentaron algún grado de obesidad, 9 (23.6%) con Hipertensión Arterial (HTA), Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) en 6 pacientes (15.78%), así como Dislipidemia en 6 (15.78%). El genotipo más frecuentemente fue el 1b. El grado de FH identificada por medio del Fibrotest fue un 7.9% para F0-F1; 15.8% para F1 y F1-F2; 7.9% para F2; 13.2% para F2-F3 y F3; 7.9% para F3-F4 y 18.4% para el nivel F4. El nivel de FH identificado mediante el cálculo del Score APRI: Fibrosis no significativa con Score APRI < 0.5 fue de 21 pacientes (55.3%), Score APRI 0.5-1 (Fibrosis intermedia) se identificaron 6 pacientes (15.8%) y para el nivel de fibrosis significativa (cirrosis) con Score APRI >1 se encontraron 11 pacientes (28.9%). La combinación del Fibrotest y APRI identificó correctamente al 80% de pacientes con fibrosis no significativa (F1) y al 71.4% con fibrosis avanzada (F4)

**CONCLUSIONES:** La prevalencia de fibrosis hepática post-tratamiento en el contexto de los pacientes con infección crónica por VHC, es un pilar importante que nos puede permitir el monitoreo de la respuesta al tratamiento así como determinar el pronóstico y conducta a seguir en el paciente. La combinación de métodos no invasivos pueden ser herramientas diagnósticas útiles, con buen rendimiento diagnóstico y aplicable en pacientes con infección crónica por virus de hepatitis C.

## INTRODUCCIÓN

En la actualidad el virus de la hepatitis C, constituye la causa más prevalente de Hepatitis crónica en los países desarrollados. Se estima que el 3% de la población mundial (170 millones de personas) sufre una infección crónica por Virus Hepatitis C<sup>1</sup>. La morbi-mortalidad en pacientes con hepatitis crónica por VHC depende de la tasa de desarrollo de fibrosis hepática, un parámetro el cual muestra variabilidad interindividual. La toma de decisión terapéutica es por lo consiguiente influenciada por el grado de fibrosis, generalmente determinada por la evaluación histológica de la biopsia hepática. El estándar de oro para determinar el grado de fibrosis pre-tratamiento es la Biopsia Hepática, un procedimiento que se asocia a una morbilidad de 0.3-0.6% y mortalidad 0.05%<sup>2</sup>.

El grado de fibrosis en pacientes con infección crónica por virus de hepatitis C, es un proceso dinámico y puede ser influenciado y modificado por medio de la terapia antiviral.<sup>3</sup> La biopsia hepática al final del tratamiento antiviral no está justificada ni recomendada por las guías de manejo de los pacientes con VHC<sup>4</sup>. Estudios recientes han demostrado que debido a las limitaciones y riesgos de la biopsia hepática, así como la mejoría en la precisión diagnóstica de los marcadores bioquímicos, la biopsia hepática no debería considerarse obligatoria en los pacientes con enfermedades crónicas como la hepatitis C<sup>5,6</sup>. Métodos alternativos no invasivos han sido por lo consiguiente desarrollados y validados, particularmente marcadores bioquímicos de actividad necro inflamatoria y fibrosis hepática, los cuales pueden ser medidos en una muestra de sangre y correlacionados con resultados de patología. El Fibrotest, una prueba que utiliza marcadores bioquímicos serológicos ha sido validada en muchos estudios en pacientes

con infección crónica por VHC. Se sabe que el Fibrotest tiene un valor diagnóstico alto para fibrosis (FT rango 0.00 a 1.00) y actividad histológica necro-inflamatoria (rango 0.00 a 1.00 AT),<sup>7,8,9</sup> con un área bajo la curva ROC para fibrosis significativa de 0.79.<sup>10,11,12,13</sup> En los últimos años se ha propuesto al índice APRI (del inglés AST/platelet ratio index) como un marcador bioquímico para valorar la fibrosis hepática en pacientes con infección crónica por VHC. Esta prueba bioquímica a sido ampliamente valida y se sabe que un umbral de APRI de 0.5, proporciona una sensibilidad y especificidad para fibrosis significativa de un 81% y 50% respectivamente; y que un APRI con umbral de 1.0 proporciona una sensibilidad y especificidad para predecir cirrosis de un 76% y 71% respectivamente, con un área bajo la curva ROC de 0.76.<sup>10,11,12,13</sup>

Hasta la fecha, los marcadores bioquímicos han presentado ciertas desventajas ya que aun cuando los índices pueden diferenciar la fibrosis mínima (etapa 0-1) de la significativa (etapa 2-4), no son capaces de distinguir entre etapas histológicas específicas (por ejemplo, la etapa 2 de la etapa 3). Sin embargo, puede evitar la necesidad de biopsias en cerca de una tercera parte de los pacientes con enfermedad hepática moderada o que tengan alguna contraindicación para su realización<sup>6</sup>.

Con el presente estudio se pretende determinar el grado de fibrosis hepática post-tratamiento antiviral en los pacientes con infección crónica por virus de hepatitis C mediante métodos no invasivos, con el objetivo de conocer el estado actual de la enfermedad y la necesidad de nuevas modalidades de tratamiento e intervención

## MARCO TEÓRICO

A mediados de 1970 surge una nueva enfermedad llamada hepatitis no A no B, transmitida por medio de transfusión sanguínea y adquirido en la comunidad por medio de prácticas sexuales inseguras y punciones con materiales contaminados.<sup>7</sup> En los años 80, investigadores de los Centros para el Control de las Enfermedades (dirigidos por Daniel W. Bradley) y de Chiron (Michael Houghton) identificaron el virus. En 1990, los bancos de sangre comenzaron a analizar la sangre de los donadores para detectar la presencia del VHC, pero no fue hasta 1992 cuando se perfeccionó una prueba de sangre que eliminaba con eficacia el suministro de sangre destinado a transfusiones. Antes de que se aplicara esta prueba, alrededor de 300.000 estadounidenses contrajeron hepatitis C a través de una transfusión sangre o hemoderivados.<sup>3</sup> El virus de la hepatitis C es un virus con una envoltura y un diámetro aproximado de 55-65 nm. Es un virus ARN monocatenario y de sentido positivo, pertenece a la familia Flaviviridae y se ha clasificado como el único miembro del género Hepacivirus. Se conocen seis genotipos, de los cuales los 1,2 y 3 tienen distribución mundial, los genotipos 4 y 5 son predominantes en África y el 6 en Asia. Se estima que alrededor de 120 millones de personas se encuentran infectadas a nivel mundial, de los cuales el 75% evolucionarán hacia una infección crónica y de estos pacientes entre el 20 y 30% desarrollarán complicaciones crónicas como la cirrosis después de 20 a 30 años de la adquisición del virus, de los cuales del 2 a 3 % fallecerán cada año por las complicaciones propias de la cirrosis, como el desarrollo de hipertensión portal, várices esofágicas, ascitis, síndrome hepatorenal, peritonitis bacteriana espontánea así como carcinoma hepatocelular.<sup>5,6,7</sup>

La característica más llamativa del VHC es su capacidad para inducir una infección persistente al menos en un 85% de las personas afectadas, a pesar de que las respuestas inmunitarias, tanto celulares como humorales, son intensas. La evolución natural de la hepatitis C es muy variable, y aunque se desconoce las razones de esta heterogeneidad, es probable que esté relacionada tanto con factores del virus como del huésped, además de con factores ambientales, entre los que se encuentre el abuso del alcohol.<sup>8,9</sup>

El tratamiento de la infección crónica por VHC, ha experimentado considerables avances desde los primeros años noventa del siglo XX, sobre todo a la adición de ribavirina a los protocolos de interferón. La consecuencia ha sido una mejoría sustancial de la atención a los pacientes, sobre todo en las subpoblaciones en las que la infección se debe a los genotipos 2 y 3 de VHC, en las que es posible lograr la erradicación mantenida del virus en un considerable número de casos. La morbi- mortalidad en pacientes con hepatitis crónica por VHC depende de la tasa de desarrollo de fibrosis hepática, un parámetro el cual muestra variabilidad interindividual. La toma de decisión terapéutica es por lo consiguiente influenciada por el grado de fibrosis, generalmente determinada por la evaluación histológica de la biopsia hepática, por lo que antes de iniciar tratamiento a un paciente con infección crónica por virus C, se debe realizar la biopsia hepática para determinar el grado de fibrosis y el grado de actividad de la enfermedad, para al final del tratamiento determinar si este ha sido exitoso.<sup>3,7</sup> La biopsia hepática continua siendo hasta el momento el estándar de oro para determinar la evaluación del estado de la enfermedad hepática pretratamiento<sup>3</sup>. Sin embargo este estudio tiene algunas desventajas como ser variabilidad inter-observador, complicaciones inherentes al procedimiento (morbilidad de 0.3-06%) tales como dolor en sitio de la punción, hemorragia subcapsular y/o peritoneal, perforación y muerte (0.05%).<sup>4</sup>

Estudios recientes han demostrado que debido a las limitaciones y riesgos de la biopsia hepática, así como la mejoría en la precisión diagnóstica de los marcadores bioquímicos, la biopsia hepática no debería considerarse obligatoria en los pacientes con enfermedades crónicas como la hepatitis C.<sup>3,4</sup>

El desarrollo de métodos no invasivos para evaluar la fibrosis hepática en la última década ha avanzado la práctica de la hepatología. Además de evaluar la fibrosis hepática, estos métodos no invasivos pueden ser utilizados en la decisión de tratar a un paciente o aplazar el tratamiento antiviral, valoración de la respuesta al tratamiento y la progresión de la enfermedad, así como también la determinación del pronóstico.<sup>14,15,16,27</sup>

## **MÉTODOS NO INVASIVOS**

La fibrosis hepática puede ser medida de forma no invasiva, basando en un enfoque “Biológico” (cuantificación en suero de biomarcadores) o sobre la base de la aproximación “Física” (Medición de la rigidez del hígado). Si bien es cierto estos dos enfoques son complementarios, ambos se sustentan en puntos diferentes. La fibrosis se correlaciona con propiedades físicas intrínsecas y genuinas del parénquima hepático, mientras que los biomarcadores séricos indican varias propiedades sanguíneas no estrictamente relacionadas con el hígado, las cuales se han asociado con etapas de la fibrosis hepática, según la evaluación de la biopsia hepática.<sup>17,18,20,22,24</sup>

## **MARCADORES DE FIBROSIS HEPÁTICA EN SUERO**

Muchos marcadores en suero han sido evaluados para determinar su capacidad para identificar las diferentes etapas de fibrosis, principalmente en pacientes con infección crónica por virus de hepatitis C.<sup>14,24,23,28</sup>

Entre los marcadores propuestos, los llamados “Marcadores directos” los cuales reflejan la depuración o eliminación de la matriz extracelular en el hígado. Estos incluyen glicoproteínas tales como Hialuronato, laminina, YKL-40; y colágenas tales como el Procolágena III, Péptido N, Colágena tipo IV y sus inhibidores tales como las Metaloproteasas de la matriz y los inhibidores de tejido metaloproteasas tipo I.<sup>12,13,14</sup>

Entre los “Marcadores Indirectos”, se incluyen marcadores que pueden ser medidos en pruebas sanguíneas de rutina, tales como el índice de Protrombina, recuento de plaquetas, y la relación entre la aspartato aminotransferasa (AST) y la alanino aminotransferasa (ALT), que indican alteraciones de la función hepática. Los resultados de los marcadores directos e indirectos pueden combinarse y utilizarse para realizar el diagnóstico de la fibrosis hepática en ciertas enfermedades.<sup>12,14,18,28</sup>

#### **Ventajas y Desventajas de los Marcadores Séricos<sup>14</sup>**

VENTAJAS	DESVENTAJAS
Buena reproducibilidad	No específico del hígado
Aplicabilidad alta (95%)	No se puede discriminar entre las etapas intermedias de fibrosis
Bajo costo y amplia disponibilidad	El rendimiento diagnóstico no es tan bueno para determinar cirrosis como el Fibroscan
Buena validación	Resultados no disponibles inmediatamente
	Costo y limitada disponibilidad (propietario)
	Limitaciones (Hemólisis, Síndrome de Gilbert, inflamación) < 5%

El Fibrotest, una prueba que utiliza marcadores bioquímicos serológicos ha sido validada en muchos estudios en pacientes con infección crónica por VHC. Se sabe que el Fibrotest tiene un valor diagnóstico alto para fibrosis y actividad histológica necro-inflamatoria. El Fibrotest consiste en la medición de marcadores indirectos como ser  $\alpha$ 2 macroglobulina, haptoglobina,  $\gamma$ -glutamyl-transpeptidasa, bilirrubina total y la apolipoproteína A1, que combinados tienen un alto valor predictivo para el diagnóstico de la fibrosis. Este método provee información cuantitativa del grado de fibrosis en rango de 0.00 a 0.1 y de actividad necro-inflamatoria en rango de 0.00 a 1.00, con un área bajo la curva ROC de 0.79 para fibrosis significativa.<sup>10</sup>

Cada vez es más frecuente los estudios enfocados a la utilización del Fibrotest para valorar el estado de la enfermedad en pacientes con infección crónica por virus de hepatitis C, tomando en consideración los riesgos y desventajas anteriormente descritas de la biopsia hepática. Sin embargo, hay que mencionar que los marcadores bioquímicos de fibrosis hepática pueden dar falsos negativos o no dar información correcta en los casos de F2-F3, lo cual repercute directamente en la evolución de la enfermedad hasta el desarrollo de cirrosis, si no se establecen las medidas terapéuticas adecuadas, como lo es fármacos anti-fibróticos (Interferon Pegilado) que han demostrado revertir la fibrosis en este tipo de pacientes.<sup>10,14,18,22</sup>

Existen evidencias de que el recuento de plaquetas disminuye y los niveles de AST aumentan a medida que la fibrosis hepática progresa. La disminución de las plaquetas es fundamentalmente secundaria a una inapropiada síntesis de Trombopoyetina por los hepatocitos y al secuestro y destrucción de las plaquetas en el bazo, a medida que la fibrosis hepática avanza y se desarrolla hipertensión portal.<sup>11,12</sup> El aumento de la AST se

debe a su liberación a partir de las mitocondrias por la injuria hepática y a la disminución de su aclaramiento debido a la fibrosis. De esta forma, en el 2003 se desarrolla el score APRI simplificado que se calcula como  $AST (U/L)/LSN \times 100/\text{recuento de plaquetas} (109/L)$ . En una cohorte de 270 pacientes con HCV crónica, observaron que un APRI menor a 0.5 excluía la presencia de fibrosis significativa con un VPN de 86%, sensibilidad de un 81% y especificidad de 50%, mientras que un APRI >1 predice la presencia de cirrosis con una sensibilidad y especificidad de 76% y 71% respectivamente. En base a estos altos valores predictivos infieren que el APRI podría evitar las biopsias hepáticas en aproximadamente la mitad de los pacientes. Este índice, que tiene la ventaja de incluir sólo dos pruebas de laboratorio de bajo costo y que se realizan durante una rutina en todos los pacientes, ha sido validado y utilizado con buenos resultados como una herramienta para descartar fibrosis avanzada en pacientes con hepatitis C.<sup>13</sup>

### **RENDIMIENTO DIAGNÓSTICO DEL FIBROTEST Y EL SCORE APRI**

En general los biomarcadores, son menos precisos para diagnosticar estadios intermedios de fibrosis que en la Cirrosis. Los dos métodos no invasivos más ampliamente estudiados y validados son el APRI y el FIBROTEST. Un metanálisis realizado por la Poynard et al<sup>13</sup>, en donde analizaron los datos de 6378 sujetos a los que se les realizó Fibrotest y biopsia hepática (3501 con infección crónica por virus de hepatitis C y 1457 con el virus de la hepatitis) encontró que la media AUROC (área bajo la curva ROC) estandarizado para el diagnóstico de fibrosis significativa fue de 0,84, sin diferencias significativas entre los pacientes con el VHC (0,85) y VHB (0,80). En otro meta-análisis<sup>28</sup>, analizaron los resultados de 6259 pacientes con VHC (33 estudios); los valores medios de la AUROC APRI en el diagnóstico de fibrosis significativa y cirrosis fue de 0,77 y 0,83, respectivamente. Cuando se comparó y validado externamente en los pacientes con

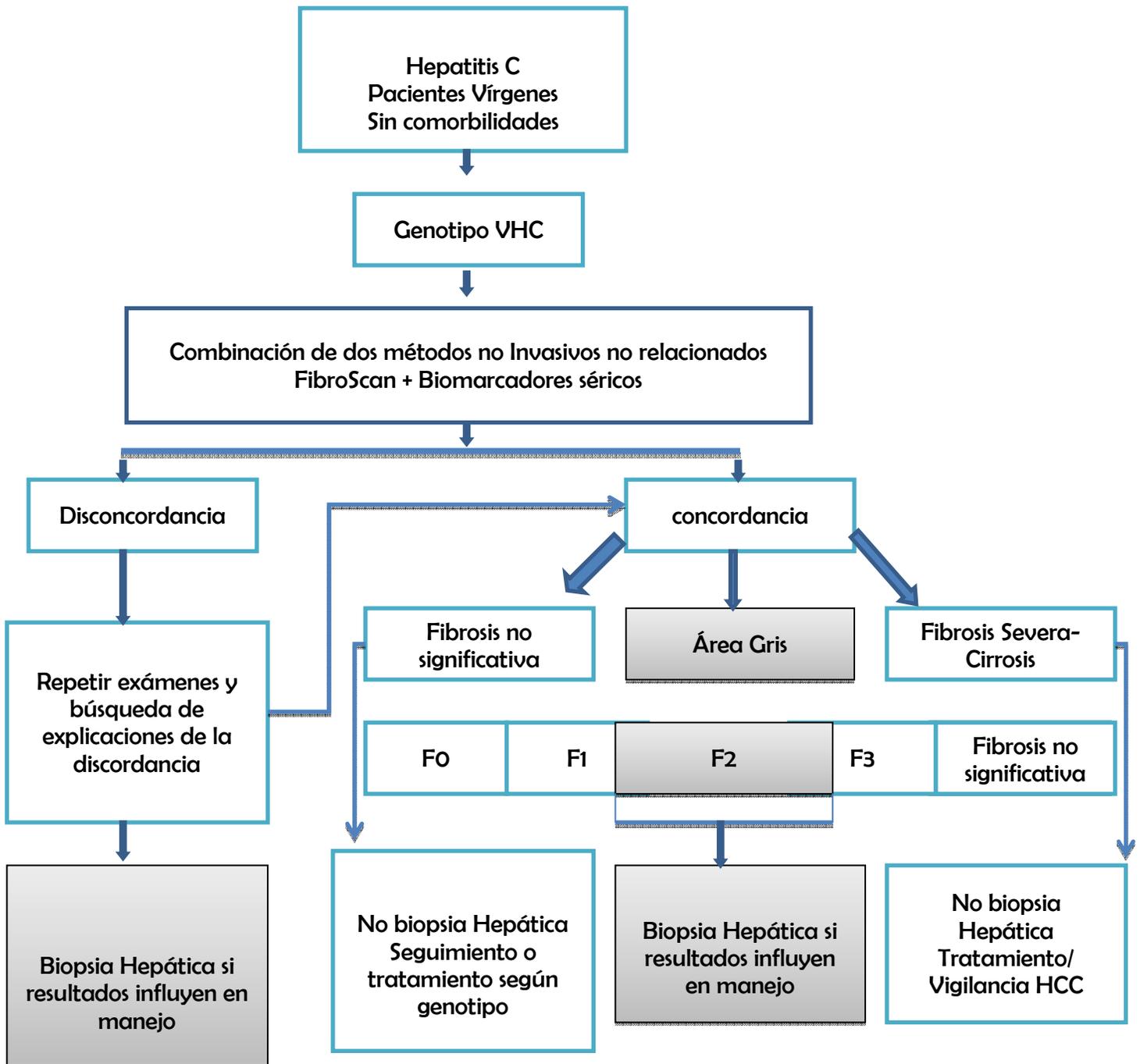
hepatitis C, 60-65% de los análisis de Fibrotest y la biopsia, tenían niveles similares de desempeño en el diagnóstico de fibrosis significativa.<sup>14,27,28,29</sup>

## USO EN LA PRÁCTICA CLÍNICA

En la práctica clínica, la determinación del grado de fibrosis hepática, no tiene por qué ser tan exacta como el sistema de puntuación histológica. La fase absoluta es menos importante que determinar si los pacientes cursan con enfermedad hepática leve o avanzada.<sup>14</sup>

Para identificar a los pacientes con fibrosis significativa, las sensibilidades y especificidades superiores al 85% puede considerarse suficientes porque no hay consecuencias clínicas relevantes de falsos positivos o falsos negativos<sup>29</sup>. Debido al rendimiento diagnóstico del FibroScan y biomarcadores séricos, se ha demostrado ser equivalente el uso de cualquiera de los métodos y la limitante sería la disponibilidad local. Las estrategias que combinan 2 biomarcadores en suero, o FibroScan y biomarcadores séricos se han propuesto para incrementar la precisión diagnóstica del nivel de fibrosis hepática en los pacientes con infección crónica por Virus de Hepatitis C (figura 1). La ventaja de la combinación de 2 métodos no relacionados, tales como FibroScan y biomarcadores, sobre la combinación de 2 biomarcadores; es que el FibroScan proporciona una medición más directa de la estructura del hígado y que no existe una relación entre la aplicabilidad del FibroScan (tasa de éxito y rango intercuartil) y la de un biomacador.<sup>15,18,22,24,25,26</sup>

Figura 1. ALGORITMO DIAGNÓSTICO QUE COMBINA DOS MÉTODOS NO INVASIVOS NO RELACIONADOS EN PACIENTES CON VHC<sup>14</sup>



La identificación de pacientes con cirrosis requiere pruebas con mayores niveles de sensibilidad, porque los pacientes pueden necesitar tratamientos específicos y porque se debe de detectar las complicaciones asociadas.<sup>16</sup>

### **MONITOREO DE LA RESPUESTA A TRATAMIENTO**

Una ventaja importante de los métodos no invasivos, en comparación con la biopsia hepática, es que los estudios no invasivos pueden ser fácilmente repetidos en el tiempo y por consiguiente dar un seguimiento prospectivo de los pacientes. Por ejemplo, en pacientes que ya reciben terapia antiviral, el FibroScan y Métodos que utilizan biomarcadores podría ser utilizado para controlar la respuesta al tratamiento y para evaluar regresión de la fibrosis.<sup>14,21,24,27,29</sup>

Importantes mejoría histológica se ha demostrado en los estudios de biopsias hepáticas de pacientes con Infección Crónica por Virus de Hepatitis C, que alcanzaron respuesta viral sostenida y pacientes con hepatitis B crónica, que recibieron a largo plazo terapia<sup>2,14,25,27,30,31</sup>

Varios estudios informaron una disminución significativa en la rigidez del hígado y valores de los biomarcadores, en comparación con los valores de referencia, en pacientes con VHC que alcanzaron respuesta viral sostenida, así como en pacientes infectados por el virus de hepatitis B que recibieron tratamiento.<sup>27,30,31</sup>

A pesar de estos alentadores resultados, siguiendo la evolución de los pacientes a los cuales se les realizó FibroScan o se usaron biomarcadores, puede haber confusión por cambios en los niveles de ALT y la inflamación. Algunas pruebas que utilizan los biomarcadores séricos son las que podrían verse afectadas por la resolución de la

inflamación (incluyendo mediciones de ALT y AST). De manera similar, una disminución de la rigidez del hígado podría resultar de la reducción de la actividad inflamatoria, en lugar de la fibrosis

Estudios de Biopsia hepática comparados con los estudios no invasivos son necesarios para seguir la respuesta a tratamiento en pacientes con enfermedades crónicas del hígado, sin embargo es improbable que se lleven a cabo por razones éticas.<sup>10,17,20,22</sup>

La evaluación de la rigidez del hígado en los 6 meses después de finalizada la terapia en pacientes con infección por el VHC, probablemente no sea clínicamente significativa.

En pacientes con cirrosis, la evaluación de la rigidez del hígado posterior al tratamiento, no debe sustituir a la vigilancia recomendada, periódica para el hepatocarcinoma (La ecografía y el uso de la medición de niveles de alfa-fetoproteína).<sup>26,28,29</sup>

## **DETERMINACIÓN DEL PRONÓSTICO**

Los métodos no invasivos (Fibrotest y APRI) pueden también ser utilizados en la determinación de pronóstico en pacientes con enfermedades crónicas del hígado y principalmente en aquellos a los cuales han sido sometidos a tratamiento erradicador de patologías como el virus de Hepatitis C.<sup>14,27,28,29</sup>

Los grandes estudios de cohorte prospectivo en Asia en pacientes con Infección crónica por virus de hepatitis B y C, correlaciona el valor de rigidez hepática con el desarrollo de Hepatocarcinoma. En 866 pacientes con infección crónica por virus de hepatitis C, la incidencia acumulada para hepatocarcinoma en tres años fue tan alta como 28.5% en

pacientes con niveles basales de fibrosis hepática significativa en comparación al 0.4% en aquellos pacientes con fibrosis hepática no significativa. Aunque las mediciones de la fibrosis hepática pueden ser utilizadas para identificar a los pacientes de Alto riesgo de desarrollar Hepatocarcinoma, se necesitan más datos antes de incluir a dicha medición en un programa de vigilancia de Hepatocarcinoma.<sup>8,9,23,27</sup>

El pronóstico de los pacientes con enfermedad hepática crónica de etiología viral u otra causa, puede ser determinado mediante métodos no invasivos como ser el Fibrotest, APRI y FibroScan. El potencial de los métodos no invasivos para predecir resultados clínicos parece ser mayor que el obtenido por biopsia hepática. Probablemente las pruebas no invasivas mide procesos y funciones en el curso fisiopatológico de la enfermedad que la biopsia hepática no puede realizar. Otra ventaja de los marcadores no invasivos es que proporcionan un rango de valores continuos en lugar de un número limitado de categorías como la biopsia hepática.<sup>14</sup>

## **FUTURO DE LOS MÉTODOS NO INVASIVOS**

Se han logrado avances significativos en la década pasada en la medición de la fibrosis hepática a través de métodos no invasivos en pacientes con enfermedades hepáticas crónicas, principalmente infección crónica por virus de hepatitis B y C, sin embargo en la actualidad no hay un método no invasivo perfecto.<sup>2,4,8,10</sup>

Hay una creciente tendencia de reconocer que la biopsia hepática es un método imperfecto, con riesgos inherentes conocidos y en algunas ocasiones mortales. En la actualidad los métodos más conocidos, validados y empleados en todo el mundo, son el FibroScan, Fibrotest, APRI. La introducción de estos métodos no invasivos desde hace

varios años en Francia para la evaluación de pacientes con virus de hepatitis C de forma rutinaria, ha reducido significativamente la necesidad de la biopsia hepática.

Sin embargo los métodos no invasivos reducen significativa, pero no completamente la necesidad de realización de biopsia hepática. Ambos métodos deben ser utilizados como un sistema integrado que permita el manejo ideal de los pacientes, tratamiento oportuno, así como también el pronóstico adecuado de las patologías crónicas hepáticas.

## JUSTIFICACIÓN

Como ya se expuso anteriormente, la biopsia hepática post-tratamiento antiviral en el contexto de un paciente con infección crónica por virus C, no esta recomendada, por lo que es aquí donde cada vez más, los Métodos no invasivos tanto directos como indirectos juegan un rol importante en la determinación del nivel de fibrosis.

Con este estudio se pretende determinar la prevalencia del grado de fibrosis hepática post-tratamiento antiviral, en los pacientes con infección crónica por virus de hepatitis C, mediante métodos no invasivos como ser el Fibrotest y Score APRI, con el objetivo de conocer el estado de la enfermedad al culminar el tratamiento, pronóstico, así como también plantear futuras acciones tanto de estudio como farmacológicas encaminadas a mantener la calidad de vida y reducir el número de complicaciones inherentes a la patología.

## **OBJETIVO GENERAL**

Determinar la prevalencia de fibrosis hepática post-tratamiento antiviral en pacientes con hepatitis C crónica, mediante métodos no invasivos: Fibrotest y Score APRI

## **OBJETIVOS ESPECIFICOS**

Establecer el perfil demográfico de los pacientes con infección crónica por virus de hepatitis C, según el grado de fibrosis posterior a tratamiento con interferon pegilado y ribavirina.

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

### **Diseño:**

El presente protocolo es un estudio descriptivo, transversal, analítico.

### Universo de estudio

Un total de 38 pacientes fueron sometidos a investigación, los que recibieron y completaron tratamiento médico con interferón pegilado durante enero 2010 a diciembre del 2011.

### Unidad de observación

Los elementos de estudio fueron derechohabientes del ISSSTE adscritos al Centro Médico Nacional 20 de Noviembre a los cuales se les detectó infección crónica por virus de hepatitis C y que recibieron y completaron tratamiento con interferon pegilado. Se utilizó la información proporcionada por el expediente clínico para determinar el perfil socio-demográfico de los pacientes, antecedentes y resultados de laboratorio para el cálculo de fibrosis mediante el APRI y nivel de fibrosis mediante el Fibrotest.

### **Criterios de inclusión:**

Pacientes mayores de 18 años de edad derechohabientes del Centro médico Nacional 20 de Noviembre, con infección crónica por virus de Hepatitis C, que completaron tratamiento con interferon pegilado y que tuvieron todas las variables de interés de estudio en el expediente clínico para el cálculo de fibrosis mediante los métodos no invasivos APRI, Fibrotest.

**Criterios de exclusión:**

Pacientes con antecedente de ingesta de fármacos hepatotóxicos como glucocorticoides, estrógenos, amiodarona, tamoxifeno, metotrexate, ácido valproico y calcio antagonistas, enfermedades hepáticas autoinmunes y enfermedades por depósito, portadores de hepatitis viral tipo B y el antecedente de ingesta de alcohol  $\geq$  de 20 gr. al día para mujeres y de  $\geq$  30 gr. al día para los hombres.

**Variables y Unidades de Medida:**

Las variables a investigar serán de dos tipos:

## 1. Variables nominales:

- a. Sexo: Masculino, Femenino
- b. Procedencia: Estado de la República Mexicana de la que proviene el paciente
- c. Antecedentes de Hipertensión arterial: si, no
- d. Antecedentes de Diabetes mellitus: Si, no
- e. Antecedentes de alcoholismo: Sí, no
- f. Hígado Graso no alcohólico: Sí, No
- g. Dislipidemia: Si, No
- h. Genotipo VHC: 1,2,3

## 2. Variables continuas:

- a. Edad: 18-29, 30-39, 40-49, 50-59, >60 años (continua de intervalo)

- b. Escolaridad: Nivel académico alcanzado expresado en número de años (continua ordinal)
- c. Grado de fibrosis en el Fibrotest: 0.00-0.27 (F0); 0.28-0.58 (F1); 0.59-0.74 (F3); >0.75 (F4). (Variable continua de razón)
- d. Grado de fibrosis en el cálculo de Score APRI: < 0.5 (ausencia de Fibrosis);  $\geq 0.5-0.99$  (fibrosis significativa);  $\geq 1$  (cirrosis). (variable continua de razón)
- e. Índice de masa corporal: <18.4 (desnutrición); 18.5-24.9 (Normal); 25-29.9 (Sobrepeso); 30-34.9 (Obesidad Grado I); 35-39.9 (obesidad grado II) >40 (obesidad mórbida). (Variable continua de razón)

#### Fibrosis hepática.

Es el aumento del tejido fibroso hepático por aumento de los fibroblastos o colapso y condensación del tejido fibroso existente, constituye la respuesta del parénquima hepático a la agresión causada por múltiples agentes entre los que se distinguen el virus de la hepatitis C o B, a la presencia anormal de grasa o alcohol.

Estadio histológico de fibrosis y esteatosis hepática (Brunt, 1999)

#### Fibrosis

Estadio 1: Focal o extensa peri sinusoidal

Estadio 2: Con extensión periportal

Estadio 3: Portal con extensión en puente

## Estadio 4: Cirrosis hepática

### Esteatosis

Grado	Esteatosis	Balonizacion de hepatocitos	Grado de inflamación
<b>1</b>	Menos 33%	Mínimo	Ligera
<b>2</b>	34 a 66 %	Presente	Moderada
<b>3</b>	Más 66 %	Marcado	Portal - lobulillar moderada

### Fibrotest.

Es la prueba que determina el grado de fibrosis hepática. Combina 5 marcadores bioquímicos indirectos de fibrosis ajustados a la edad y el sexo. Estos marcadores se asocian con activación de las células estelares:

1. Alfa 2 macroglobulina: inhibe la actividad de colagenasa, aumentando así la fibrosis.
2. Haptoglobina: su regulación es opuesta a la A2M, por lo tanto disminuye con la progresión de fibrosis
3. Apolipoproteina A1: transporta el colesterol en el hígado. Disminuye su producción a medida que avanza la fibrosis.
4. Bilirrubina: pigmento de la degradación de hemoglobina. Aumenta proporcional a la progresión de fibrosis.
5. Gamma-glutamilttransferasa (GGT): Enzima hepática que aumenta con fibrosis.

El resultado se reporta de acuerdo a una escala grafica, bajo la siguiente clasificación:

F0: sin Fibrosis

F1: Fibrosis mínima

F2: Fibrosis moderada

F3: Fibrosis avanzada

F4: Fibrosis severa (cirrosis)

### **Selección de las fuentes, métodos, técnicas y procedimientos de recolección de la información.**

Se hace revisión de los expedientes encontrando 48 pacientes con diagnóstico de infección crónica por virus de hepatitis C con finalización de tratamiento antiviral a base de interferon pegilado y ribavirina, los cuales acudieron a la consulta externa del servicio de Gastroenterología del Centro Médico Nacional "20 de Noviembre" del 01 Enero 2010 a 31 de diciembre de 2011, de los cuales solo 38 pacientes contaban con el marcador bioquímico Fibrotes y las variables de interés para cumplir los objetivos y cálculo del Score APRI.

En el caso del Fibrotest, el grado de Fibrosis fue analizado por laboratorio central mediante un software, por lo que los resultados fueron transcritos del reporte brindado por el laboratorio que se encontró en el expediente del paciente. El fibrotest ha sido ampliamente valido, provee información cuantitativa del grado de fibrosis en rango de 0.00 a 0.1 y de actividad necro-inflamatoria en rango de 0.00 a 1.00, con un área bajo la curva ROC de 0.79 para fibrosis significativa.<sup>10</sup>

CÁLCULO DEL SCORE APRI: Se requirió los niveles de AST (aspartato aminotrasferasa) y conteo de plaquetas. El cálculo del APRI se obtuvo mediante la fórmula propuesta por Wai et al<sup>(6)</sup> [ (AST del paciente/nivel de referencia máximo AST) x 100]/conteo de plaquetas. Este método no invasivo también ha sido validado, un APRI menor a 0.5 excluye la presencia de fibrosis significativa con un VPN de 86%, sensibilidad de un 81% y especificidad de 50%, mientras que un APRI >1 predice la presencia de cirrosis con una sensibilidad y especificidad de 76% y 71% respectivamente.<sup>13</sup>

El cálculo del Índice de Masa corporal se realizó mediante la fórmula: peso en kg/altura en metros<sup>2</sup>

Los 38 pacientes fueron incluidos en el estudio y cumplieron con los criterios de inclusión siendo registrados mediante el formato de captura de información. (Anexo 1). Posteriormente se procesó la información y se llevó a cabo el análisis estadístico respectivo, realizando el cálculo de prevalencia del grado de fibrosis mediante ambos métodos (APRI, Fibrotest), determinación de variables sociodemográficas y su relación con la fibrosis hepática, así como también el cálculo de rendimiento diagnóstico con la combinación de ambos métodos no invasivos.

### **Definición del plan de procesamiento y presentación de la información**

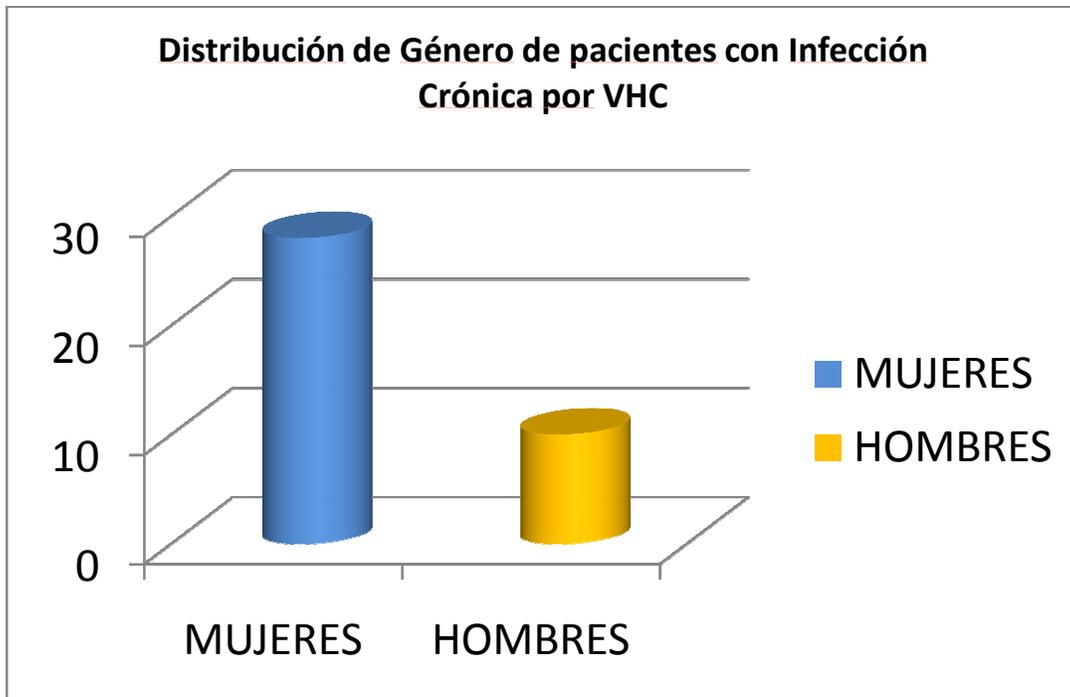
Las variables numéricas determinadas son peso, talla, índice de masa corporal, fosfatasa alcalina; alanin-aminotrasferasa; aspartato-aminotrasferasa;. Las variables nominales comprende la presencia fibrosis. (Anexo 1)

### **Análisis de datos**

Se utilizó estadística descriptiva analógica. Para el análisis descriptivo los resultados se expresaron en términos de frecuencias absolutas (porcentajes), frecuencias relativas, media, desviación estándar y medianas (valor mínimo y máximo).

## RESULTADOS

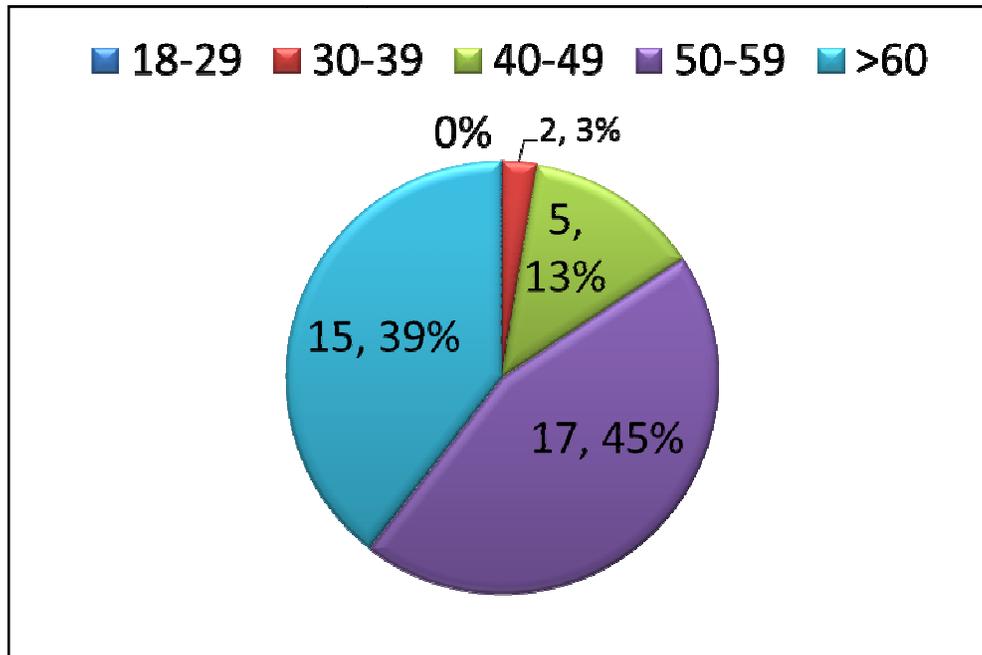
El presente estudio se basó en 38 pacientes con diagnóstico de infección crónica por virus de hepatitis C, los cuales recibieron y terminaron tratamiento antiviral a base de interferon pegilado y ribavirina y que contaban en el expediente clínico con resultado de Fibrotest, así como también biometría y pruebas de funcionamiento hepático al final del tratamiento para realización del cálculo de Score APRI. La composición por género fue de 28 (73.68%) mujeres y 10 (26.31%) hombres. (Gráfica 1)



**Grafica 1.** Distribución por género de pacientes portadores de Infección Crónica por VHC

La distribución de los pacientes por grupos etarios, demostró que la mayoría se encontraban entre las edades de 50-59 años representando el 44.7%, seguido por el grupo etario >60 años con un 39.47%; 40-49 años con un 13.1% y el grupo comprendido entre los 30-39 años de edad con el 2.6%. Grafica 2

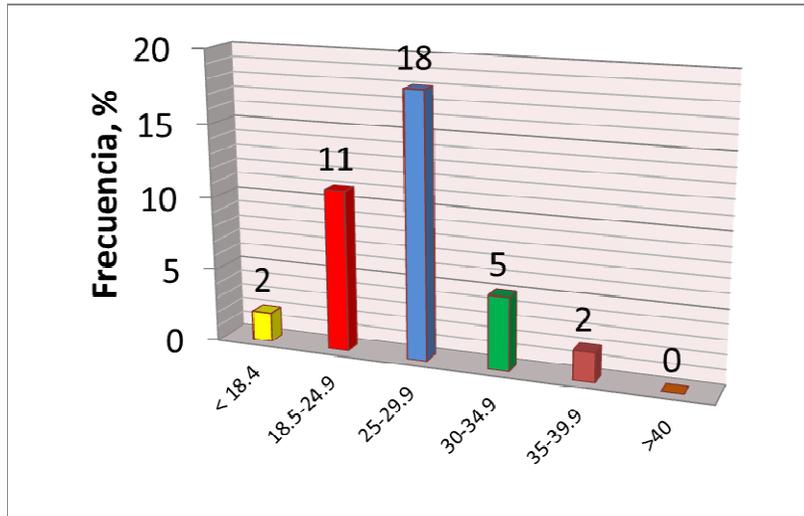
Gráfica 2: Distribución Etaria de los pacientes con Infección Crónica por VHC que recibieron tratamiento antiviral



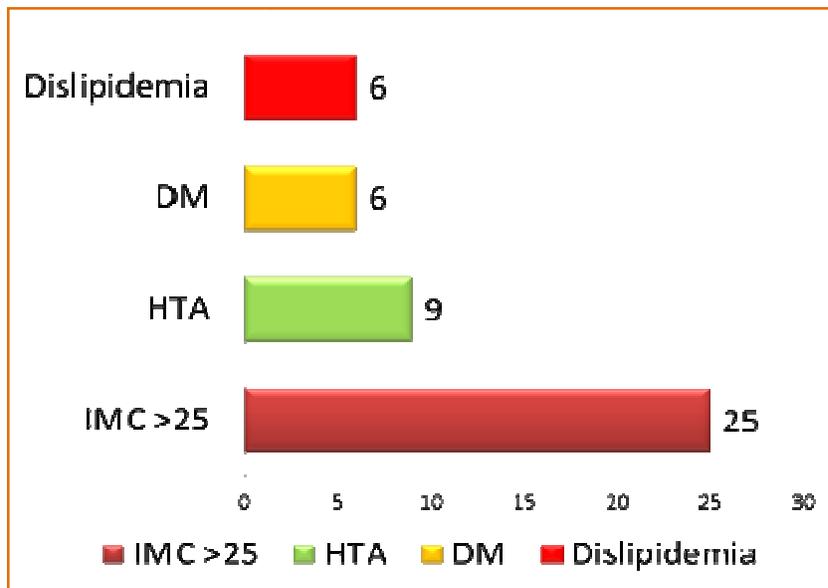
En relación a la procedencia el 97.3% provenían del Distrito Federal y solo el 2.6% provenía de otros estados de la República Mexicana.

El grado de obesidad de acuerdo al índice de masa corporal (IMC) según la Organización Mundial de la Salud (OMS) en los pacientes con infección crónica por virus de hepatitis C, quienes habían completado el esquema de tratamiento antiviral, se distribuyó de la siguiente manera: Desnutrición en 2 pacientes (5.2%), peso normal en 11 pacientes (28.94%), sobrepeso en 18 pacientes (47.36%), obesidad grado I en 5 pacientes (13.15%), obesidad grado II en 2 pacientes (5.26%) y ninguno presentó obesidad mórbida. Gráfico 3

**Grafica 3.** Grado de obesidad de pacientes portadores de Infección Crónica por VHC, basados en el IMC de la OMS.



Los factores de riesgo asociados al desarrollo de fibrosis hepática basándose en los criterios de Síndrome Metabólico de la ATP III fueron los siguientes: 25 pacientes (65.7%) de los pacientes presentaron algún grado de obesidad, 9 (23.6%) pacientes presentaron Hipertensión Arterial (HTA), Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) estuvo presente en 6 pacientes (15.78%), así como Dislipidemia fue identificada en 6 (15.78%) pacientes. (Gráfica 4).



**Grafica 4.** Factores de riesgo asociados al desarrollo de Fibrosis Hepática en pacientes con Infección Crónica por VHC

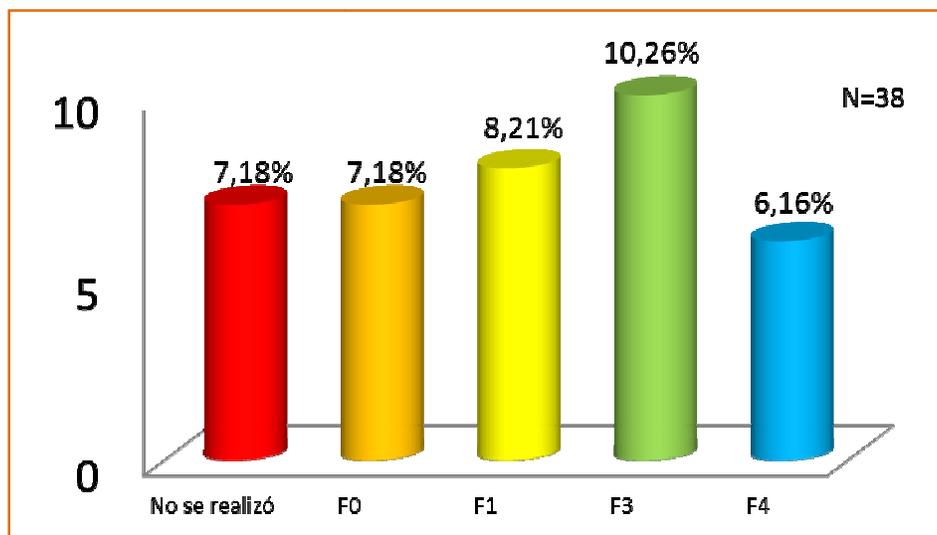
En cuanto a las características bioquímicas de los pacientes portadores de infección crónica que culminaron el tratamiento con interferon pegilado, tuvieron un valor de alanino aminotransferasa con una media de 46.7, con una mínima de 13 UI/L y una máxima de 145 UI/L; en el caso de la aspartato aminotransferasa tuvo una media de 46.6 UI/L, con una mínima de 15 UI/L y una máxima de 122 UI/L. La fosfatasa alcalina tuvo una media de 95.9 UI/L, con una mínima de 34 UI/L y una máxima de 195 UI/L. El conteo plaquetario al final del tratamiento tuvo una media de 200,789, con una mínima de 59,000 y una máxima de 350,000. Tabla 1

	MEDIA	SE	MÍNIMA	MEDIANA	MÁXIMA
ALT	46.7	34.21	13	145	132
AST	46.6	28.13	15	122	107
FA	95.9	36.75	34	195	186
PLAQUETAS	200,789	79854	59,000	198,000	291,000

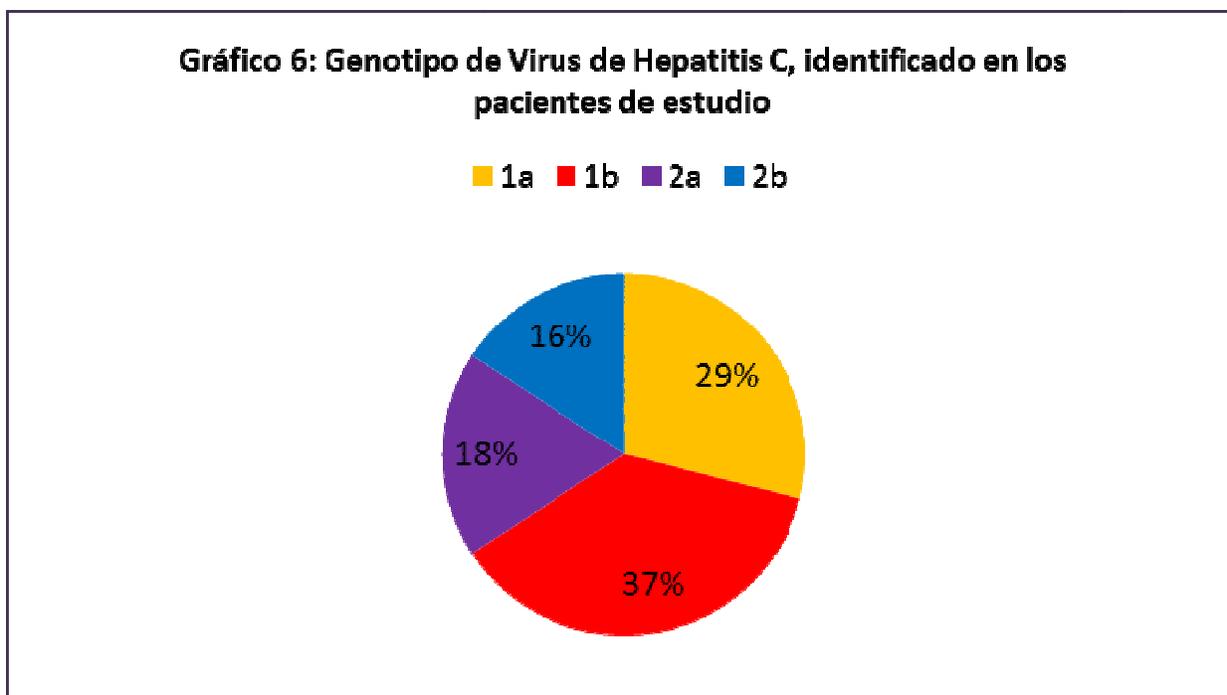
**Tabla 1.** Características bioquímicas de pacientes portadores de infección crónica por virus C, que completaron esquema antiviral. FA fosfatasa alcalina; ALT alanin-aminotransferasa; AST aspartato-aminotransferasa; SE desviación estándar.

La biopsia hepática pre-tratamiento fue realizada a 31 pacientes (81.5%) del total de pacientes sometidos a estudio. Un total de 7 pacientes no contaron con biopsia pretratamiento que representó el 18%. En el nivel de F0 se encontraron 7 pacientes (18%), en F1 se detectaron 8 pacientes que representaron el 21%; en F2 no se identificó ningún paciente; F3 con 10 pacientes representando el 26% y el nivel en donde se encontró la mayoría de pacientes. Y para F4 se detectaron 6 pacientes (16%). Gráfico 5

**Gráfico 5. Nivel de fibrosis detectada por Biopsia Hepática antes de iniciar el Tratamiento antiviral.**



De los 38 pacientes que fueron incluidos en el estudio, 11 pacientes (28.9%) eran genotipo 1a, 14 fueron genotipo 1b (36.8%), 7 (18.4%) genotipo 2a y 6 pacientes (15.78%) genotipo 2b. Gráfico 6



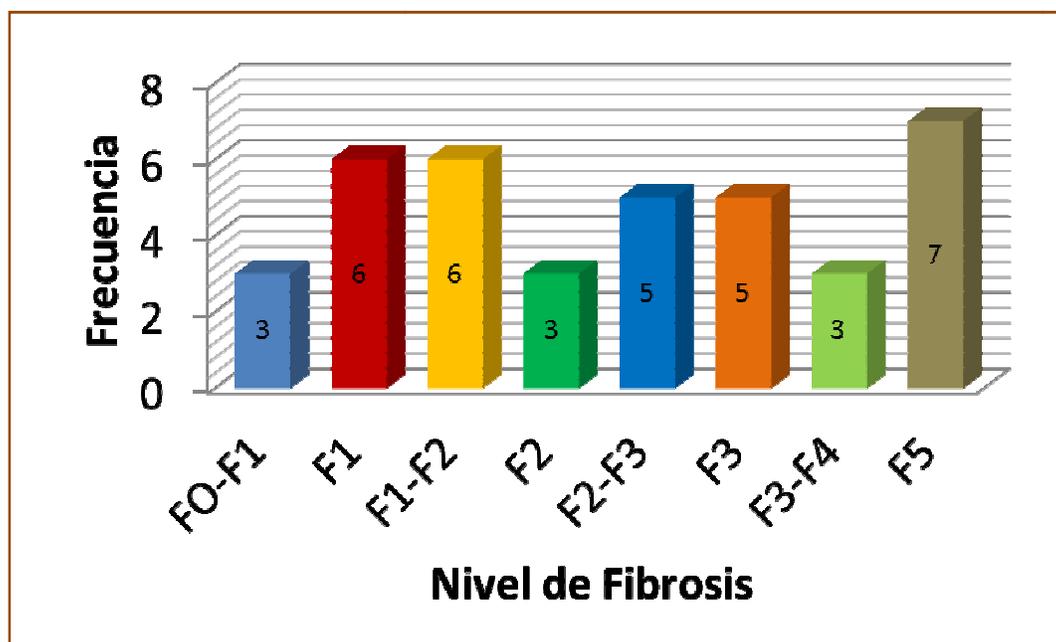
La frecuencia del grado de fibrosis hepática identificada por medio del Fibrotest fue un 7.9% para F0-F1; 15.8% para F1 y F1-F2; 7.9% para F2; 13.2% para F2-F3 y F3; 7.9% para F3-F4 y 18.4% para el nivel F4. Tabla 2. Gráfico 7

**Tabla 2: Nivel de Fibrosis Post-Tratamiento identificado mediante Fibrotest en pacientes con VHC**

Nivel de Fibrosis	Frecuencia	Porcentaje
F0-F1	3	7.9%
F1	6	15.8%
F1-F2	6	15.8%
F2	3	7.9%
F2-F3	5	13.2%
F3	5	13.2%
F3-F4	3	7.9%
F4	7	18.4%

(Varianza de 5.5 ; Desviación Estándar de 2.35, intervalo de confianza 95%)

**Gráfico 7: Nivel de Fibrosis Hepática Post-tratamiento Antiviral en pacientes con VHC**



El nivel de fibrosis hepática identificado mediante el cálculo del Score APRI fue distribuido de la siguiente manera: fibrosis no significativa con Score APRI < 0.5 fue de 21 pacientes

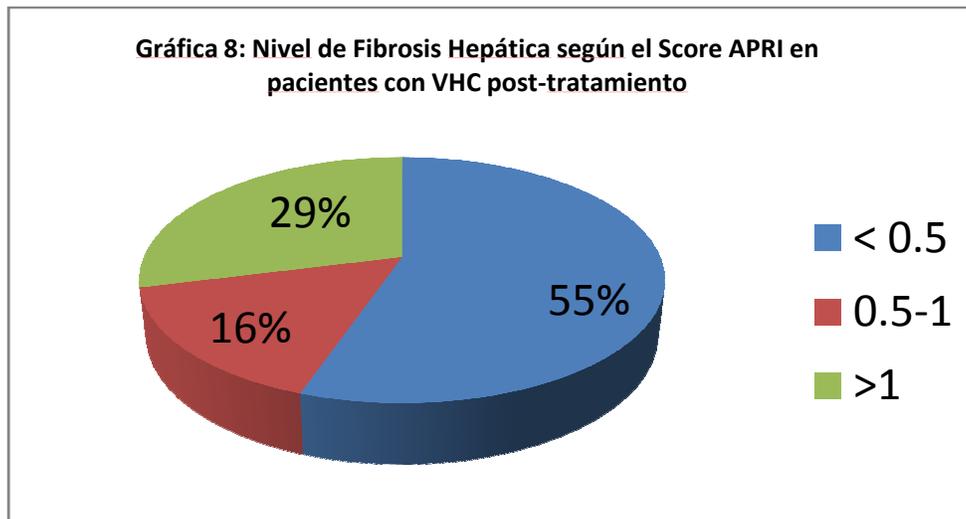
(55.3%), Score APRI 0.5-1 (fibrosis intermedia) se identificaron 6 pacientes (15.8%) y para el nivel de fibrosis significativa (cirrosis) con Score APRI >1 se encontraron 11 pacientes (28.9%). Tabla 3, Gráfica 8

**Tabla 3: Nivel de Fibrosis Post-Tratamiento según Score APRI en pacientes con VHC**

SCORE APRI	FRECUENCIA	%
< 0.5	21	55.3
0.5-1	6	15.8
>1	11	28.9

Indice de Confianza: 95%; Varianza 0.79, SD 0.89

< 0.5:Fibrosis no significativa; 0.5-1:Fibrosis intermedia; >1:Fibrosis significativa(cirrosis)



En nuestro estudio se evaluó el rendimiento diagnóstico del Fibrotest y el Score APRI. La combinación del Fibrotest y el Score APRI identificó correctamente al 80% de los pacientes con fibrosis no significativa (F1) y al 71.43 % de los pacientes con fibrosis avanzada (F4).

Se correlacionó la presencia de cada uno de los criterios de síndrome metabólico con el nivel de fibrosis en cada uno de los métodos no invasivos (Fibrotest y APRI), utilizando la prueba estadística de Chi-cuadrado de Pearson. En el caso de la relación entre nivel de fibrosis e Índice de Masa corporal tanto en Fibrotest como en APRI, se obtuvo una chi cuadrada de Pearson de 11 y 5.8 respectivamente, con una “p” de 0.5 y 0,6 respectivamente, determinándose la independencia de las dos variables evaluadas. En el caso de Diabetes mellitus tipo 2 y nivel de fibrosis tanto en Fibrotest como APRI, se obtuvo un valor de Chi-cuadrado de Pearson de 2.9 y 0.86 respectivamente y una “p” 0.4 y 0.95 respectivamente, determinándose la independencia de las dos variables. La correlación existente entre nivel de fibrosis y dislipidemia tanto en Fibrotest como APRI se determinó como que no existe dependencia de las dos variables, con una Chi-cuadrada de Pearson de 0.65 y 2.5 respectivamente y una “p” de 0.8 y 0.2 respectivamente. En cuanto a la relación entre hipertensión arterial y el grado de fibrosis hepática post-tratamiento detectado en Fibrotest y APRI se determino igualmente independencia de las dos variables, mediante un Chi-cuadrado de Pearson de 2.9 y 3.1 respectivamente y una “p” de 0.4 y 0.2 respectivamente.

## DISCUSIÓN

La infección crónica por virus de Hepatitis C, continua siendo hoy día una causa importante para el desarrollo de fibrosis hepática y consecuentemente la aparición de la cirrosis hepática.

En la mayoría de los casos los pacientes sometidos a tratamiento antiviral a base de interferón pegilado y ribavirina son sometidos a biopsia hepática, que en la actualidad continua siendo el estándar de oro para el diagnóstico y etapificación de las enfermedades crónicas del hígado. La biopsia hepática permite la identificación de fibrosis hepática leve hasta la presencia de cirrosis hepática. En el momento actual, desafortunadamente la biopsia hepática en la gran mayoría de los casos no establece criterios para modificar el manejo del paciente. Conocer la causa puede no agregar nada, toda vez que no hay un tratamiento efectivo que dependa de los hallazgos de la biopsia, y como ya fue comentado, este método tiene limitaciones como son su naturaleza invasiva, el riesgo de hemorragia, los costos y problemas de interpretación por la presencia de variabilidad ínter observador.

En el contexto de los pacientes con infección crónica por virus de hepatitis C, que han terminado el tratamiento antiviral, las guías de manejo no recomiendan rutinariamente la realización de biopsia hepática para determinar la mejoría histológica o progresión de la enfermedad con el objetivo de determinar pronóstico y manejo a futuro del paciente. Es por ello que desde hace más de una década se han desarrollado y validado métodos no invasivos, que utilizando combinaciones de marcadores bioquímicos, comparados con

los resultados de las biopsias, determinan su grado de concordancia en cuanto al alcance para determinar el grado de fibrosis.

En los últimos años se han desarrollado diversos sistemas de marcadores bioquímicos dentro de los cuales se incluye el *Fibrotest* (FT) que determina grado de fibrosis y además Score como el de APRI que mediante variables bioquímicas permite expresar la fibrosis hepática con buena sensibilidad y especificidad para determinar fibrosis no significativa de la significativa (cirrosis).

En nuestro estudio, se logró determinar mediante el Score APRI, que 21 pacientes (55.3%) tenían un nivel de fibrosis no significativo (Score APRI <0.5) y 11 pacientes (28.9%) con fibrosis avanzada (cirrosis, Score APRI >1). En relación al nivel de fibrosis hepática observado en el Fibrotest, 15 pacientes (39.5%) presentaron una fibrosis no significativa (<F1) y 7 pacientes (18.4%) con fibrosis avanzada (cirrosis, F4).

Se logró establecer que con la combinación de ambos métodos no invasivos (Fibrotest y APRI) se logró identificar correctamente al 80% de los pacientes con fibrosis no significativa (F1) y el 71.4% de los pacientes con fibrosis significativa con intervalo de confianza del 95% y una p: <0.003.

En ambos grupos se observó que existen factores de riesgos asociados al síndrome metabólico, pero al analizarlo de forma individual para cada uno de los criterios de la ATP III, la correlación existente no fue estadísticamente significativa.

El diagnóstico de fibrosis avanzada en el contexto del paciente en el cual se erradicado el virus de hepatitis C, puede ser muy importante para motivar al paciente para la

modificación de la dieta y del estilo de vida, para el tratamiento intensivo de las complicaciones del síndrome metabólico o para la pérdida de peso en aquellos con algún grado de obesidad. La detección temprana de fibrosis avanzada es el primer paso para reducir las futuras complicaciones relacionadas con la cirrosis. El diagnóstico oportuno de cirrosis hepática tiene importantes alcances en términos de detección de hipertensión portal y carcinoma hepatocelular, prevención de complicaciones y de indicación oportuna de trasplante hepático.

## CONCLUSIÓN

La detección de la fibrosis hepática significativa en pacientes que han recibido tratamiento antiviral para infección crónica por virus de Hepatitis C, así como también en el contexto de otras patologías crónicas del hígado, continúa siendo un reto médico importante en el campo de la Gastroenterología. Las limitaciones de la biopsia hepática, como el riesgo de complicaciones y su costo, hace que el desarrollo de marcadores séricos no invasivos, de fácil acceso y fáciles de realizar, sean una realidad. Este estudio muestra el papel importante de estos métodos no invasivos en determinar la respuesta al tratamiento médico, estado de la enfermedad al finalizar el tratamiento y pronóstico del paciente.

En nuestra muestra de estudio, se pudo determinar que la combinación de métodos no invasivos pueden traer consigo un mayor rendimiento diagnóstico principalmente en determinar fibrosis significativa de la no significativa. En el caso particular de nuestro estudio, al asociar el Fibrotest y el Score APRI, se logró establecer que con la combinación de ambos métodos no invasivos indirectos (Fibrotest y APRI) se logró identificar correctamente al 80% de los pacientes con fibrosis no significativa (F1) y el 71.4% de los pacientes con fibrosis significativa, con un intervalo de confianza del 95% y una  $p < 0.003$ .

Las características demográficas de nuestros pacientes, incluyendo la edad y distribución de género, prevalencia de fibrosis fueron similares a los reportes de las literaturas revisadas.

Consideramos deseable incrementar el tamaño de la muestra, así como también incluir métodos de estudio no invasivos directos tales como el FibroScan, para determinar el rendimiento diagnóstico al asociar dos pruebas no invasivas (una directa y una indirecta) y con ello reducir al máximo el número de pacientes sometidos a biopsia hepática.

La prevalencia de fibrosis hepática post-tratamiento en el contexto de los pacientes con infección crónica por VHC, es un pilar importante que nos puede permitir el monitoreo de la respuesta al tratamiento así como determinar el pronóstico y conducta a seguir en el paciente. La combinación de métodos no invasivos pueden ser herramientas diagnósticas útiles, con buen rendimiento diagnóstico y aplicable en pacientes con infección crónica por virus de hepatitis C.

## BIBLIOGRAFIA

1. G. Bejarano, M Vergara, M. Gil<sup>1,2</sup>, B. Dalmau<sup>1,2</sup>, J. Puig<sup>2,3</sup>, M. R. Bella<sup>4</sup>, D. Suárez<sup>5</sup> y X. Calvet. Prospective evaluation of liver fibrosis in chronic viral hepatitis C infection using the Sabadell's NIHCED (non-invasive hepatitis C related cirrhosis early detection) index. *Rev Esp Enferm Dig* 2009; 101 (5): 325-335.
2. T Fontanges, F. Bailly, E. Trepo, M. Chevallier at col. Discordance between biochemical markers of liver activity and fibrosis (Actites<sup>®</sup>-Fibrotest<sup>®</sup>) and liver biopsy in patient with chronic hepatitis C. *Gastroentérologie Clinique et Biologique* (2008) **32**, 858—865
3. M Ismail Et al. Reversal of hepatic fibrosis: pathophysiological basis of antifibrotic therapies. *Hepatic Medicine: evidence and research* 2011:3; 69-80.
4. Ghany Et al. Diagnosis, Management and treatment of Hepatitis C: An Update, AASLD practice guidelines. *Hepatology* 2009; 49(4): 1335-1374
5. E. Rossi, L. Adams, A. Prins, M. Bulsara at col. Validation of the FibroTest Biochemical Markers Score in Assessing Liver Fibrosis en Hepatitis C Patients. *Clinical Chemistry* (2003) 49, No 3, 450-454.
6. D. Lau-Corona, L. Pineda, H. Avilés at col. Effective use of FibroTest to generate decision trees in Hepatitis C. *Gastroenterol* 2009 june 7; 15(21): 2617-2622.
7. D. Séne, N Limal, D Messous at col. Biological markers of liver fibrosis and activity as non invasive alternatives to liver biopsy in patients with chronic hepatitis C and associated mixed cryoglobulinemia vasculitis. *Clinical Biochemistry* (2006) 39, 715-721.

8. L. Adams, P. Angulo Role of liver Biopsy and serum Markers of Liver Fibrosis en Non-Alcoholic Fatty liver disease. *Clin Liver di.* (2007) 11, 25-35.
9. I. Guha, W.M. Rosenberg. Noninvasive Assessment of Liver Fibrosis: serum, Markers, Imaging and other modalities. *Clin Liver Dis* (2008) 12, 883-900.
10. Portilla Et al. Utilidad de 2 modelos bioquímicos predictivos del grado de fibrosis hepática en población penitenciaria con Hepatitis C. *Gastroenterology Hepatol* 2009; 32(6):387-394.
11. P. Halfon, M. Munteanu, T. Poynard. FibroTest-ActiTest as a non-invasive marker of liver fibrosis. *Gastroentérol Clin Bio* (2008) 32. 22-39
12. T. Poynard, R. Morra, P. Ingiliz, F. Imbert, at col. Assessment of Liver Fibrosis: Noinvasive Means. *Gastroenterology* (2008) 14(4), 163-173.
13. T. Poynard, R. Morra, P. Halfon, L. Castera at col. Meta-analyses of Fibrotest diagnostic value in chronic liver disease *BMC Gastroenterology* 2007, 7:40
14. Castera L. Noninvasive Methods to Assess Liver Disease in Patients With Hepatitis B or C. *Gastroenterology* 2012; 142:1293-1302.

15. Feldman M, Friedman LS, Sleisinger MH. Sleisinger and Fordtran: enfermedades gastrointestinales y hepáticas 8a ed. Editorial Médica Panamericana
16. Ghany MG, Strader DB, Thomas DL, et al. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C: an update. *Hepatology* 2009;49:1335–1374.
17. Ghany MG, Nelson DR, Strader DB, et al. An update on treatment of genotype 1 chronic hepatitis C virus infection: 2011 practice guideline by the American association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2011;54:1433–1444.
18. EASL clinical practice guidelines: management of hepatitis C virus infection. *J Hepatol* 2011;55:245–264.
19. Castera L, Pinzani M. Noninvasive assessment of liver fibrosis: are we ready? *Lancet* 2010;375:1419–1420.
20. Poynard T, Halfon P, Castera L, et al. Standardization of ROC curve areas for diagnostic evaluation of liver fibrosis markers based on prevalences of fibrosis stages. *Clin Chem* 2007;53:1615–1622
21. Sebastiani G, Castera L, Halfon P, et al. The impact of liver disease aetiology and the stages of hepatic fibrosis on the performance of non-invasive fibrosis

biomarkers: an international study of 2411 cases. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;34:1202–1216.

22. Fontana RJ, Goodman ZD, Dienstag JL, et al. Relationship of serum fibrosis markers with liver fibrosis stage and collagen content in patients with advanced chronic hepatitis C. *Hepatology* 2008;47:789–798

23. Rosenberg WM, Voelker M, Thiel R, et al. Serum markers detect the presence of liver fibrosis: a cohort study. *Gastroenterology* 2004;127:1704–1713

24. Cales P, Oberti F, Michalak S, et al. A novel panel of blood markers to assess the degree of liver fibrosis. *Hepatology* 2005; 42:1373–1381.

25. Vallet-Pichard A, Mallet V, Nalpas B, et al. FIB-4: an inexpensive and accurate marker of fibrosis in HCV infection. Comparison with liver biopsy and Fibrotest. *Hepatology* 2007;46:32–36.

26. Roulot D, Czernichow S, Le Clesiau H, et al. Liver stiffness values in apparently healthy subjects: influence of gender and metabolic syndrome. *J Hepatol* 2008;48:606–613

27. Imbert-Bismut F, Messous D, Thibaut V, et al. Intra-laboratory analytical variability of biochemical markers of fibrosis (Fibrotest) and activity (Actitest) and reference ranges in healthy blood donors. *Clin Chem Lab Med* 2004;42:323–333.
  
28. Lin ZH, Xin YN, Dong QJ, et al. Performance of the aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index for the staging of hepatitis C-related fibrosis: an updated meta-analysis. *Hepatology* 2011;53:726–736
  
29. Martinez SM, Crespo G, Navasa M, et al. Noninvasive assessment of liver fibrosis. *Hepatology* 2011;53:325–335.
  
30. Poynard T, Zoulim F, Ratziu V, et al. Longitudinal assessment of histology surrogate markers (FibroTest-ActiTest) during lamivudine therapy in patients with chronic hepatitis B infection. *Am J Gastroenterol* 2005;100:1970–1980.
  
31. Lim SG, Cho SW, Lee YC, et al. Changes in liver stiffness measurement during antiviral therapy in patients with chronic hepatitis B. *Hepatogastroenterology* 2011;58:539–545.

2002 - Microsoft Excel (Forma de extracción de pacientes)

Archivo Inicio Insertar Diseño de página Fórmulas Datos Revisar Vista

Cortar Copiar Copiar formato Pegar Portapapeles Fuente Calibri 11 Ajustar texto Combinar y centrar General Formato condicional Dar formato como tabla Estilos de celda Insertar Eliminar Formato Celdas Autosuma Rellenar Borrar Ordenar y filtrar Buscar y seleccionar Modificar

	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N	O	P	Q	R	S	T
1	Registr	Edad	Sexo	Procedencia	IMC	HTA	DM	Dislipidemia	Alcoholismo	HGNA	Enf.autoimn	Hemocroma	Wilson	genotipc	Fibrotest	APRI				
2		1: 18-29	H:1 M:2		1: <18.4	1: Si	1: si	1: Si	1: Si	1: Si	1: Si	1:si	1:si	1	F1	<0.5				
3		2: 30-39			2: 18.5-24	2: No	2: no	2: no	2: No	2: No	2: No	2:no	2:no	2	F2	>0.5- <1				
4		3: 40-49			3: 25-29.9									3	F3	> 1				
5		4: 50-59			4: 30-34.9										F4					
6		5: >60			5: 35-39.9															
7					6: >40															
8																				
9																				
10																				
11																				
12																				
13																				
14																				
15																				
16																				
17																				
18																				
19																				
20																				
21																				
22																				
23																				
24																				
25																				

Hoja1 Hoja2 Hoja3

100%

06:57 p.m. 31/10/2011

ANEXOS 1 : HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS