



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO

“DR. EDUARDO LICEAGA”

SERVICIO DE INFECTOLOGÍA

**FACTORES ASOCIADOS A FIBROSIS HEPÁTICA EN PACIENTES CON
DIAGNÓSTICO DE INFECCIÓN CRÓNICA POR VIRUS HEPATITIS C EN UN
HOSPITAL DE TERCER NIVEL DE ATENCIÓN**

TESIS DE POSGRADO

PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN INFECTOLOGÍA

PRESENTA

DR. JUAN JOSÉ FONSECA MATA
RESIDENTE DE INFECTOLOGÍA
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO “DR. EDUARDO LICEAGA”

DRA. MARÍA LUISA HERNÁNDEZ MEDEL
ASESOR DE TESIS
MÉDICO JEFE DE SERVICIO DE INFECTOLOGIA
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO “DR. EDUARDO LICEAGA”

DR. CÉSAR RIVERA BENÍTEZ
PROFESOR TITULAR DEL CURSO UNIVERSITARIO DE INFECTOLOGÍA
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO “DR. EDUARDO LICEAGA”

Ciudad de México, Agosto 2018



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.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA



DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO
"DR. EDUARDO LICEAGA"
SERVICIO DE INFECTOLOGÍA



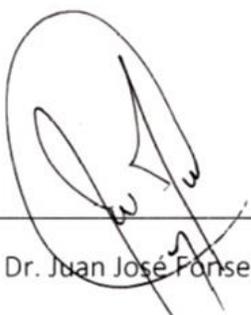
Dr. César Rivera Benítez

Profesor Titular del Curso Universitario de Infectología
Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga"



Dra. María Luisa Hernández Medel

Medico Jefe de Servicio de Infectología
Profesor adjunto del Curso Universitario de Infectología
Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga"



Dr. Juan José Fonseca Mata

Autor de Tesis
Residente de Infectología
Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga"

Agradecimientos

A mi esposa, por ser mi razón para seguir

A mis maestros, por las lecciones

A mis amigos, por todas las risas

Contenido

RESUMEN ESTRUCTURADO	I
ANTECEDENTES.....	1
Mecanismos de fibrosis	2
Factores que influyen en la progresión de la fibrosis	2
Factores del Huésped	2
Factores virales.....	3
Evaluación directa de fibrosis.....	3
Evaluación indirecta de fibrosis.....	3
Marcadores de fibrosis hepática	4
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	5
JUSTIFICACIÓN	5
HIPÓTESIS	5
OBJETIVOS	5
Objetivo general.....	5
Objetivos específicos.....	5
METODOLOGÍA.....	6
Tipo y diseño de estudio	6
Población.....	6
Tamaño de la muestra.....	6
Criterios de inclusión, exclusión y eliminación.....	6
Procedimiento	7
Análisis estadístico	8
ASPECTOS ÉTICOS Y DE BIOSEGURIDAD	8
RELEVANCIA Y EXPECTATIVAS	8
RECURSOS DISPONIBLES (HUMANOS, MATERIALES Y FINANCIEROS).....	8
RECURSOS NECESARIOS.....	9
Resultados	10
Población estudiada	10
Medición de fibrosis	10
Elastografía transitoria	10
Correlación entre índices de fibrosis y elastografía transitoria.....	11
Factores asociados a fibrosis	13
Factores demográficos	13
Género	13

Edad	14
Factores co – mórbidos	16
Índice de masa corporal	16
Diabetes mellitus	17
Hipertensión arterial sistémica	18
Antecedentes de riesgo	19
Co – infección con VIH	20
Factores bioquímicos	22
Factores virológicos del virus de hepatitis C	25
Genotipo	25
Carga viral	27
Discusión	30
Medición de fibrosis	30
Elastografía transitoria	30
Índices de fibrosis	30
Factores asociados a fibrosis	31
Género	31
Edad	31
Índice de masa corporal (IMC)	32
Diabetes mellitus	32
Etilismo	32
Transfusiones	32
Co – infección con virus de inmunodeficiencia humana (VIH)	33
Factores bioquímicos	33
Factores virales	34
Genotipo	34
Carga viral	35
Conclusiones	35
Limitaciones del estudio	36
REFERENCIAS	37
ANEXOS	41

Factores asociados a fibrosis hepática en pacientes con diagnóstico de infección crónica por virus hepatitis C en un hospital de tercer nivel de atención

RESUMEN ESTRUCTURADO

Antecedentes: El virus hepatitis C (VHC) fue identificado en 1989, responsable del 90% de las hepatitis no A no B en EUA. La infección tiende a la cronicidad, se estima que 130 – 170 millones de personas están infectados de manera crónica. Según la OPS, el número de pacientes con cirrosis secundario a VHC en México es de 62 700 pacientes en el 2015¹.

La tasa de progresión histológica es variable; varios factores se han asociado (edad, género masculino, alcohol, co-infecciones, obesidad, resistencia a la insulina, diabetes mellitus). Se ha encontrado una asociación de mayor fibrosis con la infección por genotipo 3 y en comparación de los subtipos de genotipo 1 sin embargo los resultados son inconsistentes.

La fibrosis hepática y la cirrosis son las principales causas de morbilidad y mortalidad en los pacientes con infección crónica, por lo que su evaluación es de suma importancia en el manejo de estos pacientes pudiendo ser invasivas o no invasivas.

Objetivo: Describir los factores epidemiológicos, clínicos, paraclínicos y virales; y su relación con el grado de fibrosis hepática evaluado de manera indirecta por escalas de fibrosis y directa por elastografía en pacientes con infección crónica por VHC

Métodos: Análisis retrospectivo de expedientes de la clínica de hepatitis C, para evaluar las características clínicas del huésped y las características virales; y su relación con el grado de fibrosis hepática determinada por mediciones no invasivas directas e indirectas en pacientes con infección crónica por hepatitis C

Palabras clave: Virus hepatitis C, factores asociados a fibrosis, elastografía, fibrosis, cirrosis

Factores asociados a fibrosis hepática en pacientes con diagnóstico de infección crónica por virus hepatitis C en un hospital de tercer nivel de atención

ANTECEDENTES

Introducción: El virus hepatitis C (VHC) fue identificado en 1989 en un paciente con hepatitis no A no B² y posterior a su identificación se identificó responsable del 90% de las hepatitis no A, no B en los Estados Unidos de América³. La infección tiende a la cronicidad y se ha estimado que de 130 – 170 millones de personas se encuentran infectados de manera crónica, lo que los pone en riesgo de complicaciones; cerca del 27% de los pacientes infectados cursan con cirrosis y el 25% con hepatocarcinoma³. Virus hepatitis C es un RNA – virus, monocatenario de sentido positivo, de la familia *Flaviviridae*.⁴ Los aislamientos de VHC se agrupan en 7 genotipos y 67 subtipos, con distribución geográfica particular⁴

Epidemiología: La incidencia de infección por virus hepatitis C (VHC) ha disminuido desde la segunda mitad del siglo XX, se estimaba que para el año 2015 hubo 1.75 millones de nuevos casos, para una incidencia de 23.7 casos por 100 000 habitantes y 71 millones de personas infectadas por VHC. La prevalencia estimada para América oscila entre 0.4% y 0.7%; un estimado de 4 a 16 millones de personas viviendo con VHC y una incidencia de 6.4 por 100 000 habitantes⁵. Para México, la prevalencia en donadores sanguíneos, entre el año 2000 al 2012 encontró una prevalencia hasta 0.57⁶. Según la Organización Panamericana de la Salud (OPS), el número calculado de pacientes con cirrosis secundario a VHC en México fueron de 62 700 pacientes para el 2015. En cuanto a la incidencia de cáncer hepático se calculó en 6.387 para el año 2012, con una tasa de 5.7 por 100 000 habitantes y 935 casos nuevos en el 2014¹. En la región de las Américas, en 2013 se calcularon 125 700 muertes atribuibles a hepatitis virales, el 80% de las cuales eran relacionadas a VHC, con un total de 100 200 defunciones; de las cuales 27.29% se registraron en el grupo comprendido por Colombia, México, Venezuela y Centro América. Con una tasa de mortalidad de 0.05 en México en el año 2013¹.

Historia Natural: El VHC se transmite principalmente mediante la exposición de manera percutánea a la sangre, ya sea por procedimientos médicos o al compartir dispositivos contaminados usados para drogas intravenosas. La transmisión materno – fetal y la transmisión sexual también pueden ocurrir pero son menos frecuentes, con excepción de los hombres que mantienen sexo con hombres (HSH) y que se encuentran co – infectados por VIH⁷. La infección iatrogénica incluyen la transfusión sanguínea o de productos sanguíneos antes de 1992⁸, hemodiálisis crónica, reúso de jeringas de cristal. El peso específico para estos factores de riesgo varía en cada región; sin embargo hasta en un 40% de los casos no se puede identificar un factor de riesgo⁷

Después del contagio, entre los 7 y 21 días, el RNA viral es detectable en suero; pero puede haber periodos de incubación más prolongados, en especial en inóculos pequeños. La carga viral aumenta rápidamente después de la infección seguida por un aumento en la alanina amino transferasa (ALT) a las 4 a 12 semanas después de la infección como marcador de daño hepático y pueden acompañarse de hiperbilirrubinemia. Del 15 al 30%² de los pacientes presentan síntomas inespecíficos entre las 2 y 12 semanas (fatiga, náusea, dolor abdominal, anorexia, fiebre de bajo grado, prurito o mialgias, la ictericia); sin embargo, la mayoría de los pacientes permanecen asintomáticos durante la etapa aguda⁸. La curación espontánea se ve influida por factores del huésped (raza, edad, género) y co – morbilidades². Las mujeres curan la infección aguda 2 veces más frecuentemente que los

hombres, probablemente asociado a mayores niveles de estrógenos. La edad de la infección también está involucrado en cura espontánea, siendo más probable en la infección a menor edad. Un cuadro sintomático inicial puede predecir cura espontánea, relacionándose con una respuesta inmune más robusta⁸. Entre el 75 – 85% de los casos progresan a la infección crónica, definida por persistencia de ARN viral 6 meses después de la infección aguda. Una vez establecida la infección crónica, la cura espontánea raramente ocurre⁸. En el transcurso de 20 – 30 años de la enfermedad, una proporción variable de los pacientes cerca del 16%, progresaran cirrosis y hepatocarcinoma^{7,8}.

La infección crónica pro VHC también puede cursar con manifestaciones extrahepáticas, hasta el 40% a 70% de los pacientes desarrollaran al menos 1 de estas manifestaciones. La más fuertemente asociada es la presencia de crioglobulinemia mixta en el 19 al 55% de los pacientes; entre otras manifestaciones extrahepáticas se encuentran las alteraciones metabólicas, en especial la resistencia a insulina y diabetes mellitus tipo 2 que se ven aumentadas en su incidencia en pacientes con infección crónica⁸.

Mecanismos de fibrosis

La infección crónica por VHC, induce inflamación hepática, responsable por la fibrogénesis, un proceso dinámico, caracterizado por la acumulación progresiva de matriz extracelular asociada con degradación y remodelación en el contexto de daño tisular constante y surge cuando los mecanismos de degradación no son suficientes. El principal mecanismo de fibrosis hepática es la activación crónica de los mecanismos de daño – reparación; estos mecanismos son altamente efectivo cuando existe un único evento dañino, pero que llevan a cicatrización crónica cuando el daño se perpetúa^{9,10}.

La progresión a cirrosis es extremadamente variable y es influida por factores virales, del huésped y ambientales. La tasa de progresión no es lineal y varía dependiendo del grado de fibrosis y se ve acelerado con la duración de la enfermedad y el envejecimiento¹¹.

Factores que influyen en la progresión de la fibrosis

Factores del Huésped

La edad; la duración más larga de la enfermedad se asociada con mayores grado de fibrosis hepática; sin embargo la infección adquirida durante la infancia parece tener un curso más benigno⁸. El género masculino; los hombres tienen una progresión hasta 10 veces más rápida a cirrosis con respecto a mujeres de la misma edad, efecto que se ve mitigado en mujeres postmenopáusicas y nulíparas. La raza; los pacientes afrodescendientes tienen a tener lesiones necroinflamatorias de menor grado y una progresión de la fibrosis menor en comparación con pacientes caucásicos con enfermedad de duración similar^{12,13}. El modo de transmisión, entre los pacientes con infección relacionada a transfusión de derivados sanguíneos tienen a presentarse con mayores grados de fibrosis, implicando que el inóculo inicial es un factor de gran importancia en la progresión de la enfermedad^{14,15}. Hepatotóxicos, el consumo de alcohol más de 40 – 50 gramos por día aumenta la tasa de progresión de fibrosis y la mortalidad en infección crónica por VHC. El tabaquismo es también un factor de progresión de la enfermedad en especial aquellos con consumo de más de 15 cigarrillos por día. La coinfección con Virus Hepatitis B; en la mayoría de los casos, un virus tiende a ser dominante y es poco común tener viremias elevadas para ambos virus, sin embargo, la co – infección provoca una progresión más rápida de la fibrosis hasta la cirrosis y se asocia con

una sobrevida menor¹⁶. La coinfección con VIH se presenta hasta en el 30% de los pacientes en los Estados Unidos de América. La tasa de progresión es 2 veces mayor y el riesgo de descompensación es hasta 6 veces mayor. Los factores de riesgo asociados con la progresión rápida se asociaron a la inmunosupresión grave (CD4+ <200 cel/mm³), la edad avanzada a la infección por VHC y el consumo de alcohol^{17, 18, 19, 20, 18}. Los fármacos inmunosupresores; los pacientes sometidos a trasplante de médula ósea o trasplante renal suelen tener una infección más agresiva, con progresión acelerada a la fibrosis y cirrosis^{21, 22}. En la diabetes mellitus, el estadio de fibrosis es mayor en pacientes diabéticos y se asoció con mayor progresión de la fibrosis de manera independiente a otros factores de riesgo²³. La obesidad parece empeorar el patrón histológico en la hepatitis C crónica. Los pacientes obesos tienen estadios más avanzados de fibrosis pero no parecen ser un factor que se asocia independientemente de otros factores como resistencia a la insulina o diabetes^{23, 24}. Los factores genéticos entre los que se han asociado polimorfismos en el complejo mayor de histocompatibilidad tipo II, en especial DRB1, con menor gravedad de la enfermedad; DRB1*1104, DRB1*1101, DRB1*11, se han encontrado en pacientes con niveles persistentemente normales de ALT.

Factores virales

A pesar de existir diferencias observadas entre los genotipos en cuanto a la respuesta al tratamiento, no se ha observado algún efecto del genotipo en la fibrosis. Estudios iniciales donde se observa una mayor gravedad en la infección por genotipo 1b no han sido consistentes^{17, 10}. Se ha encontrado una asociación de mayor fibrosis con la infección por genotipo 3 por la mayor esteatosis encontrada en la biopsia en estos pacientes²³ y en el seguimiento son más propensos a progresar a cirrosis²⁵. En la comparación de los subtipos dentro del genotipo 1 tampoco se ha observado diferencia en las poblaciones que se presentan con infección crónica por VHC más cirrosis comparadas con aquellas solo con infección crónica²⁶

Evaluación directa de fibrosis

La fibrosis hepática y la cirrosis son las principales causas de morbilidad y mortalidad en los pacientes con infección crónica por VHC, por lo que su evaluación es de suma importancia en el manejo de estos pacientes²⁷. Biopsia hepática; la biopsia hepática considera el estándar de oro para la evaluación del daño tisular, la fibrosis se evalúa en estadios, mientras que la necro – inflamación en grados, por lo que la clasificación de la fibrosis es la evaluación combinada de fibrosis y desorganización en la arquitectura hepática²⁷ que se basan en evaluación semicuantitativa con las puntuaciones de Ishak²⁸ y de METAVIR^{29, 30}. El grado de precisión de la biopsia es muy variable, dependiendo de los errores de muestreo y la variabilidad inter e intra observador que pueden llevar a subestimar o sobreestimar el estadio de fibrosis que pueden llegar hasta el 33%^{27, 31}.

Evaluación indirecta de fibrosis

Existen un numeroso grupo de marcadores indirectos que se utilizan para la evaluación no invasiva de fibrosis y cirrosis hepática, con sensibilidades que van desde el 56% hasta el 96% y especificidades del 41% al 100%^{30, 32}. APRI es la relación AST y plaquetas, correlaciona de manera moderada con el grado de fibrosis en la infección por VHC (63.75% p<0.01) con sensibilidad del 89% y especificidad del 75%^{31, 33, 34}. El índice de Forns se basa en 4 variables, edad, cuenta plaquetaria, colesterol y GGT; es útil en la diferenciación de pacientes con fibrosis leve (F0 – F1), de pacientes con fibrosis grave (F2 – F4), con sensibilidad del 94% y especificidad del 51%^{31, 33, 35}. FIB –

4 combina plaquetas, ALT, AST y edad, modelo validado para la infección por VHC con AUC de 0.85 para fibrosis grave y 0.91 para cirrosis³³.

Marcadores de fibrosis hepática

Se pueden hacer evaluaciones por imagen de la fibrosis hepática.

Elastografía transitoria (ET); basada en ultrasonido, que evalúa la fibrosis hepática mediante la medición de la velocidad de la propagación de la onda elástica de baja frecuencia (50 Hz), cuanto más rígido el tejido, con más velocidad se propaga la onda. Los resultados se expresan en kilopascales (kPa) con un rango de 2.5 a 75 kPa y un valor normal aproximado de 5 kPa. La sensibilidad y especificidad fluctúan entre 83% y 89% respectivamente para cirrosis y 79% y 78% respectivamente para fibrosis significativa^{31, 33} para valores que van 4.6 – 7.6 kPa para F0, hasta 11.8 – 28 kPa para F4 comparándolo con la fibrosis por METAVIR³⁶. La ET no se recomienda en pacientes obesos y con ascitis ya que disminuyen su rendimiento diagnóstico.

Las evaluaciones no invasivas permiten evaluaciones seriadas, seguras con respecto a la evaluación por biopsia hepática, sin embargo tienen su mayor utilidad en las etapas tempranas o muy tardías de la enfermedad y actualmente no evalúan de manera adecuada a los estadios intermedios³¹

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Se han descrito factores del huésped, (obesidad, tabaquismo, edad de infección, la presencia de co - infecciones); y factores virales (genotipo y carga viral) con el grado de fibrosis en los pacientes con diagnóstico de infección crónica por virus hepatitis C; adicionalmente se han evaluado marcadores bioquímicos (APRI, FIB – 4) y de imagen (elastografía transitoria) que correlacionan con la fibrosis hepática, sin embargo los estudios en población mexicana son escasos, por lo que su evaluación en estos pacientes es necesaria para la caracterización de nuestra población.

JUSTIFICACIÓN

Este trabajo busca evaluar la relación que existe entre los factores del huésped (aspectos demográficos, enfermedades co – mórbidas y co – infecciones virales), los factores bioquímicos y los factores virales (genotipo y carga viral) con el grado de fibrosis hepática; evaluada de manera indirecta con escalas de fibrosis hepática (APRI, FIB – 4 e Índice de Forns) y medida de manera directa mediante elastografía transitoria, clasificado en grupos de fibrosis leve (F0 – F2) y fibrosis avanzada (F3) y cirrosis (F4). Con la finalidad de identificar factores asociados a enfermedad hepática avanzada en población mexicana.

HIPÓTESIS

¿Existe relación entre factores del huésped, clínicos y bioquímicos; así como factores virales, en el desarrollo y grado de fibrosis hepática en pacientes mexicanos con infección crónica por virus hepatitis C?

OBJETIVOS

Objetivo general

Determinar la correlación de pacientes con diagnóstico confirmado de infección crónica por virus hepatitis C *naive* a tratamiento antiviral y las características basales clínicas, bioquímicas y virales; con el grado de fibrosis hepática medida por elastografía transitoria y estimada con escalas de fibrosis (APRI, FIB4 e Índice de Forns)

Objetivos específicos

- Relacionar las características clínicas (aspectos demográficos, enfermedades co – mórbidas, co – infecciones virales) con el grado de fibrosis hepática medida de manera directa por elastografía hepática y estimada por marcadores bioquímicos.
- Relacionar el genotipo viral con el grado de fibrosis hepática medida de manera directa por elastografía hepática y estimada por marcadores bioquímicos.
- Relacionar el nivel de carga viral con el grado de fibrosis hepática medida de manera directa por elastografía hepática y estimada por marcadores bioquímicos.
- Estimación del grado de fibrosis mediante el índice de APRI
- Estimación del grado de fibrosis mediante FIB 4
- Estimación del grado de fibrosis mediante el índice de Forns
- Contrastar la evaluación de fibrosis de las escalas indirectas con la medición mediante elastografía transitoria

METODOLOGÍA

Tipo y diseño de estudio

Estudio transversal, retrospectivo, descriptivo, observacional.

Población

Pacientes con diagnóstico de infección crónica por virus hepatitis C en seguimiento en la clínica de hepatitis C del servicio de Infectología (Unidad 405) del Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga".

Tamaño de la muestra

Para el cálculo del tamaño de la muestra se utilizó la fórmula de diferencias de media entre dos grupos independientes considerado para 2 colas con un tamaño de efecto (d) de 0.86^{37} , con un error α de 0.05 y poder de 0.8, obteniendo un tamaño de muestra de 22 sujetos por grupo para una $n = 44$.

Criterios de inclusión, exclusión y eliminación

Criterios de inclusión:

Mayores de 18 años de edad de género masculino o femenino

Confirmación por laboratorio de infección crónica por virus hepatitis C

Determinación de genotipo y carga viral para virus hepatitis C

Reporte de elastografía transitoria

Con elementos para realización de índices de fibrosis (APRI, FIB 4, Índice de Forns)
Naive al tratamiento antiviral

Criterios de exclusión

Expedientes clínicos incompletos

Sin realización de elastografía transitoria

Sin elementos para realización de índices de fibrosis (APRI, FIB 4, Índice de Forns)

Criterios de eliminación

No aplica

Procedimiento

En el presente proyecto se revisarán los expedientes clínicos de los pacientes de la clínica de hepatitis C, del servicio de Infectología, Unidad 405. Se recopilarán los datos socio-demográficos, clínicos y de laboratorio al momento del diagnóstico de infección crónica por virus hepatitis C.

Se calcularán los índices indirectos de fibrosis (APRI, FIB 4, Índice de Forns) y se contrastarán con la medición de fibrosis mediante elastografía transitoria.

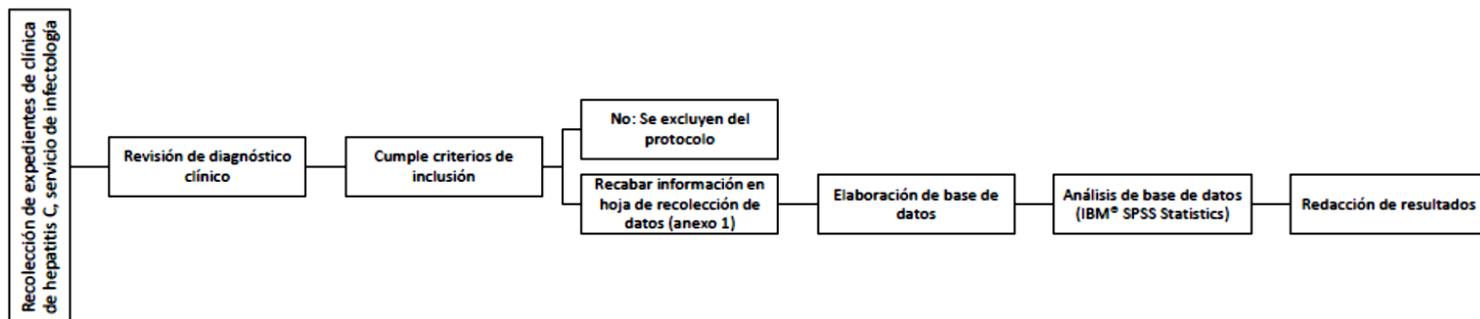


Figura 1. Procedimiento

Análisis estadístico

Se realizará estadística descriptiva para calcular la frecuencia y las características clínicas y bioquímicas de los pacientes con diagnóstico de infección crónica por hepatitis C.

Se realizará análisis de correlación para evaluar la relación entre las características basales, genotipo, carga viral y grado de fibrosis

ASPECTOS ÉTICOS Y DE BIOSEGURIDAD

Este proyecto de investigación retrospectiva titulado Factores asociados a fibrosis hepática al diagnóstico de infección crónica por virus hepatitis C en el Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga"; cumplen con los aspectos éticos de privacidad y confidencialidad, además que la información se utilizará exclusivamente para fines académicos y de investigación.

En este proyecto de investigación no se practicaran procedimientos invasivos, como toma de muestras, biopsias, ni procedimientos quirúrgicos.

Para este estudio, no existe conflicto de interés por parte de los investigadores.

RELEVANCIA Y EXPECTATIVAS

Los resultados de este proyecto de investigación pueden ser de utilidad ya que se caracterizará las características basales de la población estudiada, favoreciendo estudios posteriores de seguimiento de la enfermedad.

Además, al obtener resultados, se espera obtención de grado de especialización en Infectología y ser publicado en revistas científicas, presentarse en congresos y obtener nuevo conocimiento sobre la enfermedad.

RECURSOS DISPONIBLES (HUMANOS, MATERIALES Y FINANCIEROS)

Los recursos humanos de este proyecto son los propios investigadores involucrados los cuales serán quienes recolectarán los datos de los expedientes clínicos de la clínica de hepatitis C.

Las funciones del investigador principal consisten en proporcionar información para una adecuada revisión de la literatura, coordinar las actividades así como supervisarlas.

Para la escritura del proyecto así como su autorización se hará en conjunto por los investigadores para determinar el propósito de dicha investigación

RECURSOS NECESARIOS

Los investigadores involucrados serán quienes financiaran dicho proyecto, siendo los recursos materiales a ocupar bolígrafos y copias del instrumento de recolección.

Resultados

Población estudiada

Se analizaron 158 expedientes de la consulta de hepatitis C del servicio de Infectología, se excluyeron 35 expedientes por falta de prueba confirmatoria para infección por virus hepatitis C; de los 123 expedientes restantes, se excluyeron 65 expedientes por no contar con determinación de elastografía transitoria; se analizó la información de 58 expedientes que cumplieron con los criterios de inclusión del estudio.

Medición de fibrosis

Elastografía transitoria

Se analizaron 58 casos que contaban con elastografía transitoria en su evaluación, 19 casos (32.8%) categoría F1, 3 casos (5.2%) F2, 12 casos (20.7%) F3 y 24 casos (41.4%) F4.

Las medias en kilopascales (kPa) fueron, para F1 5.27 ± 1.26 ; F2 8.7 ± 0.2 ; F3 11.76 ± 1.44 ; F4 15.65 ± 12.61 . (Tabla 1)

Tabla 1. Distribución por grado de fibrosis

Distribución grados de fibrosis						
Categoría	Frecuencia	Porcentaje	Media (kPa)	DE	IC 95%	
					Mínimo	Máximo
F1	19	32.80%	5.27	1.26	4.66	5.88
F2	3	5.20%	8.7	0.2	8.2	9.19
F3	12	20.60%	11.76	1.44	10.85	12.68
F4	24	41.40%	26.68	12.73	21.31	32.06
Total	58	100%	15.65	12.61	12.33	18.97

kPa: kilopascales, DE: desviación estándar

Se realizó diferencia de medias entre los grupos de fibrosis, donde se observó que no existe diferencia estadísticamente significativa entre los grupos F1 y F2 y entre los grupos F3 y F4; existiendo diferencia estadísticamente entre estos grupos, por lo que, para el análisis estadístico se decidió la agrupación en F1 – F2 (fibrosis leve) contra F3 – F4 (fibrosis grave).

Correlación entre índices de fibrosis y elastografía transitoria

Existe correlación entre los índices de fibrosis en la población estudiada, comparado con la elastografía transitoria, la mejor correlación está para el índice de Forns con $r = 0.509$ con $p = 0.01$ de manera bilateral, seguida del índice de APRI con $r = 0.471$ y $p = 0.01$ bilateral (Tabla 2).

Tabla 2. Correlación entre índices de fibrosis

Correlaciones entre índices de fibrosis					
		Índice de APRI	FIB - 4	Índice de Forns	Elastografía (kPa)
Índice de APRI	Correlación de Pearson	1	0.868**	0.680**	.471**
	p (bilateral)		0.000	0.000	0.000
	N	106	105	50	55
FIB - 4	Correlación de Pearson	0.868**	1	0.828**	0.299*
	p (bilateral)	0.000		0.000	0.027
	N	105	105	50	55
Índice de Forns	Correlación de Pearson	0.680**	0.828**	1	0.509**
	p (bilateral)	0.000	0.000		0.005
	N	50	50	50	29
Elastografía (kPa)	Correlación de Pearson	0.471**	0.299*	0.509**	1
	p (bilateral)	0.000	0.027	0.005	
	N	55	55	29	58
** . La correlación es significativa al nivel 0,01 (bilateral).					
* . La correlación es significativa al nivel 0,05 (bilateral).					

kPa: kilopascales,

Los casos distribuidos según los índices de fibrosis comparado con la elastografía transitoria, se observó correlación entre los índices de fibrosis y los grupos de elastografía (Tabla 3)

Tabla 3. Distribución de casos por grado e índices e fibrosis

Distribución de casos por Índices de fibrosis					
		N	Media	DE	Error típico de la media
Índice de APRI	F1-2	19	0.708	0.366	0.084
	F3-4	36	3.473	3.148	0.525
FIB - 4	F1-2	19	1.469	0.773	0.177
	F3-4	36	8.014	7.867	1.311
Índice de Forns	F1-2	8	4.801	0.692	0.244
	F3-4	21	9.655	1.959	0.427

DE: desviación estándar

Se encontró diferencia estadísticamente significativa entre los valores de los índices de fibrosis entre los grupos de fibrosis leve comparados con el grupo de fibrosis grave, con $p < 0.001$ para los 3 índices evaluados (Tabla 4)

Tabla 4. Diferencia entre grados de fibrosis

Índices predictores de fibrosis					
	Grados de fibrosis		IC 95%		<i>p</i>
	Fibrosis leve (F1 - F2)	Fibrosis grave (F3 - F4)	Mínima	Máxima	
APRI	0.708 ± 0.36	3.47 ± 3.14	-3.841	-1.687	<0.001
FIB - 4	1.46 ± 0.77	8.01 ± 7.86	-9.22	-3.862	<0.001
Índice de Forns	4.8 ± 0.69	9.65 ± 1.95	-5.864	-3.842	<0.001

Factores asociados a fibrosis

Factores demográficos

Género

De los 58 casos estudiados, 33 casos (57%) correspondieron a mujeres (Gráfico 1)

Gráfico 1. Distribución de género



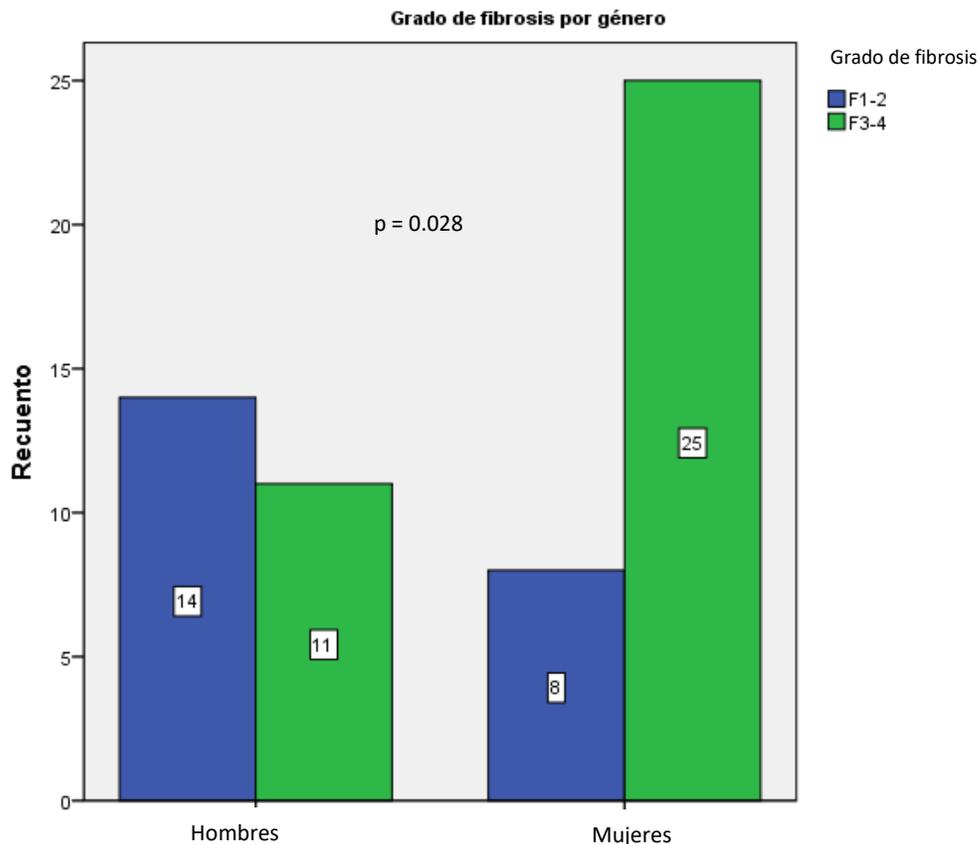
En la relación con el grado de fibrosis; 14 hombres (24.1%) se encontraron dentro del grupo de fibrosis leve (F1 – F2), 11 hombres (19%) se encontraron en fibrosis grave (F3 – F4). En cuanto a las mujeres, 8 casos se ubicaron en el grupo de fibrosis leve (13.8%) y 25 casos en el de fibrosis grave (43.1%). (Tabla 5)

Tabla 5. Distribución de casos y grado de fibrosis por género

Distribución por género				
Género	Grado de fibrosis		Total	Total %
	F1 - F2	F3 - F4		
Hombre	14	11	25	
%	24.1	19		43.1
Mujer	8	25	33	
%	13.8	43.1		56.9
Total			58	100

No se encontró correlación entre el género y el grado de fibrosis ($t = 0.102$, $p = 0.445$), sin embargo el mayor número de casos de fibrosis grave en mujeres fue estadísticamente significativa con $p=0.028$ (Gráfico 2).

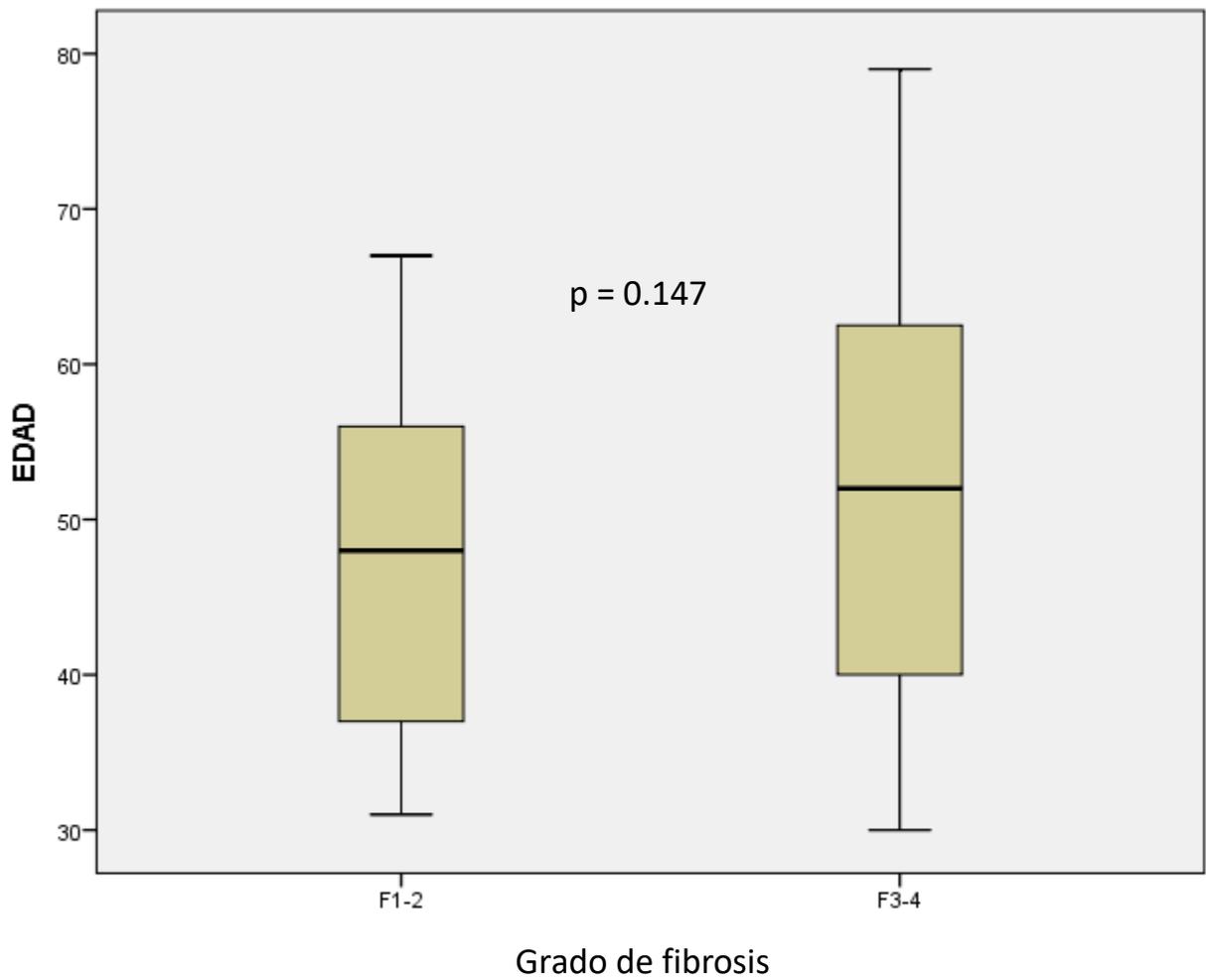
Gráfica 2. Grado de fibrosis por género



Edad

La edad promedio de los casos fue de 50.2 ± 12.26 años. En el grupo de fibrosis leve la edad promedio fue de 47.23 ± 10.9 años, en el grupo de fibrosis grave fue de 50.06 ± 12.8 años, sin diferencia estadística entre los grupos, $p = 0.147$. No existió correlación entre la edad y el grado de fibrosis por elastografía ($r = -0.017$, $p = 0.898$). (Gráfico 3)

Gráfico 3. Grado de fibrosis por edad

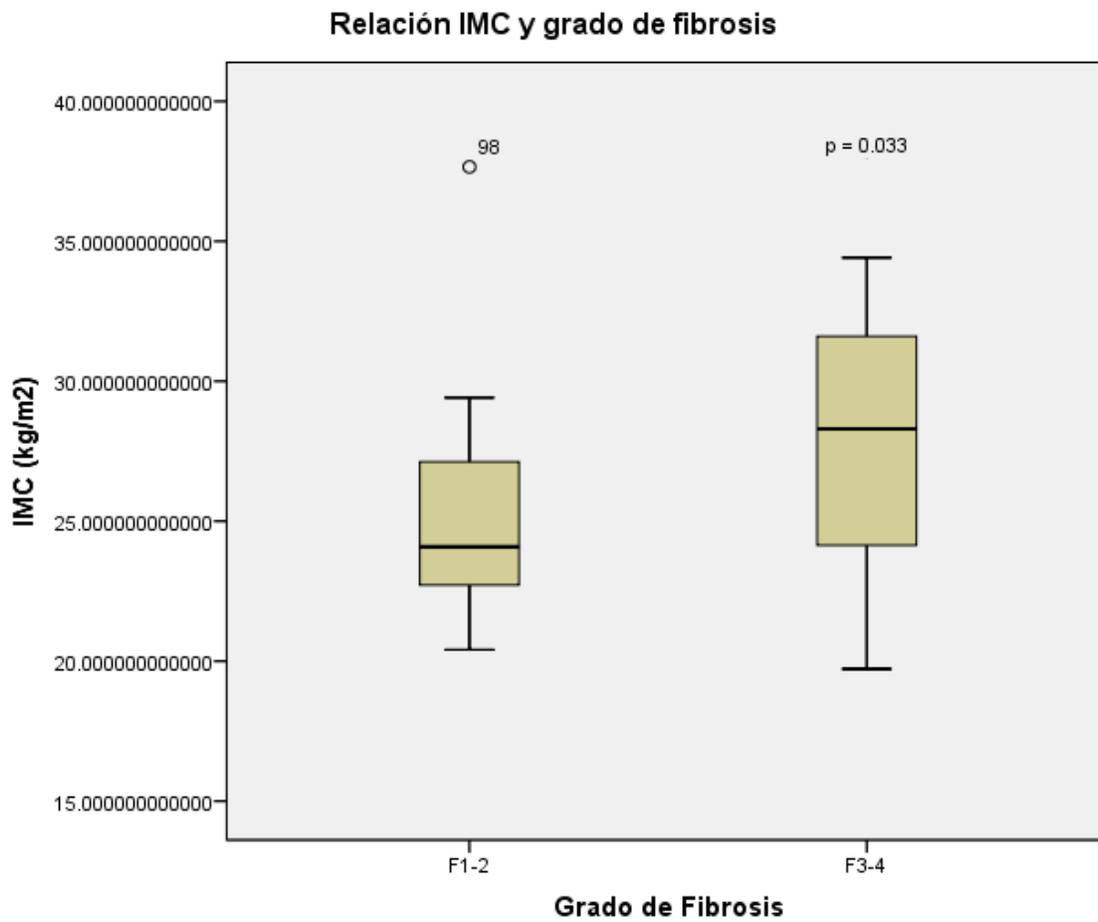


Factores co – mórbidos

Índice de masa corporal

El índice de masa corporal (IMC) promedio fue de 26.77 ± 4.34 ; 22 casos (37.9%) en el grupo de fibrosis leve con media de 25.11 ± 0.84 ; en el grupo de fibrosis grave se registraron 36 casos (62.1%), con media de 27.79 ± 0.71 ; diferencia de medias estadísticamente significativa de $p = 0.033$; existió correlación positiva entre el IMC y el grado de fibrosis ($r = 0.3, p = 0.022$). (Gráfico 4)

Gráfico 4. Grado de fibrosis por IMC



IMC: índice de masa corporal

Otro factor clínico que mostro correlación positiva con el grado de fibrosis fue el peso de los pacientes ($r = 0.265, p = 0.045$).

Diabetes mellitus

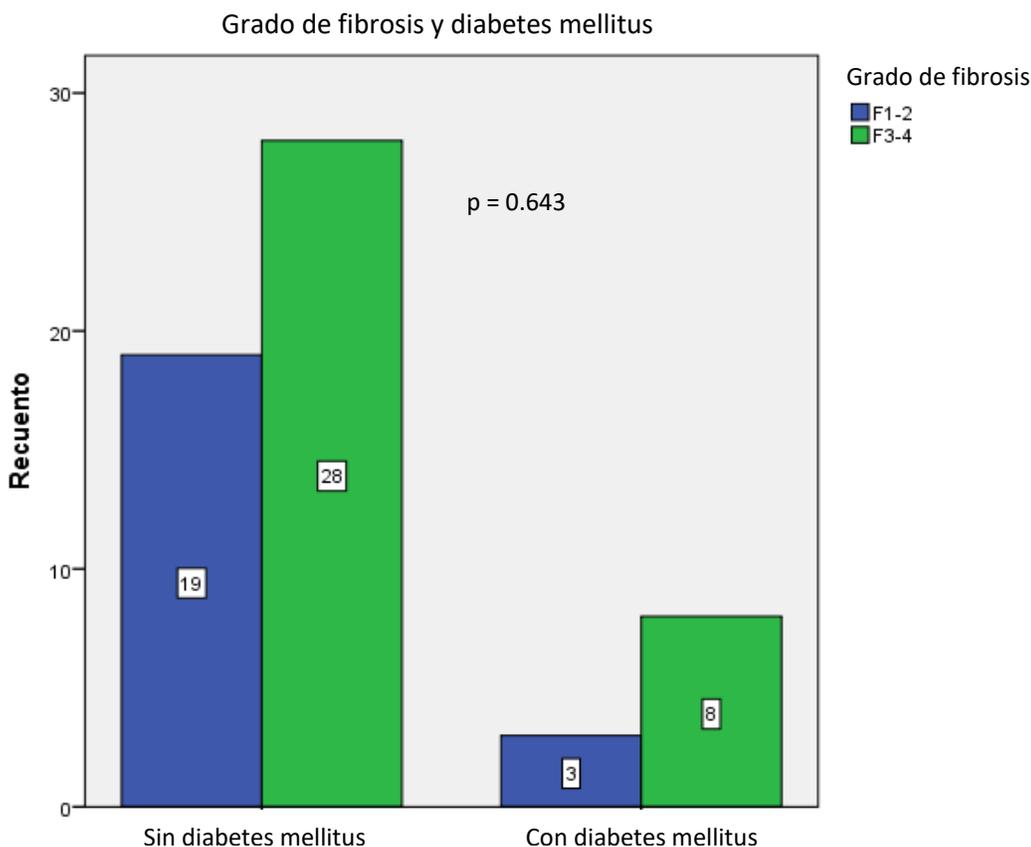
En cuanto a diagnóstico previo de diabetes mellitus (DM), se encontraron 11 casos positivos (19%), 3 casos (5.2%) dentro de fibrosis leve y 8 casos (13.8%) casos en fibrosis grave; 47 casos no contaban con el diagnóstico, 19 casos (32.8%) en el grupo de fibrosis leve y 28 casos (48.3%) en el grupo de fibrosis grave

Tabla 6. Distribución de casos por diagnóstico de diabetes mellitus

Distribución por diagnóstico de diabetes mellitus (DM)				
Estado	Grado de fibrosis		Total	Total %
	F1 - F2	F3 - F4		
Con diagnóstico de DM	3	8	11	
%	5.2	13.8		19.0
Sin diagnóstico de DM	19	28	47	
%	32.8	48.3		81.0
Total			58	100.0

No se encontró relación entre el diagnóstico de DM y fibrosis ($t = -0.052$, $p = 0.7$); la diferencia en el grado de fibrosis asociado con el diagnóstico de DM no fue estadísticamente significativa, $p = 0.643$ (Gráfico 5).

Gráfica 5. Grado de fibrosis por diagnóstico de DM



Hipertensión arterial sistémica

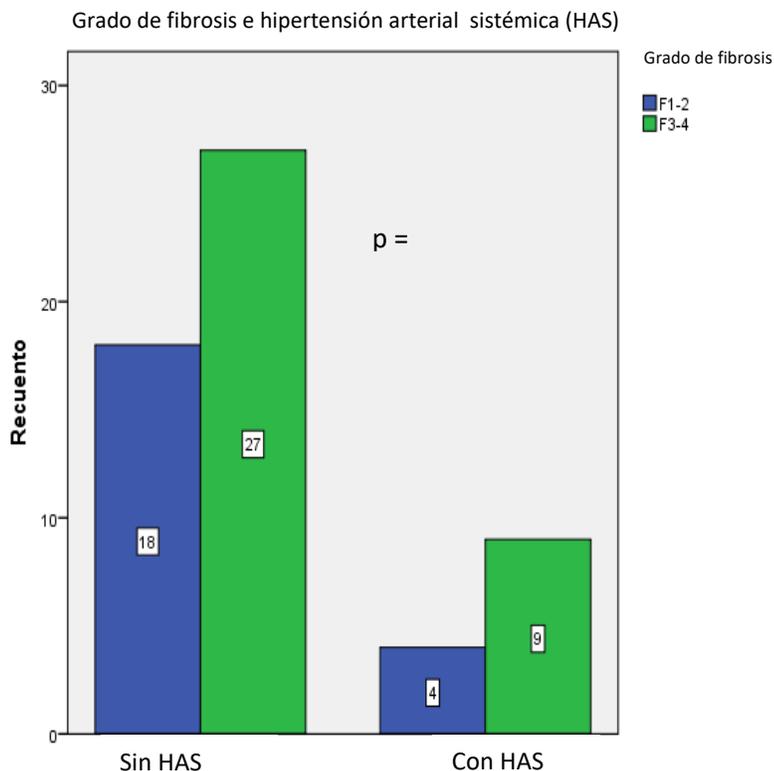
Los casos con diagnóstico de hipertensión arterial sistémica (HAS), se encontraron 13 casos positivos (22.4%), 4 casos (6.9%) en el grupo de fibrosis leve y 9 casos (15.5%) en el grupo de fibrosis grave; 45 caso negativos para HAS, 18 casos (31%) en fibrosis leve y 27 casos (46%) en fibrosis grave.

Tabla 7. Distribución de casos por diagnóstico de hipertensión arterial sistémica

Distribución por diagnóstico de hipertensión arterial sistémica (HAS)				
Estado	Grado de fibrosis		Total	Total %
	F1 - F2	F3 - F4		
Con diagnóstico de HAS	4	9	13	
%	6.9	15.5		22.4
Sin diagnóstico de HAS	18	27	45	
%	31.0	46.6		77.6
Total			58	100.0

No se encontró correlación entre el diagnóstico de HAS y fibrosis ($t = 0.079$, $p = 0.55$); la diferencia entre grupos portadores y no portadores de HAS no fue estadísticamente significativa con una $p = 0.78$ (Gráfica 6)

Gráfico 6. Grado de fibrosis por diagnóstico de HAS



Antecedentes de riesgo

El antecedente de transfusión sanguínea se encontró en 16 casos (27.5%), 5 casos (8.6%) en fibrosis leve y 11 casos (18.9%) en fibrosis grave; 42 casos (72.5%) no tuvieron antecedente transfusional, 17 casos (29.3%) en fibrosis leve y 25 casos (43.2%) en fibrosis grave; diferencia no estadísticamente significativa con $p = 0.73$.

La realización de tatuajes se encontró en 9 casos (15.5%), 6 casos (10.3%) en fibrosis leve y 3 casos (5.2%) en fibrosis grave; 49 casos (84.5%) no tuvieron el antecedente, 16 casos (27.5%) en fibrosis leve y 33 casos (57%) en fibrosis grave, no siendo estadísticamente significativo $p = 0.11$.

El consumo de alcohol se refirió positivo en 15 casos (25.8%), 6 en fibrosis leve (10.3%) y 9 casos (15.5%) en fibrosis grave; 43 casos (74.2%) sin el antecedente, 16 casos (27.5%) en fibrosis leve y 27 casos (46.7%) en fibrosis grave. Diferencia no estadísticamente significativa $p = 0.84$.

El tabaquismo estuvo presente en 14 casos (24.2%), 7 casos (12.1%) en fibrosis leve y 7 casos (12.1%) en fibrosis grave; sin el antecedente se encontraron 44 casos (75.8%), 15 casos (25.8%) en fibrosis leve y 29 casos (50%) en fibrosis grave, no estadísticamente significativo, $p = 0.45$.

En ninguno de los casos hubo correlación estadísticamente significativa (tabla 8)

Tabla 8. Correlación de co – morbilidades y antecedentes de riesgo

Correlación de co – morbilidades y antecedentes de riesgo			
	N	Correlación	P
Elastografía (kPa) & Etilismo	58	0.185	0.164
Elastografía (kPa) & Tabaquismo	58	-0.043	0.748
Elastografía (kPa) & Tatuajes	58	-0.130	0.330
Elastografía (kPa) & Diabetes mellitus	58	-0.052	0.700
Elastografía (kPa) & Hipertensión Arterial	58	0.079	0.558
Elastografía (kPa) & Género	58	0.102	0.445
Elastografía (kPa) & Transfusiones	58	-0.009	0.947
Elastografía (kPa) & Coinfección VIH	58	-0.227	0.087

Co – infección con VIH

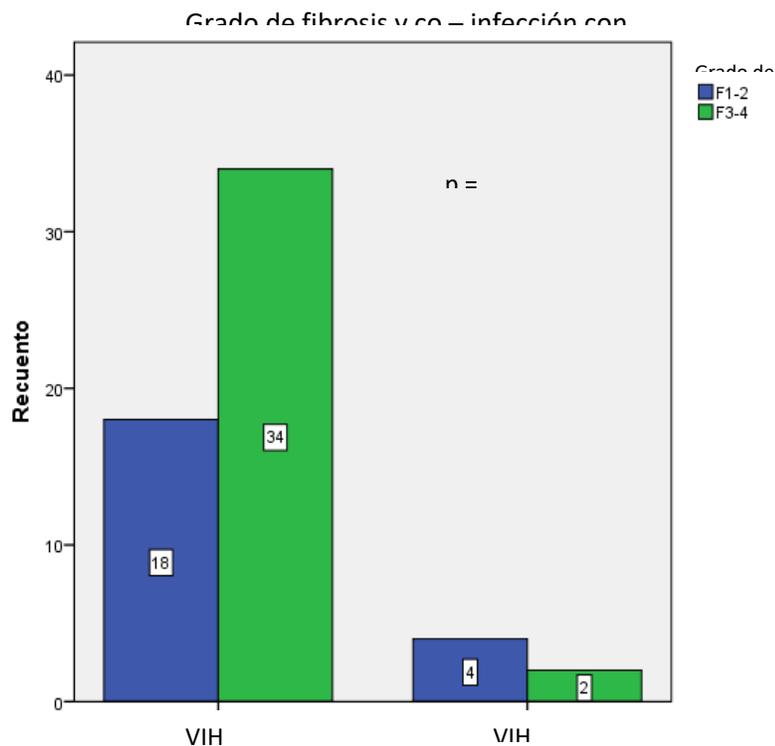
En los casos estudiados, se encontró co – infección con virus de inmunodeficiencia humana en 6 casos, representando el 10.3% del total de casos, 4 casos (6.9%) se localizaron en el grupo de fibrosis leve, y 2 casos (3.4%) en fibrosis grave; comparado con 52 casos (89.7%) sin co – infección, 18 casos (31%) en fibrosis leve y 34 casos (58.6%) en fibrosis grave, diferencia no estadísticamente significativa con $p = 0.277$. Tampoco se encontró relación estadísticamente significativa en estos casos ($t = -0.227$, $p = 0.087$) (Gráfico 7).

En todos los casos de co – infección los pacientes se encontraban en tratamiento antirretroviral (TARV) con cargas virales para VIH indetectables y conteos de linfocitos CD4+ mayores a 200 cel/mm³

Tabla 9. Distribución de casos por co – infección por VIH

Distribución por co - infección con virus de inmunodeficiencia humana (VIH)				
Estado	Grado de fibrosis		Total	Total %
	F1 - F2	F3 - F4		
Con co - infección VIH	4	2	6	
%	6.9	3.4		10.3
Sin co - infección VIH	18	34	52	
%	31.0	58.6		89.7
Total			58	100.0

Gráfico 7. Grado de fibrosis y co – infección con VIH



VIH: virus de inmunodeficiencia humana

No se encontró ningún caso de co – infección con virus hepatitis B en la población evaluada.

Factores bioquímicos

Se realizó correlación lineal entre los factores bioquímicos iniciales, donde se observó que la creatinina ($r = -0.363$), colesterol total ($r = -0.352$), albumina ($r = -0.375$), plaquetas ($r = -0.534$) y eritrocitos ($r = -0.329$) mostraron una correlación negativa; mientras que bilirrubina total ($r = 0.267$), bilirrubina indirecta ($r = 0.277$), T4 libre ($r = 0.732$), aspartato aminotransferasa (AST) ($r = 0.49$), potasio ($r = 0.528$), hemoglobina corpuscular media ($r = 0.301$), tiempo de protrombina ($r = 0.554$) e INR ($r = 0.581$), mostraron correlación positiva, todas siendo estadísticamente significativas (Tabla 10).

Tabla 10. Correlación de variables cuantitativas y grado de fibrosis

Correlación de variables cuantitativas con grado de fibrosis		
		Elastografía (kPa)
Carga viral	Correlación de Pearson	-0.212
	p (bilateral)	0.128
	N	53
Edad	Correlación de Pearson	-0.017
	p (bilateral)	0.898
	N	58
Peso (Kg)	Correlación de Pearson	0.265*
	p (bilateral)	0.045
	N	58
IMC (kg/m ²)	Correlación de Pearson	0.300*
	p (bilateral)	0.022
	N	58
Creatinina (mg/dL)	Correlación de Pearson	-0.363**
	p (bilateral)	0.007
	N	54
Colesterol total (mg/dL)	Correlación de Pearson	-0.352*
	p (bilateral)	0.024
	N	41

Bilirrubina total (mg/dL)	Correlación de Pearson	0.267*
	p (bilateral)	0.047
	N	56
Bilirrubina indirecta (mg/dL)	Correlación de Pearson	0.277*
	p (bilateral)	0.039
	N	56
Albumina (mg/dL)	Correlación de Pearson	-0.375**
	p (bilateral)	0.004
	N	56
T4L	Correlación de Pearson	0.732**
	p (bilateral)	0.000
	N	33
AST (UI/L)	Correlación de Pearson	0.490**
	p (bilateral)	0.000
	N	56
Potasio (mEq/L)	Correlación de Pearson	0.528*
	p (bilateral)	0.043
	N	15
Plaquetas (x10e3)	Correlación de Pearson	-0.534**
	p (bilateral)	0.000
	N	55
Eritrocitos	Correlación de Pearson	-0.329*
	p (bilateral)	0.014
	N	55
hemoglobina corpuscular media	Correlación de Pearson	0.301*
	p (bilateral)	0.029
	N	53
Tiempo protrombina (s)	Correlación de Pearson	0.554**

	p (bilateral)	0.000
	N	49
INR	Correlación de Pearson	0.581**
	p (bilateral)	0.000
	N	47
*. La correlación es significativa en el nivel 0,05 (2 colas).		
**. La correlación es significativa en el nivel 0,01 (2 colas).		

Se evaluaron los resultados bioquímicos en la evaluación inicial de los 58 casos estudiados; los factores encontrados con diferencia estadísticamente significativa entre el grupo de fibrosis leve contra el grupo de fibrosis grave se encuentra la determinación de creatinina, colesterol total, albumina, aspartato aminotransferasa (AST), fosfatasa alcalina, eritrocitos, INR y tiempo de protrombina, todos estadísticamente significativos, todas las diferencias de medias estadísticamente significativas (tabla 11)

Tabla 11. Diferencia de factores bioquímicos y grado de fibrosis

Diferencia de factores bioquímicos y grado de fibrosis					
	Grado de fibrosis		IC 95%		p
	Fibrosis leve (F1 - F2)	Fibrosis grave (F3 - F4)	Mínimo	Máximo	
Creatinina	0.97 ± 0.32	0.74 ± 0.13	0.071	0.389	0.006
Colesterol total	170.07 ± 40.58	136.15 ± 36.01	8.876	58.971	0.009
Albumina	3.94 ± 0.64	3.46 ± 0.72	0.086	0.868	0.018
Aspartato aminotransferasa (AST)	59.18 ± 24.64	108.5 ± 58.2	-71.903	-26.747	<0.001
Fosfatasa alcalina (FA)	91.5 ± 30.90	123.09 ± 57.5	-56.205	-6.949	0.013
Eritrocitos	5.05 ± 0.53	4.55 ± 0.7	0.132	0.872	0.009
INR	1.01 ± 0.09	1.22 ± 0.19	-0.302	-0.128	<0.001
Tiempo de protrombina	12.73 ± 2.47	14.54 ± 2.18	-3.164	-0.453	0.01

Factores virológicos del virus de hepatitis C

Genotipo

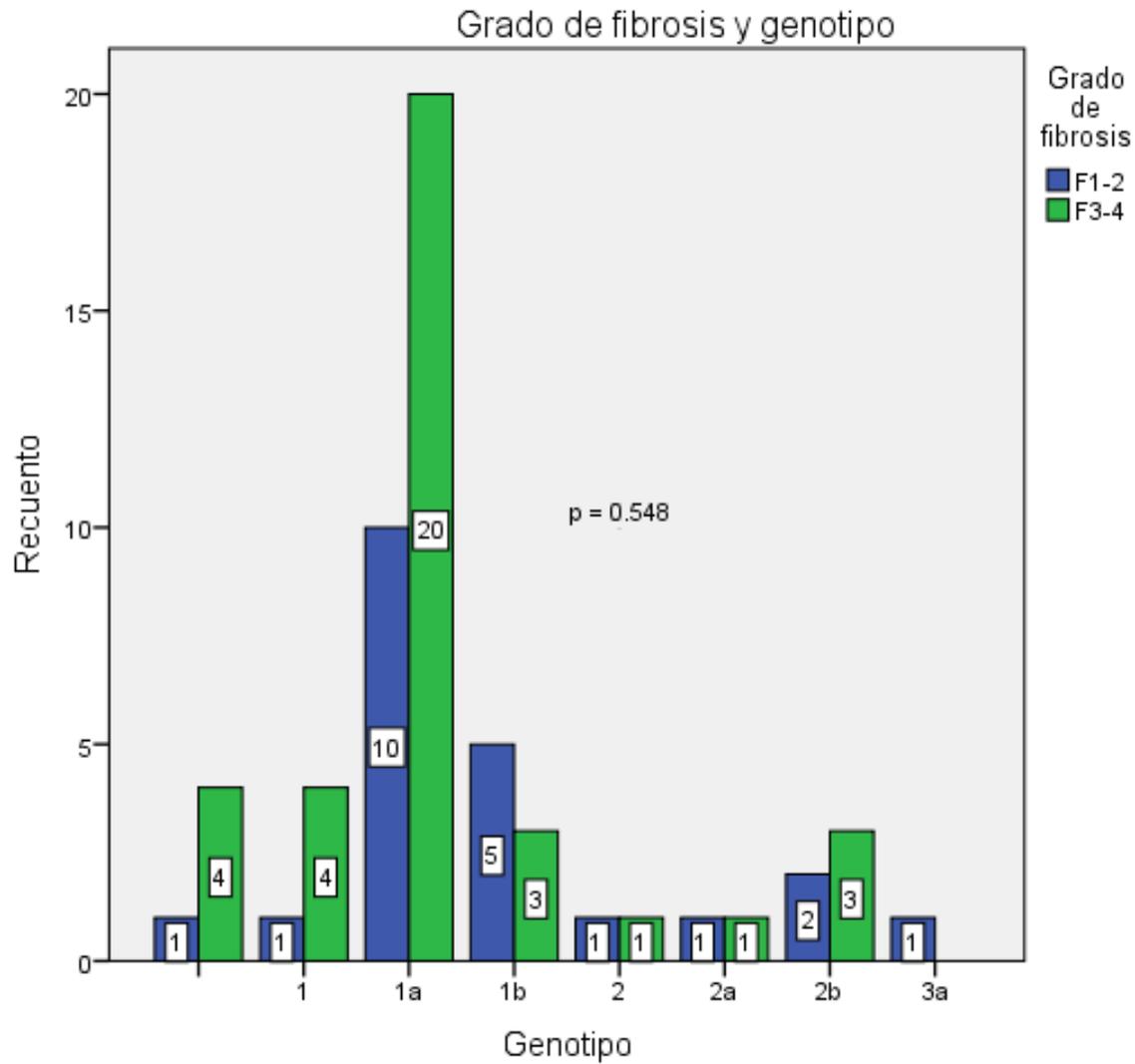
Se obtuvo el genotipo en 53 casos (91.3%) del grupo analizado; 21 casos (36.2%) agrupados en fibrosis leve y 32 casos (55.1%) en el grupo de fibrosis grave (Tabla 12); sin diferencia estadísticamente significativa, $p = 0.548$ para el total del grupo (Gráfico 8).

Tabla 12. Distribución de genotipos por grado de fibrosis

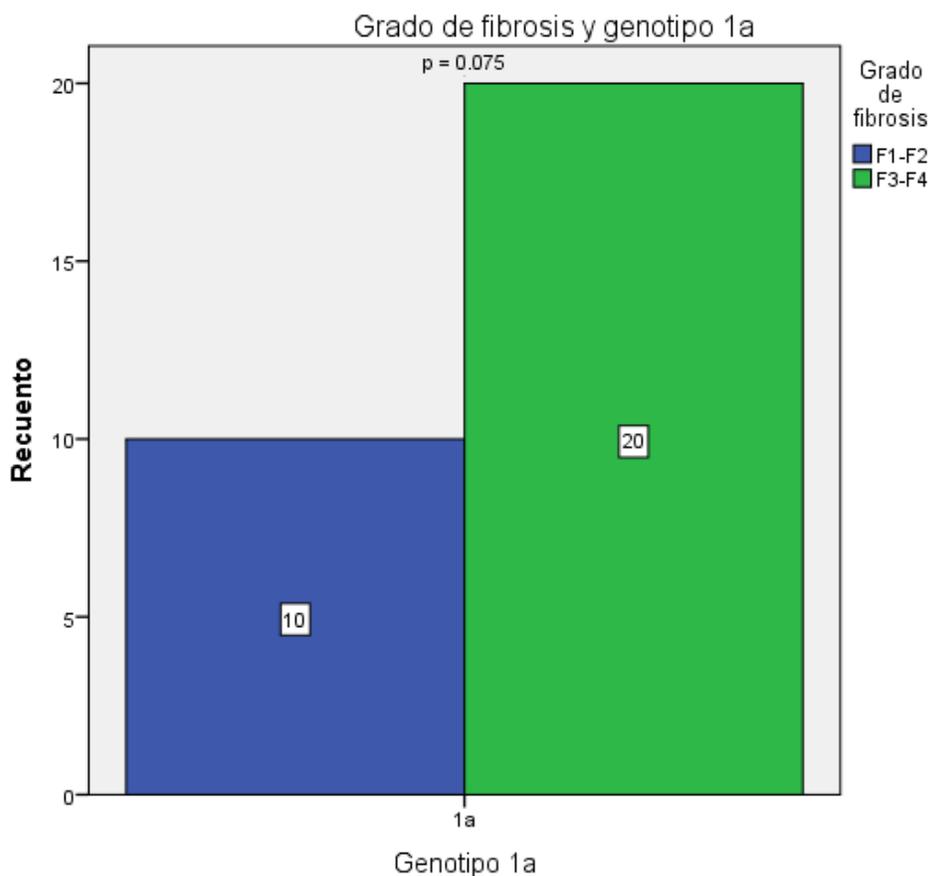
Distribución de genotipos por grado de fibrosis				
		Grado de fibrosis		Total
		F1-2	F3-4	
Genotipo	Sin GT	1	4	5
	1	1	4	5
	1a	10	20	30
	1b	5	3	8
	2	1	1	2
	2a	1	1	2
	2b	2	3	5
	3a	1	0	1
Total		22	36	58

GT: genotipo

Gráfica 8. Distribución de genotipos por grado de fibrosis



El genotipo que más prevalente fue el 1a, con 30 casos, (51.7%), del total; 20 casos (34.4%) en el grupo de fibrosis grave y 10 casos (17.3%) casos en fibrosis leve, diferencia no estadísticamente significativa, $p = 0.075$ (Gráfica 9)



Gráfica 9. Grado de fibrosis y genotipo 1a

Carga viral

Se obtuvo la carga viral inicial en 53 de 58 casos (91.3%), la media de carga viral fue de $94,4565.62 \pm 14,89313.07$ UI/mL (Tabla 13).

Se distribuyeron 21 casos (36.2%) en fibrosis leve con media de 1399949.24 ± 1922188.1 UI/mL, contra 32 casos (55.1%) en el grupo de fibrosis grave con media de 645720.12 ± 1050804.6 UI/mL, con diferencia entre grupos no estadísticamente significativa, $p = 0.071$ (Tabla 14).

Tampoco se encontró correlación directa entre la carga viral y el grado de fibrosis ($r = -0.212$, $p = 0.128$).

Tabla 13. Relación de carga viral y grado de fibrosis

Distribución de casos de fibrosis por carga viral								
	N	Media	Desviación estándar	Error estándar	95% del intervalo de confianza para la media		Mínimo	Máximo
					Límite inferior	Límite superior		
F1-2	21	1399949.24	1922188.101	419455.832	524979.70	2274918.77	3381	7319103
F3-4	32	645720.13	1050804.636	185757.771	266864.65	1024575.60	1282	5301051
Total	53	944565.62	1489313.077	204572.884	534060.10	1355071.15	1282	7319103

Tabla 14. Tabla resumen Factores asociados a fibrosis

Factores asociado a fibrosis hepática							
Factor	Grado de fibrosis				IC 95%		p
	F1 - F2	DE	F3 - F4	DE	Mínim a	Máxima	
Género masculino	14		11				
Género femenino	8		25				0.02 8
Edad (años)	47.23	10.9	50.06	12.8			0.14 7
Diabetes Mellitus	3		8				0.64 3
Hipertensión arterial sistémica	4		9				0.78
Índice de Masa corporal (Kg/m2)	25.11	0.84	27.33	0.71	25.26	27.26	0.03 3
Transfusión sanguínea	5		11				0.73
Realización de tatuajes	6		3				0.11
Etilismo	6		9				0.84
Tabaquismo	7		7				0.45
Co - infección VIH	4		2				0.27 7
Genotipo	21		32				0.54 8
Genotipo 1a	10		20				0.07 5
Carga viral (UI/mL)	1399949. 24	192218 8.1	645720. 12	105080 4.6	534060 .1	1355071. 15	0.07 1

Creatinina (mg/dL)	0.97	0.32	0.74	0.13	0.071	0.389	0.006
Colesterol total (mg/dL)	170.07	40.58	136.15	36.01	8.876	58.971	0.009
Albumina (g/dL)	3.94	0.64	3.46	0.72	0.086	0.868	0.018
Aspartato aminotransferasa (AST) (UI/mL)	59.18	24.64	108.5	58.2	-71.903	-26.747	<0.001
Fosfatasa alcalina (FA) (UI/mL)	91.5	30.9	123.09	57.5	-56.205	-6.949	0.013
Eritrocitos	5.05	0.53	4.55	0.7	0.132	0.872	0.009
INR	1.01	0.09	1.22	0.19	-0.302	-0.128	<0.001
Tiempo de protrombina (s)	12.73	2.47	14.54	2.18	-3.164	-0.453	0.01

Discusión

En nuestro estudio se analizaron los datos clínicos de 58 expedientes de la clínica de hepatitis C del servicio de Infectología que cumplieron con los criterios de inclusión para el análisis, se realizaron pruebas estadísticas para evaluar la correlación entre variables continuas (Pearson) y entre variables cualitativas y continuas (t de Student), realizamos diferencia de medias en búsqueda de diferencias estadísticamente significativas entre grupos.

Medición de fibrosis

Elastografía transitoria.

Degos F *et al*, en el estudio FIBROSTIC³⁶ realizado en Francia entre 2006 y 2008 con 1839 pacientes, reportó una media de fibrosis hepática de 6.1 kilopascales (kPa) para F1 hasta 19.1 kPa para F4³⁶; en nuestro estudio la mayor cantidad de casos se agruparon en F1 y F4, con medias para F1 de 5.7 kPa, para F2 de 8.7 kPa, F3 de 11.76 kPa y F4 de 26.68, mayores a las medias reportadas en Degos F *et al*.

En nuestro estudio se compararon los grados de fibrosis medidos por elastografía entre ellos; lo que mostro es que no existió diferencia estadísticamente significativa entre los grupos F1 y F2, así como entre los grupos F3 y F4 (Tabla 2) y se ha reportado previamente que la mayor utilidad de la elastografía transitoria es para diferenciar la fibrosis leve de la fibrosis avanzada y la cirrosis^{38, 39}.

Índices de fibrosis

Fallatah HI *et al*⁴⁰ en población de Arabia Saudita, donde encontró correlación positiva directa entre índice de APRI $r = 0.51$ y $p < 0.001$ y FIB – 4 con $r = 0.5$ y $p < 0.001$ comparado con elastografía transitoria.⁴⁰; de manera similar, en nuestro caso se encontró que los 3 índices tiene correlación positiva directa con la elastografía transitoria, el que mejor correlacionó fue el índice de Forns con $r = 0.509$ y $p = 0.005$ bilateral, seguido por índice de APRI con $r = 0.471$ y $p < 0.001$ y por último FIB – 4 con $r = 0.299$ y $p = 0.027$.

En cuanto al índice de APRI; Li SM *et al*⁴¹, reporto una media de 0.31 ± 0.45 para fibrosis leve y de 0.65 ± 0.34 para fibrosis grave/cirrosis en una población china; en nuestro estudio, el valor promedio de APRI encontrado en los caso de fibrosis leve fue de 0.708 ± 0.36 , y para fibrosis grave de 3.47 ± 3.14 ; valores superiores a los encontrados por Li SM *et al*⁴¹.

De manera similar Attallah AM *et al*⁴² en población egipcia, dividió a la población en fibrosis leve (F0 – F1) y fibrosis significativa (F2 – F4), y comparó escalas de fibrosis establecidas con una nueva escala que pretende diferenciar fibrosis leve de fibrosis significativa⁴²

En cuanto a las escalas de fibrosis seleccionadas, Wai CT *et al*⁴³ describió la utilidad del índice de APRI para predecir fibrosis significativa y cirrosis con áreas bajo la curva (AUC) de 0.88 y 0.94 respectivamente con, y estableció puntos de corte de < 0.50 para predecir la ausencia de fibrosis significativa (sensibilidad 91%, especificidad 47%) y con > 1.5 predecía la presencia de fibrosis significativa (sensibilidad 41%, especificidad 95%)⁴³. Forns X *et al*³⁵ igualmente dividió a su población dependiendo de la ausencia o presencia de fibrosis significativa (F0 – 1 vs F2 – 4) encontró en la validación de su escala que con valor de corte de < 4.2 predecía con 96% de certeza la ausencia de fibrosis (sensibilidad 94%, especificidad 51%, VPP 0.4, VPN 0.96); y con valor > 6.9 predecía con 66% de certeza la presencia de fibrosis (sensibilidad 30%, especificidad 95%, VPP 0.66, VPN 0.8)³⁵.

Vallet – Pichard A *et al*⁴⁴ comparó poblaciones con o sin fibrosis grave (F0 – 2 vs F3 – 4), desarrollando una escala (FIB – 4) que con punto de corte <1.45 tuvo valor predictivo negativo de 94.7% para excluir fibrosis grave con sensibilidad de 74.3%; con índice FIB –4 mayor a 3.25 tuvo un valor predictivo positivo de para confirmar la existencia de fibrosis grave de 82.1% con especificidad de 98.2%⁴⁴. Similar a nuestro caso, los estudios para validación de los índices de fibrosis utilizados dividieron a la población en dos grupos y mostraron su mayor valor en la identificación de pacientes con fibrosis grave o significativa.

Factores asociados a fibrosis

Género

Massard J *et al*²³ describió una mayor progresión de la fibrosis en el género masculino, probablemente asociado a factores hormonales que retrasan la expresión de factores pro-inflamatorios en las mujeres²³.

Poynard T *et al*⁴⁵, a inicios del siglo XXI, se encontró que el riesgo de progresión a un mayor grado de fibrosis era mayor en el género masculino de manera estadísticamente significativa⁴⁵; en dos estudios recientes, donde se evaluaron las causas de mortalidad⁴⁶ y la progresión de la fibrosis en la infección por virus hepatitis C²⁵, se encontró que el género masculino tenía un mayor riesgo para descompensación hepática (HR 1.3)⁴⁶ y para progresión en la fibrosis (OR 0.71)²⁵ aunque esta última no fue estadísticamente significativa comparada con el grupo de mujeres en los estudios.

En este estudio, 33 casos correspondieron a mujeres; de estos 25 se encontraron en el grupo de fibrosis grave, comparados con 11 casos en esta categoría para el caso de hombres, siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p = 0.028$) a diferencia de los reportes previos; sin embargo al buscar la relación del impacto del género con el grado de fibrosis medido por elastografía esta no fue estadísticamente significativa ($p = 0.445$)

Edad

Massard J *et al*²³, comenta que la probabilidad de progresión de fibrosis por año es hasta 300 veces mayor en pacientes de 61 – 70 años comparados con aquellos entre 21 – 40 años²³. Poynard *et al*⁴⁷ encontraron que la tasa de progresión de fibrosis mayor en los pacientes infectados arriba de 50 años, comparándolos con los infectados entre 21 y 30 años siendo la diferencia estadísticamente significativa⁴⁷. Más recientemente, Xu F *et al*⁴⁶ encontró que la edad media de los pacientes con fibrosis leve (F0 – F1) fue de 48.2 años, comparado 53 años en aquellos con fibrosis grave (F4), siendo estadísticamente significativo en su población con $p < 0.001$ y con razón de riesgo de 1.02⁴⁶. Zeremski M *et al*²⁵ no encontró diferencia estadística al comparar la edad de pacientes que progresan en el grado de fibrosis con edad media de 48.3 ± 9.25 años en el grupo control contra 47.7 ± 8.87 años en el grupo progresor con $p = 0.141$ ²⁵, similar a nuestra descripción.

En nuestra población, la edad promedio fue de 47.23 ± 10.9 años en el grupo de fibrosis leve y de 50.06 ± 12.8 años en el grupo de fibrosis grave, sin diferencia estadística entre los grupos ($p = 0.147$); no encontramos relación directa entre la edad y el grado de fibrosis por elastografía ($r = -0.017$, $p = 0.898$) similar al reporte de Zeremski M *et al*²⁵.

Índice de masa corporal (IMC)

Hourigan LF *et al*⁴⁸, encontró diferencias significativas en el índice de masa corporal (IMC) entre los pacientes con fibrosis (F2) comparados con pacientes con fibrosis grave (F4) (26.2 ± 6.4 vs 28.5 ± 4.4 , $p = 0.009$)⁴⁸. En nuestro estudio encontramos correlación positiva entre el IMC y el grado de fibrosis ($r = 3$, $p = 0.022$); así como diferencia estadísticamente significativa entre las medias de los pacientes con fibrosis leve contra fibrosis grave (25.11 ± 0.84 vs 27.79 ± 0.71 , $p = 0.033$).

Diabetes mellitus

Huang *et al*⁴⁹ mostró que la incidencia de cirrosis era estadísticamente superior en pacientes con diagnóstico reciente de diabetes mellitus (10.8% vs 7.1%, $p = 0.01$) y que el riesgo proporcional de desarrollar cirrosis era 2.505 veces mayor⁴⁹. Rubbia – Brandt *et al*⁵⁰ reportó que el antecedente de diabetes mellitus en pacientes con infección crónica por VHC no se asociaba de manera significativa con la ausencia o presencia de fibrosis (2.5% vs 6.5%, $p = 0.086$); y modificaba en su análisis multivariado al considera genotipo distinto a 3, pero sin alcanzar significancia estadística con $p = 0.078$ ⁵⁰. Nosotros encontramos 11 pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus, 3 en el grupo de fibrosis leve y 8 en el grupo de fibrosis grave; a diferencia de estudios previos, no se encontró correlación entre el diagnóstico de diabetes mellitus y el grado de fibrosis ($t = -0.052$, $p = 0.642$) y las diferencias entre grupos de fibrosis no fue estadísticamente significativa ($p = 0.643$).

Etilismo

En la literatura se ha descrito el consumo de más de 50 – 60 g/día de alcohol como factor de progresión en fibrosis hepática²³. Pyonard *et al*⁴⁷ describió un aumento de la media de la tasa de progresión por año de 0.125 a 0.167 en pacientes que consumían 50 g/día de alcohol comparado con aquellos no consumidores ($p < 0.001$)⁴⁷, datos que no semejan a nuestros hallazgos, sin embargo no fue posible registrar el grado de consumo de alcohol en nuestros casos, donde encontramos el antecedente positivo en 15 casos (25.8%), 6 casos (10.3%) en el grupo de fibrosis leve, y 9 casos (15.5%) en el grupo de fibrosis grave, diferencia no estadísticamente significativa ($p = 0.84$, sin guarda relación con el grado de fibrosis ($t = 0.185$, $p = 0.164$).

Transfusiones

La literatura reciente es escasa con respecto a este factor de riesgo; Gordon CS *et al*¹⁵ compararon el grado de fibrosis dependiendo del mecanismo de transmisión, entre trasfusiones sanguíneas y usuarios de drogas intravenosas, encontrando que el grado de fibrosis y el grado histológico de actividad fue significativamente mayor en el grupo de transfusiones sanguíneas comparado con el grupo de drogas intravenosas (10.2 ± 4.2 vs 6.9 ± 4.5 , $p = 0.001$)¹⁵. En nuestro estudio el antecedente transfusional se refirió en 16 casos (27.5%), que se distribuyeron 5 (8.6%) casos en el grupo de fibrosis leve y 11 casos (18.9%) en el de fibrosis grave; no encontramos diferencia significativa entre los grupos ($p = 0.73$) ni relación con el grado de fibrosis por elastografía ($t = -0.009$, $p = 0.947$).

Otros factores clínicos (hipertensión, tabaquismo, antecedentes de tatuajes) no mostraron correlación o diferencia entre grupos estadísticamente significativa con el grado de fibrosis y son poco descritos en la literatura.

Co – infección con virus de inmunodeficiencia humana (VIH)

En la literatura se describe aumento en la tasa de fibrosis y aumento en el riesgo de descompensación de la enfermedad hepática en pacientes que cursan con co – infección por virus hepatitis c (VHC) y virus de inmunodeficiencia humana (VIH) ^{10, 17}. En un meta – análisis de Graham CS *et al*⁵¹ mostró un aumento en la tasa de progresión a cirrosis de 2.92 (IC95% 1-7 – 5.01) y un aumento de la relación de riesgo de 6.14 veces (IC95% 2.86 – 13.2) para descompensación de la enfermedad hepática en pacientes con co – infección VHC / VIH⁵¹. Otro estudio Martínez – Sierra C *et al*⁵², mostró un diferencia estadísticamente significativa en la puntuación de fibrosis hepática en pacientes mono infectados por VHC contra pacientes con co – infección VHC / VIH (1.18 vs 1.80, $p = 0.04$)⁵². En otro estudio del año 2016, Zeremski *et al*²⁵ no encontraron diferencia en la progresión de la fibrosis hepática en pacientes co – infectados, comparando a un grupo control contra grupo de progresores (118 vs 74; OR 0.87 – 2.13, $p = 0.173$), asociando esta falta de diferencia al uso extendido de tratamiento antirretroviral en este grupo de pacientes²⁵. Resultados similares a los encontrados en nuestro estudio.

Existe múltiples estudios en relación a la progresión de fibrosis en esta población con resultados variados; Arends JE *et al*⁵³ realizó una revisión de estudio recientes en este tópico concluyendo que la progresión de la fibrosis en estos pacientes es cada vez más similar, asociado al manejo óptimo de las dos infecciones.

En nuestro estudio encontramos 6 casos con co – infección VHC / VIH, de los cuales, 4 casos (6.9%) en el grupo de fibrosis leve, 2 casos (3.4%) en el grupo de fibrosis grave; a diferencia de lo descrito en estudios previos, la diferencia de grupos no fue estadísticamente significativa ($p = 0.2777$); tampoco encontramos relación entre la co – infección y el grado de fibrosis medida por elastografía ($t = -0.227$, $p = 0.087$).

Factores bioquímicos

Lok ASF *et al*³⁷, en los resultados de la cohorte HALT - C³⁷, encontró diferencia estadísticamente significativa para el frado de fibrosis por escala de Ishak en leucocitos (6.0 ± 1.9 vs 5.7 ± 2.0 , $p = 0.016$), neutrófilos totales (3.3 ± 1.4 vs 3.1 ± 1.3 , $p = 0.007$), hemoglobina (15.2 ± 1.4 vs 14.9 ± 1.3 , $p = 0.0029$), plaquetas 188 ± 61 vs 138 ± 58 , $p < 0.0001$), bilirrubina total (0.72 ± 0.36 vs 0.9 ± 0.47 , $p < 0.0001$), albumina (4.0 ± 0.4 vs 3.8 ± 0.4 , $p < 0.0001$), INR (1.01 ± 0.1 vs 1.08 ± 0.11 , $p < 0.0001$), alfafetoproteína (11 ± 19 vs 22 ± 34 , $p < 0.0001$)³⁷.

En dos estudios recientes se han asociado varios resultados de laboratorio a progresión de la fibrosis²⁵ y se ha estudiado su relación con la mortalidad en pacientes con infección crónica por hepatitis C⁴⁶.

En cuanto a la progresión de fibrosis hepática, Zeremski M *et al*²⁵ no encontró diferencia estadística entre su grupo control y el grupo progresor en; ALT (74.4 ± 69.92 vs 78.6 ± 82.64 , $p = 0.244$), AST (56.1 ± 40.01 vs 59.6 ± 47.1 , $p = 0.103$), plaquetas (218.7 ± 85.06 vs 213.7 ± 60.11 , $p = 0.313$), fosfatasa alcalina (91.4 ± 40.4 vs 92.8 ± 41.41 , $p = 0.556$); solamente encontró diferencia estadística en la regresión multivariada cuando existe elevaciones más de una vez durante el seguimiento y con niveles de más de 200 UI/L con $p = 0.007$ ²⁵.

Xu F *et al*⁴⁶, encontró diferencias estadísticas entre los grados de fibrosis (F 1/2/3/4) cuando ALT esta ms de dos veces el límite superior ($p < 0.0001$), AST mas de dos veces el límite superior ($p < 0.0001$), cuenta plaquetaria debajo del normal ($p < 0.0001$), INR arriba de lo normal ($p < 0.0001$) y creatinina arriba de lo normal ($p = 0.001$)⁴⁶.

Attallah AM *et al*⁴², dividió a la población en fibrosis leve y fibrosis significativa mediante elastografía transitoria, se encontró estadísticamente significativa la diferencia entre las poblaciones en los niveles de AST (48 (34 – 61) vs 68 (53 – 86) , $p < 0.001$), ALT (42 (26 – 62) vs 69 (47 – 87), $p < 0.001$), bilirrubina total (13 (7 – 17) vs 15 (13 – 18), $p = 0.004$), fosfatasa alcalina (6.1 (3 – 11) vs 13 (7.8 – 26), $p < 0.001$), colágeno IV (5.5 (4.5 – 6.8) vs 8.2 (6.1 – 9.7), $p = 0.007$), ácido hialurónico (74 (42 – 103) vs 105 (83 – 140), $p = 0.009$), factor de crecimiento derivado de plaquetas (88 (71 – 104) vs 110 (90 – 138) $p = 0.004$), inhibidor tisular de la metaloproteinasa – 1 (70 (60 – 85.2) vs 90 (72 – 104) $p = 0.01$), valores que utilizaron para generar un valor predictivo para evaluación indirecta de fibrosis (Fibro – mark) para diferenciar fibrosis leve/moderada de fibrosis significativa⁴²

En el caso de las evaluaciones iniciales en nuestros pacientes observamos que los siguientes determinantes tuvieron correlación lineal, de manera positiva; bilirrubina total, bilirrubina indirecta, T4 libre, AST, potasio, hemoglobina corpuscular media, tiempo de protrombina e INR; de manera negativa, creatinina, colesterol total, albumina, plaquetas y eritrocitos; para todos estos estos, con significancia estadística de manera similar a lo reportado en estudios previos.

Al realizar la diferencia de medias entre los resultados paraclínicos iniciales, entre grupos de fibrosis leve y fibrosis grave, encontramos con diferencia estadísticamente significativa a la creatinina (0.97 ± 0.32 vs 0.74 ± 0.13 , $p = 0.006$), colesterol total (170.07 ± 40.58 vs 136.15 ± 36.01 , $p = 0.009$), albumina (3.94 ± 0.64 vs 3.46 ± 0.72 , $p = 0.018$), AST (59.18 ± 24.64 vs 108.5 ± 58.2 , $p < 0.001$), fosfatasa alcalina (91.5 ± 30.90 vs 123.09 ± 57.5 , $p = 0.013$), eritrocitos (5.05 ± 0.53 vs 4.55 ± 0.7 , $p = 0.009$), INR (1.01 ± 0.09 vs 1.22 ± 0.19 , $p < 0.001$), tiempo de protrombina (12.73 ± 2.47 vs 14.54 ± 2.18 , $p = 0.01$).

Factores virales

Genotipo

El genotipo más frecuente fue el genotipo 1, con 43 casos en total; dentro del genotipo, el subtipo 1a con 30 casos, 51.7% del total, a diferencia de lo referido por Sánchez – Ávila *et al*⁵⁴, que reporta que genotipo 1b como el más frecuente en población mexicana⁵⁴

No encontramos diferencia estadísticamente significativa entre los diferentes genotipos y el grado de fibrosis con $p = 0.548$; analizando de manera independiente el genotipo 1a, donde 10 casos se agruparon en fibrosis leve y 20 casos en fibrosis grave, no se encontró diferencia estadísticamente significativa ($p = 0.075$).

Poynard T *et al*⁴⁷ no encontró diferencia significativa en el estadio de fibrosis entre los genotipos comparando el genotipo 1b contra otros; de igual manera no se encontró diferencias significativas entre genotipos para la tasa de progresión de la fibrosis ($p = 0.16$)⁴⁷.

Xu F *et al*⁴⁶ encontró que el genotipo más común en su cohorte de los Estado Unidos fue el 1, y no encontró diferencias significativas en cuanto al genotipo con respecto al grado de fibrosis inicial; tampoco encontró relación entre el genotipo y el riesgo de progresión a hepatocarcinoma o descompensación de la enfermedad hepática⁴⁶.

Zeremski M *et al*²⁵ no encontró diferencia en la progresión de fibrosis entre pacientes infectados con genotipo 1 ($p = 0.103$); encontró que la infección por genotipo 3 se asociaba a mayor riesgo de progresión a cirrosis en el análisis multivariado (OR 4.93, IC95% 1.1 – 22-7, $p = 0.04$)²⁵.

Kanwal F *et al*⁵⁵ encontró mayor riesgo de progresión a cirrosis en la infección con genotipo 3, comparado contra los genotipos 1, 3 y 4 (OR = 1.53 IC95% 1.43 . 1.65) con una incidencia de 1.3 (1.22 – 1.39) por mil personas/año⁵⁵. En nuestro estudio, solo se registró 1 caso de infección por genotipo 3a agrupado en fibrosis leve.

Carga viral

Lok ASF *et al*³⁷ en la cohorte HALT – C, encontró diferencia entre la carga viral y el grado de fibrosis, siendo mayor carga viral para el grupo de menor fibrosis ($6.5 \pm 0.5 \text{ Log}_{10}$ vs $6.3 \pm 0.6 \text{ Log}_{10}$, $p < 0.0001$)³⁷. Zeremski M *et al*²⁵ no encontró diferencia significativa entre la carga viral en los pacientes que progresores de su cohorte ($6.06 \pm 0.82 \text{ Log}_{10}$ vs $5.98 \pm 0.87 \text{ Log}_{10}$, $p = 0.081$), concordante a lo encontrado en este estudio.

En este estudio la media de carga viral fue de $944565.62 \pm 1489313.07 \text{ UI/mL}$, no se encontró diferencia significativa entre el grupo de fibrosis leve contra fibrosis grave (de 1399949.24 ± 1922188.1 vs 645720.12 ± 1050804.6 , $p = 0.071$). Tampoco se encontró relación lineal entre la carga viral y el grado de fibrosis medido por elastografía ($r = -0.212$, $p = 0.128$).

Conclusiones

La evaluación de fibrosis en pacientes con infección crónica por virus hepatitis C es parte integral del manejo de estos pacientes; no brinda información de la capacidad sintética hepática y es pronóstica para la progresión de la fibrosis hepática y las complicaciones asociadas a esta.

En nuestro estudio no encontramos diferencias significativas entre grupos con fibrosis leve (F1 – 2) y fibrosis grave (F3 – 4), lo que nos permitió separar a los casos para su análisis. En cuanto a la correlación de la elastografía transitoria con los índices de fibrosis, nuestros hallazgos fueron concordantes con lo descrito en la literatura, en especial con los reportes originales de validación de estos índices; la mejor correlación la obtuvimos con el índice Forns, sin embargo fue el índice que menos casos incluyó para su análisis; en segundo lugar se encontró el índice de APRI con buena correlación con la elastografía; similar a lo observado con el índice FIB – 4; y todas con adecuada correlación positiva entre ellas; por lo que cualquiera de las tres escalas son adecuadas para evaluar la presencia de fibrosis grave en nuestra población.

En cuanto a los factores que se asociaron a fibrosis en nuestra población, a diferencia de lo descrito en la literatura, encontramos más casos en mujeres y estos casos mostraban mayor grado de fibrosis estadísticamente significativa, pudiéndose tratar de un sesgo de tamizaje, sin embargo son necesarios mayores estudios para corroborar esta tendencia. De los factores clínicos, el índice de masa corporal y el peso corporal fueron los que mostraron correlación positiva con el grado de fibrosis y el índice de masa corporal además mostró diferencia significativa entre los grupos de fibrosis, esto probablemente asociado a la esteatohepatitis y al estado proinflamatorio asociado al sobrepeso, sin embargo este estudio no fue capaz de realizar ese análisis para corroborar esta relación en nuestra población; otros factores clínicos no mostraron ni correlación directa con el grado de fibrosis ni diferencia entre los grupos de fibrosis.

La co – infección VHC / VIH, no mostro correlación con el grado de fibrosis y no se observó diferencia entre los grupos; pudiendo explicarse por el adecuado control de la infección por VIH en estos pacientes como lo descrito en estudios recientes; sin embargo la población fue pequeña para poder realizar un adecuado análisis. No se encontró ninguna co – infección hepatitis B y C.

En los factores bioquímicos, observamos correlación con el grado de fibrosis con factores como la albumina, el colesterol total y el tiempo de protrombina, que pudiera explicarse en el contexto de falla sintética hepática. A diferencia de muchos estudios no encontramos correlación ni diferencia estadística con la alanina aminotransferasa (ALT) y si con la aspartato aminotransferasa (AST), probablemente porque ninguno de los pacientes cursaba con "hepatitis" aguda o reactivación en el momento de la determinación basal de laboratorios; en la literatura se reconoce la elevación de ALT como un subrogado de hepatitis activa, con la progresión de la fibrosis, se requieren estudios prospectivos para hacer esta aseveración en nuestra población.

Observamos que el genotipo no fue significativo entre los grupos de fibrosis; el genotipo más común en nuestro estudio fue el 1a, a diferencia de lo reportado en el consenso mexicano para el diagnóstico y tratamiento de la infección por hepatitis C, que refiere a 1b como el predominante. Dentro de este subgénero a pesar de que aritméticamente se encontraron más casos de fibrosis grave, no encontramos correlación con el grado de fibrosis, ni diferencia estadística entre los grupos, aunque quedo cerca de la significancia estadística.

Limitaciones del estudio

Nuestro estudio fue retrospectivo con las limitaciones propias al tipo de estudio. Se excluyó un porcentaje importante de la población de la clínica de hepatitis al contar con los criterios de inclusión, sin embargo se pudieron realizar inferencias estadísticas. En cuanto a las co – morbilidades, en particular la co – infección por VIH, la población fue pequeña para hacer evaluaciones adecuadas. Se requieren estudios con mayor población y estudios prospectivos para corroborar los hallazgos de nuestro estudio.

REFERENCIAS

1. OPS/OMS. *Las Hepatitis B y C Bajo La Lupa.*; 2016.
2. Dustin LB, Bartolini B, Capobianchi MR, Pistello M. Hepatitis C virus: life cycle in cells, infection and host response, and analysis of molecular markers influencing the outcome of infection and response to therapy. *Clin Microbiol Infect.* 2016;22(10):826-832. doi:10.1016/j.cmi.2016.08.025.
3. Nouroz F, Shaheen S, Mujtaba G, Noreen S. An overview on hepatitis C virus genotypes and its control. *Egypt J Med Hum Genet.* 2015;16(4):291-298. doi:10.1016/j.ejmhg.2015.05.003.
4. Dubuisson J, Cosset F-L. Virology and cell biology of the hepatitis C virus life cycle – An update. *J Hepatol.* 2014;61(1):S3-S13. doi:10.1016/j.jhep.2014.06.031.
5. WHO. *Global Hepatitis Report, 2017.*; 2017. doi:ISBN 978-92-4-156545-5.
6. Rojo-Medina J, Bello-López JM. National prevalence of hepatitis C and B viruses in Mexican blood donors, 2000–2012. *Rev Médica del Hosp Gen México.* 2017;80(1):37-44. doi:10.1016/j.hgmx.2016.07.002.
7. Manns MP, Buti M, Gane E, et al. Hepatitis C virus infection. *Nat Rev Dis Prim.* 2017;3:17006. doi:10.1038/nrdp.2017.6.
8. Maasoumy B, Wedemeyer H. Natural history of acute and chronic hepatitis C. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2012;26(4):401-412. doi:10.1016/j.bpg.2012.09.009.
9. Pinzani M. Pathophysiology of Liver Fibrosis. *Dig Dis.* 2015;33(4):492-497. doi:10.1159/000374096.
10. Marcellin P, Asselah T, Boyer N. Fibrosis and disease progression in hepatitis C. *Hepatology.* 2002;36(S1):S47-S56. doi:10.1002/hep.1840360707.
11. Westbrook RH, Dusheiko G. Natural history of hepatitis C. *J Hepatol.* 2014;61(1):S58-S68. doi:10.1016/j.jhep.2014.07.012.
12. Sterling RK, Stravitz RT, Luketic VA, et al. A comparison of the spectrum of chronic hepatitis C virus between Caucasians and African Americans. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2004;2(6):469-473. doi:10.1016/S1542-3565(04)00164-8.
13. Crosse K, Umeadi OG, Anania F a, et al. Racial differences in liver inflammation and fibrosis related to chronic hepatitis C. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2004;2(6):463-468. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15181613>.
14. Gordon, S.C., N. Bayati and ALS. Clinical outcome of hepatitis C as a function of mode of transmission. *Hepatology.* 28(2): p. 562-567. 1998;(248):562-567.
15. Gordon SC, Elloway RS, Long JC, Dmuchowski CF. The pathology of hepatitis C as a function of mode of transmission: blood transfusion vs. intravenous drug use. *Hepatology.* 1993;18(6):1338-1343. <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emed3&NEWS=N&AN=1993348434>.
16. Squadrito G, Cacciola I, Alibrandi A, Pollicino T, Raimondo G. Impact of occult hepatitis B virus infection on the outcome of chronic hepatitis C. *J Hepatol.* 2013;59(4):696-700. doi:10.1016/j.jhep.2013.05.043.
17. Feld JJ, Liang TJ. Hepatitis C — identifying patients with progressive liver injury. *Hepatology.*

2006;43(S1):S194-S206. doi:10.1002/hep.21065.

18. Benhamou Y, Bochet M, Di Martino V, et al. Liver fibrosis progression in human immunodeficiency virus and hepatitis C virus coinfecting patients. *Hepatology*. 1999;30(4):1054-1058. doi:10.1002/hep.510300409.
19. Macías J, Berenguer J, Japón MA, et al. Fast fibrosis progression between repeated liver biopsies in patients coinfecting with human immunodeficiency virus/hepatitis C virus. *Hepatology*. 2009;50(4):1056-1063. doi:10.1002/hep.23136.
20. Sulkowski MS, Mehta SH, Torbenson MS, et al. Rapid fibrosis progression among HIV/hepatitis C virus-co-infected adults. *AIDS*. 2007;21(16):2209-2216. doi:10.1097/QAD.0b013e3282f10de9.
21. Aroldi A, Lampertico P, Montagnino G, et al. Natural History of Hepatitis C Virus Infection in Adult Renal Graft Recipients. *Transplant Proc*. 2005;37(2):940-941. doi:10.1016/j.transproceed.2004.11.068.
22. Latour P De, Le V, Asselah T, et al. Long-term outcome of hepatitis C infection after bone marrow transplantation. *Infection*. 2004;32(5):1618-1624. doi:10.1182/blood-2003-06-2145.An.
23. Massard J, Ratzu V, Thabut D, et al. Natural history and predictors of disease severity in chronic hepatitis C. *J Hepatol*. 2006;44(1 Suppl):S19-24. doi:10.1016/j.jhep.2005.11.009.
24. Everhart JE, Lok AS, Kim H-Y, et al. Weight-Related Effects on Disease Progression in the Hepatitis C Antiviral Long-Term Treatment Against Cirrhosis Trial. *Gastroenterology*. 2009;137(2):549-557. doi:10.1053/j.gastro.2009.05.007.
25. Zeremski M, Dimova RB, Pillardy J, de Jong YP, Jacobson IM, Talal AH. Fibrosis Progression in Patients With Chronic Hepatitis C Virus Infection. *J Infect Dis*. 2016;214(8):1164-1170. doi:10.1093/infdis/jiw332.
26. Benvegnù L. Lack of correlation between hepatitis C virus genotypes and clinical course of hepatitis C virus-related cirrhosis. *Hepatology*. 1997;25(1):211-215. doi:10.1053/jhep.1997.v25.pm0008985292.
27. Castera L, Bedossa P. How to assess liver fibrosis in chronic hepatitis C: serum markers or transient elastography vs. liver biopsy? *Liver Int*. 2011;31(SUPPL. 1):13-17. doi:10.1111/j.1478-3231.2010.02380.x.
28. Ishak K, Baptista A, Bianchi L, et al. Histological grading and staging of chronic hepatitis. *J Hepatol*. 1995;22(6):696-699. doi:10.1016/0168-8278(95)80226-6.
29. Bedossa P, Poynard T. An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C. *Hepatology*. 1996;24(2):289-293. doi:10.1002/hep.510240201.
30. Castera L. Invasive and non-invasive methods for the assessment of fibrosis and disease progression in chronic liver disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2011;25(2):291-303. doi:10.1016/j.bpg.2011.02.003.
31. Cequera A, García de León Méndez MC. Biomarcadores para fibrosis hepática, avances, ventajas y desventajas. *Rev Gastroenterol México*. 2014;79(3):187-199. doi:10.1016/j.rgmx.2014.05.003.
32. Gressner OA, Weiskirchen R, Gressner AM. Biomarkers of liver fibrosis: Clinical translation of molecular pathogenesis or based on liver-dependent malfunction tests. *Clin Chim Acta*. 2007;381(2):107-113.

doi:10.1016/j.cca.2007.02.038.

33. Baranova A, Lal P, Biredinc A, Younossi ZM. Non-Invasive markers for hepatic fibrosis. *BMC Gastroenterol.* 2011;11(1):91. doi:10.1186/1471-230X-11-91.
34. Lin Z-H, Xin Y-N, Dong Q-J, 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(3):726-736. doi:10.1002/hep.24105.
35. Forns X. Identification of chronic hepatitis C patients without hepatic fibrosis by a simple predictive model. *Hepatology.* 2002;36(4):986-992. doi:10.1053/jhep.2002.36128.
36. Degos F, Perez P, Roche B, et al. Diagnostic accuracy of FibroScan and comparison to liver fibrosis biomarkers in chronic viral hepatitis: A multicenter prospective study (the FIBROSTIC study). *J Hepatol.* 2010;53(6):1013-1021. doi:10.1016/j.jhep.2010.05.035.
37. Lok ASF, Ghany MG, Goodman ZD, et al. Predicting cirrhosis in patients with hepatitis C based on standard laboratory tests: Results of the HALT-C cohort. *Hepatology.* 2005;42(2):282-292. doi:10.1002/hep.20772.
38. Friedrich-Rust M, Ong M, Martens S, et al. Performance of transient elastography for the staging of liver fibrosis: a meta-analysis. *Gastroenterology.* 2008;134(4):960-974. doi:10.1053/j.gastro.2008.01.034.
39. Myers RP, Elkashab M, Ma M, Crotty P, Pomier-Layrargues G. Transient elastography for the noninvasive assessment of liver fibrosis: a multicentre Canadian study. *Can J Gastroenterol.* 2010;24(11):661-670. doi:10.1155/2010/153986.
40. Fallatah HI, Akbar HO, Fallatah AM. Fibroscan Compared to FIB-4, APRI, and AST/ALT Ratio for Assessment of Liver Fibrosis in Saudi Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Hepat Mon.* 2016;16(7):e38346. doi:10.5812/hepatmon.38346.
41. Li S-M, Li G-X, Fu D-M, Wang Y, Dang L-Q. Liver fibrosis evaluation by ARFI and APRI in chronic hepatitis C. *World J Gastroenterol.* 2014;20(28):9528-9533. doi:10.3748/wjg.v20.i28.9528.
42. Attallah AM, Omran D, Omran MM, et al. Fibro-Mark: a panel of laboratory parameters for predicting significant fibrosis in chronic hepatitis C patients. *Br J Biomed Sci.* 2018;75(1):19-23. doi:10.1080/09674845.2017.1362950.
43. Wai CT, Greenson JK, Fontana RJ, et al. A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology.* 2003;38(2):518-526. doi:10.1053/jhep.2003.50346.
44. 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(1):32-36. doi:10.1002/hep.21669.
45. Poynard T, Ratzu V, Charlotte F, Goodman Z, McHutchison J, Albrecht J. Rates and risk factors of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis c. *J Hepatol.* 2001;34(5):730-739. doi:10.1016/S0168-8278(00)00097-0.
46. Xu F, Moorman AC, Tong X, et al. All-Cause Mortality and Progression Risks to Hepatic Decompensation

and Hepatocellular Carcinoma in Patients Infected With Hepatitis C Virus. *Clin Infect Dis*. 2016;62(3):289-297. doi:10.1093/cid/civ860.

47. Poynard T, Bedossa P, Opolon P. Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. *Lancet*. 1997;349:825-832. doi:10.1016/S0140-6736(96)07642-8.
48. Hourigan LF, Macdonald G a, Purdie D, et al. Fibrosis in chronic hepatitis C correlates significantly with body mass index and steatosis. *Hepatology*. 1999;29:1215-1219. doi:10.1002/hep.510290401.
49. Huang Y-W, Yang S-S, Fu S-C, et al. Increased risk of cirrhosis and its decompensation in chronic hepatitis C patients with new-onset diabetes: A nationwide cohort study. *Hepatology*. 2014;60(3):807-814. doi:10.1002/hep.27212.
50. Rubbia-Brandt L. Steatosis affects chronic hepatitis C progression in a genotype specific way. *Gut*. 2004;53(3):406-412. doi:10.1136/gut.2003.018770.
51. Graham CS, Baden LR, Yu E, et al. Influence of Human Immunodeficiency Virus Infection on the Course of Hepatitis C Virus Infection: A Meta-Analysis. *Clin Infect Dis*. 2001;33(4):562-569. doi:10.1086/321909.
52. Martinez-Sierra C, Arizcorreta A, Diaz F, et al. Progression of Chronic Hepatitis C to Liver Fibrosis and Cirrhosis in Patients Coinfected with Hepatitis C Virus and Human Immunodeficiency Virus. *Clin Infect Dis*. 2003;36(4):491-498. doi:10.1086/367643.
53. Arends JE, Lieveld FI, Boeijen LL, et al. Natural history and treatment of HCV/HIV coinfection: Is it time to change paradigms? *J Hepatol*. 2015;63(5):1254-1262. doi:10.1016/j.jhep.2015.06.034.
54. Arrese M, Bellentani S, Bergasa N V, et al. Mexican Consensus on the Diagnosis and Management of Hepatitis C Infection. *Ann Hepatol*. 2015;12(Suppl 1):S1-S48.
55. Kanwal F, Kramer JR, Ilyas J, Duan Z, El-Serag HB. HCV genotype 3 is associated with an increased risk of cirrhosis and hepatocellular cancer in a national sample of U.S. Veterans with HCV. *Hepatology*. 2014;60(1):98-105. doi:10.1002/hep.27095.

ANEXOS

13.1 Definición de las variables

Tabla de operacional de variables

Variable	Tipo de variable	Unidad de medida	Definición operacional	Codificación
Edad	Cuantitativa continua	Años	Edad en años	No aplica
Género	Cualitativa dicotómica	Hombre/Mujer	Género del paciente	Hombre: 0, Mujer: 1
Peso	Cuantitativa continua	Kilogramos	Peso del paciente en kilogramos	No aplica
Talla	Cuantitativa continua	Metros	Estatura del paciente en metros	No aplica
Índice de masa corporal	Cuantitativa continua	Kilogramo/metro cuadrado	Cociente entre el peso y el cuadrado de la talla	No aplica
Presión arterial sistólica	Cuantitativa Discreta	mmHg	Efecto de la presión que ejerce el corazón sobre la pared de los vasos sanguíneos	No aplica
Temperatura corporal	Cuantitativa Continua	Grados centígrados	Elevación de temperatura medida en grados centígrados	No aplica
Frecuencia cardiaca	Cualitativa discreta	Latidos por minuto	Latidos cardiacos en por unidad de tiempo	No aplica
Frecuencia respiratoria	Cualitativa discreta	Respiraciones por minuto	Respiraciones en una unidad de tiempo	No aplica

Genotipo Viral	Cualitativa discreta	Genotipo	Variedad de genotipos de virus hepatitis C	No aplica
Carga viral	Cuantitativa continua	U/mL	Concentración sérica de moléculas de virus hepatitis C	No aplica
Coinfección con VIH	Cualitativa dicotómica	Si/No	Coinfección por virus de inmunodeficiencia humana	si: 1, No: 0
Coinfección con VHB	Cualitativa dicotómica	Si/No	Coinfección por virus de hepatitis B	si: 1, No: 0
Inmunización contra Hepatitis B	Cualitativa dicotómica	Si/No	Inmunización contra hepatitis B	si: 1, No: 0
Glucosa	Cuantitativa continua	mg /dl	Concentración de glucosa libre en sangre en ayuno.	No aplica
Urea	Cuantitativa continua	mg/dl	Concentración sérica urea	No aplica
Creatinina	Cuantitativa continua	mg/dl	Concentración sérica creatinina	No aplica
Ácido úrico	Cuantitativa continua	mg/dl	Concentración sérica de ácido úrico	No aplica
Colesterol total	Cuantitativa continua	mg/dl	Concentración sérica de Colesterol	No aplica
Triglicéridos	Cuantitativa continua	mg/dl	Concentración sérica de triglicéridos	No aplica
Lipoproteínas de alta densidad (HDL)	Cuantitativa continua	mg/dl	Concentración sérica de colesterol de alta densidad	No aplica
Lipoproteínas de baja densidad (LDL)	Cuantitativa continua	mg/dl	Concentración sérica de colesterol de baja densidad	No aplica

Bilirrubina total	Cuantitativa continua	mg/dl	concentración sérica de la suma de bilirrubina directa e indirecta	No aplica
Bilirrubina indirecta	Cuantitativa continua	mg/dl	Concentración sérica de bilirrubina conjugada (directa)	No aplica
Bilirrubina directa	Cuantitativa continua	mg/dl	Concentración sérica de bilirrubina no conjugada (indirecta)	No aplica
Proteínas totales	Cuantitativa continua	mg/dl	Concentración sérica de la suma de proteínas, principalmente albumina y globulinas	No aplica
Albúmina	Cuantitativa continua	mg/dl	Concentración sérica de albumina	No aplica
Alanino aminotransferasa (ALT)	Cuantitativa continua	U/L	Concentración sérica de la enzima alanino aminotransferasa	No aplica
Aspartato aminotransferasa (AST)	Cuantitativa continua	U/L	Concentración sérica de la enzima aspartato aminotransferasa	No aplica
Fosfatasa alcalina	Cuantitativa continua	U/L	Concentración sérica de la enzima fosfatasa alcalina	No aplica
Gamaglutamil transferasa (GGT)	Cuantitativa continua	U/L	Concentración sérica de la enzima gamaglutamil transferasa	No aplica
Deshidrogenasa láctica	Cuantitativa continua	U/L	Concentración sérica de la enzima deshidrogenasa láctica	No aplica
Amilasa	Cuantitativa continua	U/L	Concentración sérica de la enzima amilasa	No aplica

Lipasa	Cuantitativa continua	U/L	Concentración sérica de la enzima lipasa	No aplica
Sodio sérico	Cuantitativa continua	mmol/L	Concentración del ion sodio en unidad de volumen de suero.	No aplica
Potasio sérico	Cuantitativa continua	mmol/L	Concentración del ion potasio en unidad de volumen de suero.	No aplica
Cloro sérico	Cuantitativa continua	mmol/L	Concentración del ion Cloro en unidad de volumen de suero.	No aplica
Magnesio sérico	Cuantitativa continua	mg/dL	Concentración del ion Magnesio en unidad de volumen de suero.	No aplica
Calcio sérico	Cuantitativa continua	mg/dL	Concentración del ion calcio en unidad de volumen de suero.	No aplica
Leucocitos totales	Cuantitativa continua	10 ³ /mcl	Número de células blancas totales en unidad de volumen.	No aplica
Neutrófilos totales	Cuantitativa continua	10 ³ /mcl	Número de neutrófilos totales en unidad de volumen	No aplica
Linfocitos totales	Cuantitativa continua	10 ³ /mcl	Número de linfocitos totales en unidad de volumen	No aplica
Plaquetas	Cuantitativa continua	10 ³ /mcl	Número de plaquetas totales en unidad de volumen	No aplica
Volumen plaquetario medio	Cuantitativa continua	fL	Tamaño promedio de las plaquetas	No aplica
Hemoglobina	Cuantitativa continua	mg/dl	Concentración de la proteína hemoglobina en una unidad de volumen	No aplica

Eritrocitos	Cuantitativa continua	10 ³ /mcl	Número de eritrocitos totales en unidad de volumen	No aplica
Tiempo de protrombina	Cuantitativa continua	segundos	Tiempo que lleva al plasma el formar coagulo	No aplica
Razón internacional normalizada	Cuantitativa continua	Puntaje	Tiempo que lleva al plasma el formar coagulo	No aplica
Tiempo de trombina	Cuantitativa continua	Segundos	Tiempo que lleva al plasma el formar coagulo	No aplica
Tiempo de tromboplastina parcial activada	Cuantitativa continua	Segundos	Tiempo que lleva a la sangre total el formar coagulo	No aplica
Fibrinógeno	Cuantitativa continua	mg/dl	Concentración sérica de fibrinógeno, proteína precursora de fibrina	No aplica
Alfafetoproteína	Cuantitativa continua	ng/mL	Concentración sérica de alfafetoproteína, un marcador tumoral usualmente elevado en el cáncer del hígado	
Etilismo	Cualitativa dicotómica	Si/No	Hábito de consumo de alcohol	si: 1, No: 0
Tabaquismo	Cualitativa dicotómica	Si/No	Hábito de consumo de cigarrillos	si: 1, No: 1
Índice de APRI	Cuantitativa discreta	Puntaje	Relación de Aspartato amino transferasa y plaquetas que relaciona con el grado de fibrosis hepática	No aplica

FIB - 4	Cuantitativa discreta	Puntaje	Relación de edad, plaquetas, aspartato aminotransferasa y alanino aminotransferasa que relaciona con el grado de fibrosis hepática	No aplica
Índice de Forns	Cuantitativa discreta	Puntaje	Relación de edad, plaquetas, colesterol y gamaglutamil transferasa que relaciona con el grado de fibrosis hepática	No aplica
Elastografía transitoria	Cuantitativa continua	Kilopascasles (kPa)	Medición de la dureza hepática mediante ultrasonido de baja frecuencia	No aplica

13.2 CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Fecha	Actividad						
feb-18	Revisión de la literatura						
mar-18		Revisión de la literatura					
abr-18			Redacción de marco teórico				
may-18				Envío a comité de investigación			
jun-18					Recolección de datos		
jun-18						Análisis de datos	
jul-18							Resultados y conclusiones

13.3 Hoja de recolección de datos Anverso

HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO "DR. EDUARDO LICEAGA"

SERVICIO DE INFECTOLOGIA

Factores asociados a fibrosis hepática al diagnóstico de infección crónica por virus hepatitis C en un Hospital de tercer nivel de atención

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS (anverso)

EXPEDIENTE CLINICO ÚNICO

FOLIO

FECHA DE DIAGNÓSTICO

FACTORES DEL HUESPED	
Edad	
Género	H M
Peso	
Talla	
Índice de masa corporal	
Presión arterial	
Temperatura corporal	
Frecuencia respiratoria	
Frecuencia cardiaca	
Etilismo	SI No
Tabaquismo	SI No
Transfusiones	SI No
Tatuajes	SI No
DM2	SI No
HAS	SI No

FACTORES VIRALES	
Genotipo Viral	
Carga viral	
Logaritmo	
Fecha de realización	
Tratamiento previo (Peg/RIV)	SI No
Respuesta viral sostenida	SI No
MEDICIÓN DE FIBROSIS	
Índice de APRI	
FIB - 4	
Índice de Forns	
Elastografía transitoria (kPa)	
Fecha de realización	
Lugar de realización	
Endoscopia (reporte)	

Notas

Reverso

HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO "DR. EDUARDO LICEAGA"

SERVICIO DE INFECTOLOGÍA

Factores asociados a fibrosis hepática al diagnóstico de infección crónica por virus hepatitis C en un Hospital de tercer nivel de atención

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS (reverso)

FACTORES BIOQUÍMICOS					
Glucosa		(ALT)		Plaquetas	
Urea		(AST)		Volumen plaquetario medio	
Creatinina		Fosfatasa alcalina		Hemoglobina	
Ácido úrico		(GGT)		Eritrocitos	
Colesterol total		Desidrogenasa láctica		Tiempo de protrombina	
Triglicéridos		Amilasa		INR	
(HDL)		Lipasa		Tiempo de trombina	
(LDL)		Sodio sérico		Tiempo de tromboplastina parcial activada	
Bilirrubina total		Potasio sérico		Fibrinogeno	
Bilirrubina indirecta		Cloro sérico		Alfafetoproteína	
Bilirrubina directa		Magnesio sérico		VIH	SI No
Proteínas totales		Calcio sérico		HBsAg	SI No
Albúmina		Leucocitos totales		ANTI - HBsAg	SI No
TSH		Neutrófilos totales			
T4L		Linfocitos totales			

Notas

13.4 Escala de elastografía transitoria

Resultados de rigidez de acuerdo con las cinco etapas de fibrosis		
	Media, Kpa	Rango
F0	5.7	4.6 - 7.6
F1	6.1	4.8 - 7.8
F2	7.1	5.8 - 9.3
F3	10.1	7.4 - 13.9
F4	19.1	11.8 - 28

Modificado de Degos F et al; J Hepatol. 2010;53(6):1013-1021

Rendimiento diagnóstico de los biomarcadores de fibrosis séricos para la fibrosis significativa (F2-3-4) en la enfermedad hepática crónica							
Biomarcador	Etiología	Punto de corte	AUC	Sensibilidad	Especificidad	LR+	LR-
FibroTest	VHC	>0.48	0.87	75	85	5	0.3
Indice de Forns	VHC	<4.2 >6.9	0.81	30 - 94	51 - 95	1.96 - 6	0.1 - 0.7
APRI	VHC	<0.5 >1.5	0.8	41 - 91	47 - 95	1.7 - 8.2	0.2 - 0.6
FibroSpect	VHC	>0.36	0.83	77	73	2.9	0.3
MP3	VHC	<0.3 >0.4	0.82	35 - 65	85 - 96	4.3 - 8.8	0.4 - 0.7
ELF	Mixta	NA	0.78	90	30	1.3	0.3
FPI	VHC	<0.2 >0.8	0.77	42 - 85	48 - 98	1.6 - 21	0.3 - 0.6
Hepascore	VHC	>0.5	0.82	63	89	5.7	0.4
Fibrometer	Mixta	NA	0.89	80	84	5	0.2
Hui Score	VHB	<0.15 >0.5	0.79	37 - 88	50 - 88	1.76 - 3.08	0.24 - 0.72
Zeng score	VHB	<3.0 >8.7	0.77	40 - 98	28 - 90	1.32 - 4	0.07 - 0.66
ViraHepC	VHC	<0.22 >0.55	0.83	51 - 90	54 - 90	2 - 5.1	0.2 - 0.5
Fibrindex	VHC	<1.25 >2.25	0.83	30 - 40	97 - 97	10 - 13.3	0.6 - 0.7

Modificado de Castera L et al; Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2011;25(2):291-303.