



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE
MEXICO**

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

FACULTAD DE MEDICINA

INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN

“SALVADOR ZUBIRAN”

**DETERMINACIÓN DE FIBROSIS HEPÁTICA EN UNA
POBLACIÓN DE PACIENTES COINFECTADOS POR VIH/VHC
MEDIANTE ELASTOGRAFÍA DE TRANSICIÓN (FIBROSCAN) Y
BIOMARCADORES SEROLÓGICOS (FIBROMETER)**

TESIS DE POSTGRADO

PARA OBTENER EL TITULO DE:

ESPECIALISTA EN GASTROENTEROLOGIA

PRESENTA:

DR. ERNESTO CANTÚ LLANOS

TUTOR:

DR JUAN FRANCISCO SÁNCHEZ ÁVILA

MEXICO D.F 2015





Universidad Nacional
Autónoma de México



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.



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

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán"

Dr. Miguel Ángel Valdovinos Díaz
Profesor Titular del curso de Gastroenterología

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán"

Dr. Juan Francisco Sánchez Ávila
Tutor de tesis

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán"

Dr. Ernesto Cantú Llanos
Tesisista

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán"

DETERMINACION DE FIBROSIS HEPATICA EN UNA POBLACION DE PACIENTES COINFECTADOS POR VIH/VHC MEDIANTE ELASTOGRAFIA DE TRANSICION (FIBROSCAN) Y BIOMARCADORES SEROLOGICOS (FIBROMETER)

Introducción	5
Marco Teórico	6
Planteamiento del problema y justificación.	12
Hipótesis	13
Objetivo principal	13
Objetivos secundarios	13
Materiales y métodos.	14
Diseño general.	14
Tamaño de muestra.	15
Criterios de inclusión.	15
Criterios de exclusión.	15
Criterios de eliminación.	15
Variable dependiente.	15
Variable independiente.	15
Análisis estadístico	16
Resultados	17
Discusión	19
Conclusiones	21
Bibliografía	22
Tablas	24

Agradecimientos:

A mi esposa Diana, a mi hijo Dante por ser mi apoyo en todo momento. A mis padres, hermanos, amigos y colegas de Gastroenterología. Al Dr Juan Francisco Sánchez Avila y al Dr Carlos Moctezuma Velázquez por su ayuda en la realización de este proyecto.

Introducción

La infección por el Virus de Hepatitis C (VHC) es una de las principales causas de enfermedad hepática a nivel mundial. El número de personas infectadas a nivel mundial es estimado se estima en 160 millones. Ha sido demostrado que la presencia de Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH) afecta la progresión a fibrosis hepática en pacientes con VHC. En un estudio realizado en población con VIH y co infección con VHC encontraron mayor prevalencia de pacientes con fibrosis significativa ($\geq F2$) en 51.4%, en aquellos sólo con VHC 39.2% y en aquellos sólo con VIH en 13.3%. (1) Concluyendo que la co infección representa un factor de riesgo para desarrollar fibrosis hepática en pacientes con VIH.

El método ideal para conocer la fibrosis es mediante la realización de una biopsia hepática sin embargo esta tiene sus desventajas ya que es un procedimiento invasivo el cual tiene complicaciones potencialmente severas. Además representa solo 1/50,000 porción del hígado el cual es naturalmente heterogéneo y tiene una pobre concordancia inter observador con discrepancias en los hallazgos histopatológicos hasta en un 58%. (2) La elastografía de transición (Fibroscan[®]) es una técnica no invasiva que permite estimar la rigidez hepática al medir la resistencia a deformación de una onda producida por una sonda de mano que es emitida en el espacio intercostal sobre el lóbulo hepático derecho. Esta herramienta ha demostrado un alto valor de reproducibilidad y con la posibilidad de evaluar el grado de fibrosis en un cilindro hepático 100 veces mayor que la muestra obtenida por la biopsia, es seguro y puede discernir entre los extremos de fibrosis desde F0/F1 contra F4. (2) Se ha demostrado además una correlación con los hallazgos histopatológicos de pacientes con VHC, así como co infección con VIH.(3) Sin embargo es operador dependiente y tiene limitaciones en pacientes con índice de masa corporal ≥ 25 , o aquellos con inflamación, colestasis, congestión e ingesta reciente de alimentos.

Existen otros métodos diagnósticos basados en determinaciones serológicas que han demostrado ser útiles en la valoración del grado de fibrosis hepática. (4) Uno de ellos es el Fibrometer[®] el cual está específicamente diseñado para evaluar la fibrosis hepática en pacientes con hepatitis viral crónica además de pacientes con co infección con VIH. Este utiliza los parámetros de edad, sexo, plaquetas, tiempo de protrombina, AST, ALT, urea y alfa 2 macroglobulina. El resultado es una estimación de riesgo de fibrosis así como de actividad y cirrosis; y se ha demostrado que estos hallazgos son tan precisos como la biopsia hepática para predecir el pronóstico de los pacientes con VHC. (5)

Al combinar los hallazgos de elastografía de transición con marcadores serológicos se incrementa la precisión diagnóstica particularmente para la detección de fibrosis significativa. El motivo del presente estudio radica en determinar el grado de fibrosis hepática mediante elastografía de transición (Fibroscan) y mediante marcadores serológicos (Fibrometer) en una población de pacientes con co infección de VIH/VHC.

Marco Teórico

A nivel mundial se estima que aproximadamente 185 millones de individuos están infectados con Virus de Hepatitis C (VHC). En Latinoamérica existe un incremento en la prevalencia de la enfermedad en los grupos de edad de 55-64 años. En 2007 se reportó en México que la cirrosis hepática es la 5ª causa de muerte y aproximadamente 50% de los casos se deben a infección por VHC o Virus de Hepatitis B (VHB). La prevalencia de infección por VHC en la población en general es de 1.4-1.5%. Con una población en México de 119 millones de habitantes se estima que 1,652,000 individuos están infectados con VHC, con una incidencia de 19,300 casos por año. Dentro de este grupo de pacientes seropositivos para VHC un 85%-1,404,200 mexicanos tienen hepatitis crónica y la mitad de ellos desconocen que están enfermos. (6)

El genotipo más frecuente en nuestra población es el genotipo 1 en 70% de los casos, principalmente el subtipo b. La prevalencia de la interleucina 28B (IL28B) polimorfismo C/C en mexicanos es de 21-24%. La mitad de los pacientes y hasta un 75% de los infectados en nuestro país fue producto de transfusión sanguínea o derivados antes de 1995.

En aquellos portadores de virus de inmunodeficiencia humana (VIH) la prevalencia de infección por VHC es mayor que en la población general hasta 25%. A nivel mundial la prevalencia de VIH/VHC se encuentra entre 10% y 50%. Se estima que 60-90% de los pacientes que contrajeron VIH mediante inyección de droga intravenosa (IDI) también son portadores de VHC así como aquellos infectados por transfusión sanguínea contaminada.

Desde la introducción de terapia anti retroviral altamente activa (TARV) en 1996 el pronóstico de los pacientes infectados con VIH ha mejorado y la infección crónica por VHC se ha convertido la principal causa de muerte en este grupo de pacientes.

La historia natural de los infectados con VIH/VHC es más grave y los factores que aceleran la progresión de fibrosis en pacientes sin TARV son: linfocitos CD4+ <200 células/mm³, ingesta de alcohol y >25 años

de infección con VHC. Si la replicación viral es controlada con anti retrovirales, los co infectados con VIH/VHC tienen una mejor inmunidad, mejor sobrevida, menor riesgo de progresión de hepatopatía así como menor riesgo de complicaciones y muerte debido a causas hepáticas.

Varias interacciones y vías de señalización han sido implicadas en el mecanismo de la fibrosis hepática acelerada incluyendo efectos directos del virus, alteración en la regulación inmune, alteración de las citocinas hacia un estado pro fibrótico, depleción de células CD4 y traslocación microbiana relacionada a VIH, estrés oxidativo y apoptosis de los hepatocitos. (7) La fibrosis hepática es una respuesta dinámica del daño hepático que resulta en un depósito de matriz extracelular en el espacio de Disse, el área entre los hepatocitos y los sinusoides hepáticos en donde residen las células hepáticas estelares. Se activan por citocinas en respuesta a daño celular, posteriormente liberan citocinas que promueven inflamación, fibrosis, contracción y mitosis.

El VIH y el VHC ambos pueden inducir fibrosis por medio de la regulación y depósito de componentes de matriz extra celular. Además incrementan la apoptosis de hepatocitos y ocurre por dos vías intracelulares: por medio del citosol o por la mitocondria; ambos son catalizados por el complejo de señalización inductora de muerte (Death Inducing Signaling Complex). En estudios que utilizaron biopsia hepática de personas con VHC demostraron una correlación positiva entre el grado de inflamación y la expresión de proteasas pro-apoptóicas, caspasas 3, 7 y miembros de la vía extrínseca (citosol) de apoptosis. (7) La infección por VIH modifica la historia natural de la hepatitis C debido a los siguientes mecanismos:

- 1.- Incrementa la viremia por VHC y por lo mismo la transmisión.
- 2.- Acelera la progresión de fibrosis a cirrosis, enfermedad hepática avanzada y carcinoma hepatocelular (CH).

Los individuos infectados antes de los 40 años tienen un riesgo de 5% de desarrollar cirrosis mientras que aquellos infectados después de los 40 años tienen un riesgo de 20%. La infección por VHC afecta a la calidad de vida debido a las complicaciones de cirrosis. Además está afectada por algunas manifestaciones somáticas extrahepáticas como: artralgias, mialgias, crioglobulinemia, glomerulonefritis y depresión.(6)

Debido a que 85-90% de pacientes co infectados tienen algún grado de fibrosis, obtener una biopsia hepática es controversial y cuestionable ya que la sugerencia es tratar a todos los pacientes sin

considerar los resultados de la biopsia. Sin embargo en caso de encontrar pacientes sin fibrosis o en etapas iniciales (F-0, F-1) el tratamiento puede ser retrasado.

La fibrosis hepática es parte de las alteraciones estructurales y funcionales en la mayoría de las enfermedades hepáticas crónicas. Es uno de los principales factores pronóstico debido a que la presencia de fibrosis se correlaciona con el riesgo de desarrollar cirrosis y complicaciones asociadas al hígado. La biopsia hepática nos muestra solo una pequeña porción del hígado y existe el riesgo que no sea representativa debido a la heterogeneidad de la distribución de la enfermedad en el hígado. Incrementando el tamaño de la biopsia disminuye el error de muestreo. Se define como una biopsia óptima aquella de al menos 25mm de largo aunque 15mm es considerado suficiente en algunos estudios. No sólo influye la longitud ya que el calibre de la aguja influye para obtener una muestra adecuada y se ha considerado como apropiada cuando se utiliza una aguja calibre 16. Otra limitación se encuentra en la variabilidad inter observador que esté relacionada con la discordancia en la interpretación de la biopsia por los patólogos. Además de lo anterior es un procedimiento invasivo que incluye el riesgo raro pero potencialmente fatal. Estas limitantes han llevado al desarrollo de nuevas técnicas no invasivas para la evaluación de fibrosis. (8)

Los métodos no invasivos para evaluar fibrosis hepática recaen en 2 enfoques distintos: biológicos, en los cuales se determina mediante cuantificación de biomarcadores en muestras sanguíneas o físicos en los cuales se mide la rigidez hepática. Los marcadores serológicos no son exclusivamente específicos del hígado y han sido asociados a la estratificación de fibrosis mientras que la rigidez hepática corresponde a la propiedad física del parénquima hepático.

Las ventajas de utilizar biomarcadores para evaluar el grado de fibrosis incluye la alta aplicabilidad (>95%) su buena reproducibilidad y su potencial distribución y disponibilidad. Sin embargo sus resultados pueden ser influenciados por cambios en la eliminación y excreción de cada uno de los parámetros estudiados.(8)

Desempeño de los marcadores serológicos para la evaluación de fibrosis hepática.

En general los biomarcadores son menos eficaces para detectar etapas intermedias de fibrosis. En pacientes co infectados con VIH/VHC el desempeño de estos parece ser menor que en pacientes mono infectados con VHC. En un estudio realizado en pacientes co infectados con VIH/VHC encontraron que los resultados de los biomarcadores con Fibrotest®, Fibrometer® y Hepascore, pueden estadificar fibrosis en todos los pacientes y tiene mayor exactitud para diferenciar aquellos con fibrosis leve y

moderada y aquellos con fibrosis avanzada. En este mismo estudio se reportó que otros scores como el SHASTA, Fib-4, APRI y el índice de Forns fueron capaces de establecer fibrosis en 37-61% de los pacientes con baja exactitud. Para establecer el diagnóstico de fibrosis hepática significativa ($F > 2$) los 3 mejores scores en la cohorte de 272 pacientes co infectados fue menor que en pacientes mono infectados con VHC. Esto pudiera ser debido al bajo número de pacientes con fibrosis moderada y la ausencia de pacientes sin fibrosis. (9)

En un estudio donde compararon 7 pruebas sanguíneas para establecer la fibrosis en pacientes con co infección en 467 pacientes, encontraron una fibrosis significativa ($F > 2$) en 66%-72%. En este estudio tomaron en cuenta los componentes de 5 pruebas (APRI, FIB-4, Fibrotest, Fibrometer y Hepascore) para determinar si un nuevo marcador podría ser desarrollado con estos componentes que tuviera un mejor desempeño en co infectados. El nuevo componente llamado Fibrometer HICV tuvo mejor desempeño para detectar fibrosis significativa (AUC 0.83), entre las 5 pruebas preexistentes el Fibrometer fue el que mejor tuvo desempeño (AUC 0.78) y el APRI el peor (AUC 0.72). (10)

Sin embargo la correlación con marcadores de fibrosis e histología del hígado no es perfecta. La mejor correlación existe con los extremos de fibrosis, es decir leve o severa. Debido a que la biopsia hepática tiene una precisión diagnóstica de 80%, los biomarcadores sólo pueden aspirar esta precisión. Se ha reportado que el motivo de resultados divergentes entre histopatología y biomarcadores puede deberse a una biopsia inadecuada en lugar de un error en la precisión de los biomarcadores. (11)

Desempeño de la elastografía de transición para la evaluación de fibrosis hepática.

La elastografía de transición ET (Fibroscan[®], Echosens, Paris, Francia) mide la velocidad de una onda elástica de baja frecuencia (50Hz) que se propaga a través del hígado. Esta velocidad está directamente relacionada a la rigidez del tejido, entre más rígido sea el tejido, más rápido se propaga la onda. Este método se realiza con el paciente en posición de cubito supino, con el brazo derecho elevado para facilitar el acceso al lóbulo hepático derecho. La punta de la sonda se pone en contacto con la piel intercostal (9^o y 11^o espacio intercostal), el operador localiza una porción del hígado de por lo menos 6 cm de profundidad y libre de estructuras vasculares. Posteriormente presiona el botón para iniciar las mediciones. La ET mide la rigidez hepática en un volumen aproximado a un cilindro de 1 cm de ancho y 4 cm de largo dentro de 25mm a 65 mm debajo de la superficie de la piel. Si la medición no es exitosa la máquina no da un valor a esta medición.(12) El estudio se considera válido cuando cumple los siguientes criterios: 1) por lo menos 10 mediciones válidas 2) tasa de éxito al menos 60% 3) rango intercuartil

menor de 30% de la media de las mediciones. Los resultados son expresados en kiloPascuales (kPa) y varían entre 1.5 a 75 kPa con valores normales aproximadamente en 5 kPa, aunque puede ser mayor en hombres y aquellos con bajo o alto índice de masa corporal.

Las ventajas de la ET incluye un la duración del procedimiento (<5 minutos), resultados inmediatos, y la habilidad de poder realizar el procedimiento de manera ambulatoria. No es difícil de realizar técnicamente, tiene una excelente correlación inter e intra-observador. Sin embargo su aplicabilidad no es tan buena como la de los marcadores serológicos y en la serie más grande de ET con 13,369 pacientes se reportó una falla para obtener medidas en 3.1% y resultados no confiables (no cumplían las recomendaciones descritas previamente) en 15.8% principalmente por obesidad o limitaciones en la experiencia del operador. (8)

Para minimizar la cantidad de pacientes con resultados no confiables se desarrolló una sonda XL, 2.5MHz, permitiendo la medición de rigidez hepática de 35mm a 75mm de longitud. Se ha descrito que en aquellos pacientes con IMC >28 kg/m² la probabilidad de falla fue menor que la obtenida con la sonda M (1.1% vs 16%; p<0.00005). Sin embargo es importante mencionar que los valores obtenidos con la sonda XL son menores que aquellos obtenidos con la sonda M (por una media de 1.4 kPa).

En los pacientes con hepatitis viral y VIH los desenlaces clínicos relevantes son: 1) detectar la presencia de fibrosis significativa (METAVIR, F >2) que indica que los pacientes deben recibir tratamiento antiviral, 2) detectar cirrosis (METAVIR, F4) que indica que el paciente no solo debe recibir tratamiento potencialmente por más tiempo sino que debe recibir un monitoreo para complicaciones relacionadas con hipertensión portal (HTP) y HC.

La rigidez hepática correlaciona bien con la fibrosis hepática y es útil para evaluar el daño crónico hepático principalmente en hepatitis viral en los cuales la determinación de fibrosis hepática tiene implicaciones para la práctica clínica ya que en aquellos con mayor fibrosis tienen peor pronóstico y menor respuesta a tratamiento. En un estudio donde evaluaron el desempeño de la ET en 105 pacientes co infectados a los cuales se les realizó biopsia hepática y ET, encontraron una correlación significativa entre rigidez hepática y fibrosis avanzada. Utilizando ET el área bajo la curva de la rigidez hepática fue 0.80 para discriminar entre F<1 y F>2, para diferenciar entre F<2 y F>3 0.93 y 0.99 para discriminar entre F<3 y F4. Se compararon otros índices y para el diagnóstico de pacientes con F>3 el uso de ET fue mejor. Ellos demostraron 3 valores de corte para F<1 (<7 kPa), F>3 (>11 kPa) y para F4 (>14 kPa). Usando estos

valores el valor predictivo negativo fue de 81.1% y el valor predictivo positivo de 70.2% para el diagnóstico de F<1, 96.3% y 60% para F>3 y de 100% y 57.1% para diagnóstico de F4. (13)

En otro estudio en donde evaluaron 169 pacientes co infectados con VIH/VHC encontraron que para la detección de fibrosis significativa el AUC fue de 0.87 (IC 95% 0.85-0.93) mientras que para cirrosis fue de 0.95 (IC 95% 0.92-0.99). Para detectar fibrosis significativa encontraron un valor de corte de 7.2 kPa con un valor predictivo positivo de 88% y un valor predictivo negativo de 75%. 34 pacientes (20%) fueron mal clasificados con estos valores de corte. 13 pacientes (24%) de 54 tuvieron valores <7.2 kPa y mediante la biopsia se clasificaron con fibrosis significativa. Concluyendo que el uso de ET tiene alta efectividad para la detección de cirrosis y buena para diagnosticar fibrosis significativa sin embargo tiene un desempeño bajo para discriminar fibrosis leve de la significativa. (14)

Una de las recomendaciones de la asociación europea para el estudio del hígado es que la evaluación no invasiva mediante biomarcadores o ET puede ser usada como primera línea para identificar pacientes con bajo riesgo de fibrosis severa o cirrosis. Actualmente la forma ideal de utilizar las pruebas no invasivas para evaluar la fibrosis hepática incluye la combinación de ET y biomarcadores. (8) El enfoque más eficaz para la evaluación de fibrosis es mediante la combinación de biomarcadores y elastografía de transición. (15)

Planteamiento del problema y justificación.

A medida que la fibrosis hepática progresa existe un incremento significativo de la morbilidad y mortalidad de los pacientes con hepatopatía crónica. Dentro de las herramientas diagnósticas para la detección de fibrosis hepática, la biopsia hepática representa el método ideal, sin embargo al ser un procedimiento invasivo la presencia de complicaciones por el procedimiento así como una pobre concordancia inter observador han originado la búsqueda de alternativas a este método. La elastografía de transición consiste en un método no invasivo el cual nos estima la fibrosis hepática y esto en combinación con marcadores serológicos puede aumentar la precisión diagnóstica. Una población de riesgo para progresión de fibrosis son aquellos co infectados con VIH y VHC en los cuales se ha demostrado un proceso de fibrosis acelerada y se ha sugerido un mayor riesgo de Hepatocarcinoma (HC). Por este motivo es importante conocer el grado de fibrosis para poder realizar un tratamiento oportuno y de esta manera prevenir complicaciones.

Los pacientes co infectados con VIH y VHC tienen mayor riesgo de progresión hacia cirrosis y de HC. La determinación del grado de fibrosis en estos sujetos es fundamental para la toma de decisiones terapéuticas y de seguimiento, actualmente no existe esta información en la población mexicana.

Hipótesis

El grado de la fibrosis hepática en los pacientes co infectados con VIH y VHC será similar a la reportada en otros países.

Objetivo principal

Determinar la prevalencia de fibrosis hepática mediante elastografía de transición (Fibroscan) y biomarcadores serológicos (Fibrometer) en una población de pacientes co infectados con VIH/VHC.

Objetivos secundarios

Determinar la correlación del grado de fibrosis hepática demostrado mediante elastografía de transición (Fibroscan) y aquella demostrada por biomarcadores serológicos (Fibrometer).

Materiales y métodos.

Diseño general.

Estudio prospectivo, transversal.

Se invitaron a participar todos los pacientes que acuden a la consulta de Infectología del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán y de la Clínica de Hepatitis Viral con co infección por VIH/VHC durante el mes de Junio 2015. Posterior a la firma del consentimiento informado se les realizó la medición de fibrosis hepática mediante el uso de Fibroscan 502 con uso de la sonda M y XL de acuerdo al índice de masa corporal (IMC) del paciente, en aquellos con obesidad ($IMC \geq 30$) se utilizó la sonda XL. Posteriormente se les realizó la toma de muestra de sangre periférica la cual se envió para procesamiento de Fibrometer, el cual toma en cuenta las siguientes variables: Alfa-2-macroglobulina, plaquetas, tiempo de protrombina, AST, ALT, urea y GGT. Se analizaron también las siguientes variables en el expediente: demográficas (edad, sexo, lugar de nacimiento, residencia) así como bioquímicas (Pruebas de función hepática, Biometría hemática, Tiempos de coagulación) imagenológica (Ultrasonido de hígado y vías biliares) e histopatológicas (Biopsia Hepática) en aquellos que tenían la información correspondiente.

Medición de ET

La elastografía de transición se realizó con el aparato Fibroscan 502 con el uso de sondas M y XL de acuerdo al IMC. Este fue realizado por el investigador principal (EC) el cual cuenta con un certificado de formación con entrenamiento para el uso de este aparato. Para garantizar la validez de los resultados se obtuvieron al menos 10 mediciones exitosas en cada paciente, con una tasa de éxito $>60\%$ con un rango intercuartil $<30\%$. Para la determinación de Fibrosis Hepática se utilizaron los siguientes valores de corte de acuerdo al promedio obtenido de kPa: F0-F1 ≤ 7 kPa, F2 7.1-10.9 kPa, F3 11-13.9 kPa y F4 ≥ 14 kPa.

Evaluación bioquímica

Para el estudio de biomarcadores serológicos (Fibrometer) se realizó la toma de sangre periférica con un período de ayuno por lo menos de 6 horas. Los resultados de esta prueba se reportan como F0, F1, F2, F3 y F4. Así como los grados de actividad A0, A1 y A2.

Índice FIB-4, esta herramienta utiliza estudios de laboratorio de rutina y sirve para estimar el grado de fibrosis hepática, tiene la capacidad para detectar la presencia o ausencia de fibrosis avanzada al utilizar dicho modelo matemático y obtener valores ≥ 3.25 o ≤ 1.45 respectivamente. (16)

El APRI se calcula dividiendo el nivel de AST, expresado como el número de veces por encima del límite superior de la normalidad (LSN), por el número de plaquetas. Este índice ha sido validado en pacientes coinfectados. Si el APRI es ≥ 1.5 los pacientes pueden ser clasificados como fibrosis significativa (F2), con un positivo valor predictivo (PPV), que va desde 66 hasta 100 %. (17)

Tamaño de muestra.

Se realizó un muestreo por conveniencia. Se incluyeron a todos los pacientes que acuden a consulta de Infectología y de la Clínica de Hepatitis Viral con co infección VIH/VHC.

Criterios de inclusión.

- Pacientes mayores de 18 años
- Co infección con VIH/VHC

Criterios de exclusión.

- Embarazo
- Ascitis
- Hepatitis aguda

Criterios de eliminación.

Retiro del consentimiento informado.

Variable dependiente.

Grado de fibrosis hepática medido por elastografía de transición y por biomarcadores serológicos

Variable independiente.

Presencia de coinfección con VIH/VHC.

Análisis estadístico

Se utilizó estadística descriptiva. Para las variables categóricas y binarias utilizamos frecuencias absolutas, frecuencias relativas y moda. Las variables dimensionales se describen en moda, mediana y promedio, según su distribución. Como medidas de variación se utilizaron los intervalos intercuartiles, intervalos mínimo - máximo y desviación estándar. Para las pruebas de asociación se utilizó la prueba Ji cuadrada. Se realizó el coeficiente de correlación rho de Spearman para establecer la correlación entre variables continuas. Para evaluar la concordancia entre las pruebas de Fibroscan, Fibrometer, APRI y FIB-4 se utilizó el índice de Kappa para establecer la concordancia entre ambas pruebas diagnósticas.

El límite de significancia para todos los análisis se definió como un valor $p < 0.05$ a dos colas.

Resultados

Se obtuvieron 24 pacientes a los cuales se les realizó elastografía de transición (Fibroscan) y la toma de muestra de sangre periférica (Fibrometer). Estos fueron 18 hombres y 6 mujeres con una mediana de edad 44 años e IMC 23.8 kg/m². Todos los pacientes se encontraban bajo tratamiento anti retroviral y sólo 7 (29%) habían recibido tratamiento contra VHC. De estos, 3 pacientes tuvieron respuesta viral sostenida (RVS), 3 pacientes tuvieron falla a tratamiento y un paciente se encontraba en la semana 8 de tratamiento antiviral. La cantidad de años desde el diagnóstico de VIH a la fecha fue de 10 años y de 9 años para VHC.

La mayoría tenía valores normales de laboratorio con una mediana de hemoglobina 16.1 g/dL, leucocitos 6,700, plaquetas 215,000/µl, así como de bilirrubina total 0.95 g/dL, AST 40, ALT 40, albúmina 4.7 g/dL, sin embargo presentaban niveles elevados de triglicéridos 215 mg/dL y colesterol 167 mg/dL. La mediana de conteo de células CD4 fue de 400 (306-588) y 16/21 (76%) tenían una carga viral para VIH indetectable. (Tabla 1)

Para la prueba de Fibrometer, se encontró que 5 pacientes (21%) tuvieron valores de F0, 7 pacientes (29%) de F1, es decir que la mitad de los pacientes presentaban fibrosis en etapas tempranas (F0-F1)(8). De los restantes, 9 pacientes (38%) quedaron con F2, 2 pacientes (8%) en F3 y 1 paciente (4%) en F4. La medición de actividad del Fibrometer determinó que 5 pacientes (20%) se encontraban en A0, 14 pacientes (58%) con actividad leve A1, y 5 pacientes (20%) con A2. (Tabla 3)

En el caso del Fibroscan, este se realizó cumpliendo con los criterios de validez y se obtuvo por lo menos 10 determinaciones exitosas con una tasa de éxito 100% (91-100) con una mediana de IQR 17 (8-21) obteniendo una mediana de 5.8 kPa (5.2-10.7) y un nivel de CAP 212 (196-266). Se obtuvo 15 pacientes (62.5%) en F0-F1, 5 pacientes (20.8%) en F2, 2 pacientes (8%) en F3 y 2 pacientes (8%) con F4. (Tabla 4) La presencia de fibrosis significativa, es decir $F \geq 2$, ésta se encontraba presente en 9 pacientes (38%) mediante el Fibroscan contra 12 pacientes (50%) mediante la prueba Fibrometer. (Tabla 2)

Realizamos la determinación del score FIB-4, el cual es un índice que permite predecir fibrosis significativa en pacientes co infectados de VIH/VHC que incluye parámetros como la edad, conteo de plaquetas, niveles de AST y ALT (16). El resultado con valores menores de 1.45 excluyen fibrosis avanzada, en nuestra población se encontró valores inferiores a esta cifra en 15 pacientes (62%), y

aquellos que se encuentran con valores mayores a 3.25 tienen un alto valor predictivo positivo de presentar fibrosis avanzada, se ubicó en esta categoría a 2 pacientes (8%). Se obtuvo una mediana de 1.235 para este score.

Además se realizó el índice de APRI el cual es una herramienta no invasiva que detecta fibrosis y se ha utilizado en varias publicaciones de pacientes co infectados. En esta se determina la relación de la AST con las plaquetas y si se obtiene un valor <0.5 se puede descartar fibrosis significativa mientras que al obtener valores >1.5 se puede diagnosticar fibrosis significativa. En nuestra población se obtuvo una mediana de 0.535 y sólo se detectó valores sugestivos de fibrosis significativa en 2 pacientes, en 11 pacientes (46%) se obtuvo valores sugestivos de ausencia de fibrosis significativa.

La concordancia para Fibroscan y Fibrometer para cualquier grado de fibrosis fue baja con un acuerdo de 45.8% (k 0.2571, $p=0.0054$). Para detectar la presencia de fibrosis 0,1 en ambas pruebas se obtuvo un acuerdo de 79.17% con una concordancia moderada (k 0.588, $p=0.0016$). Para la presencia de fibrosis significativa, es decir cualquier grado de fibrosis ≥ 2 , se obtuvo un acuerdo de 75% con concordancia moderada (k 0.416, $p=0.0137$). Al comparar la prueba de Fibrometer de los pacientes con ausencia de fibrosis significativa (F0, F1) con los valores obtenidos por APRI en aquellos con valores ≤ 0.5 se obtuvo un acuerdo de 69.23% con escasa concordancia estadísticamente significativa (k 0.3500, $p=0.048$), para valores de fibrosis significativa ($F \geq 2$) se obtuvieron resultados similares (k 0.3500, $p=0.48$). Al comparar el Fibrometer con el score FIB-4 en aquellos con grados de fibrosis avanzada ($F \geq 3$) se obtuvo una concordancia de 88.9% con concordancia moderada (k 0.4375, $p=0.0317$). Se realizaron estas comparaciones junto con el Fibroscan sin obtener algún valor estadísticamente significativo. (Tabla 5). La correlación entre las pruebas APRI y FIB-4 fue moderada (r_s 0.499, $p=0.02$).

Discusión

La determinación de la fibrosis hepática por medios no invasivos es un área que ha evolucionado notablemente en los últimos años. Esto ha llevado a la realización de guías de práctica clínica para la utilización de estos métodos en la evaluación de la severidad de las hepatopatías y su pronóstico. El beneficio de los biomarcadores radica en que pueden ser fácilmente reproducibles, pueden ser realizados de manera ambulatoria, tienen alta aplicabilidad y no tienen complicaciones en la realización de los mismos. Sin embargo pueden ser incapaces de diferenciar estadios intermedios de fibrosis hepática, además que algunos marcadores se encuentran influenciados por otras condiciones y de esta manera pueden limitar los resultados y el rendimiento diagnóstico no es tan bueno para detectar cirrosis en comparación con la elastografía de transición. En cambio la ET requiere un aparato especial y a pesar de ser más específico para detectar cirrosis no cuenta con el mismo grado de aplicabilidad que los biomarcadores ya que existen factores como la obesidad, ascitis y la experiencia de operador que influyen para la aplicación del mismo.

En el presente estudio evaluamos la elastografía de transición (Fibroscan®) y los biomarcadores (Fibrometer®) en una población de pacientes co infectados con VIH/VHC para determinar el grado de fibrosis hepática. Para ambas pruebas la mayoría de los pacientes coinfectados tuvieron fibrosis en etapas tempranas (F 0, F 1) siendo 50% con el uso de Fibrometer y 62% en el caso de Fibroscan. A pesar de que se ha reportado una progresión acelerada hacia la fibrosis hepática en estos pacientes, sólo 12% tenían fibrosis avanzada (F \geq 3) para Fibrometer y 16% para Fibroscan. El acuerdo entre ambas pruebas para determinar cualquier grado de fibrosis fue bajo y su concordancia no fue estadísticamente significativa. Sin embargo tuvieron una concordancia moderada para detectar casos de fibrosis leve (F0/F1) y también para fibrosis significativa ambos estadísticamente significativos.

Además determinamos dos índices que son fácilmente aplicados en la práctica clínica ya que utilizan variables de laboratorio que se solicitan comúnmente como las transaminasas hepáticas, las plaquetas y la edad del paciente en el caso del FIB-4 y para el índice APRI sólo se requiere el valor de las plaquetas y de la AST. Estos ya han sido evaluados en pacientes coinfectados demostrando un moderado desempeño principalmente para excluir fibrosis significativa.(18) Para estos índices se encontraron 46% y 62% con ausencia de fibrosis significativa con el uso de FIB-4 y APRI respectivamente. La correlación entre ambas pruebas fue moderada y estadísticamente significativa.

Se evaluó la concordancia con el uso de Fibroscan y los índices de APRI y FIB-4 sin encontrar un acuerdo estadísticamente significativo, esto se realizó comparando los resultados de Fibroscan en etapas F0,F1 con APRI ≤ 0.5 y FIB-4 ≤ 1.45 . Al evaluar las mismas pruebas para la presencia de fibrosis avanzada se encontraron resultados similares. Sin embargo al comparar el Fibrometer con estos índices se demostró una concordancia baja aunque estadísticamente significativa.

La presencia de fibrosis significativa en los pacientes coinfectados con VIH/VHC es considerado como un parámetro relevante para la progresión de enfermedad hepática y una indicación para tratamiento antiviral. Además el diagnóstico temprano de cirrosis hepática es importante debido a que ayuda a la detección de tamizaje de complicaciones potencialmente fatales como la búsqueda de várices esofágicas y hepatocarcinoma.

En el presente estudio se caracterizó el grado de fibrosis hepática de una población mexicana coinfectada con VIH/VHC mediante métodos no invasivos biológicos (Fibrometer) índices no patentados (FIB-4 y APRI) y método físico con elastografía de transición (Fibroscan). De manera interesante y en contradicción con lo que es reportado en la literatura, la presencia de fibrosis avanzada se detectó solamente en 8%-16% dependiendo del método utilizado.

Nuestro estudio tiene desventajas que son importantes de mencionar, no se determinó el tamaño de muestra debido a que se invitaron a participar a todos los pacientes con estos diagnósticos, sin embargo a pesar de esto, la muestra fue pequeña. Además no se cuenta con biopsia hepática la cual representa el método ideal para la determinación de fibrosis hepática y con esta se pudiera establecer una verdadera concordancia con las diferentes pruebas no invasivas realizadas.

Conclusiones

En nuestro estudio, más de la mitad de los pacientes se encontraron en etapas tempranas de fibrosis F0-F1 (50% por Fibrometer y 62% por Fibroscan) con escasa concordancia entre ambas pruebas. El acuerdo entre ambas pruebas fue moderadamente para detectar fibrosis leve o fibrosis significativa. Consideramos que un motivo de estos resultados se puede explicar debido al escaso número de pacientes incluidos, sin embargo este representa el primer estudio de fibrosis hepática mediante métodos no invasivos en pacientes coinfectados por VIH/VHC en México. Se requiere una mayor cantidad de pacientes así como la correlación histopatológica para poder sustentar estos hallazgos.

Bibliografía

1. Brescini L, Orsetti E, Gesuita R, Piraccini F, Marchionni E, Staffolani S, et al. Evaluating Liver Fibrosis by Transient Elastometry in Patients With HIV-HCV Coinfection and Mono-infection. *Hepat Mon.* 2014 Aug;14(8):e15426.
2. Tapper EB, Castera L, Afdhal NH. FibroScan (Vibration-Controlled Transient Elastography): Where Does It Stand in the United States Practice. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc.* 2015 Jan;13(1):27–36.
3. Chakvetadze C, Bani-Sadr F, Lescure FX, Fontaine C, Le Pendeven C, Bonnard P, et al. Liver stiffness values in HIV-infected patients with isolated anti-hepatitis B core antibodies. *Médecine Mal Infect.* 2013 Jun;43(6):222–5.
4. Ibáñez JG, Pérez M, Lamas JL, Ocampo A, Vázquez CM, Ribera A. [Grade of consistency existing in the grade of hepatic fibrosis calculated with the APRI and Forns biochemistry indexes and transient elastography (Fibroscan) in patients coinfected with HIV-HCV]. *Rev Clínica Esp.* 2010 Aug;210(7):317–22.
5. Boursier J, Brochard C, Bertrais S, Michalak S, Gallois Y, Fouchard-Hubert I, et al. Combination of blood tests for significant fibrosis and cirrhosis improves the assessment of liver-prognosis in chronic hepatitis C. *Aliment Pharmacol Ther.* 2014 Jul;40(2):178–88.
6. Sánchez-Ávila JF, Dehesa-Violante M, Méndez-Sánchez N, Bosques-Padilla F, Castillo-Barradas M, Castro-Narro G, et al. Mexican consensus on the diagnosis and management of hepatitis C infection. *Ann Hepatol.* 2015;14 Suppl 1:5–48.
7. Lin W, Weinberg EM, Chung RT. Pathogenesis of accelerated fibrosis in HIV/HCV co-infection. *J Infect Dis.* 2013 Mar;207 Suppl 1:S13–18.
8. European Association for the Study of the Liver. Electronic address: easloffice@easloffice.eu, Asociación Latinoamericana para el Estudio del Hígado. EASL-ALEH Clinical Practice Guidelines: Non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis. *J Hepatol.* 2015 Jul;63(1):237–64.
9. Cacoub P, Carrat F, Bédossa P, Lambert J, Pénaranda G, Perronne C, et al. Comparison of non-invasive liver fibrosis biomarkers in HIV/HCV co-infected patients: the fibrovic study--ANRS HC02. *J Hepatol.* 2008 May;48(5):765–73.
10. Calès P, Halfon P, Batisse D, Carrat F, Perré P, Penaranda G, et al. Comparison of liver fibrosis blood tests developed for HCV with new specific tests in HIV/HCV co-infection. *J Hepatol.* 2010 Aug;53(2):238–44.
11. Kelleher TB, Mehta SH, Bhaskar R, Sulkowski M, Astemborski J, Thomas DL, et al. Prediction of hepatic fibrosis in HIV/HCV co-infected patients using serum fibrosis markers: the SHASTA index. *J Hepatol.* 2005 Jul;43(1):78–84.

12. Castera L, Forns X, Alberti A. Non-invasive evaluation of liver fibrosis using transient elastography. *J Hepatol*. 2008 May;48(5):835–47.
13. Sánchez-Conde M, Montes-Ramírez ML, Miralles P, Alvarez JMC, Bellón JM, Ramírez M, et al. Comparison of transient elastography and liver biopsy for the assessment of liver fibrosis in HIV/hepatitis C virus-coinfected patients and correlation with noninvasive serum markers. *J Viral Hepat*. 2010 Apr;17(4):280–6.
14. Vergara S, Macías J, Rivero A, Gutiérrez-Valencia A, González-Serrano M, Merino D, et al. The use of transient elastometry for assessing liver fibrosis in patients with HIV and hepatitis C virus coinfection. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2007 Oct 15;45(8):969–74.
15. AASLD/IDSA HCV Guidance Panel. Hepatitis C Guidance: AASLD-IDSA Recommendations for Testing, Managing, and Treating Adults Infected with Hepatitis C Virus. *Hepatol Baltim Md*. 2015 Jun 25;
16. Sterling RK, Lissen E, Clumeck N, Sola R, Correa MC, Montaner J, et al. Development of a simple noninvasive index to predict significant fibrosis in patients with HIV/HCV coinfection. *Hepatol Baltim Md*. 2006 Jun;43(6):1317–25.
17. Macías J, González J, Ortega E, Tural C, Cabrero E, Burgos A, et al. Use of simple noninvasive biomarkers to predict liver fibrosis in HIV/HCV coinfection in routine clinical practice. *HIV Med*. 2010 Aug;11(7):439–47.
18. Mehta SH, Buckle GC. Assessment of liver disease (noninvasive methods). *Curr Opin HIV AIDS*. 2011 Nov;6(6):465–71.

Tablas

Tabla 1.- Características demográficas y de laboratorio de los pacientes.

Características demográficas y bioquímicas n=24	
Sexo	18 (H), 6 (M)
Edad	44 años (35-52)
Peso	71kg (60-71)
Talla	1.65 mts (1.6 - 1.72)
IMC	23.8 kg/m ² (22.7-25.8)
Tiempo de diagnóstico VHC	9 años (1-13)
Tiempo de diagnóstico VIH	10 años (5-16.5)
Hemoglobina	16.1 g/dL (15.4-17.3)
Leucocitos	6,700 (4,800-6,200)
Neutrófilos	3,018 (2,376-4,200)
Plaquetas	215 (153-237)
Creatinina	0.79 (0.68-0.94)
BUN	12.9 (11-19)
Bilirrubina Total	0.95 (0.44-1.21)
ALT	40 (32-66)
AST	40 (32-53)
Fosfatasa Alcalina	86 (70-134)
Albúmina	4.7 (4.4-4.9)
Triglicéridos	215 (119-270)
Colesterol	167 (147-212)
LDL	96 (56-124)
HDL	37 (31-51)
CD4	400 (306-588)
Copias VHC	715,713 (15,673-2,200,000)

Tabla 2.- Comparación de fibrosis por Fibrometer y Fibroscan

n=24	Fibrometer	Fibroscan
F0	5 (20.8%)	-
F1	7 (29.1%)	15 (62.5%)
F2	9 (37.5%)	5 (20.8%)
F3	2 (8.3%)	2 (8.3%)
F4	1 (4.1%)	2 (8.3%)

Tabla 3.- Fibrometer

Fibrometer	n=24		
F0	5 (20.8%)	A0	5 (20.8%)
F1	7 (29.1%)	A1	14 (58.3%)
F2	9 (37.5%)	A2	5 (20.8%)
F3	2 (8.3%)		
F4	1 (4.1%)		

Tabla 4.- Fibroscan

Fibroscan	n=24		
F1	15 (62.5%)	S0	15 (62.5%)
F2	5 (20.8%)	S1	-
F3	2 (8.3%)	S2	6 (25%)
F4	2 (8.3%)	S3	3 (12.5%)
kPa	5.8 kPa (5.2-10.7)		
Exito	100% (91-100)		
Disparos	10 (10-11)		
IQR	17 (8-21)		
CAP	212 (196-266)		

Tabla 5.- Concordancia entre las pruebas no invasivas.

Fibrosis	Acuerdo (%)	k	p
Fibrometer y Fibroscan	45.83%	0.2571	0.0054
Fibrosis F0/F1			
Fibrometer y Fibroscan	79.17%	0.583	0.0016
Fibrometer y APRI ≤ 0.5	69.23%	0.350	0.0484
Fibroscan y APRI ≤ 0.5	61.50%	0.085	0.357
Fibrosis ≥ 2 (2,3,4)			
Fibrometer y Fibroscan	75%	0.415	0.013
Fibrometer y APRI ≥ 1.5	69%	0.350	0.0484
Fibroscan y APRI ≥ 1.5	62%	0.085	0.357
Fibrosis avanzada ≥ 3 (3,4)			
Fibrometer y Fibroscan	20.80%	-0.14	0.9422