



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E

INVESTIGACIÓN

FUNDACIÓN CLÍNICA MÉDICA SUR

**ELASTOGRAFIA TRANSITORIA POR FIBROSCAN® COMPARADO CON
BIOPSIA HEPÁTICA PARA LA ESTADIFICACIÓN DE FIBROSIS EN
COLANGITIS BILIAR PRIMARIA: REVISIÓN SISTEMÁTICA Y META-ANÁLISIS**

**TESIS PARA OBTENER EL TÍTULO DE SUBESPECIALISTA EN
GASTROENTEROLOGÍA**

ALUMNO: LUIS ANTONIO MANZO FRANCISCO

ASESOR DE TESIS: DR. NORBERTO CHÁVEZ TAPIA

CIUDAD DE MÉXICO, 2021

médica
Sur
Excelencia médica, calidez humana



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.

ÍNDICE

1.- Resumen.....	3
2.- Introducción.....	5
3.- Planteamiento del problema.....	8
4.- Justificación.....	8
5.- Objetivos.....	8
6. Materiales y métodos.....	9
7.-Análisis estadístico.....	14
8.- Resultados.....	15
9.- Discusión.....	17
10.- Conclusión.....	18
11.- Bibliografía.....	19
12.- Anexos.....	22

Resumen

Introducción: La colangitis biliar primaria (CBP) es una enfermedad autoinmune hepática que lleva a una destrucción progresiva de los conductos biliares y a largo plazo, cirrosis. Los pacientes con CBP y cirrosis tienen una supervivencia de 30% a 12 años; de ahí la importancia de saber el estadio de cirrosis. La biopsia es el estándar de oro para saber el estadio de fibrosis. La elastografía transitoria (ET) medida por Fibroscan, es un método no invasivo para determinar la fibrosis, sin embargo, no existe un estudio que evalúe su certeza diagnóstica.

Objetivo: Evaluar el desempeño diagnóstico y conocer la sensibilidad, especificidad y áreas bajo la curva de los valores de ET para determinar los distintos estadios de fibrosis en pacientes con CBP.

Materiales y métodos: Se realizó una búsqueda en Medline, EMBASE y Cochrane library, hasta enero de 2021 mediante búsqueda avanzada y términos MESH, para artículos que analicen la certeza diagnóstica de la ET en CBP. Se incluyeron trabajos retrospectivos, prospectivos, series de casos, casos y controles o ensayos clínicos. Dos autores seleccionaron los artículos por títulos, resumen y lectura completa del mismo. Se determinaron las sensibilidades, especificidades agrupadas con sus respectivas áreas bajo curva, de cada corte para cada estadio de fibrosis.

Resultados: Se incluyeron en el análisis final 4 artículos con 377 pacientes, de 4 centros en Europa. Los pacientes fueron predominantemente mujeres (58%-93%) con edad media alrededor de 50 años. Para el estadio de fibrosis F2, los valores de sensibilidad y especificidad agrupados fueron 91% y 58% respectivamente. Para estadio F3, la sensibilidad y especificidad agrupados de 79% y 79%; ambos estadios previamente señalados, sin heterogeneidad. Y para el estadio F4, una sensibilidad y especificidad de 65% y 97%, con alta heterogeneidad.

Conclusiones: La elastografía transitoria en colangitis biliar primaria tiene un buen desempeño diagnóstico, en orden de sensibilidad y especificidad para estadio de fibrosis F4, con un alto valor de especificidad, sin embargo no hay datos suficientes para determinar la certeza diagnóstica en estadios tempranos de fibrosis. Más estudios son requeridos para hacer el análisis en este subgrupo de pacientes.

Introducción

Enfermedad objetivo del diagnóstico.

La colangitis biliar primaria (CBP), antes llamada cirrosis biliar primaria, es una enfermedad colestásica autoinmune, progresiva y que lleva finalmente a cirrosis como estadio final de la enfermedad.¹

La incidencia de esta enfermedad es de 4.3 por cada 100,000 habitantes, con mayor incidencia en personas de 60 a 70 años y con predominio de mujeres (mujer:hombre, 3.9:1), siendo más prevalente en Europa y Asia.²

La patogénesis de la enfermedad es aún desconocida pero radica en la destrucción del epitelio biliar.³

Los criterios diagnósticos utilizan parámetros de laboratorio (anticuerpos) y características histológicas (biopsia). El diagnóstico se hace con dos de tres criterios: elevación de la enzima fosfatasa alcalina, anticuerpos anti-mitocondriales (AMA) >1:40 (o en caso de ser negativos, tener algún anticuerpo anti nuclear [ANA] positivo sp-100 o qp-210) y/o biopsia compatible (colangitis no supurativa y daño del ducto biliar interlobular).⁴

Prueba índice.

Elastografía hepática

La elastografía es un parámetro que refleja las propiedades mecánicas y rigidez de un tejido, y esto se correlaciona con fibrosis.³ Se puede medir a través de ultrasonido (US) o en resonancia magnética. La basada en US consiste en elastografía que utiliza la presión o corte de onda, la primera, utiliza la fuerza mecánica (presión manual) sobre el tejido; la segunda, evalúa la rigidez con la medición de la velocidad de la onda a través del tejido, esta onda es generada

mediante vibración mecánica o impulsos forzados de radiación acústica (ARFI). La elastografía por resonancia magnética, utiliza la vibración mecánica para producir ondas en el hígado, que cuantifica en una fase distinta del estudio y los convierte en mapas de rigidez del tejido mediante distintos algoritmos.⁵

En las enfermedades crónicas del hígado, la fibrosis y su progresión llevan a cirrosis y sus complicaciones. Es necesario evaluarla y estadificarla para guiar el tratamiento y prevenir complicaciones, incluidos descompensación, necesidad de trasplante hepático y mortalidad.⁶

La biopsia es el estándar de oro para la estadificación y diagnóstico de la fibrosis hepática. Sin embargo, su capacidad diagnóstica se puede ver limitada por la longitud de la muestra, error de muestreo y variabilidad inter e intra observador; ya que se ha observado que los hallazgos del lóbulo izquierdo y derecho hepático, pueden variar hasta 24%, y en el grado de inflamación puede ser de 33%.⁶

Aunque no siempre se requiere de biopsia en CBP, su papel es pronóstico, el sistema que utiliza para estadificar la fibrosis (METAVIR) consiste en 5 estadios (del 0 normal, 1 inflamación portal con o sin lesiones ductales, 2 fibrosis periportal, 3 puentes de fibrosis y 4 cirrosis) dependiente del grado de inflamación y fibrosis.³

Existen otros 3 sistemas de clasificación de la fibrosis: Scheuer, Ludwig y Nakahuma. Todos, con 4 grados de fibrosis, similares características entre ellos y, sin embargo, el más utilizado continúa siendo METAVIR.⁷ En cuanto a las manifestaciones de la enfermedad, hasta el 60% de los casos son asintomáticos; y cuando genera manifestaciones, la fatiga es un síntoma que se presenta de 40% a 80% de los pacientes, la cual impacta sobre la calidad de vida de los pacientes quienes reportan su estado de salud "malo" en el 46% de los casos⁷. La asociación con al menos alguna otra enfermedad autoinmune es del 63% (enfermedad de Sjögren, una de las más frecuentes con hasta 30% de prevalencia y tiroiditis autoinmune, entre otras)⁸. El abordaje diagnóstico suele empezar con pacientes que acuden por alteraciones de pruebas hepáticas, síndrome colestásico (fosfatasa alcalina elevada con o sin elevación de bilirrubinas y en conjunto con elevación de

gama glutamil transpeptidasa, y elevación no tan marcada de transaminasas). El abordaje diagnóstico indica descartar otras causas de hepatotoxicidad, como el abuso o consumo de sustancias incluido el alcohol y productos herbolarios, determinar el patrón predominante (colestásico o hepatocelular), posteriormente medir anticuerpos, y, finalmente, evaluar el grado de daño hepático con biopsia o con pruebas no invasivas.⁹

Otras pruebas

La biopsia es el estándar de oro para la estadificación y diagnóstico de la fibrosis hepática. Sin embargo, su capacidad diagnóstica se puede ver limitada por la longitud de la muestra, error de muestreo y variabilidad inter e intra observador. Los hallazgos histopatológicos del lóbulo hepático izquierdo con respecto al derecho pueden variar hasta 24%, y en el grado de inflamación puede hasta en 33%.¹⁰

Aunque no siempre se requiere de biopsia en CBP, su papel es pronóstico, el sistema que utiliza para estadificar la fibrosis (METAVIR) consiste en 5 estadios (del F0 normal, F1 inflamación portal con o sin lesiones ductales, F2 fibrosis periportal, F3 puentes de fibrosis y F4 cirrosis) dependiente del grado de inflamación y fibrosis.³

Existen otros 3 sistemas de clasificación de la fibrosis: Scheuer, Ludwig y Nakahuma. Todos, con 4 grados de fibrosis, similares características entre ellos y, sin embargo, el más utilizado continúa siendo METAVIR.¹¹

Rol de la prueba índice.

La importancia de la biopsia y los estadios de la enfermedad, radica en que dicta el pronóstico de los pacientes.¹²

Los pacientes con cirrosis (F4) tienen una supervivencia a 12 años del 30%, aquellos con puentes de fibrosis (F3) entre 50-60% y con fibrosis periportal (F2) del 80%.¹³

Planteamiento del problema

Estos métodos no invasivos, particularmente la elastografía transitoria, se utiliza como método de diagnóstico, pronóstico y evaluar la progresión y respuesta a tratamiento. Una progresión de 2.1 kpa por año se asocia a un peor pronóstico.¹²

Justificación

Por lo tanto, tener certeza del diagnóstico de los diferentes grados de fibrosis, por un método no invasivo, sería de utilidad en la práctica diaria para dirigir el tratamiento y determinar el pronóstico de los pacientes.

Objetivos

Primario general

Determinar la exactitud diagnóstica de la elastografía transitoria con atenuación controlada, para la estadificación de la fibrosis en colangitis biliar primaria, comparado con biopsia hepática.

Secundarios.

- Identificar si la elastografía transitoria medida por fibroscan, determina de mejor manera el grado de fibrosis en estadios iniciales o avanzados.
- Se van explorar las siguientes posibles causas de heterogeneidad:
- El tiempo entre el diagnóstico y la toma de biopsia o elastografía.
- Identificar si haber recibido tratamiento modifica la medición de fibrosis por el método no invasivo, comparado con aquellos sin tratamiento previo.
- Número total de participantes.
- Calidad de estudios.

Material y Métodos

Tipos de estudios.

Se incluyeron estudios que evalúen el valor diagnóstico de elastografía transitoria comparada con biopsia, estudios publicados en inglés, sin importar el estatus de publicación; incluidos estudios de tipo transversal, cohorte prospectivos o retrospectivos, series de casos y estudios aleatorizados controlados que aporten información acerca de la certeza diagnóstica como sensibilidad, especificidad y valores predictivos ya sean positivos y negativos.

Estudios que establezcan el grado de fibrosis a través de biopsia hepática y elastografía transitoria medida con métodos no invasivos. La biopsia como estándar de oro deberá determinar el grado de fibrosis con alguna de los siguientes sistemas: METAVIR, Nakanuma, Scheuer y Ludwig.

Participantes.

Pacientes sin importar el género, mayores de 18 años, con diagnóstico de colangitis biliar primaria por al menos 2 de 3 criterios (elevación de fosfatasa alcalina al menos 24 semanas, anticuerpos anti mitocondriales positivos o biopsia que muestre colangitis no supurativa y daño del ducto biliar interlobular).

Prueba índice

El estudio a evaluar es la elastografía transitoria medida en kilo pascales (KPa) mediante Fibroscan®. Con al menos 10 mediciones válidas, con rango inter cuartilar (IQR) de menos de 30% (variabilidad del realizador). Realizada con menos de 3 meses de diferencia con el estándar de oro.

Enfermedad objetivo.

Colangitis biliar primaria, antes conocida como cirrosis biliar primaria, con fibrosis evaluada por biopsia y métodos no invasivos.

Estándar de referencia.

El estándar de oro para la evaluación de la fibrosis es la biopsia hepática, realizada ya sea mediante punción percutánea, cateterismo transyugular o laparoscopia diagnóstica y que utilice los siguientes sistemas, todos con 4 estadios de fibrosis:

METAVIR, descrito por el grupo francés, cuenta con 5 estadios en la escala de fibrosis, F0 = sin fibrosis, F1 = fibrosis inflamación periportal, F2 = fibrosis periportal, F3 = puentes de fibrosis y F4 = cirrosis. 14

Nakanuma, cuenta igualmente con 4 estadios dependiendo de la progresión de la fibrosis, F0, sin fibrosis o confinada a espacios porta y sin progresión; F1, progresión leve con septos incompletos de fibrosis; F2, progresión moderada con puentes de fibrosis y distorsión lobular, y F3 cirrosis.15

Scheuer; describe 4 estadios; 1, lesiones floridas a los ductos biliares e inflamación periportal; 2, proliferación ductular con hepatitis de interfase; 3, cicatrices y pérdida de ductos biliares y 4 cirrosis nodular.16

Ludwig; 1, inflamación portal; 2 inflamación portal con hepatitis de interfase; 3, septos de fibrosis y 4 cirrosis. 17

Métodos de búsqueda para identificación de los estudios.

- Búsqueda electrónica con términos MESH.
- (Primary biliary cirrhosis OR primary biliary cholangitis OR cholestasis liver diseases OR chronic cholestasis liver diseases OR PBC) AND (Noninvasive OR non-invasive OR noninvasive assessment OR non-invasive assessment OR assess OR assessment) AND (Transient elastography OR elastography OR liver stiffness OR fibroscan OR Kilo-Pascal OR KPa) AND (Liver biopsy OR percutaneous liver biopsy OR transjugular liver biopsy OR laparoscopic liver biopsy OR Liver fibrosis OR hepatic fibrosis OR METAVIR score OR Nakanuma score OR Scheuer score OR Ludwig score) AND (Case series OR Case control study OR retrospective cohort

OR prospective cohort OR cohort OR randomized control trials OR meta-analysis OR systematic review).

Recolección de datos y análisis.

- Selección de estudios.

Se iniciará con la revisión de títulos, posteriormente el resumen y finalmente, si los autores determinaran que el estudio es relevante, se obtendrán los textos completos para la obtención de los datos correspondientes. Cualquier des acuerdo con respecto a la relevancia de los estudios se discutirá y resolverá entre los autores.

- Extracción de datos.

La hoja de datos para la extracción de los mismos diseñada por los autores extrayendo la información demográfica, características de los estudios, calidad del mismo y los datos de la prueba índice y el estándar de oro. En caso de datos faltantes, se envió una correo electrónico solicitando la información faltante para el análisis final.

- Evaluación de la calidad metodológica.

Para la evaluación de la calidad metodológica (validez interna) de estudios, los autores utilizarán la escala Newcastle-Ottawa que está diseñada para estudios no aleatorizados y para estudios de certeza de pruebas diagnósticas se recomienda la herramienta: "Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies" modificada (QUADAS- 2).¹⁸

Esta herramienta QUADAS-2, consta de 11 preguntas que se contestan con sí o no, y la calidad dependerá del número de preguntas con respuesta positiva, se enumeran las preguntas a realizar:

1. ¿Es una muestra consecutiva o aleatoria de pacientes?
2. ¿Se evitó un diseño de casos y controles?
3. ¿El estudio evitó exclusiones inapropiadas?
4. ¿La selección de pacientes pudo introducir sesgos?
5. ¿Existe la certeza de que los pacientes incluidos no cumplen con la pregunta de la revisión?

6. ¿Se puede interpretar los resultados de la prueba índice sin conocer los resultados del estándar de referencia?
7. Si se utilizó un punto de corte, ¿Fue pre especificado?
8. ¿La interpretación de la prueba índice podría introducir sesgos?
9. ¿Existe certeza que la interpretación de la prueba índice difiera de la pregunta de la revisión?
10. ¿El estándar de referencia clasifica correctamente la enfermedad objetivo?
11. ¿Se puede interpretar los resultados del estándar de referencia sin conocer los resultados de la prueba índice?
12. ¿Los resultados del estándar de referencia pueden introducir sesgos?
13. ¿Existe la certeza de que la enfermedad objetivo definida por el estándar de referencia no cumple con la pregunta de revisión?
14. ¿Hay un intervalo apropiado entre la prueba índice y el estándar de referencia?
15. ¿Todos los pacientes reciben el estándar de referencia?
16. ¿Todos los pacientes reciben el mismo estándar de referencia?
17. ¿Todos los pacientes fueron incluidos en el análisis?
18. ¿El flujo de pacientes introdujo sesgos?

En cuanto a la escala Newcastle Ottawa, consta de 8 elementos de los cuales la respuesta depende la calidad de los estudios. Se desglosan cada uno de los incisos:

1. Representatividad de la cohorte expuesta:
 - a. Verdaderamente representativa del promedio de pacientes con colangitis biliar primaria.
 - b. Algo representativa del promedio de pacientes con colangitis biliar primaria.
 - c. Grupo selecto de pacientes.
 - d. Sin descripción de la población en la cohorte.
2. Selección de la cohorte no expuesta:
 - a. Extraída de la misma comunidad que la cohorte expuesta.
 - b. Extraída de una fuente diferente.
 - c. Sin descripción de la población.
3. Comprobación de la exposición:

- a. Registros seguros (hojas quirúrgicas, por ejemplo).
 - b. Entrevista estructurada.
 - c. Auto reporte escrito.
 - d. Sin descripción.
4. ¿Demuestran que el resultado de interés no está presente al principio del estudio?
- a. Si
 - b. No
5. Comparabilidad de los estudios con base en el diseño o análisis:
- a. Controles del estudio para biopsia hepática.
 - b. Controles del estudio para otro factor adicional.
6. Evaluación de resultados:
- a. Evaluación cegada independiente.
 - b. Registro de enlaces.
 - c. Auto reporte.
 - d. Sin descripción.
7. ¿El seguimiento duró lo suficiente para que ocurran resultados?
- a. Si.
 - b. No.
8. Adecuación del seguimiento de la cohorte:
- a. Seguimiento completo para toda la cohorte.
 - b. Los sujetos que se perdieron en el seguimiento no es probable que introduzcan sesgos, número pequeño de pérdidas % en seguimiento.
 - c. Tasa de seguimiento de %, sin descripción de las pérdidas.
 - d. No establecido.

Para la evaluación de los estudios aleatorizados controlados, existen múltiples herramientas disponibles, los autores utilizarán la herramienta NICE.¹⁸ Consta de una lista de 14 enunciados con respuesta sí, no o poco claro:

- 1. ¿Se utilizó un método apropiado de aleatorización para colocar a los participantes en los grupos?
- 2. ¿Hubo un adecuado encubrimiento de la colocación?

3. ¿Fueron comparables los grupos de manera basal, incluyendo factores confusores y pronósticos?
4. ¿Los grupos de comparación recibieron el mismo cuidado a que el grupo de intervención?
5. ¿Los participantes fueron cegados a la administración de la intervención?
6. ¿Los individuos administradores fueron cegados a la administración de la intervención?
7. ¿Todos los grupos fueron seguidos por la misma cantidad de tiempo?
8. A) ¿En cuántos participantes en cada grupo no estuvieron disponibles los datos de los resultados? B) ¿Fueron comparables los grupos para la finalización del tratamiento?
9. A) ¿Para cuantos participantes en cada grupo, los datos no estaban disponibles? B) ¿Los grupos fueron comparables con respecto a la disponibilidad de los resultados?
10. ¿El estudio tuvo una duración del seguimiento adecuada?
11. ¿El estudio utilizó una definición precisa de los desenlaces?
12. ¿Para determinar el desenlace se utilizó un método válido y confiable?
13. ¿Los investigadores fueron cegados a la exposición de los participantes a la intervención?
14. ¿Los investigadores fueron cegados a factores confusores pronósticos?

- Análisis estadístico y síntesis de datos.

El objetivo central del estudio es la sensibilidad y especificidad de la prueba índice: la elastografía transitoria para la evaluación de la fibrosis, los resultados se muestran en curvas ROC para estimar los puntos de corte óptimos expresados en Kilo-pascales. Se obtendrán los falsos positivos y negativos de cada punto de corte de elastografía para los distintos estadios de fibrosis de la biopsia y los resultados se presentarán en forest plot.

Para la estimación de la heterogeneidad entre los estudios se hará uso de un modelo de efectos aleatorios.

Resultados

Luego de la búsqueda y selección de artículos, encontramos un total de 526 artículos y se seleccionaron 66 resúmenes, posteriormente, al aplicar los criterios de inclusión y exclusión, se seleccionaron 27 artículos para lectura completa (figura 1). Solo 1 autor respondió a la solicitud con los datos faltantes y fueron incluidos en el análisis final, para el resto de datos faltantes se excluyeron los artículos y finalmente se incluyeron 4 artículos en el análisis final con un total de 377 pacientes.

En las características de los estudios, en todos ellos hubo más mujeres (del 58% al 93%), edad media en torno a los 50 años; los estudios se realizaron en 4 centros de Europa (Alemania, España, Francia e Italia); el tiempo máximo entre la biopsia y la elastografía transitoria fue de 16 meses (tabla 1).

En la evaluación de sesgos, la selección de pacientes, en todos los centros, se realizó en base a los criterios de diagnóstico de la enfermedad y tiene un bajo riesgo de sesgo. Por otro lado, la interpretación de la prueba índice no especificó si el médico conocía el resultado del estándar de referencia, sin embargo, la interpretación fue válida si la prueba cumplía con los criterios de calidad, por lo que existe un bajo riesgo de sesgo aunque no hubo un punto de corte preestablecido. Sobre el estándar de referencia, el patólogo estaba cegado, todos los pacientes tenían biopsia, los patólogos utilizaron un sistema que está validado para clasificar la fibrosis; por lo tanto, esos artículos tienen un bajo riesgo de sesgo (Suplemento 1, tabla 1).

En la escala de New-Castle Ottawa, el máximo de puntos fue 9, y describe una alta calidad; los estudios incluidos en el análisis tienen 3 puntos, lo que denota un muy alto riesgo de sesgo, particularmente en el apartado de evaluación de la selección y comparabilidad (0 puntos), (Suplemento 1, Tabla 2).

Realizamos el análisis para el estadio de fibrosis 2 a 4, ya que, debido al número de pacientes en cada artículo, no existen datos suficientes para el análisis del estadio 1 (F1).

Los puntos de corte de cada etapa de fibrosis fueron, para la etapa F2, entre 5,9 kPa y 8,8 kPa. Etapa F3, entre 7,35 kPa y 14,3 kPa. Y F4 entre 11,4 kPa y 17,3 kPa (Tabla 2).

Para la etapa 2, se incluyeron 3 estudios, sensibilidad agrupada del 90,6% (IC 19,4% -99%) y especificidad 58% (IC 35,1% -77,9%) sin heterogeneidad significativa, $I^2 = 0\%$ (figura 2).

Para el estadio 3, se incluyeron cuatro artículos, encontramos una sensibilidad y especificidad agrupadas de 79,1% (IC 26,6% -99,3%) y 78,8% (IC 54,6% -92%) respectivamente, sin heterogeneidad significativa, $I^2 = 0\%$ (Figura 3).

Y finalmente, para el estadio 4, se incluyeron 3 estudios, y la sensibilidad y especificidad agrupadas fue 65,4% (IC 14,8% -85,2%) y 97,5% (IC 87,2% -99,5%) respectivamente, con una heterogeneidad significativa (figura 4).

Discusión.

En este estudio, posterior a la selección de títulos, abstracts y lectura de artículos completos, se incluyeron en el análisis final, 4 estudios de 4 centros de Europa, con riesgos de sesgos importantes, debido a las características de los estudios. Con 377 pacientes en total, se hizo el análisis para los estadios de fibrosis 2 al 4, esto porque la muestra no era suficiente para estadios 0 y 1; con lo anterior, no podemos obtener conclusiones de dichos estadios.

Para los estadios 2-4, se observó que, como en estudios previos en distintas hepatopatías, la ET tiene altos valores de sensibilidad en estadio F2 y una elevada especificidad para fibrosis avanzada. Sin embargo, los valores agrupados de sensibilidad y especificidad, no fueron, en general, altos. Lo anterior puede deberse a los altos niveles de heterogeneidad de los estudios para el estadio avanzado de fibrosis (F4).

Distinto a lo que nos indica la literatura previa, debemos tomar con precaución los valores de ET para determinar el estadio de fibrosis, ya que no contamos con la evidencia suficiente para estadios tempranos, y para estadios avanzados, la heterogeneidad es elevada.

Conclusión.

Los puntos de corte en elastografía transitoria medida por Fibroscan, resultan tener niveles moderados de sensibilidad y poca heterogeneidad para estadios F2 y F3.

En estadios avanzados de fibrosis, tiene una elevada especificidad, pero con alta heterogeneidad de los estudios.

No tenemos información suficiente para determinar el desempeño diagnóstico en estadios tempranos como F1.

Bibliografía:

1. Onofrio FQ, Hirschfield GM, F GA. A Practical Review of Primary Biliary Cholangitis for the Gastroenterologist. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*. 2019;15(3):145-154.
2. Lu M, Zhou Y, Haller I V., et al. Increasing Prevalence of Primary Biliary Cholangitis and Reduced Mortality With Treatment. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2018;16(8):1342-1350.e1. doi:10.1016/j.cgh.2017.12.033
3. Galoosian A, Hanlon C, Zhang J, Holt EW, Yimam KK. Clinical Updates in Primary Biliary Cholangitis: Trends, Epidemiology, Diagnostics, and New Therapeutic Approaches. *J Clin Transl Hepatol*. 2020;X(X):1-12. doi:10.14218/jcth.2019.00049
4. Younossi ZM, Bernstein D, Shiffman ML, et al. Diagnosis and Management of Primary Biliary Cholangitis. *Am J Gastroenterol*. 2019;114(1):48-63. doi:10.1038/s41395-018-0390-3
5. Agbim U, Asrani SK. Non-invasive assessment of liver fibrosis and prognosis: an update on serum and elastography markers. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2019;13(4):361-374. doi:10.1080/17474124.2019.1579641
6. Mells GF, Pells G, Newton JL, et al. Impact of primary biliary cirrhosis on perceived quality of life: The UK-PBC national study. *Hepatology*. 2013;58(1):273-283. doi:10.1002/hep.26365
7. Reyes-Cabello EA, Montaña-Loza AJ. Primary biliary cholangitis and its association with other autoimmune diseases in a Mexican cohort. *Rev Gastroenterol Mex*. 2019;84(2):127-129. doi:10.1016/j.rgmex.2018.07.005
8. Kwo PY, Cohen SM, Lim JK. ACG Clinical Guideline: Evaluation of Abnormal Liver Chemistries. *Am J Gastroenterol*. 2017;112(1):18-35. doi:10.1038/ajg.2016.517

9. Tang A, Cloutier G, Szeverenyi NM, Sirlin CB. Ultrasound elastography and MR elastography for assessing liver fibrosis: Part 1, principles and techniques. *Am J Roentgenol*. 2015;205(1):22-32. doi:10.2214/AJR.15.14552
10. Regev A, Berho M, Jeffers LJ, et al. Sampling error and intraobserver variation in liver biopsy in patients with chronic HCV infection. *Am J Gastroenterol*. 2002;97(10):2614-2618. doi:10.1016/S0002-9270(02)04396-4
11. Tan D, Goodman ZD. Liver Biopsy in Primary Biliary Cholangitis: Indications and Interpretation. *Clin Liver Dis*. 2018;22(3):579-588. doi:10.1016/j.cld.2018.03.008
12. Goet JC, Harms MH, Carbone M, Hansen BE. Risk stratification and prognostic modelling in primary biliary cholangitis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2018;34-35:95-106. doi:10.1016/j.bpg.2018.06.006
13. Roll J, Boyer JL, Barry D, Klatskin G. The Prognostic Importance of Clinical and Histologic Features in Asymptomatic and Symptomatic Primary Biliary Cirrhosis. *N Engl J Med*. 1983;308(1):1-7. doi:10.1056/NEJM198301063080101
14. Bedossa P, Poynard T. An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C. *Hepatology*. 1996;24(2):289-293. doi:10.1053/jhep.1996.v24.pm0008690394
15. Nakanuma Y, Zen Y, Harada K, et al. Application of a new histological staging and grading system for primary biliary cirrhosis to liver biopsy specimens: Interobserver agreement. *Pathol Int*. 2010;60(3):167-174. doi:10.1111/j.1440-1827.2009.02500.x
16. Caliender R, *Med J. of Pathology* 1257. 1967;(Fielding 1965):1257-1260.
17. Ludwig J, Dickson ER, McDonald GSA. Staging of chronic nonsuppurative destructive cholangitis (syndrome of primary biliary cirrhosis). *Virchows Arch A Pathol Anat Histol*. 1978;379(2):103-112. doi:10.1007/BF00432479

18. Zeng X, Zhang Y, Kwong JSW, et al. The methodological quality assessment tools for preclinical and clinical studies, systematic review and meta-analysis, and clinical practice guideline: A systematic review. *J Evid Based Med.* 2015;8(1):2-10. doi:10.1111/jebm.12141

Anexos:

Figura 1. Selección de estudios.

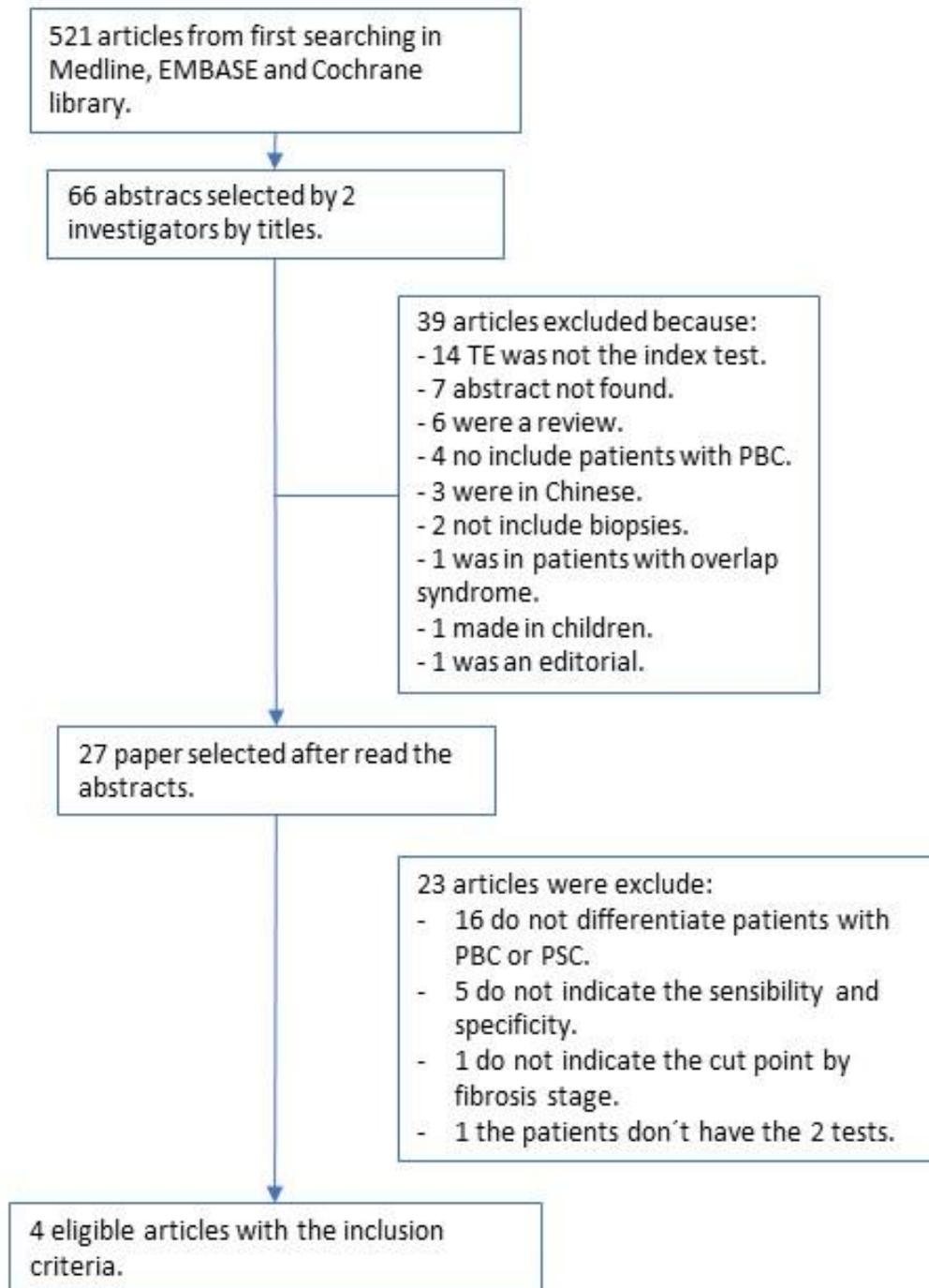


Figure 2. Forest plot para el estadio de fibrosis 2 (F2) Sensibilidad y especificidad.

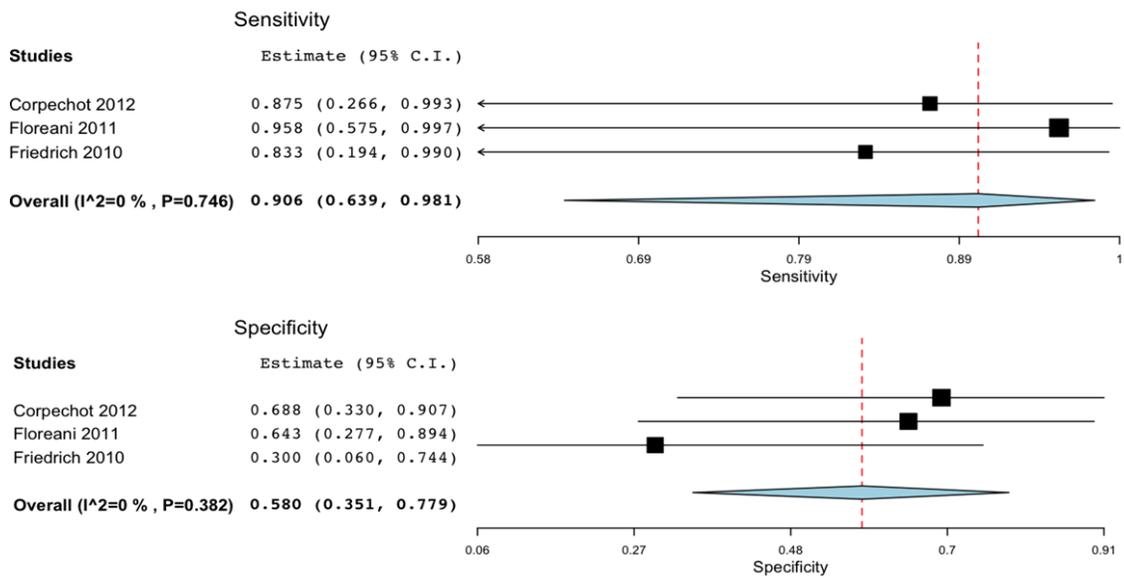


Figure 3. Forest plot para el estadio de fibrosis 3 (F3) Sensibilidad y especificidad.

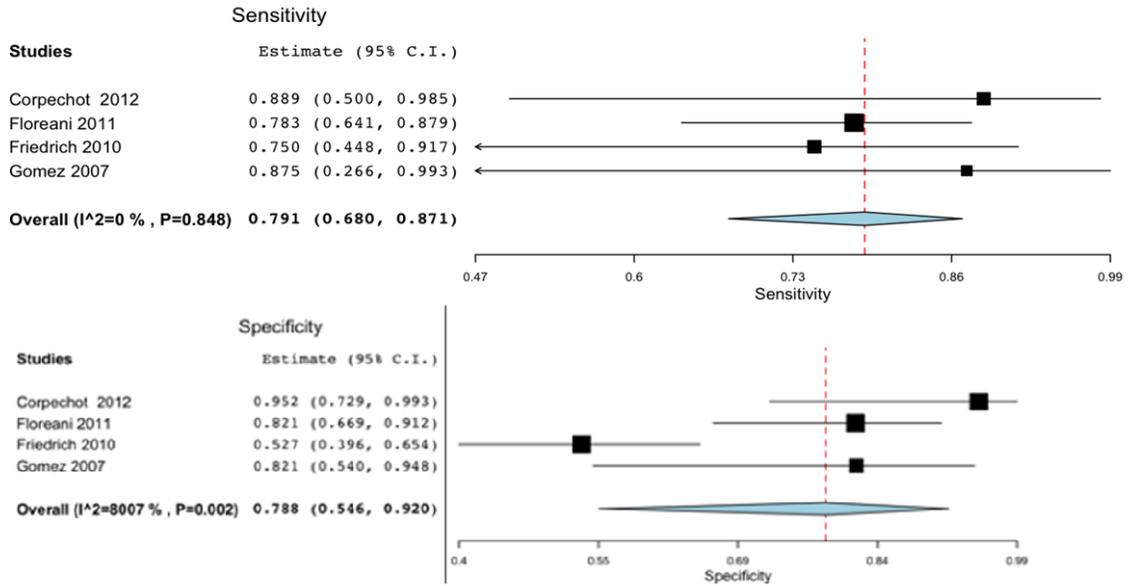


Figure 4. Forest plot para el estadio de fibrosis 4 (F4) Sensibilidad y especificidad.

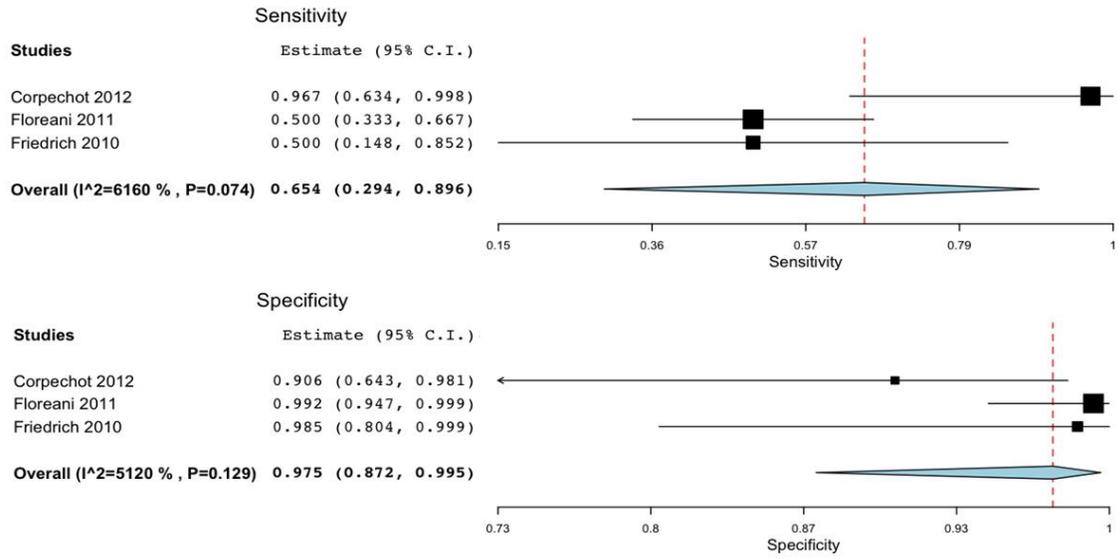


Tabla 1. Características de los estudios elegidos para la revisión sistemática y meta-análisis

Autor	Año	(n)	Edad (Media ± DE)	% Mujeres	Tipo de estudio/centro
Friedrich-Rust	2010	74	50 ± 13	58.1%	Retrospective, one center, Frankfurt, Germany
Gómez-Dominguez	2007	80	54 ± 12	80.0%	Prospective / one center at Hospital Universitario de La Princesa in Madrid
Corpechot	2012	103	56 ± 11	84.0%	Prospective, Department of Hepatology of Saint-Antoine Hospital, Paris, France.
Floreani	2011	120	58 ± 12	93.0%	Prospective, one center at University of Padova, Padua, Italy

*Estadios: corresponde a los estadios de fibrosis. Floreani y Corpechot incluyen F0 y F1 en el estadio 1

Abreviaturas: IMC, índice de masa corporal; DE, desviación estándar.

...Continua Tabla 1

Media de tiempo entre biopsia y ET	IMC (Media \pm SD)	Estadio I	Estadio II	Estadio III	Estadio IV
No especifica.	25 \pm 5 kg/m ²	28.4%	24.3%	27.0%	14.9%
Hasta 9 meses.		31.0%	35.0%	31.0%	4.0%
3.6 (0-16) meses.	23.9 \pm 3.4	50.0%	21.0%	14.5%	14.5%
6 meses	24 \pm 4.5 kg/m ²	20.0%	33.0%	32.0%	15.0%

Table 2. Resumen de puntos de corte para cada estadio de fibrosis

Autor	Año	(n)	Estadio	Punto de corte (kPa)
Friedrich-Rust	2010	74	II	7.3
			III	9.8
			IV	17.3
Gómez-Dominguez	2007	80	III	14.3
Corpechot	2012	103	II	8.8
			III	10.7
			IV	16.9
Floreani	2011	120	II	5.9
			III	7.35
			IV	11.4