



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN
SALVADOR ZUBIRÁN

**CONCORDANCIA ENTRE FIBROMETER Y FIBROSCAN COMO
MARCADORES DE FIBROSIS HEPÁTICA EN PACIENTES DEL INSTITUTO
NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRÁN**

TESIS DE POSTGRADO PARA OBTENER EL TITULO DE ESPECIALISTA EN:
MEDICINA INTERNA

PRESENTA:
DR. LUIS ALBERTO PIÑA OLGUÍN

TUTORES DE TESIS:
**DR. CARLOS MOCTEZUMA VELÁZQUEZ
DR. CARLOS ALFONSO GUTIÉRREZ CIRLOS MADRID**

CIUDAD DE MÉXICO. 2016





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.

**CONCORDANCIA ENTRE FIBROMETER Y FIBROSCAN COMO
MARCADORES DE FIBROSIS HEPÁTICA EN PACIENTES DEL INSTITUTO
NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRÁN'**



INCMNSZ
INSTITUTO NACIONAL
DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN
"DR. SALVADOR ZUBIRÁN"
DIRECCIÓN DE ENSEÑANZA
México, D.F.

Dr. Sergio Ponce de León Rosales
Director de Enseñanza del INCMNSZ

Dr. Alfonso Guillas Herrero
Subdirector de Servicios Médicos del INCMNSZ
Profesor Titular del curso de Medicina Interna

Dr. Carlos Moctezuma Velázquez
Médico Adscrito al servicio de Gastroenterología del INCMNSZ
Tutor de Tesis

Dr. Carlos Alfonso Gutiérrez Cirlos Madrid
Médico Adscrito al servicio de Medicina Interna del INCMNSZ
Tutor de Tesis

Dr. Luis Alberto Piña Olguin
Médico Residente de 4º año de Medicina Interna INCMNSZ

INDICE

1. Resumen.....	4
2. Marco Teórico.....	5
3. Planteamiento del problema.....	12
4. Justificación.....	13
5. Objetivos.....	14
6. Material y Métodos.....	15
7. Resultados.....	16
8. Discusión.....	20
9. Referencias.....	22

RESUMEN

Título: Concordancia entre Fibrometer y Fibroscan como marcadores de fibrosis hepática en pacientes del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

Introducción: La fibrosis hepática es una de las características principales de la cirrosis, la cual surge como respuesta común del hígado a agresiones crónicas, la fibrogénesis se debe considerar como un proceso dinámico que refleja un desequilibrio entre la síntesis y degradación de la matriz extracelular. La biopsia hepática por décadas se ha considerado como el estándar de oro para la cuantificación de la fibrosis, sin embargo, al ser un procedimiento invasivo no está exento de complicaciones. En la actualidad se han desarrollado una gran cantidad de pruebas indirectas para la estimación de la fibrosis hepática que van desde el empleo de técnicas avanzadas de imagen hasta la medición y combinación de laboratoriales de rutina, la gran mayoría de ellos validados en la hepatopatía crónica por virus hepatitis C y esteatosis hepática no alcohólica. Hoy por hoy se tiene la necesidad de identificar marcadores hepatoespecíficos no invasivos para el diagnóstico de la fibrosis hepática ya que no existe el subrogado perfecto capaz de reemplazar la biopsia hepática óptima.

Objetivos: Determinar la concordancia que existe entre el Fibrometer y Fibroscan para la cuantificación de fibrosis hepática.

Material y métodos: Estudio observacional, descriptivo, retrolectivo y transversal, donde se incluyeron a 101 pacientes que tuvieran ambos estudios con diagnóstico de hepatitis C o esteatosis hepática, durante el periodo de Febrero a Agosto del 2015.

Resultados: Se encontró una concordancia general entre el Fibrometer y Fibroscan por medio de una kappa ponderada de 0.39 para cualquier estadio de fibrosis, con una ligera mejoría para la detección de fibrosis significativa de 0.46; evidenciando un mejor desempeño aparente en particular para la etiología viral con 0.43. Sin embargo, en el análisis multivariado no se encontró dicha diferencia.

Conclusiones: Como conclusión la fibrosis hepática es determinante para la toma de decisiones en torno a la terapéutica y pronóstico de la enfermedad, a pesar del continuo avance y desarrollo de nuevas técnicas para la cuantificación indirecta de fibrosis hepática aún no se tiene el marcador ideal que pueda suplir la biopsia hepática.

MARCO TEORICO

INTRODUCCIÓN

La Organización Mundial de la Salud (OMS), define la insuficiencia hepática crónica como un proceso caracterizado por fibrosis y la conversión de la arquitectura normal en una estructura nodular anormal como consecuencia final de un gran número de padecimientos inflamatorios crónicos que afectan el hígado.¹

A nivel mundial el alcoholismo y la Hepatitis C continúan siendo las causas principales de la cirrosis hepática. Sin embargo, con la tendencia reciente que representa el problema de obesidad y el síndrome metabólico, la esteatosis hepática no alcohólica se ha posicionado como una causa frecuente de hepatopatía crónica.²

Es considerado un problema de salud pública nacional y global, debido a que el padecimiento afecta primordialmente a la población en edad productiva, causando solamente durante el año 2010, 31 millones de años de vida ajustados de discapacidad y más de un millón de muertes, representando el 2% de la mortalidad global.³

En México se estima una prevalencia de alrededor de 200,000 cirróticos; reportándose durante el año 2003 cerca de 30 mil defunciones por esta causa, lo cual representó la tercera causa de mortalidad general en los hombres y la octava en mujeres.¹

FIBROSIS HEPATICA

Una de las características principales de la cirrosis es la presencia de fibrosis. La fibrogénesis hepática se debe considerar como un proceso dinámico que refleja el desequilibrio del metabolismo en la síntesis y degradación de la matriz extracelular, dependiente de la etiología, factores genéticos del huésped, así como interacciones celulares complejas que ocurren en un ambiente pro-fibrogénico de citocinas proinflamatorias, adipocinas, así como señales neuroendócrinas y angiogénicas.⁴

La fibrosis surge como respuesta común del hígado a la lesión crónica inducida por una variedad de agresiones como enfermedades metabólicas, infecciones virales, abuso en la ingesta de alcohol, anormalidades congénitas y ataque autoinmune a los hepatocitos y conductos biliares.⁵

Existe evidencia reciente debido a la implementación de nuevas terapéuticas dirigidas, que sugiere que la fibrosis puede ser reversible postulando la importancia del monitoreo de la severidad de la fibrosis durante la evolución de la

enfermedad en vez de solo detectar la presencia y estadiaje de severidad una sola ocasión.^{6,7}

BIOSIA HEPATICA

Durante los últimos 50 años la biopsia hepática ha sido considerada como el “estándar de oro” para la medición de la fibrosis hepática; su presencia y severidad son cruciales para la toma de decisiones terapéuticas, determinar pronóstico, predecir progresión y resultados clínicos.⁸

El estudio histopatológico del espécimen puede reflejar no solo el grado de fibrosis sino también puede ayudar al clínico a determinar el grado de inflamación, necrosis, esteatosis y obtener información acerca de la causa de la hepatopatía.⁹

Sin embargo, como cualquier procedimiento la biopsia hepática tiene sus limitantes, entre las cuales se encuentra el costo, la morbilidad y la variabilidad interobservador, teniendo una tasa de discordancia de hasta el 25% en el estadio de fibrosis, que se encuentra íntimamente ligada a la experiencia del examinador.¹⁰

La cantidad de tejido hepático obtenido mediante biopsia es mínima, representando a escala 1: 50,000 partes del hígado; por lo que no es infrecuente el error de muestreo.¹¹ Una biopsia hepática se considera suficiente cuando tiene al menos 20mm de longitud y contiene 11 tractos portales.¹² Para lo cual en ocasiones necesario el realizar más de una punción para lograrlo, aumentando con esto el riesgo de eventos adversos.¹¹

La morbilidad asociada al procedimiento incluye desde el desarrollo de dolor en el sitio de punción hasta en un 20% de las ocasiones, sangrado intraperitoneal y hemobilia en un 5% e incluso hasta la muerte, que se ha descrito en un 0.009%-0.12% de los casos.¹³

Debido a las desventajas anteriormente mencionadas ha hecho que en los últimos años se considere lo “mejor disponible” más que el “estándar de oro”.¹⁴

MARCADORES NO INVASIVOS DE ESTIMACIÓN DE FIBROSIS HEPÁTICA

El mejor entendimiento en la fisiopatología de la fibrogenesis hepática ha resultado en el desarrollo de varios marcadores séricos y herramientas físicas como alternativas no invasivas a la biopsia hepática. La mayoría de estas validadas sobre todo en los pacientes con cirrosis por virus de la hepatitis C, así como esteatosis hepática no alcohólica; siendo incierta aún su aplicación en otras hepatopatías.¹⁵

Los métodos no invasivos de fibrosis hepática se pueden clasificar en dos grandes grupos: Marcadores biológicos y modalidades físicas o de imagen.⁸

Dentro de los marcadores biológicos, en los cuales se incorporan niveles séricos de los productos procedentes de la fibrosis hepática se encuentran:

Los directos (Clase I) que representan componentes de la matriz extracelular, o proteínas derivadas de miofibroblastos, reflejando la fisiopatología de la fibrogénesis hepática, como lo son el hialuronato¹⁶, laminina¹⁷, proteína similar a quitinasa 3 (YKL-40)¹⁸, péptido de procolágeno I carboxilo terminal (PICP)¹⁹, péptido de procolágeno III amino terminal (PIIINP)²⁰, metaloproteinasas de matriz 1 y 2 (MMP 1-2)^{21,22}, inhibidores de tejido de metaloproteinasas (TIMPS)²¹, factor transformador de crecimiento β 1 (TGF β -1)²³, MP3 (que combina PIIINP y MMP 1)²⁴ y proteína asociada microfibrilar 4 (MFAP-4)²⁵.

Los indirectos (Clase II) que utilizan laboratorios de rutina solos o en combinación, como el índice AST/ALT²⁶, PGA²⁷ (que incluye tiempo de protrombina, GGT y apolipoproteína A1), APRI²⁸ (AST y plaquetas), índice de Forns²⁹ (GGT, colesterol, plaquetas y edad), índice de Lok³⁰ (plaquetas, AST, ASLT, INR), Fib-4³¹ (edad, AST, ALT y plaquetas), BAAT³² (índice de masa corporal, edad, ALT), puntaje de fibrosis de NAFLD³³ (diagnóstico de diabetes, AST, ALT, índice de masa corporal, albumina y plaquetas) y BARD³⁴ (índice de masa corporal, relación AST/ALT, diabetes), entre muchas otras reflejando las consecuencias y severidad del daño hepático.

Además, existen paneles patentados que utilizan algoritmos que incluyen pruebas directas e indirectas como el Fibrometer³⁵, Fibroindex³⁶, Fibrotest³⁷, Hepascore³⁸, Fibrospect³⁹ y ELF⁴⁰, por mencionar algunas.

De las modalidades físicas o de imagen validadas para este fin la más estudiada y ampliamente utilizada ha sido la elastografía transitoria (ET).

Esta modalidad usa vibraciones breves de baja amplitud y frecuencia que se transmiten desde un transductor induciendo una onda elástica corta que se propaga por el hígado. Posteriormente se realizan adquisiciones de la onda ultrasónica para medir su velocidad, que están íntimamente relacionados con la rigidez hepática. Los resultados son traducidos a kilopascales y corresponden a la media de 10 mediciones validas variando de 2.5-75KPa⁴¹. Siendo un punto de corte de 5.5KPa aceptado como valor normal.⁴²

La ET tiene la ventaja de que el volumen del tejido hepático evaluado se aproxima a un cilindro de 4x1cm que es 100 veces más grande que una biopsia hepática, además de ser indolora, rápida (<5min) y por ende más aceptable para los pacientes.

El desempeño diagnóstico de la ET ha sido ampliamente estudiado, con una sensibilidad y especificidad estimada para cirrosis en 90%, mientras que para la detección de fibrosis significativa disminuye sustancialmente con estimados de 70-80% de sensibilidad y especificidad.^{43,44,45}

Otras técnicas como el parámetro de atenuación controlada (CAP)⁴⁶, el impulso

acústico de fuerza de radiación (ARFI)⁴⁷ y la elastografía de tejido en tiempo real (RTE)⁴⁸ son técnicas derivadas de la elastografía transitoria en las que aún hay un campo importante de investigación y su validación aun es controvertida para su uso cotidiano.

La aplicación de otras técnicas imagenológicas para la cuantificación de la fibrosis hepática como la elastografía por resonancia magnética⁴⁹ y por tomografía⁵⁰ tienen la ventaja de poder evaluar en su totalidad el parénquima hepático, sin embargo, su uso es controversial debido a que es altamente costoso y el uso de tomografía implica someter al paciente a radiación.

Tabla 1. Ventajas y desventajas de los métodos no invasivos disponibles⁵¹

Biomarcadores séricos	Elastografía Transitoria (ET)	ARFI	Elastografía 2D	Elastografía por RM
Ventajas				
Reproducibilidad Aplicabilidad 95%	Técnica más validada	Implementación en ultrasonido convencional	Implementación en ultrasonido convencional	Implementación en RM convencional
Ambulatorios	Fácil uso	Se puede escoger la región de interés	Se puede escoger la RDI	Examinación completa de tejido hepático
Validadas	Rangos amplios (2-75KPa)	Mejor aplicabilidad que ET (ascitis)	Medición de la rigidez en tiempo real	Aplicabilidad Buen desempeño en cirrosis
Bajo costo (no patentados)	Puntos de corte establecidos	Desempeño similar que ET	Amplio rango de valores (2-150KPa)	
Disponibilidad	Reproducibilidad		Buena aplicabilidad	
	Buen desempeño AUROC >0.9		Buen desempeño en cirrosis	
	Bueno en estados avanzados			
Desventajas				
No hepatoespecíficas	Requiere el dispositivo	Mala discriminación de estados intermedios	Requiere validación	Requiere validación
Mala discriminación de estados intermedios	No se puede escoger la región de interés (RDI)	Unidades diferentes de medición (m/seg)	Mala discriminación de estados intermedios	No aplicable en caso de sobrecarga de hierro
Costo (patentados)	Mala discriminación de estados intermedios	Valores estrechos (0.5-4.4m/seg)	Criterios no definidos	Requiere RM Mayor tiempo Costosa
Limitantes (hemolisis, Gilbert, inflamación...)	Aplicabilidad 80%	Criterios no definidos		
	Falsos positivos (colestásis, ascitis, hepatitis, operador)			

Hoy por hoy se tiene la necesidad de identificar marcadores hepatoespecíficos no invasivos para el diagnóstico de la fibrosis hepática ya que aún no existe el subrogado perfecto o método completamente capaz de reemplazar una biopsia hepática óptima, requeridos para su uso cotidiano.

Estos ofrecen una alternativa atractiva y rentable tanto para el médico como el paciente, ya que además de ser no invasivos, no provocan complicaciones relacionadas al procedimiento, los errores de muestreo son nulos y tienen la ventaja anteriormente mencionadas de repetirlos durante la evolución de la enfermedad.

Algunos de los métodos no invasivos nuevos han sido evaluados mediante el análisis del área bajo la curva (AUROC), tomando la biopsia como referencia. Sin embargo, son pocos los marcadores que exhiben una AUROC > 90, que les permita ser tomados como el marcador no invasivo de elección.⁵

POBLACIONES ESPECIFICAS INCLUIDAS EN ESTE ESTUDIO

INFECCIÓN CRÓNICA POR VIRUS DE HEPATITIS C (VHC)

La infección crónica por VHC es una enfermedad afecta aproximadamente 2.7 millones de personas en EUA y cerca de 1 millón en México; calculándose una población mundial de 170 millones de personas afectadas.⁵² Además, debido al mecanismo de transmisión compartido, se estima que alrededor de una tercera parte tiene coinfección por VIH.⁵³

Entre el 20-40% de los pacientes de acuerdo a su historia natural, desarrollarán cirrosis⁵⁴, siendo esta la principal causa de indicación de trasplante hepático en la actualidad.⁵⁵

Las guías prácticas para el tratamiento de VHC ahora incorporan las pruebas no invasivas para definir la presencia o ausencia de fibrosis avanzada, siendo crucial para la toma de decisiones terapéuticas debido a la evolución rápida de regímenes antivirales directos no basados en interferón, con alta eficacia y tolerabilidad en contra de todos los genotipos de VHC.^{56,57}

En esta población es donde más estudios se han realizado para validar los distintos marcadores no invasivos. En un estudio prospectivo, multicéntrico realizado en Europa que comparó 9 ensayos e índices directos e indirectos, además de fibroscan, contra biopsia hepática, en pacientes no tratados con infección por VHC, se demostró que el Fibrometer, Fibrotest, Hepascore y el Fibroscan tuvieron una eficacia similar en el desempeño diagnóstico con unas AUROCs entre 0.81-0.82 para fibrosis significativa y 0.87-0.93 para la detección de cirrosis. Y que la combinación de uno de los tres métodos biológicos con el Fibroscan podría reducir considerablemente la cantidad de biopsias realizadas al aumentar su rendimiento diagnóstico en un 78-82% para fibrosis significativa y hasta un 93% en el contexto de cirrosis.⁵⁸

En este mismo tenor, en otro estudio igualmente prospectivo multicéntrico europeo con una metodología similar se compararon 6 ensayos e índices directos e indirectos que incluyeron el Fibrotest, Fibrometer, CirrhoMeter, Hepascore, Fib-4 y APRI, además de Fibroscan y biopsia hepática en pacientes con infección crónica por VHC, arrojando como resultados que el estudio con la mejor certeza

diagnóstica fue el Fibrometer con un AUROC de 0.81 para fibrosis significativa y 0.86 para detección de cirrosis y que al combinarlo con el Fibroscan aumentaba a 0.84 y 0.92 respectivamente.⁵⁹

ESTEATOSIS HEPATICA NO ALCOHOLICA (EHNA)

Debido al creciente problema que significa la obesidad y síndrome metabólico, la EHNA se ha posicionado como la causa principal de hepatopatía a nivel mundial, su prevalencia oscila entre 2.8-46% según la población estudiada.⁶⁰ Y se tiene proyectada pueda superar a la cirrosis por VHC como indicación principal para trasplante hepático.⁶¹

En un estudio que se realizó en el año 2012 en centros de segundo nivel de México, se seleccionaron 1066 pacientes al azar, de los cuales 198 se diagnosticaron con síndrome metabólico de acuerdo a los criterios de la ATP-III y fueron incluidos en el estudio donde se les realizó un ultrasonido hepático, encontrándose esteatosis en el 82.9% de los casos; siendo en un 52.3% una esteatosis leve, en un 22.3% moderada y 8.3% severa.⁶²

La EHNA se define como la presencia de acumulación grasa en los hepatocitos evidenciada por imagen o histológicamente, de >5% del peso total del hígado, sin el antecedente de consumo significativo de alcohol (>10g al día) o ingesta de medicamentos esteatogénicos.⁶³

La enfermedad incluye dos entidades con un comportamiento clínico progresivo, la EHNA con una evolución del 10-20% a una infiltración grasa asociada a inflamación o esteatohepatitis con o sin fibrosis, con una progresión a cirrosis entre un 3-5% a 20 años de seguimiento.⁶⁴

La piedra angular del tratamiento consiste en cambios en el estilo de vida, primordialmente la reducción de peso, la cual se ha visto asociada a regresión histológica de la esteatosis y fibrosis hepática.⁶⁵ Otras intervenciones terapéuticas como la vitamina E y las tiazolidinedionas han sido probadas con resultados promisorios pero controversiales.⁶⁶

El rol que tienen las pruebas no invasivas para la detección de estos pacientes continúa siendo estudiado, algunas guías recomiendan su uso, sin embargo, el análisis histológico continúa siendo la única manera de distinguir pacientes con EHNA vs esteatohepatitis.⁶³

En un estudio que se realizó en el año 2009 en Francia de tipo multicéntrico, prospectivo donde se incluyeron 235 pacientes, se compararon pruebas específicas (Fibrometer y puntaje de fibrosis de NAFLD), no específicas (APRI) contra biopsia hepática, concluyendo que el Fibrometer presentó el mejor desempeño para categorizar la presencia de fibrosis significativa con una AUROC de 0.94, comparada con el puntaje de fibrosis de NAFLD 0.88 y APRI 0.86, con una disminución de su eficacia leve pero progresiva conforme aumenta el grado

de fibrosis a >F3.⁶⁷

En otro estudio donde además se incorporó la elastografía transitoria junto con el Fibrometer y puntaje de fibrosis de NAFLD comparado con biopsia hepática se documentó un rendimiento diagnóstico inferior con un AUROC de 0.62 para detección de fibrosis significativa con un comportamiento mejor de la elastografía para detección de los diferentes estadios de fibrosis con AUROC entre 0.9 y 0.93.⁶⁸

En México se tienen antecedentes de estudios de investigación para la validación de pruebas no invasivas de fibrosis hepática en población latina, utilizando marcadores e índices biológicos indirectos comparando los resultados con biopsia hepática en pacientes con esteatosis hepática no alcohólica y en pacientes con cirrosis por infección crónica por virus de la hepatitis C, los cuales mostraron una efectividad discreta con AUROCs entre 0.65-0.79.^{69,70}

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La cirrosis hepática es un problema de salud pública nacional y mundial, tan solo se estima que existen alrededor de 200,000 pacientes cirróticos en México, siendo la tercera causa de muerte en hombres y la octava en mujeres debido a sus complicaciones.

Globalmente las causas principales de hepatopatía crónica son las infecciones por virus de Hepatitis B, C, el alcoholismo y la esteatosis hepática no alcohólica.

La estimación de la fibrosis hepática es crucial para la toma de decisiones terapéuticas, para el seguimiento y establecer el pronóstico de los pacientes.

En los últimos 50 años desde la descripción de la técnica de biopsia hepática, ésta ha figurado como la principal herramienta para la cuantificación de fibrosis, sin embargo las complicaciones no están exentas, presentándose hasta en el 0.5% de las ocasiones, además durante la examinación, al ser operador dependiente puede haber hasta un 25% de error durante la clasificación del estadio de severidad de la hepatopatía.

En la última década ha habido un interés creciente en el desarrollo de nuevas técnicas no invasivas para la estimación de fibrosis hepática, éstos incorporan parámetros directos que provienen del metabolismo de la matriz extracelular reflejando la fisiopatología del proceso de la fibrogénesis hepática e indirectos que son laboratorios de rutina que solos o en combinación arrojan información acerca de la severidad de la hepatopatía crónica.

Las guías internacionales han empezado a incluir el uso de estos métodos para tratar de sustituir la biopsia hepática, sin embargo, en la actualidad no se tiene un marcador o estudio físico lo suficientemente eficaz para este fin y su aplicabilidad de manera rutinaria aún se encuentra en discusión.

JUSTIFICACION

En México no se tiene algún estudio reciente que reporte la concordancia que existe entre los nuevos métodos validados de cuantificación no invasiva de fibrosis hepática. Nuestro Instituto al ser un centro de referencia nacional, debe contar con antecedentes locales que validen el empleo de estas nuevas tecnologías para el mejor empleo de recursos y mejora en la atención de nuestros pacientes.

La reciente incorporación e implementación de éstas técnicas novedosas de detección de fibrosis hepática, así como su disponibilidad real en nuestro Instituto deben despertar la motivación de investigación acerca de los resultados en su empleo.

Una buena concordancia entre las distintas técnicas para detectar fibrosis significativa y/o avanzada se traduciría en elegir la más conveniente para cada paciente, tomando en cuenta factores que pueden limitar alguna de estas estrategias diagnósticas como el peso del paciente (Fibroscan), su nivel socioeconómico (Fibroscan, Fibrometer), o la presencia de otras causas de trombocitopenia (APRI), y no tanto por el rendimiento de la prueba en sí.

En s centramos en dos etiologías porque son las que más aplicabilidad pueden tener en nuestro medio: la presencia de fibrosis avanzada en el contexto de la EHNA traduce que estamos muy probablemente frente a una esteatohepatitis y no sólo una esteatosis lo que supone un cambio en la estrategia terapéutica; el mismo resultado en el escenario de VHC indica que el tratamiento se vuelve indispensable a corto plazo.

OBJETIVOS

PRIMARIO

Determinar la concordancia que existe entre el Fibrometer y Fibroscan para la cuantificación de fibrosis hepática.

SECUNDARIOS

Determinar la concordancia que existe entre el Fibrometer, Fibroscan, APRI y FIB-4 para la cuantificación de fibrosis hepática.

Evaluar qué variables se asocian a discordancia entre el Fibrometer y el Fibroscan

Determinar la concordancia existente entre Fibrometer y Fibroscan en distintos subgrupos (tipo de sonda, etiología)

MATERIAL Y METODOS

DISEÑO

Estudio observacional, descriptivo, retrolectivo y transversal

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Pacientes mayores de 18 años, con hepatopatía crónica de etiología por virus hepatitis C y esteatosis hepática no alcohólica, que tengan disponibles los estudios de Fibrometer y Fibroscan en el sistema de laboratorio y en la base de datos de elastografías transitorias del departamento de Gastroenterología del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán en el periodo de febrero a agosto del 2015 con una diferencia no mayor a 3 meses entre la realización de cada una de las pruebas.

CRITERIOS DE EXCLUSION

Falta de disponibilidad de un estudio

Resultados que no cumplan criterios de calidad en el contexto de la elastografía transitoria.

METODOLOGÍA

Se realizó una búsqueda en el sistema de laboratorios del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán con la palabra clave Fibrometer en el periodo que comprendió de Febrero a Agosto del año 2015, con un total de 158 resultados.

Se recolectó la información de fibrosis y actividad en una base de datos Excel donde además se incluyeron las variables de edad, sexo, plaquetas, AST, ALT, GGT, Urea, BUN, α 2 macroglobulina, índice de protrombina y etiología de hepatopatía.

Una vez obtenida la información se solicitó la revisión de base de datos de elastografías transitorias que se han realizado en el del departamento de gastroenterología del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán donde se encontraron 101 elastografías excluyendo un total de 57 pacientes por falta de resultados.

La estadística descriptiva se hizo con medias y desviaciones estándar, así como frecuencias absolutas y relativas, dependiendo del tipo de variable; en cuanto a la estadística analítica se utilizó el índice de kappa para analizar la concordancia entre las pruebas, cuando existían más de dos categorías se utilizó kappa ponderado.

RESULTADOS

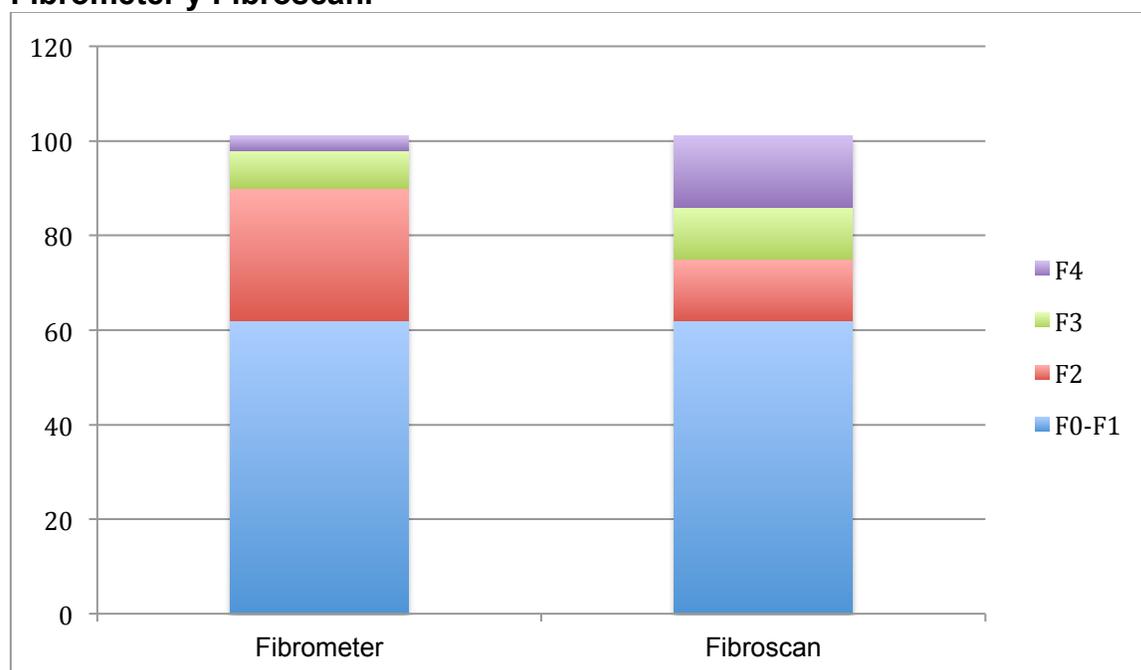
En total se incluyeron 101 pacientes para el estudio, las características demográficas con una edad promedio de 45.64 ± 11.06 años, con 57 mujeres 56.44%, etiología VHC 55 54.46% y NAFLD 46 45.54%. Véase **Tabla 2**.

Tabla 2. Características demográficas y bioquímicas de la población.

Característica	
Edad, n (media \pm DE años)	45.64 \pm 11.06 años
Mujeres (%)	57 (56.44%)
AST, (media \pm DE UI)	48.01 \pm 41.58 UI/mL
ALT, (media \pm DE UI)	58.52 \pm 51.43 UI/mL
GGT, (media \pm DE UI)	81.14 \pm 132.06 UI/mL
Plaquetas, (media \pm K/uL)	222.28 \pm 66.05 K/uL
IQR (media \pm DE)	13.7 \pm 6.93
Kilopascuales (media \pm DE Kpa)	8.26 \pm 6.55 KPa
CAP (media \pm DE)	258.99 \pm 59.86
VHC, n (%)	55 (54.46%)

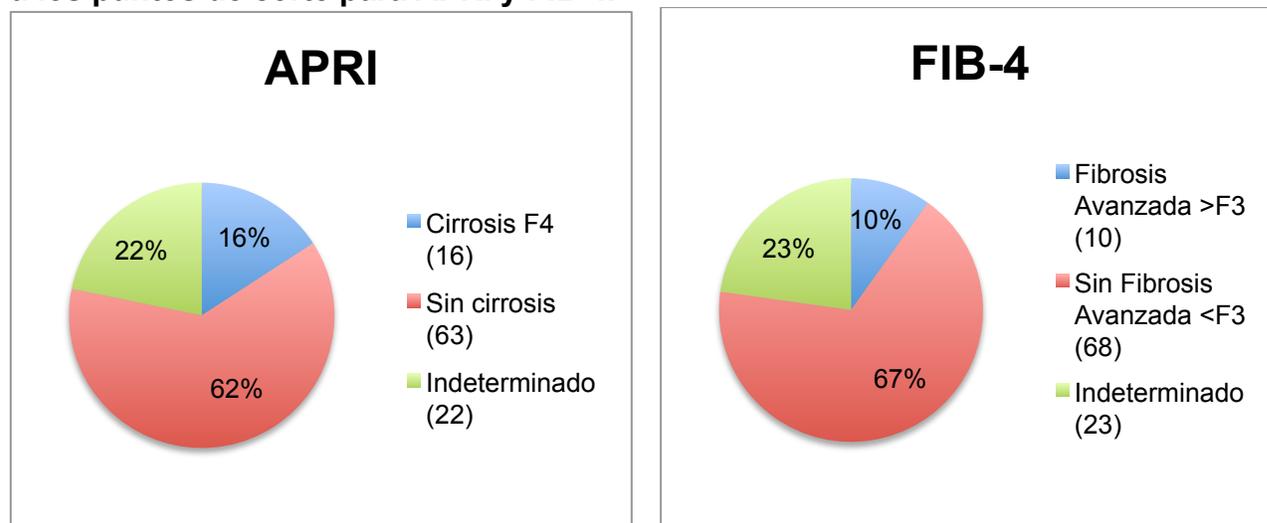
En cuanto a los resultados de los dos estudios principales: Fibrometer y Fibroscan, se ubicó a la mayoría de la población sin fibrosis (<F2) encontrando solamente el 38.61% y 38.61% de fibrosis significativa (>F2) así como 10.89% y 25.74% de fibrosis avanzada (>F3) respectivamente. Véase **Gráfico 1**.

Gráfico.1 Distribución de la población según estadio de fibrosis con Fibrometer y Fibroscan.



Se realizó también un cálculo de APRI y FIB-4 de acuerdo a las fórmulas establecidas, utilizando un punto de corte para el APRI de corte de >1.0 para cirrosis (F4), <0.5 para descartar cirrosis y para FIB-4 de >3.25 para fibrosis avanzada (>F3) y <1.25 para descartar fibrosis avanzada(<F3); con un resultado de 15.8% de cirróticos para APRI y 9.9% de fibrosis significativa para FIB-4. Véase Gráfico 2.

Gráfico 2. Distribución de la población según estadio de fibrosis de acuerdo a los puntos de corte para APRI y FIB-4.



Se encontró una concordancia general entre el Fibrometer y Fibroscan por medio de una kappa ponderada de 0.39 para cualquier estadio de fibrosis, con una ligera mejoría para la detección de fibrosis significativa de 0.46; evidenciando un mejor desempeño aparente en particular para la etiología viral con 0.43. Sin embargo, en el análisis multivariado no se encontró dicha diferencia. Véase Tabla 3 y 4

Tabla 3. Concordancia entre Fibrometer y Fibroscan.

KAPPA FIBROMETER – FIBROSCAN										
	Todos		NAFLD		VHC		Sonda M		Sonda XL	
	K	P	k	P	k	p	k	p	k	P
F ⁺	0.39	0.000	0.14	0.03	0.39	0.000	0.50	0.000	0.04	0.35
F>2	0.46	0.000	0.24	0.03	0.46	0.000	0.59	0.000	0.11	0.28
F≥3	0.39	0.000	0.00	-*	0.43	0.000	0.51	0.000	-0.06	0.70

*En el grupo de hígado graso no hubo ningún sujeto por Fibrometer con fibrosis avanzada
+Kappa ponderada

Tabla 4. Regresión logística de factores asociados a discordancia entre Fibrometer y Fibroscan

FACTORES ASOCIADOS A DISCORDANCIA ENTRE LAS CATEGORÍAS DEL FIBROMETER Y FIBROSCAN. REGRESIÓN LOGÍSTICA.			
	OR (IC 95%)	P*	P**
Edad	1.02 (0.98-1.06)	0.22	
Sexo	2.03 (0.91 – 4.52)	0.08	0.40
Actividad por Fibrometer	3.37 (1.81-6.27)	0.000	0.59
AST	1.02 (1.01-1.04)	0.002	0.48
ALT	1.02 (1.00-1.03)	0.004	0.33
GGT	1.01 (1.00-1.02)	0.01	0.17
Plaquetas	0.99 (0.98-1.00)	0.007	0.95
IQR	1.01 (0.95-1.07)	0.75	
KPa	1.20 (1.07-1.35)	0.002	0.05
VHC	3.05 (1.32-7.00)	0.009	0.56
Sonda	1.52 (0.63-3.64)	0.35	
*Bivariado			
**Multivariado			

Tabla 5. Concordancia entre las diferentes pruebas no invasivas

KAPPA APRI – FIBROSCAN										
	Todos		NAFLD		VHC		Sonda M		Sonda XL	
	K	P	K	P	K	P	k	p	k	P
F>2	0.36	0.000	-	-	0.42	0.002	0.47	0.000	0.12	0.11

KAPPA APRI – FIBROMETER										
	Todos		NAFLD		VHC		Sonda M		Sonda XL	
	K	P	K	P	K	P	k	p	K	P
F>2	0.59	0.000	0.00	0.5	0.59	0.000	0.64	0.000	0.35	0.02

KAPPA FIB-4- FIBROSCAN										
	Todos		NAFLD		VHC		Sonda M		Sonda XL	
	K	P	K	P	K	P	k	p	k	P
F>2	0.41	0.000	-	-	0.59	0.000	0.61	0.000	-	-

KAPPA FIB-4 – FIBROMETER										
	Todos		NAFLD		VHC		Sonda M		Sonda XL	
	K	P	K	P	K	P	k	p	K	P
F>2	0.50	0.000	-	-	0.47	0.000	0.64	0.000	-	-

Se determinó la concordancia entre el resto de las pruebas con un comportamiento similar entre todas, sin embargo, llama la atención que las mejores combinaciones resultaron entre dos pruebas bioquímicas, APRI-Fibrometer que tuvo una concordancia de hasta 0.59 para detección de fibrosis significativa y FIB4-Fibrometer con 0.5 y la peor con la combinación entre APRI y Fibroscan con 0.36. Véase Tabla 5.

DISCUSIÓN

Debido a que no se tienen registros de publicaciones en cuanto a la metodología similares a este estudio; ya que la mayoría comparan el estándar de oro con la prueba a validar, nos limitamos a determinar la concordancia que existe entre cuatro de los marcadores indirectos de fibrosis hepática en un centro de tercer nivel de México. Tres de ellos bioquímicos (Fibrometer, APRI y FIB-4) y uno físico (Fibroscan).

Se incluyeron las dos patologías más frecuentes en la actualidad de hepatopatía crónica en la actualidad que son la infección con VHC y la EHNA^{55,60}; en general de la población que se estudió la mayoría se situó en un estado sin fibrosis significativa (<F2) según las pruebas no invasivas, evidenciando probablemente una mala indicación de estas pruebas.

Se observó una concordancia buena entre Fibroscan, Fibrometer, APRI y FIB-4 para detectar fibrosis significativa primordialmente en pacientes con VHC, de tal forma que si lo que se desea es saber si alguien tiene Fibrosis ≥ 2 , puede ser sólo necesario calcular un APRI o un FIB-4 para economizar el estudio del paciente.^{31,71}

Lo que llama la atención en nuestros pacientes incluidos, fue que cerca del 25% de los pacientes quedaron en una zona gris, de acuerdo a los puntos de corte establecidos en estudios previos^{31,71,72} ese caso es que vale la pena recurrir a los otros métodos (Fibrometer, Fibroscan).

La única variable que en el análisis multivariado resultó asociada a discordancia entre Fibroscan y Fibrometer fueron los KPa, lo cual quiere decir que entre más elevado el resultado del Fibroscan, mayor probabilidad de que sea discordante con el Fibrometer. Esto se puede visualizar en la gráfica 1 en donde se observa cómo el Fibroscan divide más a los pacientes que tienen fibrosis significativa entre las distintas categorías, mientras que el Fibrometer tiende a agrupar la mayoría en F2. De nueva cuenta, al no contar con biopsia, no podemos determinar qué es lo más correcto. Es importante considerar que el Fibroscan es una medida de una propiedad física, y el Fibrometer evalúa componentes serológicos, cada uno puede modificarse por distintos fenómenos. Entre ellos que no se hicieron el mismo día, aunque poco probable, pudieron tener cambios en estos días o meses de diferencia los pacientes y por eso las pruebas pudieron ser discordantes.

En general la concordancia en NAFLD es débil e incluso pobre, lo mismo cuando se utiliza la sonda XL, esto representa un problema ya que precisamente los pacientes con NAFLD necesitan de la sonda XL pues muchos son obesos. Se necesitan estudios en este subgrupo de pacientes, y en los que se cuente con biopsia, para determinar la mejor estrategia.

Las ventajas del presente estudio es que se incluyeron un número representativo de pacientes estudiados, centrado en las patologías más frecuentes de

hepatopatía crónica, así como las etiologías más estudiadas en el uso de los métodos no invasivos.

Las limitaciones de este trabajo se basan en su naturaleza retrospectiva donde se pudieron ver afectados algunos de los resultados y conclusiones emitidas. Además, la concordancia se realizó entre dos pruebas indirectas de fibrosis hepática sin la posibilidad de comparación con el estudio ideal que es la biopsia hepática. Otra limitante fue que dentro de la población la mayoría de las pruebas fueron negativas para fibrosis y muy pocos pacientes

Como conclusión la fibrosis hepática es determinante para la toma de decisiones en torno a la terapéutica y pronóstico de la enfermedad, a pesar del continuo avance y desarrollo de nuevas técnicas para la cuantificación indirecta de fibrosis hepática aún no se tiene el marcador ideal que pueda suplir la biopsia hepática. En este estudio donde no se incluyó el estándar de oro se encontró que en nuestro medio la mejor combinación para descartar fibrosis avanzada es la aplicación de APRI y FIB-4.

REFERENCIAS

1. Diagnóstico y Tratamiento de la Insuficiencia Hepática Crónica, México: Secretaria de Salud; 2008.
2. Smith BW, Adams LA. Non-alcoholic fatty liver disease. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2011; 48:97–113.
3. Ali AM, et al. Liver cirrhosis mortality in 187 countries between 1980 and 2010: a systematic analysis. *BMC Medicine* 2014;12:145
4. Friedman SL. Evolving challenges in hepatic fibrosis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2010; 7:425–436.
5. A. Cequera, M.C. García. Biomarcadores para fibrosis hepática, avances, ventajas y desventajas. *Revista de Gastroenterología de México*. 2014;79(3):187-199
6. Ting-T, et al. Long-Term Entecavir Therapy Results in the Reversal of Fibrosis/Cirrhosis and Continued Histological Improvement in Patients with Chronic Hepatitis B *Hepatology*.2010; (3): 886-893
7. Sarah L, et al. Clinical, Virologic, Histologic, and Biochemical Outcomes After Successful HCV Therapy: A 5-Year Follow-up of 150 Patients. *Hepatology*. 2009; 3: 729-738
8. Vasiliou P, Emmanuel T, Andrew K. Non-invasive assessment of liver fibrosis *Annals of Gastroenterology*. 2012; 25: 218-231
9. Sebastiani G, Alberti A. Non invasive fibrosis biomarkers reduce but not substitute the need for liver biopsy. *World J Gastroenterol*. 2006;12:3682-94.
10. Pierre Bedossa P, Darge're D, Paradis V. Sampling Variability of Liver Fibrosis in Chronic Hepatitis C. *Hepatology* 2003;38:1449-1457.
11. Cholongitas E, et al. A systematic review of the quality of liver biopsy specimens. *Am J Clin Pathol* 2006;125:710-721.
12. Colloredo G, Guido M, Sonzogni A, Leandro G. Impact of liver biopsy size on histological evaluation of chronic viral hepatitis: the smaller the sample, the milder the disease. *Journal of Hepatology*. 2003;39:239–244
13. West J, Card TR. Reduced mortality rates following elective percutaneous liver biopsies. *Gastroenterology* 2010;139:1230- 1237.
14. Bedossa P, Carrat F. Liver biopsy: the best, not the gold standard. *J Hepatol* 2009;50:1-3.
15. Patel K, Shackel A. Current Status of Fibrosis Markers. *Curr Opinion Gastroenterol* 2014, 30:253-259
16. Cuechot J, et al. Diagnostic accuracy of hyaluronan and type III procollagen amino-terminal peptide serum assays as markers of liver fibrosis in chronic viral hepatitis C evaluated by ROC curve analysis. *Clin Chem* 1996;42:558-563.
17. Korner T, Kropf J, Gressner AM. Serum laminin and hyaluronan in liver cirrhosis: markers of progression with high prognostic value. *J Hepatol* 1996;25:684-688.
18. Berres ML, Papen S, Pauels K, et al. A functional variation in CHI3L1 is

- associated with severity of liver fibrosis and YKL-40 serum levels in chronic hepatitis C infection. *J Hepatol* 2009;50:370-376.
19. Jarcuska P, Janicko M, Veseliny E, Skladany L. Circulating markers of liver fibrosis progression. *Clin Chim Acta* 2010;411:1009-1017. 20.
 20. Lieber CS, Weiss DG, Paronetto F. Value of fibrosis markers for staging liver fibrosis in patients with precirrhotic alcoholic liver disease. *Alcohol Clin Exp Res* 2008;32:1031-1039. 21.
 21. Walsh KM, Timms P, Campbell S, MacSween RN, Morris AJ. Plasma levels of matrix metalloproteinase-2 (MMP-2) and tissue inhibitors of metalloproteinases -1 and -2 (TIMP-1 and TIMP-2) as noninvasive markers of liver disease in chronic hepatitis C: comparison using ROC analysis. *Dig Dis Sci* 1999;44:624-630.
 22. Murawaki Y, Ikuta Y, Idobe Y, Kawasaki H. Serum matrix metalloproteinase-1 in patients with chronic viral hepatitis. *J Gastroenterol Hepatol* 1999;14:138-145.
 23. Manning DS, Afdhal NH. Diagnosis and quantitation of fibrosis. *Gastroenterology* 2008;134:1670-1681. 24.
 24. Leroy V, Hilleret MN, Sturm N, et al. Prospective comparison of six non-invasive scores for the diagnosis of liver fibrosis in chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2007;46:775-782.
 25. Molleken C, Sitek B, Henkel C, et al. Detection of novel biomarkers of liver cirrhosis by proteomic analysis. *Hepatology* 2009;49:1257-1266.
 26. Sheth SG, Flamm SL, Gordon FD, Chopra S. AST/ALT ratio predicts cirrhosis in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Am J Gastroenterol* 1998;93:44-48.
 27. Nguyen-Khac E, et al. 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.
 28. Wai CT, et al. A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2003;38:518-526.
 29. Forns X, et al. Identification of chronic hepatitis C patients without hepatic fibrosis by a simple predictive model. *Hepatology* 2002;36:986-992.
 30. Lok AS, et al. Predicting cirrhosis in patients with hepatitis C based on standard laboratory tests: results of the HALT-C cohort. *Hepatology* 2005;42:282-292.
 31. Sterling RK, et al. Development of a simple noninvasive index to predict significant fibrosis in patients with HIV/HCV coinfection. *Hepatology* 2006;43:1317-1325.
 32. Guha IN, Parkes J, Roderick PR, Harris S, Rosenberg WM. Non-invasive markers associated with liver fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease. *Gut* 2006;55:1650-1660.
 33. Angulo P, et al. The NAFLD fibrosis score: a noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD. *Hepatology* 2007;45:846-854.
 34. Harrison SA, Oliver D, Arnold HL, Gogia S, Neuschwander-Tetri BA. Development and validation of a simple NAFLD clinical scoring system for identifying patients without advanced disease. *Gut* 2008;57:1441-1447.

35. Cales P, et al. A novel panel of blood markers to assess the degree of liver fibrosis. *Hepatology* 2005;42:1373-1381.
36. Koda M, et al. FibroIndex, a practical index for predicting significant fibrosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2007;45:297-306.
37. Imbert-Bismut F, et al. Biochemical markers of liver fibrosis in patients with hepatitis C virus infection: a prospective study. *Lancet* 2001;357:1069-1075.
38. Adams LA, et al. Hepascore: an accurate validated predictor of liver fibrosis in chronic hepatitis C infection. *Clin Chem* 2005;51:1867-1873.
39. Patel K, et al. 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.
40. Rosenberg WM, et al. Serum markers detect the presence of liver fibrosis: a cohort study. *Gastroenterology* 2004;127:1704-1713.
41. Castera L, Fornis X, Alberti A. Non-invasive evaluation of liver fibrosis using transient elastography. *J Hepatol* 2008;48:835-847.
42. Roulot D, et al. Liver stiffness values in apparently healthy subjects: influence of gender and metabolic syndrome. *J Hepatol* 2008;48:606-613.
43. Tsochatzis EA, et al. Elastography for the diagnosis of severity of fibrosis in chronic liver disease: a meta-analysis of diagnostic accuracy. *J Hepatol* 2011;54:650-659.
44. 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;5:1214-1220. 99.
45. Friedrich-Rust M, et al. Performance of transient elastography for the staging of liver fibrosis: a meta- analysis. *Gastroenterology* 2008;134:960-974.
46. Sasso M, Beaugrand M, de Ledinghen V, et al. Controlled attenuation parameter (CAP): a novel VCTE™ guided ultrasonic attenuation measurement for the evaluation of hepatic steatosis: Preliminary study and validation in a cohort of patients with chronic liver disease from various causes. *Ultrasound Med Biol.* 2010;36:1825-35.
47. Lupsor M, et al. Performance of a new elastographic method (ARFI technology) compared to unidimensional transient elastography in the noninvasive assessment of chronic hepatitis C. Preliminary results. *J Gastrointestin Liver Dis* 2009;18:303-310.
48. Ochi H, Hirooka M, Koizumi Y, et al. Real-time tissue elastography for evaluation of hepatic fibrosis and portal hypertension in nonalcoholic fatty liver diseases. *Hepatology* 2012; 56:1271–1278.
49. Huwart L, Sempoux C, Vicaut E, et al. Magnetic resonance elastography for the noninvasive staging of liver fibrosis. *Gastroenterology* 2008;135:32-40.
50. Romero-Gomez M, Gomez-Gonzalez E, Madrazo A, et al. Optical analysis of computed tomography images of the liver predicts fibrosis stage and distribution in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2008;47:810-816.
51. EASL-ALEH Clinical Practice Guidelines: Non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis. *Journal of Hepatology* 2015; 63: 237–264

52. Uribe M, Gutierrez Y, Kobashi R, Méndez N. Noninvasive markers of liver fibrosis in Latin America and Mexico *Annals of Hepatology* 2010, 9 (1);43-48
53. Sebastiani G, 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
54. Alberti A, Chemello L, Benvegno L. Natural history of hepatitis C. *J Hepatol* 1999; 31(1): 17–24.
55. Coilly A , Roche B, Samuel D. Current management and perspectives for HCV recurrence after liver transplantation. *Liver International* 2013;33(1)56-62
56. AASLD/IDSA HCV Guidance Panel. Hepatitis C Guidance: AASLD-IDSA Recommendations for Testing, Managing, and Treating Adults Infected With Hepatitis C Virus. *Hepatology*, 2015; 62(3): 932-954
57. European Association for the Study of the Liver. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2015. *Journal of Hepatology*,2015; 63:199-236
58. Zarski J, et al. Comparison of nine blood tests and transient elastography for liver fibrosis in chronic hepatitis C: The ANRS HCEP-23 study *Journal of Hepatology*.2012;56:55–62
59. Calès P, et al. Improved fibrosis staging by elastometry and blood test in chronic Hepatitis C. *Liver International* 2014,34:907-917.
60. Argo CK, Caldwell SH. Epidemiology and natural history of non- alcoholic steatohepatitis. *Clin Liver Dis* 2009;13:511-531.
61. Wong R, Cheung R, Ahmed A. Nonalcoholic steatohepatitis is the most rapidly growing indication for liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma in the US. *Hepatology*. 2014;59: 2188-2195
62. Castro M, Banderas D, Cenobio J y Escobedo J. Prevalencia de hígado graso no alcohólico en individuos con síndrome metabólico. *Cir Cir* 2012; 80:128-133
63. Chalasani N, et al. 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. *Hepatology* 2012; 55: 2005-202
64. Mendez N, Zamora D, Uribe M. Current concepts in the pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease. *Liver Int* 2007; 27 (4) 423-433
65. Rinella M, Sanyal J. Management of NAFLD: a stage-based approach. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2016; 13(4):196-205
66. Sanyal A, et al. Pioglitazone, Vitamin E, or Placebo for Nonalcoholic Steatohepatitis. *N Engl J Med* 2010;362:1675-1685
67. Calès P, et al. Comparison of blood tests for liver fibrosis specific or not to NAFLD. *Journal of Hepatology* 2009; 50: 165-173
68. Aykuy U et al. A comparison of Fibrometer NAFLD score , NAFLD fibrosis score, and transient elastography as noninvasive diagnostic tools for hepatic fibrosis in patients with biopsy proven non-alcoholic fatty liver disease. *Scandinavian Journal of Gastroenterology* 2014; 49:1343-1348
69. Pérez-Gutiérrez O, et al. Validation study of systems for noninvasive

- diagnosis of fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease in Latin population. *Annals of hepatology*, 2013; 12 (3); 416-424
70. Ortiz-Olvera N, Herrera-Chi B, Méndez-Navarro J, Morán-Villota S, Dehesa-Violante M. Evaluación de índices no invasivos de brosis en pacientes mexicanos con hepatitis crónica por virus C. *Revista de Gastroenterología de México* 2010;4(75):389-395
71. Lin ZH, 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;53:726-36.
72. Chou R, Wasson N. Blood tests to diagnose fibrosis or cirrhosis in patients with chronic hepatitis C virus infection: a systematic review. *Ann Intern Med*; 2013;158:807-20.