

Jesica Montero Marco

# Métodos diagnósticos no invasivos de fibrosis hepática en pacientes con VHC: evaluación comparación de 25 modelos

Director/es

De Blas Giral, Ignacio  
Serrano Aullo, Trinidad  
Lou Bonafonte, José Manuel

<http://zaguan.unizar.es/collection/Tesis>

© Universidad de Zaragoza  
Servicio de Publicaciones

ISSN 2254-7606





**Universidad**  
Zaragoza

Tesis Doctoral

**MÉTODOS DIAGNÓSTICOS NO INVASIVOS DE  
FIBROSIS HEPÁTICA EN PACIENTES CON VHC:  
EVALUACIÓN COMPARACIÓN DE 25 MODELOS**

Autor

**Jesica Montero Marco**

Director/es

De Blas Giral, Ignacio  
Serrano Aullo, Trinidad  
Lou Bonafonte, José Manuel

**UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA**  
**Escuela de Doctorado**

2019





**Universidad  
Zaragoza**

## Tesis Doctoral

Título de la tesis:  
**MÉTODOS DIAGNÓSTICOS NO INVASIVOS DE  
FIBROSIS HEPÁTICA EN PACIENTES CON VHC:  
EVALUACIÓN Y COMPARACIÓN DE 25 MODELOS**

Autora  
**Jesica Montero Marco**

Directores  
**José Manuel Lou Bonafonte  
M<sup>a</sup> Trinidad Serrano Aulló  
Ignacio de Blas Giral**

Facultad de Medicina  
2019



**Universidad de Zaragoza**

Departamento de Farmacología y Fisiología



**Facultad de Medicina**  
**Universidad Zaragoza**

Métodos diagnósticos no invasivos de  
fibrosis hepática en pacientes con VHC:  
Evaluación y comparación de 25 modelos

Memoria presentada por **Jesica Montero Marco**  
Para optar al grado de Doctor

Mayo 2019





**Universidad  
Zaragoza**

Dr. JOSÉ MANUEL LOU BONAFONTE, Profesor Titular del Departamento de Farmacología y Fisiología de la Facultad de Ciencias de la Salud y el Deporte de la Universidad de Zaragoza, Dra. M<sup>a</sup> TRINIDAD SERRANO AULLÓ, Jefa de Sección de Hepatología del Servicio de Aparato Digestivo del Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa y Profesora Asociada del Departamento de Medicina, Psiquiatría y Dermatología de la Facultad de Medicina de la Universidad de Zaragoza, y Dr. IGNACIO DE BLAS GIRAL, Profesor Titular del Departamento de Patología Animal de la Facultad de Veterinaria de la Universidad de Zaragoza, como Directores,

CERTIFICAN:

Que D<sup>a</sup>. JESICA MONTERO MARCO ha realizado bajo nuestra dirección los trabajos correspondientes a su Tesis Doctoral titulada “Métodos diagnósticos no invasivos de fibrosis hepática en pacientes con VHC: Evaluación y comparación de 25 modelos” que se ajusta con el Proyecto de Tesis presentado y cumple las condiciones exigidas para optar al Grado de Doctor por la Universidad de Zaragoza, por lo que autorizamos su presentación para que pueda ser juzgada por el Tribunal correspondiente.

Y para que conste, firmamos el presente certificado

En Zaragoza, a 24 de mayo de 2019

Dr. José Manuel Lou

Dra. M<sup>a</sup> Trinidad Serrano

Dr. Ignacio de Blas



## Agradecimientos

---

En primer lugar, me gustaría mostrar un fuerte agradecimiento a mis directores de tesis, el Dr. José Manuel Lou Bonafonte, la Dra. Trinidad Serrano Aulló y Dr. Ignacio de Blas Giral. Manu, mi “gran compañero” en este duro proceso, gracias por tu entrega constante, tu preocupación en cada momento por todo, tu gran trabajo incesante, tu interés, tu ayuda y sobre todo, por la confianza depositada en mí desde el principio que, conociéndome “sólo de oídas”, decidiste emprender este camino conmigo. Trini, qué decirte... sin ninguna duda gracias por estar ahí siempre, desde hace tiempo; gracias por confiar tanto en mí y en mi trabajo, en mi profesión, por tu mano amiga a cada instante cuando lo he necesitado, por tu calma en mis momentos de “agobio”, por tus palabras siempre adecuadas, por todo lo que me enseñas y ayudas tanto a nivel personal como profesional, ha sido un placer, de corazón, llevar a cabo este proyecto a tu lado. Nacho, mi otro pilar fundamental en esta andadura, no sé qué hubiera hecho sin ti... gracias por tu infinita paciencia conmigo, por todo lo que me has enseñado que no es poco, es increíble trabajar contigo, cuántas veces habré dicho: “me dejas alucinada...”, por tu alegría siempre y positivismo, tu energía, tu apoyo constante. Sinceramente, me siento afortunada de haber contado con vosotros para llevar a cabo este proyecto; de verdad, gracias a los tres por haber estado ahí en todo momento en estos años y por no “soltar mi mano” en este duro camino.

Gracias a todo el personal del CIBA; en especial a Samantha, Edu y Pedro, por toda la ayuda prestada desde el principio para poder hacer uso del laboratorio y de los materiales necesarios para los análisis llevados a cabo. Por su preocupación por este estudio y su interés.

Patri, gracias por aguantar mis “desesperos”, por estar siempre ahí y por toda tu ayuda y todo lo que me has enseñado en el día a día, no sólo a nivel de conocimientos, sino también a nivel personal, gracias por tu preocupación e interés siempre por mí y este trabajo; por entenderme tanto y sobre todo por estar a mi lado.

Gracias a todos y cada uno de los que formáis parte del servicio de Aparato Digestivo del Hospital Clínico, es un honor para mí llevar a cabo este proyecto dentro de este gran equipo de profesionales con los que he tenido la suerte de trabajar desde hace tiempo. A nivel personal, sois mejores si cabe. Quiero destacar en especial a Pili, mi otra mitad; gracias por ser esa persona que me complementa, por escucharme, por tus consejos tanto profesionales como personales y por ayudarme siempre en todo con gran experiencia y conocimientos. Y a mis auxiliares Montse, Eva y Teresa, gracias por todo vuestro cariño siempre, desde el primer día y toda vuestra paciencia y ayuda infinita en el día a día; el trabajo no sería igual sin vosotras.

Gracias a mi familia y a todos/as mis amigos/as por su apoyo continuo y ayuda en todo este tiempo, por vuestros ánimos y todo el cariño que me mostráis siempre.

Gracias de corazón a Erika, Patri, Laura y Bea; ellas, inigualables... Que deciros que no sepáis, sin vuestro apoyo incondicional y directamente sin vosotras, esto no hubiera sido lo mismo, sabéis que sois imprescindibles para mí.

Sobre todo, gracias a mis padres... gracias por TODO, por vuestra paciencia, por vuestras palabras de ánimo, por educarme como lo habéis hecho, por aguantar mis malos momentos y por hacerme creer en quién soy y en que finalmente, todo esfuerzo tiene su gran recompensa.

Y como no, gracias a ellos..., los pilares fundamentales en mi vida: Víctor mi marido, Julia mi hija mayor y Diego mi pequeñín que está por llegar; sin ellos no sé qué sería de mí... Víctor gracias por quererme como lo haces cada día, por tu incesante apoyo en todo este tiempo y siempre, por tu ayuda en cada momento tanto profesional como personal, por jugar como lo haces con Julia en mis mil horas de ordenador, por aguantar mis malos momentos de estrés que no han sido pocos y por recordarme cada día que estas orgulloso de mí y que puedo con esto, ¡¡que podemos con esto!! Julia cariño, gracias por tu sonrisa a cada instante, es casi el 100% de la fuerza que he necesitado para seguir en los momentos de bajón, por tus mimos, por cada vez que entrabas en casa y me veías trabajando que corrías alegre a darme un abrazo, gracias por ser como eres y por apoyar tanto a mamá. Diego, mi chiquitín que está por llegar merece una mención muy especial, ha estado acompañándome en todo..., seguro que te hemos transmitido un montón de sabiduría; gracias por permitirme llevar a término este proyecto y gracias porque has multiplicado el amor y las fuerzas para sacar esto adelante y en nuestro día a día, eres la pieza que nos complementa para todo a papá, a mamá y a Julia.

Y por último, no me quiero olvidar; gracias a todos los pacientes que han formado parte de este trabajo, sin ellos y su voluntariedad habría sido imposible llevar a cabo esta investigación.

*“Son muchas las manos y los corazones que contribuyen al éxito de una persona”.*

Walt Disney



# Índice

---

Índice .....	I
Abreviaturas .....	V
Resumen .....	IX
<b>1. Introducción .....</b>	<b>1</b>
1.1. Hepatitis crónica por VHC .....	3
1.1.1. Virus de la hepatitis C .....	3
1.1.2. Diagnóstico de hepatitis por VHC .....	7
1.1.3. Historia natural de la hepatitis C .....	8
1.2. Fibrosis hepática .....	8
1.2.1. Definición de fibrosis hepática .....	8
1.2.2. Fisiopatología de la fibrosis hepática .....	9
1.2.2.1. Cambios de la MEC en la fibrosis hepática .....	9
1.2.2.2. Mecanismos de la fibrogénesis hepática .....	10
1.2.2.3. Factores que influyen en la progresión a cirrosis .....	11
1.2.2.4. Reversibilidad de la fibrosis hepática .....	12
1.2.3. Métodos de evaluación de fibrosis .....	13
1.2.3.1. Biopsia hepática .....	13
1.2.3.2. Métodos elastográficos .....	14
1.2.3.3. Biomarcadores séricos .....	19
1.2.3.3.1. Biomarcadores séricos directos .....	20
1.2.3.3.2. Biomarcadores séricos indirectos .....	22
1.2.3.4. Índices y “scores” para el diagnóstico de fibrosis hepática .....	23
1.2.3.5. Algoritmos para el diagnóstico de fibrosis hepática .....	31
<b>2. Introducción .....</b>	<b>33</b>
<b>3. Hipótesis y Objetivos .....</b>	<b>37</b>
3.1. Hipótesis .....	39
3.2. Objetivos .....	39
3.2.1. Objetivo principal .....	39
3.2.2. Objetivos secundarios .....	39
<b>4. Material y métodos .....</b>	<b>41</b>
4.1. Diseño del estudio .....	43
4.2. Población a estudio .....	43

4.3. Variables estudiadas .....	44
4.3.1. Variables socio-demográficas .....	44
4.3.2. Datos clínicos de interés .....	44
4.3.3. Variables clínicas .....	44
4.3.4. Variable bioquímica .....	45
4.4. Desarrollo del estudio .....	45
4.5. Diagnóstico de infección por VHC .....	46
4.6. Clasificación del grado de fibrosis de los pacientes .....	47
4.6.1. FibroScan® .....	47
4.6.2. Índices a estudio .....	47
4.7. Análisis de las muestras .....	48
4.7.1. Análisis de parámetros de rutina: bioquímicos, hematológicos y de coagulación .....	48
4.7.2. Autotaxina .....	48
4.8. Análisis estadístico .....	48
<b>5. Resultados .....</b>	<b>51</b>
5.1. Características demográficas y clínicas de la muestra estudiada .....	53
5.1.1. Análisis demográfico: edad y sexo .....	53
5.1.2. Índice de masa corporal (IMC) .....	54
5.1.3. Consumo de tabaco y alcohol .....	54
5.1.4. Análisis de factores de interés clínico .....	55
5.2. Fibrosis hepática en la población a estudio .....	55
5.2.1. Análisis del valor de la elasticidad hepática de la población estudiada .....	55
5.2.2. Análisis del grado de fibrosis hepática de la población a estudio .....	57
5.2.2.1. Grado de fibrosis hepática y factores socio-demográficos y clínicos de interés .....	57
5.2.2.2. Grado de fibrosis hepática y variables bioquímicas, hemáticas y de coagulación .....	60
5.2.2.2.1. Variables bioquímicas asociadas a perfil metabólico .....	60
5.2.2.2.2. Variables bioquímicas asociadas a perfil renal .....	62
5.2.2.2.3. Variables bioquímicas asociadas a perfil hepático .....	64
5.2.2.3. Variables hemáticas y de coagulación .....	67
5.3. Índices o “scores” para clasificar a la población a estudio según grado de fibrosis .....	69
5.3.1. AST/ALT ratio (AAR) .....	71
5.3.2. AP Index .....	73
5.3.3. Índice APRI .....	74
5.3.4. Cirrhosis Discriminat Score (CDS) .....	75
5.3.5. Doha score .....	76
5.3.6. FIB-4 .....	77

5.3.7. Fibro-Q score .....	79
5.3.8. Fibrosis Index (FI) .....	80
5.3.9. Fibrosis-Cirrhosis Index (FCI) .....	82
5.3.10. Índice Forns .....	83
5.3.11. Göteborg University Cirrhosis Index (GUCl) .....	85
5.3.12. Índice HGM-2 .....	86
5.3.13. Índice King's score .....	88
5.3.14. Lok index o MODEL 3 .....	89
5.3.15. Índice Nikei .....	91
5.3.16. Índice Pohl score .....	92
5.3.17. Índice S-index .....	93
5.4. Biomarcador autotaxina para clasificar a la muestra de población estudiada según grado de fibrosis .....	94
5.4.1. Análisis del valor de la autotaxina de la población estudiada .....	94
5.4.2. Análisis del valor de la autotaxina según sexo .....	98
5.5. Creación de nuevos índices incorporando el biomarcador autotaxina .....	101
5.5.1. Índice JMNT1 ( $\text{Log}_{10}$ ATXxAST/PTLxCOL) .....	101
5.5.1.1 Para el total de la muestra estudiada .....	103
5.5.1.2 Según sexo .....	103
5.5.2. Índice JMNT2 ( $\text{Log}_{10}$ ATXxGGTxTG/PTL) .....	104
5.5.2.1 Para el total de la muestra estudiada .....	104
5.5.2.2 Según sexo .....	105
5.6. Regresión logística de las variables a estudio .....	107
5.6.1. Índice para fibrosis avanzada .....	107
5.6.1.1. Índice para fibrosis avanzada para el total de la muestra estudiada (LR1t) .....	107
5.6.1.2. Índice para fibrosis avanzada en hombres (LR1h) .....	108
5.6.1.3. Índice para fibrosis avanzada en mujeres (LR1m) .....	108
5.6.2. Índice para cirrosis hepática .....	109
5.6.2.1. Índice para cirrosis hepática para el total de la muestra estudiada (LR2t) .....	109
5.6.2.2. Índice para cirrosis hepática en hombres (LR2h) .....	110
5.6.2.3. Índice para cirrosis hepática en mujeres (LR2m) .....	111
<b>6. Discusión .....</b>	<b>113</b>
6.1. Ventajas e inconvenientes del FibroScan® e índices .....	115
6.2. Ventajas e inconvenientes de este estudio .....	116
6.3. Evaluación de índices publicados .....	117
6.3.1. AST/ALT ratio (AAR) .....	117
6.3.2. AP index .....	119

6.3.3. Índice APRI .....	119
6.3.4. Cirrhosis Discriminat Score (CDS) .....	120
6.3.5. Doha score .....	121
6.3.6. FIB-4 .....	122
6.3.7. Fibro-Q score .....	122
6.3.8. Fibrosis Index (FI) .....	123
6.3.9. Fibrosis-Cirrhosis Index (FCI) .....	124
6.3.10. Índice Forns .....	125
6.3.11. Göteborg University Cirrhosis Index (GUCl) .....	125
6.3.12. Índice HGM-2 .....	126
6.3.13. King's score .....	127
6.3.14. Lok index o MODEL 3 .....	128
6.3.15. Índice Nikei .....	129
6.3.16. Pohl score .....	129
6.3.17. S-index .....	130
6.4. Evaluación del biomarcador autotaxina .....	131
6.5. Nuevos índices a estudio .....	134
6.5.1. Índice JMNT1 .....	134
6.5.2. Índice JMNT2 .....	135
6.5.3. Índice LR1 para diagnóstico de fibrosis hepática .....	136
6.5.3.1. LR1 para el total de la muestra estudiada .....	136
6.5.3.2. LR1 en hombres .....	136
6.5.3.3. LR1 en mujeres .....	136
6.5.4. Índice LR2 para diagnóstico de cirrosis .....	137
6.5.4.1. LR2 para el total de la muestra estudiada .....	137
6.5.4.2. LR2 en hombres .....	137
6.5.4.3. LR2 en mujeres .....	137
6.5.5. Aplicabilidad futura .....	137
<b>7. Conclusiones .....</b>	<b>139</b>
<b>8. Bibliografía .....</b>	<b>143</b>
<b>Anexos .....</b>	<b>163</b>
Anexo I. Informe CEICA .....	165
Anexo II. Hoja de información al paciente .....	166
Anexo III. Consentimiento informado a pacientes .....	167
Anexo IV. Hoja de recogida de datos iniciales .....	168

## Abreviaturas

---

AAD	Antivirales de acción directa
ADN	Ácido desoxirribonucleico
ALB	Albúmina sérica
ALP	( <i>Alkaline phosphatase</i> ) Fosfatasa alcalina
ALT	Alanina aminotransferasa
ARN	Ácido ribonucleico
AST	Aspartato aminotransferasa
AT®	ActiTest®
ATX	Autotaxina
AUROC	( <i>Area under receiver-operating characteristic</i> ) Área bajo la curva ROC
Bb	Bilirrubina total
BH	Biopsia hepática
CDS	<i>Cirrhosis discriminant score</i>
CEICA	Comité Ético de Investigación clínica de Aragón
CHOL	Colesterol total
CI	Consentimiento informado
CO3-610	Fragmento de degradación del colágeno tipo III
Cr	Creatinina
DM	Diabetes Mellitus
E	Elasticidad hepática
EASL	<i>European Association for the Study of the Liver</i>
EHNA	Esteatohepatitis no alcohólica
ELF	<i>Enhanced liver fibrosis</i>
ELISA	( <i>Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay</i> ) Enzimoimmunoensayo
ENPP-2	Gen de la autotaxina
ET	Elastografía hepática transitoria
ET-1	Endotelina 1
F	Fibrosis
FCI	<i>Fibrosis-cirrhosis Index</i>
FGF	Factor de crecimiento de fibroblastos
FH	Fibrosis hepática
FI	Fibrosis index
FN	Falsos negativos
FP	Falsos positivos
FS®	FibroScan®
FT®	FibroTest®
GGT	Gamma glutamil transferasa
GLU	Glucosa
GUCI	<i>Göteborg University Cirrhosis Index</i>
HA	Ácido hialurónico

HC	Hepatitis crónica
HCC	Carcinoma hepatocelular
Hcy	Homocisteína
HDL	Lipoproteínas de alta densidad
HGF	Factor de crecimiento del hepatocito
HGM	Hospital Gregorio Marañón
HSC	( <i>Hepatic stellate cells</i> ) Células estrelladas hepáticas
HTA	Hipertensión arterial
IC	Intervalo de confianza
Ig	Inmunoglobulinas
IGF	( <i>Insulin-like growth factor</i> ) Factor de crecimiento similar a la insulina
IL28B	Interleucina 28 B
IMC	Índice de masa corporal
INR	Ratio normalizada internacional del tiempo de protrombina
IQR	Rango intercuartílico
IQR/E	Rango intercuatílico/elasticidad
kPa	Kilopascales
LPA	Ácido lisofosfatídico
MEC	Matriz extracelular
MELD	( <i>Model for End-stage Liver Disease</i> ) Modelo de puntuación de actividad hepática en etapa terminal
mEq	Miliequivalentes
MFB	Células miofibroblásticas
MMP	Metaloproteasas de la matriz
NAFLD	( <i>Non-alcoholic fatty liver disease</i> ) Enfermedad del hígado graso no alcohólico
NIKEI	<i>Non invasive koeln-Essen-index</i>
NS	Proteínas no estructurales
OMS	Organización Mundial de la Salud
PDFG	( <i>Platelet derived growth factor</i> ) Factor de crecimiento de plaquetas
PIIINP	Péptido amino terminal del procolágeno tipo III
Pt	Proteínas totales
PTL	Plaquetas
RdRp	<i>RNA dependent RNA polymerase</i>
RL	Regresión logística
RMN	Resonancia magnética
ROS	( <i>Reactive oxygen species</i> ) Especies reactivas de oxígeno
RVS	Respuesta viral sostenida
SAFE	<i>Sequential Algorithm for Fibrosis Evaluation</i>
SF	<i>Significant Fibrosis</i>
SNP	( <i>Single Nucleotide Polymorphism</i> ) Polimorfismo de un sólo nucleótido
TG	Triglicéridos
TGF-β1	( <i>Transforming growth factor beta 1</i> ) Factor de crecimiento transformante beta 1
TIMP	Inhibidores de las metaloproteasas de la matriz

TNF- $\alpha$	( <i>Tumor necrosis factor alfa</i> ) Factor de necrosis tumoral alfa
TOH	Trasplante ortohepático
TP	Tiempo de protrombina
ULN	( <i>Upper Limit of Normal</i> ) Límite superior de la normalidad
VHB	Virus de la hepatitis B
VHC	Virus de la hepatitis C
VIH	Virus de la inmunodeficiencia humana
VLDL	Lipoproteínas de muy baja densidad
VPN	Valor predictivo negativo
VPP	Valor predictivo positivo



## Resumen

---

La infección crónica por el virus de la hepatitis C es una de las principales causas de enfermedad hepática a nivel mundial. Su evolución es muy variable y en la mayoría de los pacientes de progresión lenta. La aparición de fibrosis hepática es clave y se produce como consecuencia de la agresión continuada del agente causal, lo que conlleva la remodelación de la estructura del hígado.

Existen diferentes métodos de evaluación de fibrosis hepática como son la biopsia hepática, considerada *gold estándar* en la evaluación del daño hepático, pero es invasiva y presenta múltiples complicaciones; métodos elastográficos destacando la elastografía hepática como referente para evaluar el grado de fibrosis, a pesar de que igualmente tiene limitaciones; biomarcadores séricos; e índices y “scores” compuestos por diferentes variables clínicas, que en los últimos años está aumentando su interés para el diagnóstico del grado de fibrosis.

El objetivo de la presente Tesis fue comparar 17 índices no invasivos de fibrosis: AAR, AP index, APRI, Cirrhosis Discriminant Score (CDS), Doha score, FIB-4, Fibro-Q score, Fibrosis Index (FI), Fibrosis-Cirrhosis Index (FCI), Índice Forns, Göteborg University Cirrhosis Index (GUCl), HGM-2 (Hospital Gregorio Marañón), King’s score, Lok index, NIKEl (Non invasive Koeln-Essen-index), Pohl score, S-index y el biomarcador autotaxina; así como el desarrollo de nuevos índices que puedan aumentar la capacidad diagnóstica de los ya publicados en la literatura, para diagnosticar fibrosis avanzada y cirrosis hepática en una muestra de pacientes con VHC.

Se estudió una muestra de 146 pacientes con VHC que acudían a consultas externas para la realización de FibroScan®. Se recogieron variables sociodemográficas y clínicas, y se determinó el grado de fibrosis a través de la escala METAVIR. Se realizó una descripción estadística de cada una de las variables, de los diferentes índices o “scores” y de la autotaxina; se evaluó su capacidad predictiva mediante curvas ROC y se consideró el punto de corte óptimo para cada uno, con su sensibilidad y especificidad correspondiente.

Para discriminar fibrosis avanzada ( $F < 3$  vs  $F \geq 3$ ) los mejores índices fueron: FIB-4, King’s score, Doha score, Forns, GUCl y HGM-2, con altos valores de AUROC ( $>0,800$ ). Para discernir cirrosis hepática ( $F3$  vs  $F4$ ) la eficacia diagnóstica general es menor que para fibrosis avanzada y la mejor capacidad predictiva (AUROC  $>0,800$ ) fue para: HGM-2 y Fibrosis index. La autotaxina precisa un análisis diferente según sexo por sus diferentes puntos de corte y esto le aumenta su capacidad diagnóstica; de igual manera ocurre con los nuevos índices combinados con variables correlacionadas significativamente con el valor de la elasticidad y la autotaxina, y con los creados mediante regresión logística con aquellos parámetros predictores independientes de fibrosis avanzada y cirrosis.

Se presentan los mejores índices para su aplicación en estudios de población mayores y se recomiendan aplicar en muestra total y realizar análisis según sexo, ya que parece ser que esta característica fisiológica aporta cambios interesantes en los resultados de los estudios de investigación.



# 1. Introducción

---



La infección crónica por Virus de la hepatitis C (VHC) es una de las principales causas de enfermedad hepática crónica en todo el mundo. La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que hay en el mundo 71 millones de personas con hepatitis crónica por el virus de la hepatitis C.

Su historia natural, así como la evolución de la infección son muy variables, ya que existen diferentes factores que pueden acelerar la progresión de la enfermedad y la aparición de fibrosis hepática hasta llegar a producir una cirrosis, y en un porcentaje muy pequeño, desarrollar un carcinoma hepatocelular (HCC).

La fibrosis hepática (FH) es el resultado de la respuesta biológica a una agresión continuada por el agente causal, que desarrolla una respuesta inflamatoria y que, a su vez, induce la aparición de fibrogénesis y conlleva la remodelación de la estructura del hígado.

Existen diversas causas que pueden producir FH y que pueden llegar a desencadenar cirrosis hepática. Entre las principales se encuentran la infección crónica por el virus de la hepatitis C (VHC), la infección crónica por el virus de la hepatitis B (VHB), el consumo crónico de alcohol y la esteatohepatitis no alcohólica (EHNA) (Domínguez *et al*, 2009).

A continuación, se van a revisar aspectos relacionados con la patología mencionada, la hepatitis crónica por VHC; con el proceso fisiopatológico de la fibrosis hepática; y con los biomarcadores, índices y algoritmos que se están utilizando para diagnosticar el grado de fibrosis hepática en pacientes con infección crónica por VHC, por métodos no invasivos.

## 1.1. Hepatitis crónica por VHC

---

### 1.1.1. Virus de la hepatitis C

El virus de la hepatitis C se descubrió en 1975 en pacientes con hepatitis a quienes se les había realizado previamente transfusión de hemoderivados; se la denominó “hepatitis no-A, no-B” (Feinstone *et al*, 1975).

La identificación del agente causal tardó más de una década debido a la dificultad del virus para propagarse de forma eficiente en los cultivos celulares. Fue en 1989 cuando se analizó el suero de un paciente diagnosticado con este tipo de hepatitis, que contenía el agente “hepatitis no-A, no-B” en plasma. Se aisló un clon de ácido desoxirribonucleico (ADN) complementario que demostró que codificaba un antígeno asociado específicamente con infecciones por “hepatitis no-A, no-B” y se confirmó que este clon no derivaba del ADN del huésped, sino de una molécula de ácido ribonucleico (ARN) presente en las infecciones por “hepatitis no-A, no-B”. Estos datos revelaron tras clonación y caracterización del genoma del virus, que este virus de la hepatitis C pertenece a la familia Flaviviridae (Choo *et al*, 1989).

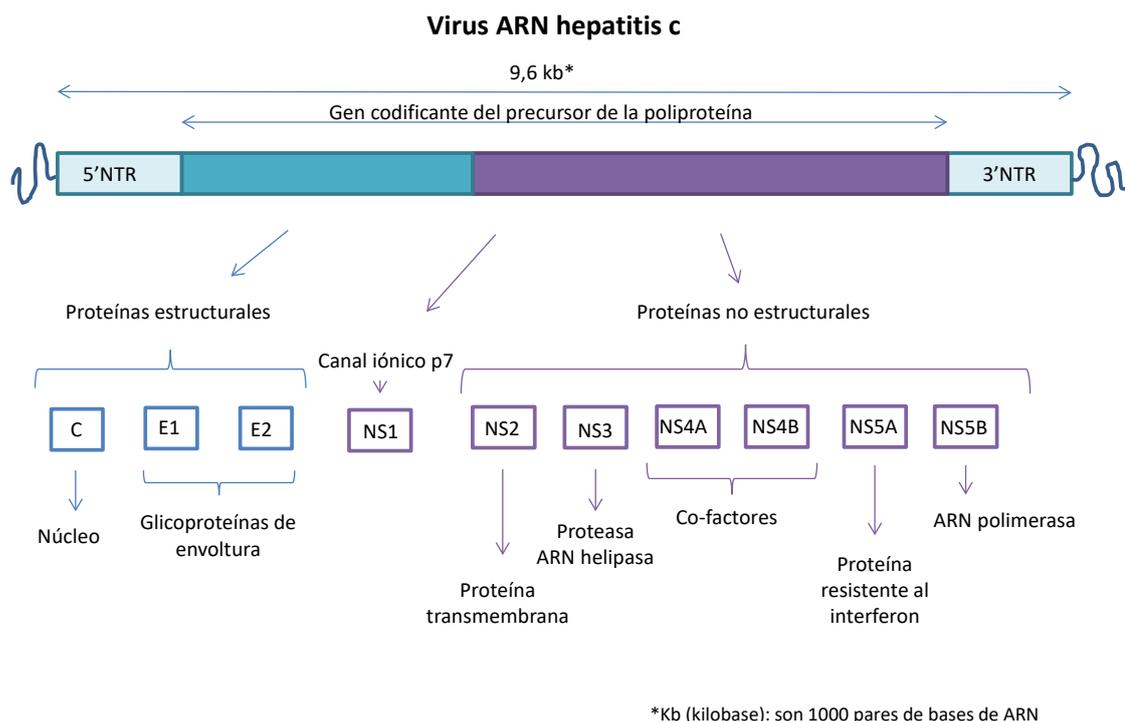
El VHC es un virus ARN pequeño (30 a 38 nm), con nucleocápside icosaédrica y envoltura lipídica, perteneciente al género Hepacivirus de la familia Flaviviridae. Posee un genoma de cadena sencilla con polaridad positiva, que codifica una poliproteína de unos 3.000 aminoácidos de longitud, que será procesada por proteasas celulares y virales en 10 proteínas diferentes,

incluidas tres proteínas estructurales (una proteína de núcleo: “core” y dos de envoltura: E1 y E2), una proteína canal iónico (NS1 o p7) y seis proteínas no estructurales (NS2, NS3, NS4A, NS4B NS5A y NS5B) (Bartenschlager, 1999; Reed *et al*, 1995; Shimotohno *et al*, 1995):

- Tres proteínas estructurales:
  - Proteína de núcleo “Core”: Se relaciona con la unión y homooligomerización del ARN (Davis *et al*, 2003; Targett-Adams *et al*, 2008).
  - Proteínas de envoltura “E1 y E2”: Son glicoproteínas situadas sobre la superficie, cuya función es la de unir al virus a receptores celulares y participar en su posterior entrada en el interior de las células diana (Pileri *et al*, 1998; Scarselli *et al*, 2002).
- NS1 o proteína canal iónico “p7”: Se trata de una proteína hidrofóbica que genera canales iónicos transmembrana necesarios para su función principal, participar en el ensamblaje y liberación de las partículas del virus (Sakai *et al*, 2003; Jones *et al*, 2007; Steinmann *et al* 2007).
- Seis proteínas no estructurales (NSs):
  - NS2: se trata de una proteína transmembrana que posee un dominio proteasa en su mitad C-terminal, que junto con el dominio proteasa N-terminal de la NS3 van a dar lugar a una proteasa catalíticamente activa que romperá la unión NS2/NS3 (Grakoui *et al*, 1993; Hijikata *et al*, 1993).
  - NS3: presenta dos actividades enzimáticas diferentes. Por un lado, su tercio N-terminal es una serín-proteasa que, con la ayuda de NS4A, que se une actuando de cofactor, romperá todas las uniones restantes entre las proteínas no estructurales; y por otro lado, los dos tercios de su porción C-terminal contienen una ARN helicasa. Ambas actividades son importantes para la replicación del VHC (Kolykhalov *et al*, 2000; Lam *et al*, 2006).
  - NS4A: como ya se comentó anteriormente, sirve como cofactor para la proteasa NS3.
  - NS4B: induce la formación de un compartimento especializado de membrana donde se produce la replicación del ARN (Egger *et al*, 2002).
  - NS5A: es una proteína de unión a ARN, esencial para la replicación del genoma y la infectividad. Constituye una diana funcional para el desarrollo de agentes para tratar la infección por VHC (Huang *et al*, 2005).
  - NS5B: es la polimerasa de ARN dependiente de ARN (RdRp: RNA dependent RNA polymerase), tiene la capacidad de iniciar la síntesis de ARN de novo in vitro como intermediario de replicación y posteriormente la replicación a ARN (Zhong *et al*, 2000).

Las proteínas estructurales se encuentran en la porción N-terminal de la poliproteína y las no estructurales en la C-terminal (Figura 1).

**Figura 1.** Esquema del genoma del virus ARN hepatitis C



La infección por VHC constituye un gran problema a nivel mundial. Los Estados Miembros de la OMS están agrupados en seis regiones, las más afectadas son las del Mediterráneo Oriental y Europa, con una prevalencia del 2,3% y 1,5% respectivamente. La prevalencia de la infección por VHC en otras regiones de la OMS (región de África, región de las Américas, región de Asia Sudoriental y región del Pacífico occidental) oscila entre el 0,5% y el 1,0% (OMS, 2018).

Hasta fechas muy recientes, no se ha dispuesto de buenos estudios epidemiológicos a nivel nacional y menos todavía a nivel regional. Los escasos datos de los que se disponía en publicaciones de población española, mostraban cifras de prevalencia de anticuerpos anti-VHC en adultos del 1,7% (0,4%, 2,6%), y una prevalencia de viremia en adultos del 1,2% (0,3%, 1,8%). Sin embargo, publicaciones más recientes como la realizada por un equipo de Navarra (Aguinaga *et al*, 2018) que mide la prevalencia de anticuerpos anti-VHC, demuestran una prevalencia mucho más baja. La prevalencia poblacional estimada fue de 0,83% siendo, como era esperable, mayor en hombres (1,11%) que en mujeres (0,56%). Se observó además, que la mayoría de los sujetos que resultaron positivos, ya habían tenido alguna prueba positiva previa. En el momento del estudio, el 0,51% presentaba ARN detectable en sangre.

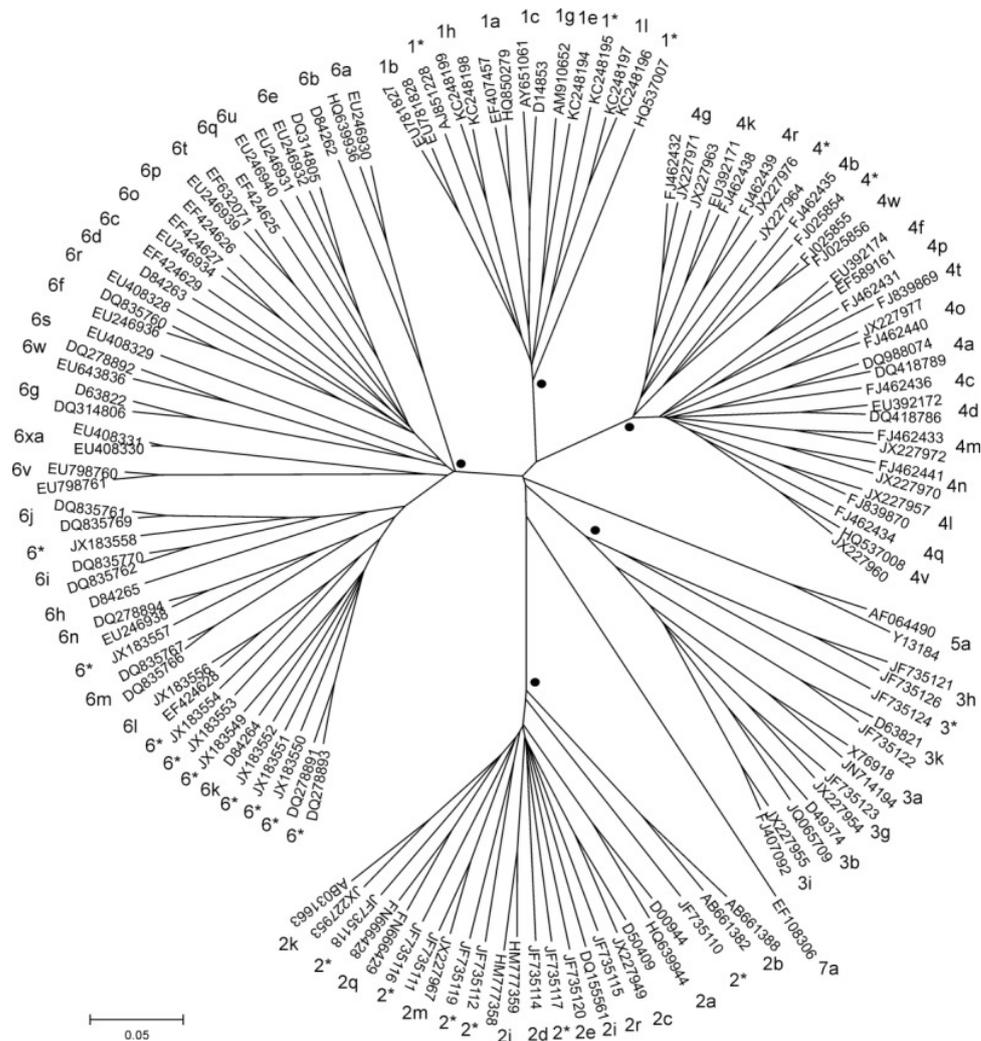
En la actualidad, hay más estudios de prevalencia en marcha a nivel nacional (estudio ETHON, estudio nacional de seroprevalencia) cuyos resultados no han sido todavía publicados, pero sí han sido comunicados parcialmente en congresos y apuntan a prevalencias de infección activa de entre el 0,31% y el 0,42% (Lavin *et al*, 2017). Estas cifras corresponderían, en valores absolutos, con un total de 144.051 a 195.166 adultos con VHC.

El VHC se caracteriza por una alta variabilidad genética. Existen diferentes genotipos de VHC como resultado del acúmulo de mutaciones que ha ido experimentando el virus. Se han identificado siete genotipos distintos confirmados, (denominados del 1 al 7 según el orden de

descubrimiento) y 67 subtipos (identificados mediante letras del abecedario también por orden de descubrimiento (Smith *et al*, 2014).

Se encuentran clasificados en: genotipo 1 (subtipos 1a, 1b, 1c, 1e, 1g, 1h y 1l), genotipo 2 (subtipos 2a, 2b, 2c, 2d, 2e, 2i, 2j, 2k, 2m, 2q y 2r), genotipo 3 (subtipos 3a, 3b, 3g, 3h, 3i y 3k), genotipo 4 (subtipos 4a, 4b, 4c, 4d, 4f, 4g, 4k, 4l, 4m, 4n, 4o, 4p, 4q, 4r, 4t, 4v y 4w), genotipo 5 (subtipo 5a), genotipo 6 (subtipos 6a, 6b, 6c, 6d, 6e, 6f, 6g, 6h, 6i, 6j, 6k, 6l, 6m, 6n, 6o, 6p, 6q, 6r, 6s, 6t, 6u, 6v, 6w y 6xa) y genotipo 7 (subtipo 7a) (Smith *et al*, 2014) (Figura 2).

**Figura 2.** Árbol filogenético de 129 secuencias completas representativas de la región codificante del VHC



Fuente: Smith *et al*, 2014

La distribución global de los genotipos del VHC es diversa, lo que refleja diferencias a nivel temporal, diferencias en el modo de transmisión y diferencias étnicas. Los genotipos 1, 2 y 3 tienen una distribución geográfica bastante amplia, mientras que los genotipos 4, 5 y 6 se limitan a regiones geográficas más específicas (Hajarizadeh *et al*, 2013).

El genotipo 1 (y sus subtipos 1a y 1b) es el más prevalente en todo el mundo, observándose una mayor prevalencia del 1a en EE.UU. y del 1b en Europa. El genotipo 2 es el predominante en

África occidental y puede encontrarse también en el resto del mundo. El genotipo 3 es endémico del sureste asiático y tiene una distribución variable en diferentes países. El genotipo 4 se encuentra principalmente en Oriente medio, Egipto y África central. El genotipo 5 se observa casi exclusivamente en Sudáfrica y el genotipo 6 está distribuido por el sur-este asiático y altamente prevalente en Hong Kong y China (Hajarizadeh *et al*, 2013).

### 1.1.2. Diagnóstico de hepatitis por VHC

La hepatitis C se diagnostica mediante la detección de inmunoglobulinas (Ig) anti-VHC y de ARN viral, asociados en general a valores elevados de alanina aminotransferasa (ALT). En el examen previo al tratamiento se debe cuantificar el ARN-VHC y determinar el genotipo viral (*Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Management of hepatitis C*, 2013).

Las pruebas serológicas utilizan antígenos, recombinantes o sintéticos, derivados de las diversas regiones del genoma viral. La selección de estos antígenos ha ido mejorando con lo que se ha aumentado la sensibilidad y especificidad. Con los tests de segunda y tercera generación, se ha disminuido el tiempo ventana, es decir, la seronegatividad tras la infección aguda y la sensibilidad y especificidad ha mejorado mucho. En los tests de tercera generación, en sujetos inmunocompetentes, se ha alcanzado una sensibilidad y una especificidad superiores al 99% (Albeldawi *et al*, 2010). En pacientes con sospecha clínica o de alto riesgo, un enzimoimmunoensayo (ELISA) positivo es prácticamente sinónimo de infección por VHC. En pacientes de bajo riesgo, como donantes de sangre, los resultados positivos por ELISA deben confirmarse, ya que podrían resultar falsos positivos (FP). En la actualidad, con los test de tercera generación los FP se producen raras veces, la mayoría de ellos ocurren en pacientes con enfermedad autoinmune hepática o hipergammaglobulinemia, que tienen las enzimas hepáticas aspartato aminotransferasa (AST) y ALT dentro de valores normales y no tienen factores de riesgo para la infección por VHC. A todos los positivos para anti-VHC debe realizarse un test de ARN-VHC. Los falsos negativos (FN) son también poco comunes, se dan en pacientes inmunosuprimidos; por ejemplo, pacientes trasplantados, positivos a virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y en pacientes con tratamientos largos de hemodiálisis. Hay que tener en cuenta que la positividad de las pruebas serológicas no indica infección activa, ya que en los sujetos con infección curada los anticuerpos anti-VHC pueden ser positivos durante mucho tiempo o incluso para siempre (Albeldawi *et al*, 2010).

Los métodos virológicos permiten detectar el genoma viral directamente en sangre, en tejido hepático y de células mononucleares de sangre periférica. La positividad de las pruebas virológicas sí que indica una infección activa. La detección del ARN-VHC y su cuantificación es útil para el diagnóstico de la infección aguda, detección de seronegativos y además resulta relevante para el pronóstico, la indicación de tratamiento y la evaluación de la respuesta antiviral. Si el resultado del ARN-VHC es negativo, en caso de sospecha de infección VHC, se debe pensar en infección curada, ausencia transitoria de viremia en la evolución de una hepatitis crónica C, nivel de viremia inferior al del límite detectado por el test o resultado no específico del test ELISA (FP). El ARN del VHC se puede analizar por técnicas cualitativas, que determinan la presencia o ausencia de ARN, y mediante técnicas cuantitativas, que miden la

cantidad de ARN (carga vírica) en el suero o en el plasma (Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Management of hepatitis C, 2013; Andrés-Otero *et al*, 2014).

Una vez diagnosticada una hepatitis C crónica se deberá evaluar el grado de daño hepático (fibrosis o cirrosis). Esto puede hacerse por biopsia hepática o por diversas pruebas no invasivas.

### 1.1.3. Historia natural de la hepatitis C

La historia natural y el curso clínico de la infección son variables. El virus de la hepatitis C causa infección aguda y crónica. Por lo general, la infección aguda hace referencia a los seis primeros meses de la infección y puede, o no, incluir signos o síntomas clínicos. Aproximadamente, un 25% de las personas infectadas elimina el virus espontáneamente en un plazo de seis meses, sin necesidad de tratamiento alguno (Micallef *et al*, 2006). El 75% restante desarrollará infección crónica, y en estos casos el riesgo de cirrosis hepática a los 20 años es del 10-20% (Freeman *et al*, 2001). De éstos, el 2-4% desarrollará carcinoma hepatocelular (El-Serag *et al*, 2007). El pronóstico de esta patología no está claramente definido, probablemente debido al largo intervalo de tiempo que transcurre entre la infección y la aparición de complicaciones.

Recientemente, un metaanálisis de 111 estudios con más de 33.000 pacientes con VHC y tiempo de infección conocido, ha demostrado una progresión no lineal de la enfermedad hacia la cirrosis. La prevalencia estimada de cirrosis fue del 16% a los 20 años, pero del 41% a los 30 años (Theinn *et al*, 2008). Además, existen factores del hospedador que pueden acelerar la progresión de la fibrosis: infección viral a una edad avanzada, el consumo de alcohol, el género masculino (Poynard *et al*, 1997-A); y puede darse una progresión de la fibrosis especialmente rápida en pacientes inmunodeprimidos, con co-infección con VIH (Benhamou *et al*, 1999) o tras realizarse un trasplante hepático (TOH) (Berenguer *et al*, 2003). Por todo ello, es muy importante el seguimiento estricto de estos pacientes.

El curso lento de la enfermedad hace difícil evaluar la mortalidad asociada a hepatitis C, pero se conoce que en el momento actual fallecen más personas por infección por el VHC que por el VIH. En España, la infección por el VHC se relaciona con más de 10 fallecimientos por cada 100.000 habitantes (García-Fulgueiras *et al*, 2009).

## 1.2. Fibrosis hepática

---

### 1.2.1. Definición de fibrosis hepática

La fibrosis hepática fue definida en 1978 por un grupo de expertos de la OMS como “la presencia de un exceso de colágeno debido a la formación de tejido fibrótico” (Schuppan *et al*, 1999). Actualmente, se define como el depósito progresivo de colágeno y otras proteínas de la matriz extracelular (MEC), en un proceso biosintético activo, que altera la arquitectura hepática y termina ocurriendo en la mayoría de enfermedades hepáticas crónicas (Bataller *et al*, 2005).

Se considera en la actualidad, como un proceso de reparación del tejido hepático altamente complejo, que aparece ante un daño hepatocelular mantenido y en el que intervienen de manera activa diversos tipos celulares y citocinas profibrogénicas (Bataller *et al*, 2001). Frente a

un daño hepático que es limitado; por ejemplo, una hepatitis aguda, el hígado tiene una gran capacidad de regeneración hepatocítica y sustituye, en poco tiempo, el tejido necrótico y reestablece la arquitectura normal. Durante esta reparación ocurre una reacción inflamatoria junto a un depósito de MEC constituido por colágeno no fibrilar, que servirá de tejido de sostén para los hepatocitos regenerados y que contribuye a recomponer el lobulillo dañado. Sin embargo, si la necrosis se mantiene, este proceso reparativo perdura. Con el tiempo, la capacidad de regeneración hepática disminuye, mientras que aumenta considerablemente la producción de MEC, la cual se deposita de manera desordenada en el lobulillo hepático. Esto termina alterando la arquitectura del hígado y la función hepática (Domínguez *et al*, 2009).

En fases avanzadas, las bandas de colágeno son muy evidentes y unen varios espacios porta, que se denominan “puentes de fibrosis”. Esta condición precede a la formación de nódulos parenquimatosos de regeneración y distorsión vascular y, por tanto, a la aparición de cirrosis hepática que se considera el estadio final de la fibrosis hepática (McCuskey *et al*, 2008; Zois *et al*, 2008; Aghemo *et al*, 2009).

Recientes estudios experimentales y observacionales, muestran que la FH es un proceso potencialmente reversible (Gielsing *et al*, 2008). La eliminación del agente causal se relaciona con una progresiva desaparición de la MEC que se había acumulado en el tejido hepático (Issa *et al*, 2004).

El tiempo para lograr una regresión significativa puede tardar años y varía según la causa y con la gravedad de la enfermedad hepática; por ejemplo, así como en las hepatitis crónicas de origen vírico, enfermedad hepática inducida por el alcohol, EHNA, etc, la eliminación del agente hepatotóxico puede conllevar incluso la desaparición de la FH, en la cirrosis hepática se encuentran áreas avasculares, nódulos de regeneración, alteraciones de la microcirculación y éstos son fenómenos difícilmente reversibles (Domínguez *et al*, 2009).

## **1.2.2. Fisiopatología de la fibrosis hepática**

La fibrosis hepática que se produce en los pacientes afectados de hepatitis crónica por VHC es debida a un incremento en el depósito de matriz extracelular en el hígado, pero además hay que resaltar que esta matriz extracelular sufre modificaciones cualitativas que se exponen a continuación.

Por otro lado, cada vez se van conociendo mejor los mecanismos fisiopatológicos implicados en la fibrogénesis hepática y en los factores que influyen en su progresión hacia la cirrosis. Éstos están constituyendo nuevas dianas terapéuticas que permitirán en un futuro próximo minimizar el impacto de la enfermedad en los pacientes.

### **1.2.2.1. Cambios de la MEC en la fibrosis hepática**

La MEC hepática incluye varios tipos de moléculas estructurales y de soporte (Gressner *et al* 2007) como son la proteína elastina y los colágenos (Tipos I, III, V, IV, VI, XIV); las glicoproteínas estructurales (ej.: laminina, fibronectina) y los proteoglicanos (ej.: heparán sulfato, condroitín sulfato, dermatán sulfato), así como el glicosaminoglicano ácido hialurónico (HA).

Durante el proceso de fibrogénesis, que se produce en la HC por VHC, se producen unos cambios en la MEC (Gressner *et al*, 2008) que se caracterizan por:

- El incremento, de hasta 10 veces, de la MEC debido a algunos componentes como varios tipos de colágenos, glicoproteínas estructurales, glicosaminoglicanos y HA. Esto es debido, al menos en parte, al desequilibrio existente entre la velocidad de degradación de las proteínas de la MEC, que es relativamente baja respecto al incremento de la síntesis. Se altera el equilibrio entre las colagenasas, gelatinasas y estromelisin, principales responsables de la degradación de la MEC, y sus inhibidores.
- Además, se han descrito cambios en el perfil de los componentes de la MEC, aumentando unos (ej.: colágenos tipo I, IV, V, VI) y disminuyendo otros (ej.: colágeno tipo III) con lo que cambian las ratios (ej.: elevación de la ratio condroitín sulfato/heparán sulfato, o de la ratio colágeno tipo I/tipo III). Los cambios en la microestructura de los componentes de la MEC, tanto en los colágenos (ej.: hidroxilación de las hélices alfa del colágeno, en prolina y lisina), como en las glicoproteínas (variaciones en las estructuras de los carbohidratos) y proteoglicanos (ej.: grado de sulfatación en las cadenas laterales del dermatán sulfato) combinado con ciertas variantes de *splicing* de las moléculas de la MEC, completan los mecanismos responsables de estas variaciones en la composición de la MEC.
- También se produce una redistribución histológica, creando una membrana basal subendotelial en los sinusoides conocida como “capilarización de los sinusoides”.

### 1.2.2.2. Mecanismos de la fibrogénesis hepática

La fibrogénesis es un proceso muy complejo que resulta de la intervención e interacción entre numerosas células y moléculas. Aunque en la actualidad no se conocen completamente todos los mecanismos fisiopatológicos implicados, las nuevas investigaciones van arrojando más luz sobre este complejo proceso.

Desde hace tiempo, se ha implicado a la activación y diferenciación de las células estrelladas hepáticas (HSC) como uno de los mecanismos principales responsables de la fibrosis hepática (Gressner *et al*, 1996; Dooley *et al*, 2000; Wu *et al*, 2000; Phillips *et al*, 2003; Bataller *et al*, 2005; Chen *et al*, 2005; Albanis *et al*, 2006). La fibrogénesis hepática se inicia con la destrucción de las células parenquimales, por necrosis, debido a múltiples agentes dañinos (alcohol, virus, drogas, toxinas, etc.) y los consiguientes mecanismos de inflamación, que hacen que se activen las células Kupffer. Éstas activan a su vez a las HSC que también se denominan lipocitos, células de Ito o células perisinusoidales, que se transforman en células miofibroblásticas (MFB).

En un hígado sano, las HSC tienen la función de almacenamiento de vitamina A y de mantener la MEC, siendo la principal fuente de la MEC en el hígado sano y en el hígado fibrótico. Así, estas células participan tanto en la fibrogénesis como en la fibrolisis. La activación de las HSC consiste en la transición de las células, inactivas y ricas en vitamina A, a células con fenotipo miofibroblástico que no se encuentran en un hígado sano. Así pues, la proliferación de las células MFB se da en zonas de destrucción hepática, precedida de células inflamatorias y seguida de acumulación de MEC (Guyot *et al*, 2006).

Las células MFB expresan y secretan moléculas de la MEC, metaloproteasas de la matriz (MMP) y sus inhibidores (TIMP), además de citoquinas y otros mediadores del proceso fibrogénico. Las MMP son una familia de enzimas dependientes de calcio, que degradan de manera específica las proteínas de la MEC tanto los colágenos como otras moléculas de la MEC no colagénicas, y las TIMP son los inhibidores de las MMP que regulan su actividad proteolítica (Wake *et al*, 1971; Gressner *et al*, 1995; Dooley *et al*, 2000; Guyot *et al*, 2006).

Las células MFB son proliferativas, y cambian el fenotipo que presentan las HSC. En este proceso de cambio fenotípico de células estrelladas hepáticas a miofibroblastos, conocido como transdiferenciación, las células adquieren nuevas características, de todas ellas destacaremos su incremento en la síntesis de citoquinas y de proteínas de la matriz extracelular (MMP) y su disminución en la producción de TIMP.

La activación y transdiferenciación de las HSC es el resultado de numerosas interacciones entre las células hepáticas (hepatocitos, células Kupffer, células endoteliales y miofibroblastos), las células inflamatorias de la sangre y las propias HSC. Los mediadores más relevantes implicados son las especies reactivas de oxígeno (ROS) (radical hidroxilo, radicales de oxígeno, anión superóxido, peróxido de hidrógeno) producidos por las células Kupffer y leucocitos, además de otros como el citocromo P450E1 y el acetaldehído. Entre los mediadores peptídicos, el factor de crecimiento transformante beta 1 (TGF- $\beta$ 1) es la citoquina profibrogénica clave. Otras citoquinas y factores involucrados son el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), el factor de crecimiento de plaquetas (PDGF), la endotelina-1 (ET-1), varios factores de crecimiento de fibroblastos (FGF), el factor de crecimiento similar a la insulina (IGF), adipocitoquinas como la leptina (pro-adipogénica) y la adiponectina (anti-adipogénica), incluso otros factores neurotróficos y angiogénicos (Lee *et al*, 2011; Aydin *et al*, 2018).

La replicación del VHC modula de manera diferente la expresión de las HSC a través de genes involucrados en la fibrogénesis, incrementando la síntesis de procolágeno I y III, y disminuyendo la actividad fibrolítica de las proteinasas de matriz. La expresión del TGF- $\beta$ 1 es varias veces mayor en el caso de los pacientes con replicación del VHC que en los casos control (Schulze-Krebs *et al*, 2005).

Se están descubriendo nuevos mecanismos de fibrogénesis. Existen otras células que pueden contribuir a la producción del MEC, como los fibrocitos derivados de la medula ósea y células progenitoras que podrían transdiferenciar en miofibroblastos (Gressner *et al*, 2008; Lee *et al*, 2011).

### **1.2.2.3. Factores que influyen en la progresión a cirrosis**

Diversos estudios prospectivos han investigado la evolución de la FH en los pacientes con infección crónica por VHC. Esto ha permitido proponer diversos factores que influyen en la progresión de la fibrosis (Poynard *et al*, 2003). Existen factores potencialmente modificables, que son relevantes para los pacientes y los clínicos, como son: el exceso de ingesta de alcohol, el hábito tabáquico (tabaco y marihuana), la resistencia a la insulina, la coinfección con VHB, la presencia del VIH o la esquistomosis. Según Missiha *et al*. (2008) no existen modelos predictivos que puedan estimar de forma segura el riesgo de progresión de la enfermedad,

aunque según otros autores (Carrión *et al*, 2010; Poynard *et al*, 2011) sí que existen modelos basados en biomarcadores séricos con valor pronóstico.

También se han identificado varios factores no modificables asociados a la progresión de la enfermedad, estos incluyen la edad en el momento de la adquisición de la infección, la duración de la enfermedad, el sexo y la raza (Valladares *et al*, 2003; Missiha *et al*, 2008). El género masculino se considera como un mayor riesgo de progresión a cirrosis frente al género femenino (Valladares *et al*, 2003). La raza es un factor significativo asociado a la evolución de la hepatitis C, según un estudio reciente de Shah *et al*. (2012) existen diferencias entre las poblaciones hispanas, caucásicas y afroamericanas, ajustadas por edad y sexo. Como para algunos autores, el aclaramiento del VHC era mayor en poblaciones hispanas y caucásicas que en las afroamericanas, y los factores de comportamiento social, incluidos la ingesta de alcohol y el uso de drogas, no eran determinantes de manera significativa en el aclaramiento del VHC, estos autores sugerían un importante papel por parte de la susceptibilidad genética (Shah *et al*, 2012).

Por último, algunos estudios epidemiológicos han identificados posibles polimorfismos en un número de genes candidatos que influye en la progresión de la fibrosis hepática. Estos factores genéticos podrían explicar el amplio espectro de respuestas en los pacientes ante el mismo agente etiológico. Los polimorfismos de genes que codifican proteínas inmunorreguladoras, citoquinas proinflamatorias y factores fibrogénicos, podrían influenciar en la progresión de la hepatitis C crónica. Concretamente, el gen *IL28B* codifica la interleucina 28 (IL28B), una citoquina relacionada con la respuesta inmunitaria frente a diferentes virus, entre ellos el VHC; se han encontrados polimorfismos de un solo nucleótido (SNP) del gen *IL28B* que modifican la respuesta al tratamiento y el aclaramiento espontáneo del virus C, por lo que su determinación ha sido incluida, de forma rutinaria, en algoritmos de tratamiento para pacientes crónicos VHC (Ahlenstiel *et al*, 2010).

#### **1.2.2.4. Reversibilidad de la fibrosis hepática**

Tradicionalmente, la fibrosis se ha considerado como un proceso irreversible, pero ultimamente se ha descrito en pacientes con hepatitis C crónica la reversión de fibrosis avanzada en ensayos clínicos con tratamientos antivirales. Se ha demostrado el efecto favorable de la terapia con interferón en la histología hepática, incluida la fibrosis, y este efecto se ha puesto de manifiesto incluso en pacientes sin respuesta virológica sostenida (Dienstag *et al*, 2006). Además, la disminución del número y actividad de HSC y células progenitoras se asociaba con la mejora significativa de la estructura histológica (Iredale *et al*, 2001; Giannelli *et al*, 2006; Tsamandas *et al*, 2006).

Recientemente se ha extendido en nuestro medio el uso de nuevos tratamientos efectivos para la HC por VHC: los nuevos antivirales de acción directa (AAD) que han supuesto un antes y un después en el tratamiento del VHC, alcanzando la respuesta viral sostenida (RVS) en más del 95% de los pacientes tratados, reduciendo al mínimo los efectos secundarios, y la complejidad posológica. Dado el cese de los agentes que dañan el parénquima hepático y causan inflamación en el mismo, se ha visto que se activa una cascada de fenómenos que son capaces

de revertir la respuesta profibrótica. La pérdida de las células MFB provoca una disminución en las TIMP y un incremento en las MMP revertiendo el proceso fisiopatológico (Aydin *et al*, 2018).

No obstante, existen diversas líneas de investigación que pretenden estimular la fibrólisis con drogas que tienen como diana enzimas que degradan la matriz (ej. las MMP) o aumentar la necrosis/apoptosis de las células MFB. Para actuar contra la fibrosis se investigan drogas sobre dianas como las HSC, los receptores de citoquinas (ej. inhibición del TGF- $\beta$ 1), las ROS, la síntesis de colágeno y otros mediadores intracelulares (Elrick *et al*, 2005; Gressner *et al*, 2006; Inagaki *et al*, 2012).

### 1.2.3. Métodos de evaluación de fibrosis

La importancia de evaluar el grado de FH es clara. Es importante para decidir el tratamiento y predecir el posible pronóstico de los pacientes con hepatopatías crónicas. Está demostrado que la presencia de fibrosis es un indicador de tratamiento antiviral y la presencia de cirrosis hepática una indicación para monitorizar, durante y post-tratamiento, complicaciones como la hipertensión portal y el riesgo aumentado de desarrollar hepatocarcinoma (Castera *et al*, 2010).

A continuación, se comentan los diferentes métodos para evaluar la fibrosis hepática.

#### 1.2.3.1. Biopsia hepática

El uso de la biopsia hepática (BH) se extendió a partir de 1958 con la estandarización del método Menghini, utilizaba un instrumento de pequeño calibre y con una mínima permanencia dentro del tejido hepático. Esto supuso un gran éxito en muchas partes del mundo (Menghini, 1958). Actualmente, se toma como método de referencia para poder evaluar la FH de forma directa, identificando cambios en tejido hepático y determinando el grado y estadio de la enfermedad hepática crónica (Rockey *et al*, 2009).

La BH se considera el mejor método para la evaluación de la FH; pero se trata de un procedimiento invasivo y presenta múltiples complicaciones. A lo largo de los años, éstas se han ido minimizando, pero algunas de ellas pueden ser:

- Complicaciones relacionadas con el procedimiento: Pueden ir desde muy leves como dolor e hipotensión, hasta más graves como hemorragia, peritonitis biliar, penetración de vísceras abdominales, neumotórax y muerte. Bien es cierto que, una revisión sistemática realizada por Tobkes *et al*. (1995), mostró que ocurren complicaciones en el 0,06-0,32% de los pacientes y que la muerte como resultado directo de la biopsia de hígado es extremadamente rara (0,009-0,120%).
- Variación del observador en la interpretación histopatológica: En la práctica clínica diaria se conoce que la evaluación del grado y estadio de fibrosis son subjetivos y esto supone errores, en parte debido al diagnóstico por patólogos no especialistas. Se calcula un error en un 25% de pacientes, aproximadamente.
- Errores en la muestra: Únicamente la muestra de la BH representa una fracción de 1/50.000 de todo el hígado, un órgano que pesa 1,5 kg; esto hace pensar que es una muestra insuficiente, ya que los cambios en el parénquima hepático parecen no estar

homogéneamente distribuidos.

- Accesibilidad variable: No todos los centros hospitalarios disponen de esta técnica y sobre todo de facultativos expertos que la realicen.
- Elevados costes: Ya que se trata de una técnica compleja, invasiva y que además requiere el ingreso del paciente.

### ***Clasificación anatomopatológica de la fibrosis hepática***

Se poseen varios sistemas de clasificación para las lesiones anatomopatológicas de las biopsias hepáticas, ya que se debe clasificar correctamente el grado de daño hepático, y su extensión, de una forma objetiva.

Cada sistema asigna un valor numérico a:

- Inflamación de los tractos portales
- Necrosis del parénquima hepático
- Fibrosis hepática

Entre los sistemas más frecuentes de clasificación de la fibrosis está la escala METAVIR, que distingue entre los siguientes grados: F0 con ausencia de fibrosis, F1 con fibrosis portal, F2 con fibrosis periportal, F3 con fibrosis en puentes y F4 que representa la cirrosis hepática (Bedossa *et al*, 1996).

Entre otras escalas también utilizadas se encuentran: los sistemas de puntuación de Knodell (Knodell *et al*, 1981) puntúan de manera combinada para necrosis, inflamación y fibrosis; el índice de Ishak (Ishak *et al*, 1995) que evalúa la actividad necroinflamatoria y el estadio de la fibrosis por separado; y Scheuer (Scheuer *et al*, 1991) que da la misma importancia a la actividad lobular y portal, y agrupa las lesiones periportales y portales en una única categoría. La fibrosis, según el sistema de Scheuer, clasifica desde el estadio 0 (ausencia de ésta) estadios intermedios de fibrosis que indican diversos grados de fibrosis y desestructuración del parénquima, hasta el estadio 4 donde ya es evidente el diagnóstico de cirrosis y se asocia con la posible aparición de complicaciones clínicas.

### **1.2.3.2. Métodos elastográficos**

#### ***FibroScan®***

La elastografía hepática transitoria (ET) [FibroScan® (FS), Echosens, París, Francia] (Figura 3) es un método no invasivo, validado, que permite evaluar el grado de elasticidad hepática (Bota *et al*, 2013). Se trata de un método fácil de usar, no asociado a complicaciones potenciales, indoloro y que además ofrece resultados inmediatos y es aceptada gratamente por el paciente, sobre todo si es necesario realizar la prueba en repetidas ocasiones (L'édinghen *et al*, 2008). Esto hace que se haya convertido, en la práctica clínica habitual, en una herramienta muy importante.

Los valores del FibroScan® se relacionan con los grados de fibrosis de la escala METAVIR de la siguiente manera: F0-F1 < 7,6 kPa; F2= 7,7 - 9,4 kPa; F3= 9,5 - 14 kPa; F4 >14 kPa (Moreira *et*

al, 2013).

Como se ha mencionado anteriormente, su indicación fundamental es la evaluación de la fibrosis de las enfermedades crónicas del hígado (Castera *et al*, 2008; Castera *et al*, 2010) y presenta una capacidad diagnóstica para identificar o excluir cirrosis hepática excelente (Grado F4).

**Figura 3.** FibroScan®



Fuente : Jesica Montero

#### ***Principios técnicos:***

Este método consiste en una sonda traductora que emite vibraciones de amplitud leve y baja frecuencia (50 Hz) y emite ondas mecánicas que se propagan a través del tejido hepático. La propagación se realiza utilizando ultrasonidos, que miden la velocidad de propagación de la onda, la cual se relaciona directamente con la elasticidad hepática: cuánto más rígido es el tejido, más rápido se propaga la onda.

La velocidad de propagación de la onda (m/s) es transformada a kilopascales (kPa) por la ley de Hooke de propiedades sólido-elásticas y el rango de valores de medida va de 2,5 a 75 kPa. Los valores de pacientes sin patología hepática están en medidas alrededor de 5,5 kPa (Roulot *et al*, 2008). El valor que se utiliza para definir la elasticidad hepática (E) es el resultante de la mediana de 10 determinaciones válidas; y el valor del rango intercuartílico (IQR) o diferencia entre los percentiles 25 y 75, muestra el grado de dispersión entre los valores de las determinaciones. Cuanto menor resulte este índice IQR más válida será la prueba y más representativo será el valor de rigidez hepática que resulte del total de las 10 determinaciones. Para que este valor se considere fiable, se recomienda que el tanto por ciento de medidas válidas sea superior al 60% y que la relación IQR/E esté por debajo a 0,3; significando que hay poca dispersión (Castera *et al*, 2008).

Actualmente, existen tres tipos de sondas disponibles para medir el grado de elasticidad hepática:

- Sonda S: Utilizada sobre todo en niños o pacientes con delgadez extrema (IMC <19)
- Sonda M: Es la sonda estándar, utilizada en pacientes con IMC normal (IMC  $\geq 19$  y  $\leq 30$ )
- Sonda XL: Sonda utilizada en pacientes obesos (IMC  $\geq 30$ ) o cuando los resultados obtenidos con la sonda M son considerados como no fiables.

Las sondas más utilizadas y las que poseen la mayoría de los hospitales son la sonda M y la sonda XL. En ambas sondas, el volumen de tejido hepático que se evalúa es 100 veces superior al que se evalúa con la biopsia hepática y el área que se analiza se trata de un cilindro de 10 mm de ancho x 40 mm de largo, localizado de 25 a 65 mm por debajo de la piel (Carrión, 2012). Las diferencias entre la sonda M y la XL son: la frecuencia de ultrasonido (3,5 vs 2,2 MHz), la amplitud de vibración (2 vs 3mm) y el diámetro de sus puntas (9 vs 12 mm) (Castera *et al*, 2010).

El examen normalmente suele ser rápido, unos 15 minutos por paciente y se realiza con el paciente tumbado en una camilla en decúbito supino con el brazo derecho en abducción completa. El operador se coloca al lado derecho del paciente. La punta de la sonda se cubre con gel conductor y se coloca sobre la piel del paciente en un espacio intercostal, en la intersección entre la línea media axilar y la perpendicular con el apéndice xifoideo, es decir, enfocado sobre el lóbulo derecho hepático. El operador guiado por una imagen de ultrasonido en tiempo y movimiento, localiza una porción de hígado libre de grandes estructuras vasculares y entonces realiza el “disparo” y comienza a realizar las mediciones. El software determina si la medida es válida o no. El resultado, como se ha dicho anteriormente, representa la mediana de todas las determinaciones válidas.

#### ***Factores que pueden influir en los resultados:***

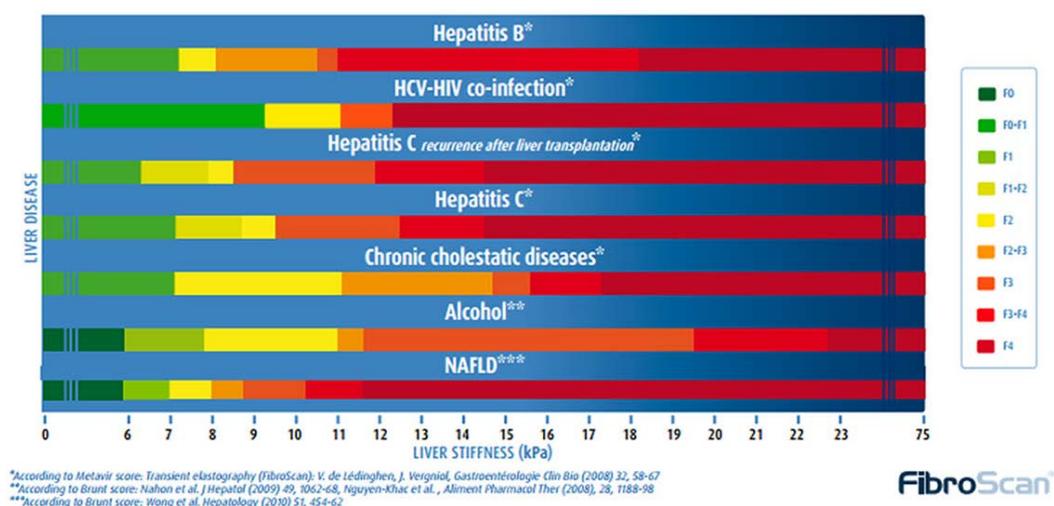
Sin embargo, existen factores que pueden influir en los resultados de la prueba:

- Los resultados obtenidos pueden estar influidos por una lesión hepática aguda: se refleja por una elevación analítica de la ALT con riesgo de que esto pueda elevar el valor de elasticidad hepática (Arena *et al*, 2008).
- Colestasis extrahepática: Los estudios informaron que las medidas de la ET aumentan en la colestasis extrahepática independientemente del grado de fibrosis. La elasticidad está directamente relacionada con los niveles de bilirrubina total y disminuye al realizar un drenaje biliar satisfactorio. Esto podría deberse a la inflamación, el edema y el aumento de presión intracelular (Millonig *et al*, 2008; Trifan *et al*, 2011).
- Congestión hepática: Podría aumentar las medidas de rigidez hepática. En un estudio a propósito de un caso, se mostró una disminución significativa de la elasticidad hepática después de un trasplante cardiaco en un paciente con insuficiencia cardiaca crónica. Esta hipótesis fue validada en pocos estudios, pero se comprobó que los

valores de la ET fueron significativamente más altos en pacientes con insuficiencia cardiaca que en controles sanos y ésta disminuyó tras el control de la enfermedad cardiaca (Colli *et al*, 2010).

- Estado de ayunas: Los valores de la ET aumentan de manera importante inmediatamente después de la ingesta de alimentos. Se demostró que los resultados se normalizaban 180 minutos después de la ingesta (Mederacke *et al*, 2009). Esto corrobora que el FibroScan® debe realizarse en ayunas de 120 a 180 min.
- Esteatosis hepática: En un estudio con pacientes diagnosticados por biopsia de hígado graso no alcohólico se ha demostrado que los valores de la elastografía hepática son significativamente mayores en pacientes con esteatosis moderada-grave en comparación con pacientes sin esteatosis (Petta *et al*, 2015).
- Efecto de la persona que realiza la prueba: La fiabilidad de la prueba, así como su validez diagnóstica pueden verse afectados por la experiencia del operador, esto demostró un estudio que analizó más de 13.000 exámenes (Castera *et al*, 2010). Se requiere de un aprendizaje mínimo que permita al operador dominar la posición de la sonda, interpretar los elastogramas y reconocer las situaciones que puedan modificar la consistencia del hígado. La fiabilidad de los resultados mejora cuando la experiencia del operador supera las 500 exploraciones (Castera *et al*, 2010).
- Variabilidad interobservador: Existen estudios que han demostrado hasta un 25% de discordancia de al menos un estadio de fibrosis por elastografía hepática dependiendo del operador experimentado que realiza la prueba (Boursier *et al*, 2008). Estudios más recientes han confirmado esta hipótesis (Roca *et al*, 2012; Nascimbeni *et al*, 2015; Perazzo *et al*, 2015). Bien es cierto, que a veces no es fácil distinguir entre grados medios de fibrosis. Esta variabilidad, podría tener un impacto importante en el tratamiento de los pacientes con enfermedad hepática crónica, incluso un impacto en la elección de la duración del tratamiento antiviral de acción directa (AAD) (EASL *recommendations on treatment of Hepatitis C*, 2015). Esta variabilidad puede estar asociada con la elección del espacio intercostal o la posición de la sonda (Ingiliz *et al*, 2009) o podría relacionarse con la técnica de la prueba en sí misma o con factores que están fuera de nuestro control durante la realización de la prueba (movimientos del paciente, respiraciones más profundas del paciente, etc). Todo ello podría minimizarse si es el mismo operador el que realiza siempre las elastografías hepáticas.
- Otros factores: La medición de la elasticidad hepática podría verse afectada por el origen de la enfermedad hepática crónica, ya que cada una posee diferentes puntos de corte (Figura 4) (L'edinghen *et al*, 2008).

**Figura 4.** Puntos de corte de las diferentes patologías hepáticas y grado de fibrosis



Fuente: <http://www.scienty-med.com>

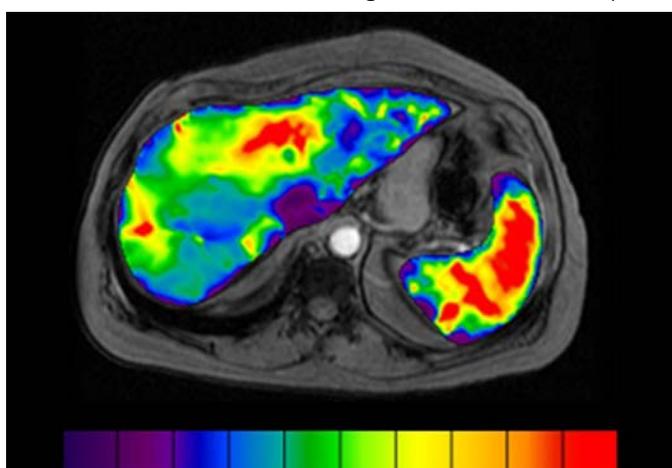
Por todo lo anteriormente citado, en nuestro centro se cuenta con personal altamente cualificado en la consulta de enfermería donde se realiza la elastografía hepática. Se trata de personal de enfermería, especialista en hepatología, debidamente formado y con curso formativo acreditado al respecto.

### **MR-Touch®**

Se trata de elastografía hepática por resonancia magnética (RMN). Se posee un número pequeño de estudios realizados con este aparato y escaso número de pacientes evaluados con él. Los resultados existentes muestran que se trata de un método prometedor para la evaluación de la fibrosis hepática (Rouviere *et al*, 2006) por su gran precisión diagnóstica para identificar diferentes estadios de fibrosis y esteatosis hepática (Huwart *et al*, 2007; Chen *et al*, 2011).

Es una técnica que requiere un tiempo de realización mayor que la elastografía hepática por FibroScan® (30 vs 15 min), un posterior proceso de interpretación muy cuidadoso realizado por personal altamente formado y cualificado, y puede estar limitado a pacientes con claustrofobia o prótesis metálicas.

**Figura 5.** Imagen de un corte de elastografía hepática por RMN, donde se identifican diferentes grados de fibrosis hepática.



Fuente: <http://www3.gehealthcare.es/es-es/productos>

### ***Acuson S2000***

Se trata de una sonda que emite un estímulo acústico guiado por ecografía que hace vibrar el tejido hepático, pudiendo cuantificar su elasticidad, es conocido como ARFI (Figura 6) (Palmeri *et al*, 2008).

Es un método muy novedoso que ha aparecido en estos últimos años. Se dispone de pocos estudios que hayan evaluado su utilidad en la práctica clínica habitual, pero a pesar de ello, han demostrado también una alta fiabilidad para identificar fibrosis significativa y cirrosis hepática (Friedrich-Rust *et al*, 2009; Boursier *et al*, 2010; Yoneda *et al*, 2010; Palmeri *et al*, 2011; Rizzo *et al*, 2011).

**Figura 6.** Acuson S2000, para realizar elastografía con el método ARFI



Fuente: <https://www.healthcare.siemens.es/ultrasound>

#### **1.2.3.3. Biomarcadores séricos**

En los últimos años ha aumentado el interés por identificar biomarcadores de fibrosis hepática. Aunque por el momento no existe el biomarcador ideal en solitario, existe un gran número de biomarcadores a estudio.

Según Baranova *et al*. (2011), el biomarcador ideal debería de reunir las siguientes características:

- a) Dar resultados reproducibles
- b) Ser altamente sensible y específico para identificar los diferentes estadios de fibrosis.
- c) Ser seguro, barato y disponible.
- d) Ser aplicable a la monitorización de la evolución natural de la enfermedad o de la evolución con el tratamiento.
- e) No ser susceptible de dar FP en pacientes con otras enfermedades ni tampoco FN.

Los biomarcadores han sido clasificados en directos e indirectos.

- *Marcadores séricos directos*

Se trata de las proteínas implicadas en la síntesis y degradación de la MEC, o de alguno de sus subproductos. Son marcadores que se relacionan de manera directa con el proceso de formación de la fibrosis hepática (Carrión, 2012). Al igual que ocurre con los marcadores indirectos, la combinación con otros biomarcadores y/o variables aumenta su fiabilidad diagnóstica.

- *Marcadores séricos indirectos*

Son fáciles de obtener en la práctica clínica diaria, ya que se trata de biomarcadores relacionados con la función hepática, determinados en muchas ocasiones de forma rutinaria. No se relacionan directamente con el proceso de fibrogénesis hepática, pero pueden identificar o excluir con exactitud pacientes con enfermedad hepática avanzada (Carrión, 2012).

Estos biomarcadores permiten clasificar en el 30-50% de los pacientes su grado de fibrosis hepática sin la necesidad de utilizar métodos invasivos, pero la fiabilidad es baja para diferenciar estadios de fibrosis hepática intermedios (Calès *et al*, 2008B). Hay modelos sencillos que combinan variables clínicas bioquímicas y hematológicas (índices o "scores") y esto aumenta su fiabilidad diagnóstica.

A continuación, se comentan algunos de los biomarcadores más conocidos y algunos de los nuevos biomarcadores a estudio.

### **1.2.3.3.1 Biomarcadores séricos directos**

#### *Ácido Hialurónico (HA)*

Se trata de un polímero lineal con unidades repetidas de disacáridos. El ácido hialurónico está distribuido en el espacio extracelular. Se ha evaluado como biomarcador de fibrosis hepática y su principal utilidad diagnóstica es la capacidad de excluir fibrosis avanzada y cirrosis (Gressner *et al*, 2007). Los niveles elevados de HA pueden deberse a que se disminuye su eliminación o al aumento de su producción; éstos han sido detectados en el suero de pacientes con enfermedades hepáticas de etiologías diferentes y en particular en aquellos con cirrosis (Grigorescu, 2006).

#### *Cistatina C*

La cistatina C es una proteína de bajo peso molecular codificada por el gen *CST3*. Esta enzima permanece en un nivel constante en suero, pero también está presente en la orina, el líquido cefalorraquídeo y el semen (Abrahamson *et al*, 1986).

Los niveles de esta enzima en suero no dependen del género ni de la masa muscular y no se alteran mucho con la edad (Abrahamson *et al*, 1986; Galteau *et al*, 2001; Mares *et al*, 2003). Se elimina de la corriente sanguínea mediante filtración glomerular en los riñones y se usa principalmente como biomarcador de la función renal, ya que es una prueba más precisa de la función renal que los niveles de creatinina sérica (Dharnidharka *et al*, 2002; Roos *et al*, 2007).

Algunos estudios demuestran que la cistatina C aumenta con la progresión de la enfermedad hepática crónica y que podría estar involucrada en la patogénesis de la fibrosis hepática, ya que se trata de un inhibidor de la cistein proteasa (Chu *et al*, 2004; Gressner *et al*, 2006). Los valores de esta enzima son significativamente más altos en pacientes con cirrosis (Culafic *et al*, 2013; Andrés-Otero *et al*, 2014).

#### *Factor de crecimiento transformante $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$ )*

El TGF- $\beta 1$  es una citoquina involucrada en la formación de fibrosis hepática. Existe correlación entre niveles de TGF- $\beta 1$  séricos y la velocidad de progresión a fibrosis. Los altos niveles en suero del TGF- $\beta 1$  presentes en pacientes con VHC parecen debidos, entre otras causas, a la necrosis de los hepatocitos (Kanzler *et al*, 2001; Manning *et al*, 2008).

#### *Fragmento de degradación del colágeno tipo III*

El fragmento de degradación del colágeno tipo III (CO3-610) se produce cuando la MMP-9 corta el colágeno tipo III. En el hígado con presencia de fibrosis el contenido de colágeno total llega a ser unas seis veces mayor que el hígado sano. En modelos de ratas con fibrosis inducida se ha observado que los niveles en suero y en orina de CO3-610 se correlacionaban de manera significativa con la progresión de fibrosis (Vassiliadis *et al*, 2011a; Vassiliadis *et al*, 2011b).

#### *Inhibidores de metaloproteasas de matriz extracelular (TIMP)*

Como contrapartida a la actividad de las MMP, existen unas proteínas capaces de inhibir su acción, son los inhibidores de metaloproteasas de matriz extracelular (TIMP). La TIMP-1 controla la actividad de la mayoría de las MMP, mientras que la TIMP-2 inhibe de manera específica a la MMP-2. Estas proteínas, se expresan únicamente en las células estrelladas hepáticas (Sakaida *et al*, 2004; Herbst *et al*, 1997).

En pacientes con enfermedades hepáticas crónicas, existe un importante aumento de las concentraciones de las TIMP, dichos valores pueden ser cinco veces más elevados que en el hígado normal (Sarem *et al*, 2006). La TIMP-1 incrementa sus valores séricos de manera constante en pacientes con hepatitis crónica por VHC conforme la enfermedad progresa y avanza la fibrosis hasta cirrosis.

#### *Metaloproteasas de matriz extracelular (MMP)*

Las MMP son enzimas que pueden descomponer el colágeno y se encuentran en los espacios entre las células de los tejidos. Las más estudiadas son la MMP-2 (gelatinasa A) y la MMP-9 (gelatinasa B). La detección en serie de MMP2 podría ayudar a controlar la evolución de la enfermedad y predecir el inicio de la cirrosis hepática (Bruno *et al*, 2009). En un estudio liderado por Badra *et al*. (2010), se concluye que podrían usarse como marcadores pronósticos de la fibrosis hepática.

Según Bruno *et al*. (2009) el patrón de expresión de MMP-2 y MMP-9 está alterado en fibrosis hepática, mientras MMP-2 se incrementa MMP-9 disminuye.

### *Péptido amino terminal del procolágeno tipo III (PIIINP)*

El péptido aminoterminal de procolágeno tipo III (PIIINP) se forma durante la síntesis de colágeno tipo III y se puede medir en el suero sanguíneo. El colágeno III es uno de los componentes más abundantes del tejido conectivo, su incremento en la formación de fibrosis se acompaña de un incremento de PIIINP en el suero sanguíneo (Veidal *et al*, 2010).

### **1.2.3.3.2. Biomarcadores séricos indirectos**

Algunos son de rutina en la práctica clínica habitual, pero para su uso en el diagnóstico de fibrosis hepática no se utilizan de forma aislada, sino en diversos índices diagnósticos que se describen más adelante. Otros se estudiado de forma aislada para evaluar su potencial como biomarcador diagnóstico.

#### *Apolipoproteínas*

Las apolipoproteínas son proteínas que contienen y transportan los lípidos en sangre. Los lípidos tienen un papel importante en la funcionalidad del VHC. El ensamblaje y la maduración del VHC en los hepatocitos dependen de la proteína microsomal transferidora de triglicéridos y de la apoB de manera paralela a la formación de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) (Bassendine *et al*, 2013).

La apoA1 se une con lipoproteínas de alta densidad (HDL). Esta proteína se ha usado en combinación con la gamma glutamil transferasa (GGT) y el tiempo de protrombina (TP) como biomarcador sérico de FH (Imbert-Bismut *et al*, 2001). La apo A1 se encuentra incluida en el índice de fibrosis patentado FibroTest® (Halfon *et al*, 2006) y en el índice Liverscore (Arain *et al*, 2011).

La apoE también participa en la formación de VHC y es esencial para su infectividad. (Bassendine *et al*, 2013).

La apoA2 es la segunda lipoproteína más abundante de las partículas de HDL. Se ha relacionado con la esteatosis hepática, en pacientes crónicos infectados con VHC genotipo 1. La esteatosis parece asociada a la EHNA con VHC y con IMC elevado (Petit *et al*, 2007). Esta apolipoproteína y la proteína del core de VHC se localizan juntas en las biopsias hepáticas humanas de pacientes infectados, con lo que apoya que la posible interacción entre ambas podría ser relevante (Perlemuter *et al*, 2002). Por ello, algunos autores han investigado de manera preliminar esta como posible biomarcador de fibrosis hepática en la VHC (Andrés-Otero *et al*, 2014).

#### *Autotaxina (ATX)*

La autotaxina (ATX) es una enzima codificada en humanos por el gen ectonucleótido pirofosfatasa / fosfodiesterasa 2 (ENPP 2) (Stracke *et al*, 1992). Es una enzima que tiene una función importante en la conversión de lisofosfatidilcolina a ácido lisofosfatídico (LPA) (Tokumura *et al*, 2002). El LPA, entre otras funciones, estimula la proliferación y la contractilidad de las HSC (Stracke *et al*, 1997). Fisiológicamente, esta enzima existe en suero y su aclaramiento se considera reducido en situaciones de fibrosis hepática, lo que lleva a la elevación de los valores séricos. Estos hallazgos indican que ATX puede estar

directamente relacionada con la fibrosis hepática (Ikeda *et al*, 1998; Yanase *et al*, 2000; Yanase *et al*, 2003; Nakamura *et al*, 2008; Nakanaga *et al*, 2010; Okudaira *et al*, 2010).

La ATX se considera que representa un nuevo biomarcador en suero de fibrosis hepática. Yamazaki *et al*. (2017), publicaron un estudio con una cohorte de 593 pacientes donde se confirmó que se trata de un buen marcador serológico para detectar el grado de fibrosis, sobre todo F0-1 y F2. Además, Pleli *et al*. (2014) demostraron que los niveles en suero de ATX tiene una relación estrecha con el estadio de *child-Pugh* y el MELD (modelo de puntuación de enfermedad hepática en etapa terminal), lo cual hace pensar que es un buen indicador de la gravedad del grado de daño hepático.

Por otro lado, la concentración en suero o en plasma de ATX en sujetos sanos, es significativamente mayor en mujeres que en hombres (Nakamura *et al*, 2008) y está muy elevada en mujeres embarazadas (Tokumura *et al*, 2002; Nakagawa *et al*, 2011) posiblemente debido a que tiene un papel importante en la formación de vasos sanguíneos durante el desarrollo fetal (Tanaka *et al*, 2006; Van Meeteren *et al*, 2006). Esta discrepancia sigue siendo objeto de estudio para muchos investigadores.

#### *Homocisteína (Hcy)*

La Hcy es un aminoácido implicado en el metabolismo de la metionina (Remkova *et al*, 2009). El hígado es fundamental en su síntesis y metabolismo, ya que la mayoría de la metionina de la dieta (80%) se metaboliza en él, y, por tanto, si se produce una alteración de la función hepática, ésta conduce a un metabolismo alterado de la metionina y la homocisteína (García-Tevijano *et al*, 2001).

La asociación de este aminoácido con la formación de fibrosis hepática es bastante discutida. Determinados autores observaron que la hiperhomocisteinemia no se ha asociado con estadios avanzados de fibrosis (Bosy-Westphal *et al*, 2001; Adinolfi *et al*, 2005); sin embargo, otros estudios han demostrado que sus valores se relacionan con el deterioro del metabolismo hepático, estando mucho más elevada en pacientes con cirrosis hepática (Ventura *et al*, 2005).

#### *Inmunoglobulinas (Ig)*

Las Ig son proteínas formadas por los linfocitos B y las células plasmáticas, en respuesta a un estímulo de un antígeno, y actúan como anticuerpos que identifican y neutralizan componentes extraños como virus y bacterias. En un estudio sobre la asociación entre los niveles de Ig y la fibrosis hepática en pacientes con hepatitis crónica C, los niveles de Ig (IgG, IgA, IgM y total) resultaron estar correlacionados de manera significativa con el estadio de fibrosis (Watt *et al*, 2004).

### **1.2.3.4. Índices y “scores” para el diagnóstico de fibrosis hepática**

Los índices de evaluación de fibrosis o los diversos “scores” son fórmulas matemáticas que tienen en consideración los valores de diversos biomarcadores, directos o más frecuentemente indirectos (variables clínicas), y diferentes variables demográficas como la edad o el sexo. Éstos tienen una mayor eficacia que los biomarcadores por separado; su cálculo puede ser simple o

estar basado en fórmulas matemáticas complejas. Hasta hace un tiempo, la mayoría de los estudios sobre biomarcadores indirectos se han centrado en el diagnóstico de cirrosis hepática, pero estudios más recientes han encontrado que son útiles para diagnosticar estadios tempranos de fibrosis (Manning *et al*, 2008) y algunos autores proponen su interés para estudiar la evolución de la fibrosis (Andrés-Otero *et al*, 2016)

Se han usado varios marcadores indirectos de fibrosis hepática en la práctica clínica a lo largo de los años, incluidos los niveles en suero de AST, la presencia de coagulopatía y el recuento de plaquetas (PTL) (Manning *et al*, 2008).

A continuación, se comentan algunos de los índices más conocidos con los parámetros que los componen y su relación con la fibrosis hepática.

### ***AAR (AST/ALT ratio)***

El AAR es la proporción entre las transaminasas, aspartato aminotransferasa (AST) y alanino aminotransferasa (ALT), estas enzimas se usan para la evaluación de la enfermedad hepática en la práctica clínica diaria.

$$\text{AAR} = \text{AST [IU/L]} / \text{ALT [IU/L]}$$

En pacientes con VHC, la proporción de AST/ALT es de aproximadamente 0,8 en pacientes sin daño hepático, sin embargo, tiende a aumentar conforme avanza el nivel de fibrosis hepática. Una relación AST/ALT  $\geq 1$  es altamente sugestiva de la presencia de cirrosis hepática, pero no diagnóstica (Anderson *et al*, 2000; Park *et al*, 2000).

Se han considerado estas enzimas como específicas de daño hepático, pero también pueden elevarse en patologías no hepáticas. Los valores de AST y ALT se incrementan en suero cuando las membranas celulares hepáticas se dañan y aumenta su permeabilidad, aunque no haya necrosis. De hecho, existe una pobre correlación entre el grado de daño celular hepático y el nivel de transaminasas, especialmente ALT, por lo que sus elevaciones absolutas tienen poco valor pronóstico (Pacífico *et al*, 2013).

### ***AP index***

Se trata de un índice sencillo que suma la puntuación generada según la edad del paciente y la puntuación generada según el recuento de plaquetas (PLT). Sus valores van entre 0-10. Autores concluyen que cuando alcanza una puntuación de 6 o mayor, posee un alto valor predictivo positivo para cirrosis hepática; sin embargo, con una puntuación más baja, el valor predictivo negativo es muy bajo (Poynard *et al*, 1997b).

$$\text{AP index} = \text{Edad} + \text{PTL}$$

Edad (años): <30=0, de 30-39=1, de 40-49=2, de 50-59=3, de 60-69=4,  $\geq 70=5$

PTL ( $10^9/L$ ):  $\geq 225=0$ , de 200-224=1, de 175-199=2, de 150-174=3, de 125-149=4, <125=5

### ***Índice APRI (AST/PTL Ratio Index)***

El índice APRI es el cociente entre AST y el conteo de PLT. Es un índice sencillo, pero es de los más estudiados y obtiene buenos resultados en muchos estudios.

$$\text{APRI} = ((\text{AST [IU/L]} / \text{ULN}) / \text{PTL [10}^9\text{/L]}) \times 100$$

Upper limit of normal (ULN), límite superior de normalidad ULN

Varones 40 [IU/L] ULN Mujeres 32 [IU/L]

Ha sido validado como marcador de fibrosis hepática en pacientes con VHC y en coinfectados VIH/VHC. Es un método no invasivo de bajo coste, disponible, para el cual un valor de APRI <1,50 descarta fibrosis significativa y un APRI de  $\leq 2,00$  puntos tiene un alto valor predictivo negativo para la cirrosis en comparación con la biopsia (95,0%) (Wai *et al*, 2003).

### ***Cirrhosis Discriminant Score (CDS)***

El CDS (también llamado Bonacini score) fue creado para diagnosticar cirrosis en pacientes con evidencia de hepatitis crónica C. Está basado en la suma de la puntuación de tres parámetros: el conteo de PTL, la ratio de transaminasas (ALT/AST) y la ratio normalizada internacional del tiempo de protrombina (INR) y obtiene valores desde 0 hasta 11 (Bonacini *et al*, 1997).

$$\text{CDS} = \text{PTL} + \text{ALT/AST} + \text{INR}$$

PTL:  $\geq 340=0$ , de 280-339=1, de 220-279=2, de 160-219=3, de 100-159=4, de 40-99=5, <40=6

ALT/AST: >1,7=0, de 1,2-1,7=1, de 0,6-1,19=2, <0,6=3

INR: <1,1=0, 1,1-1,4=1, >1,4=2

Sus autores vieron una correlación positiva con la puntuación de la fibrosis que se obtenía mediante la histología en la biopsia hepática. Con una puntuación  $\geq 8$  se podía concluir una fibrosis avanzada en grado F3 o F4, sin embargo, cuando la puntuación era menor, no podía descartarse realizar una prueba complementaria para discernir entre fibrosis avanzada o cirrosis hepática (Bonacini *et al*, 1997).

### ***Doha score***

Se trata de una fórmula de regresión logística que combina parámetros de rutina: AST, albúmina sérica (ALB) y conteo de PLT. Se evaluó en pacientes con hepatitis crónica por VHC en un centro de atención terciaria en Doha, Qatar (Thandassery *et al*, 2016).

$$\text{Doha score} = 8,5 - 0,2 \times \text{ALB [g/dL]} + 0,01 \times \text{AST [IU/L]} - 0,02 \times \text{PTL [10}^9\text{/L]}$$

Sus autores observaron que con un punto de corte de >4,7 para predecir cirrosis hepática tuvo una sensibilidad del 83,2% y una especificidad del 69,5% (Thandassery *et al*, 2016).

### ***FIB-4***

El score FIB-4 combina las variables AST, ALT, PTL y la edad del paciente. Fue diseñado para pacientes coinfectados VHC/VIH (Sterling *et al*, 2006), pero ha sido validado en pacientes con VHC (Vallet-Pichard *et al*, 2007).

$$\text{FIB-4} = \text{edad [años]} \times \text{AST [UI/L]} / (\text{PTL [10}^9\text{/L]} \times (\text{ALT [UI/L]})^{1/2})$$

Este índice ha demostrado altas tasas predictivas negativas y positivas para detección de fibrosis avanzada (F3-F4) y cirrosis. Un valor del índice FIB-4 <1,45 tuvo un valor predictivo negativo del 89,9% para excluir fibrosis avanzada y un valor de FIB-4 >3,25 tuvo un valor predictivo positivo para confirmar la existencia de fibrosis avanzada de 65,0% con una especificidad del 96,8% (Sterling *et al*, 2006).

### ***Fibro-Q score***

Se trata de un índice no invasivo que se basa en parámetros como la edad, AST, INR, ALT y recuento de PLT, combinados en la siguiente fórmula:

$$\text{Fibro-Q score} = 10 \times (\text{edad [años]} \times \text{AST [IU/L]} \times \text{INR}) / (\text{ALT [IU/L]} \times \text{PLT [10}^9\text{/L]})$$

Al utilizar Fibro-Q con un punto de corte >1,6 la presencia de fibrosis significativa podría identificarse correctamente con un VPP del 93% y con un punto de corte de >2,6 la presencia de cirrosis se excluye totalmente con un valor predictivo negativo del 100,0% en un 62,1% de los pacientes (Hsieh *et al*, 2009).

### ***Fibrosis Index (FI)***

El FI es un índice sencillo de calcular que tiene como parámetros las PTL y la albúmina sérica (ALB) y está derivado de biomarcadores seleccionados por regresión logística múltiple (Ohta *et al*, 2006).

$$\text{FI} = 8,0 - 0,01 \times \text{PTL [10}^9\text{/L]} - \text{ALB [g/dL]}$$

La ALB es una proteína de síntesis hepática, su valor en suero disminuido refleja la función de síntesis hepática alterada (Ohta *et al*, 2006).

Según sus autores, con un punto de corte <2,10 para predecir el estadio F0-1 de fibrosis hepática tuvo una sensibilidad del 68,5%. Para un punto de corte  $\geq 3,30$  para la predicción de cirrosis hepática tuvo un valor predictivo positivo de 81,0% (Ohta *et al*, 2006).

### ***Fibrosis-Cirrhosis Index (FCI)***

El FCI se basa en la fosfatasa alcalina (ALP), la bilirrubina (Bb), ALB y PTL. Se diseñó en un estudio para la predicción de la progresión de la enfermedad por VHC desde la etapa inicial de fibrosis hasta la cirrosis en estadio final (Ahmad *et al*, 2011).

$$\text{FCI} = \text{ALP [IU/L]} \times \text{Bb [mg/dL]} / (\text{ALB [g/dL]} \times \text{PTL [10}^9\text{/L]})$$

Tomando como referencia un punto de corte FCI <0,130, con una sensibilidad de 81,0%, se obtuvo un valor predictivo negativo del 82,0% para la predicción de F0-F1. Por otro lado, a un punto de corte  $\geq 1,25$ , el FCI tuvo una sensibilidad del 86,0%, y un valor predictivo positivo del 98,0% para la predicción de la cirrosis (F4) (Ahmad *et al*, 2011).

### ***Índice Forns***

El índice Forns se basa en cuatro variables clínicas de la práctica diaria: edad, PTL, niveles de colesterol (CHOL) y GGT (Forns *et al*, 2002).

$$\text{Forns index} = 7,811 - 3,131 \times \ln(\text{PTL [mil/mm}^3\text{]}) + 0,781 \times \ln(\text{GGT [IU/L]}) + 3,467 \times \ln(\text{años}) - 0,014 \times \text{CHOL [mg/dl]}$$

Sus autores vieron que con un punto de corte <4,2 podría excluirse fibrosis significativa con un alto valor predictivo negativo (96,0%) en un 36,0% de los pacientes (Forns *et al*, 2002). También en un estudio publicado por Macías *et al*. (2006), se observó que podía distinguir entre fibrosis significativa y fibrosis no significativa.

### ***Göteborg University Cirrhosis Index (GUCI)***

El GUCI se diseñó a partir de una regresión logística que seleccionó tres parámetros: AST, PTL e INR, como fuertemente correlacionados con la FH (Islam *et al*, 2005).

$$\text{GUCI} = ((\text{AST [IU/L]} / \text{ULN}) \times \text{INR} \times 100) / \text{PTL [10}^9\text{/L]}$$

*Upper limit of normal (ULN), límite alto de normalidad*

Se ha estudiado que la puntuación de este índice de GUCI refleja adecuadamente la etapa de la fibrosis hepática en pacientes infectados por el VHC, con un valor de corte <1,0 se puede excluir la cirrosis con un valor predictivo negativo del 97,0%, sin embargo, valores ≥1,0 se concluye fibrosis significativa y valores ≥4,0 el valor predictivo positivo para cirrosis es del 100,0% (Islam *et al*, 2005).

### ***Índices HGM-1, HGM-2 y HGM-3***

Estos índices HGM-1, HGM-2 y HGM-3 fueron desarrollados en el Hospital Gregorio Marañón (Madrid). El HGM-1 se basa en el conteo de PTL, la AST y la glucosa (GLU) y fue diseñado para predecir específicamente fibrosis significativa (F≥2); el HGM-2 basado en el conteo de PTL, el INR, la ALP y la AST para diagnosticar fibrosis avanzada (F≥3) (Berenguer *et al*, 2007A) y el HGM-3 combina conteo de plaquetas, factor de crecimiento del hepatocito (HGF), fosfatasa alcalina, TIMP-I y HA.

$$\text{HGM-1} = 1 / (1 + e^{(1,971 + 0,012 \times \text{PTL [10}^9\text{/L]} - 0,026 \times \text{AST [IU/dL]} - 0,033 \times \text{GLU [mg/dL])})})$$

$$\text{HGM-2} = 1 / (1 + e^{(6,175 + 0,010 \times \text{PTL [10}^9\text{/L]} - 4,8 \times \text{INR} - 0,010 \times \text{ALP [IU/dL]} - 0,007 \times \text{AST [IU/dL])})}) \text{ (Berenguer } et al, 2007B).$$

$$\text{HGM-3} = 1 / (1 + e^{(5,0596 + (1,210 \times 10^{-2} \times \text{PTL [10}^9\text{/L]}) - (1,203 \times 10^{-2} \times \text{ALP [IU/dL]} - (1,220 \times 10^{-3} \times \text{HA}) - (4,526 \times 10^{-4} \times \text{HGF}) - (6,312 \times 10^{-3} \times \text{TIMP-1}))})})$$

Para HGM-1 con punto de corte <0,316 descarta la presencia de fibrosis y con valores >0,848 se valoró presencia de fibrosis significativa (F≥2). Para HGM-2 se eligieron dos puntos de corte para valorar la ausencia o presencia de fibrosis avanzada, fueron <0,138 y >0,598, respectivamente (Berenguer *et al*, 2007A). Para HGM-3 dos puntos de corte para valorar la ausencia o presencia de fibrosis avanzada: en <0,135 y >0,570, respectivamente (Resino *et al*, 2010b).

### ***King's score***

Este índice se creó a raíz de un estudio realizado en el Instituto de Estudio del Hígado, en el King's College Hospital (Londres). Se basa en la combinación de tres variables utilizadas en la práctica diaria: AST, INR, conteo de PLT y la edad.

$$\text{King's score} = (\text{edad [años]} \times \text{AST [IU/L]} \times \text{INR}) / \text{PLT [10}^9\text{/L]}$$

Una puntuación de King de ≥16,7 reveló cirrosis hepática con una sensibilidad y especificidad del 86,0% y 80,0% respectivamente. Pacientes con puntuación más baja, tienen bajas probabilidades de cirrosis hepática. Con un punto de corte de ≥12,3 reveló fibrosis significativa (Cross *et al*, 2009).

### **Lok index o MODEL 3**

Lok index consta de una fórmula diseñada a partir de un análisis de regresión logística, que incluye parámetros de rutina diaria como el conteo de plaquetas, la proporción AAR (AST/ALT) y el INR (Lok *et al*, 2005).

$$\text{Lok index} = \exp(\log_{\text{odds}}) / (1 + \exp(\log_{\text{odds}}))$$

$$\log_{\text{odds}} = -5,56 - (0,0089 \times \text{PTL} [10^9/\text{L}]) + (1,26 \times \text{AAR}) + (5,27 \times \text{INR})$$

Lok *et al*. (2005) concluyen que, con este índice, un punto de corte <0,2 para excluir la cirrosis clasificaría erróneamente sólo al 7,8% de los pacientes con cirrosis, mientras que un valor de corte >0,5 clasificaría de forma errónea al 14,8% de los pacientes sin cirrosis (Lok *et al*, 2005). Fue basado en el ensayo clínico HALT-C (The Hepatitis C Antiviral Long-term Treatment against Cirrhosis) (Lee *et al*, 2004; Shiffman *et al*, 2004).

### **Índice NIKEI (Non invasive Koeln-Essen-index)**

Se trata de un índice que fue creado para validar el grado de fibrosis en la enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD) con parámetros clínicos y bioquímicos que se obtienen de forma rutinaria. Se creó mediante una fórmula de regresión logística y combina la edad, los niveles de AST, los niveles de bilirrubina total y la ratio AST/ALT (Demir *et al*, 2013).

$$\text{Nikei index} = \text{LogitP} = \ln(P/1-P) = -24,214 + 0,225 \times \text{edad} + 0,056 \times \text{AST (UI/L)} + 5,044 \times \text{AST/ALT ratio} + 3,631 \times \text{Bb (mg/dL)}$$

Se seleccionaron dos puntos de corte para identificar la presencia de fibrosis avanzada ( $\geq 0,2294$ ) o ausencia ( $\leq 0,0535$ ) de fibrosis avanzada (Demir *et al*, 2013).

### **Pohl score**

Pohl score es un índice cuyos resultados se expresan como: positivo o negativo. Relaciona la proporción AST/ALT (AAR) y el número de plaquetas. Se diseñó para identificar pacientes con fibrosis avanzada (F3 o F4), con un valor predictivo positivo del 93,1% (Pohl *et al*, 2001).

$$\text{Pohl score} = (\text{positivo/negativo})$$

$$\text{Positivo: si } \text{AAR} > 1 \text{ y } \text{PTL} < 150 \times 10^9/\text{L}$$

$$(\text{AAR} = \text{AST/ALT})$$

### **S-index**

Se trata de índice que combina parámetros de rutina como GGT, conteo de plaquetas y albúmina sérica. Su primer desarrollo fue en pacientes con serología positiva para VHB (Zhou *et al*, 2010).

$$\text{S-index} = 1.000 \times \text{GGT [UI/L]} / (\text{PLT} [10^9/\text{L}] \times \text{ALB [g/L]}^2)$$

Posteriormente, Tarigan *et al*. (2013) realizaron un estudio basado en una muestra de pacientes con VHB y VHC, donde refieren con un punto de corte <0,2 ausencia de fibrosis y  $\geq 6,0$  presencia de fibrosis avanzada (F3-F4) y con un punto de corte de <0,3 ausencia de cirrosis y  $\geq 1,5$  presencia de cirrosis hepática.

## *Otros test combinados*

### *Enhanced Liver Fibrosis (ELF)<sup>®</sup>*

El test ELF<sup>®</sup> es un test patentado que utiliza biomarcadores directos: TIMP-1, HA, y el péptido aminoterminal del procolágeno III. Este índice puede predecir fibrosis moderada y cirrosis; sin embargo, realizando el análisis según género y edad se observó que podría influir en la puntuación, por lo que son factores a tener en cuenta (Lichtinghagen *et al*, 2013).

### *Fibro- $\alpha$ score*

Se trata de un índice que se desarrolló en un hospital de Egipto en pacientes con VHC, el cual combina marcadores sanguíneos simples de fibrosis hepática tales como: transaminasas, bilirrubina total, fosfatasa alcalina, albúmina sérica, tiempo de protrombina y  $\alpha$ -feto proteína. La puntuación de Fibro- $\alpha$  se analizó en pacientes con fibrosis hepática avanzada y para un punto de corte de 1,30 obtuvieron un AUROC de 0,820, y en pacientes con cirrosis hepática con un punto de corte 1,35 obtuvieron un AUROC de 0,800 (Omran *et al*, 2011).

### *Fibro-Index (FI)*

Este índice no invasivo de fibrosis se desarrolló para evaluar la fibrosis en hepatitis crónica por VHC. Se calcula a partir del conteo de plaquetas, AST e inmunoglobulinas (Koda *et al*, 2007).

Destacan un punto de corte  $\leq 1,25$  para descartar fibrosis significativa y un punto de corte  $\geq 2,25$  para diagnosticar fibrosis significativa. Observaron que los valores de AUROC para predecir fibrosis significativa fueron de 0,830 y 0,820 para el grupo de pacientes de validación, mejores que las obtenidas por otros índices como APRI y Forns (Koda *et al*, 2007). Sin embargo, según Halfon *et al*. (2007) tiene una eficacia diagnóstica menor que la de otros índices como APRI, Forns o el FibroTest<sup>®</sup>.

### *FibroMeter<sup>®</sup>*

El FibroMeter<sup>®</sup> tiene en cuenta los siguientes parámetros: el conteo de PTL, TP, AST, gamma macroglobulina, HA, urea sérica, nitrógeno y edad. Se ha validado en varias enfermedades hepáticas, incluida la hepatitis crónica por VHC y es especialmente útil para el seguimiento de la cirrosis hepática ya que se correlaciona muy bien con la clínica del paciente (Calès *et al*, 2008a).

También oferta otras pruebas opcionales disponibles, como una específica para la cirrosis, que tiene una precisión diagnóstica del 93,0% y un valor predictivo positivo del 100,0% para el diagnóstico de la cirrosis por VHC (Calès *et al*, 2008a).

### *Fibronectin discriminat score*

Se trata de un índice que combina los niveles de fibronectina (proteína abundante en la MEC), el valor del índice APRI y el valor de albúmina. Se estudió en pacientes con VHC y se observaron áreas bajo la curva ROC de 0,910 para diagnosticar fibrosis significativa y 0,810 para fibrosis avanzada (Attallah *et al*, 2013a).

### *Fibrosis Routine Test*

El Fibrosis Routine Test (FRT) fue diseñado para evaluar diferentes estadios de fibrosis en pacientes con hepatitis crónica C. Comprende la edad,  $\alpha$ -feto proteína y albúmina sérica. Posee unos puntos de corte  $>4,0$  para fibrosis significativa,  $>5,0$  para fibrosis avanzada y  $>5,5$  para cirrosis, con un AUROC de 0,810, 0,890 y 0,950 respectivamente. Sus autores lo resumen como un test que puede reducir la necesidad de biopsia hepática (Attallah *et al*, 2012).

### *FIBROSpect II®*

El FIBROSpect II® es un test patentado que combina HA, TIMP-1 y alfa 2 macroglobulina. Este test fue diseñado para diferenciar fibrosis leve (F0-F1) de fibrosis significativa (F $\geq$ 2). Para todos los pacientes con grado de fibrosis F $\geq$ 2, con un punto de corte  $>0,36$  y un valor AUROC de 0,831, indicaron valores predictivos positivos y negativos de 74,3% y 75,8% con una precisión del 75,0%. (Patel *et al*, 2008).

### *FibroTest®-ActiTest® o FibroSure®*

El FibroTest® (FT®), es un test patentado para evaluar la fibrosis y el grado de actividad necroinflamatoria, es el test patentado más estudiado. El FibroTest® combina cinco biomarcadores estándar: niveles de haptoglobina sérica, alfa 2 macroglobulina, apoA1, GGT y bilirrubina total, además de la edad y sexo del paciente. Su valor diagnóstico ha sido validado en un meta-análisis multicéntrico donde se confirmó la precisión de FibroTest® para el diagnóstico de fibrosis avanzada y cirrosis en pacientes con VHC (Poynard *et al*, 2011).

El ActiTest® (AT®) añade un marcador directo, la ALT, para evaluar la actividad necroinflamatoria (Poynard *et al*, 2010).

### *Globulin-albumin ratio*

Se trata de una ratio sencilla que utiliza la proporción globulina/albumina sérica. Se estudió en pacientes con VHC. Según Luo *et al*. (2002), una relación globulina/albumina  $\geq 1$  aporta una predicción altamente significativa para cirrosis hepática compensada.

### *HALT-C model*

El modelo HALT-C se trata de un modelo de tres variables que consisten en: HA sérico, TIMP-1 y el recuento de plaquetas. Se desarrolló dentro del contexto del ensayo clínico HALT-C (Lee *et al*, 2004) y diferenció muy bien a pacientes con VHC no cirróticos de aquellos con cirrosis hepática (Fontana *et al*, 2008).

### *HepaScore®*

El HepaScore® combina las siguientes variables: edad, sexo, bilirrubina total, GGT, HA, y alfa 2 macroglobulina, para la clasificación entre fibrosis significativa, fibrosis avanzada y cirrosis. Proporciona información clínicamente útil sobre diferentes estadios de fibrosis en pacientes con VHC (Adams *et al*, 2005).

### *MP-3 score*

Se trata de un score que combina mediante la ecuación del modelo de regresión logística:

péptido N-terminal del procolágeno tipo III y MMP-1. Se utilizó en pacientes con VHC para distinguir entre pacientes con ausencia de fibrosis (F0-F1) de pacientes con fibrosis significativa (F2, F3 y F4) (Leroy *et al*, 2004).

#### *Significant fibrosis index*

Se construyó una fórmula denominada SF index con cinco marcadores: niveles de GGT, haptoglobina,  $\alpha$ 2-macroglobulina, metaloproteasas de la matriz-2 e inhibidor tisular de la metaloproteasa-1. Se desarrolló para predecir fibrosis significativa en pacientes con VHC y VHB (Cheong *et al*, 2011).

#### *Sud index - FPI (Fibrosis probability index)*

Este índice combina la edad del paciente, los niveles de AST, el nivel del CHOL total, la resistencia a la insulina y el consumo de alcohol. Se intentaba encontrar un índice clínicamente útil para predecir la fibrosis hepática significativa en pacientes con infección crónica por VHC. Se obtuvo una sensibilidad de 96,0% y un valor predictivo negativo del 93,0% con un punto de corte de  $\geq 0,2$  y para un punto de corte  $\geq 0,8$  tuvo un valor predictivo positivo del 87,0%, por lo que se concluyó como un buen índice para valorar la necesidad de realización de una biopsia hepática (Sud *et al*, 2004).

### **1.2.3.5. Algoritmos para el diagnóstico de fibrosis hepática**

En los últimos tiempos, se han desarrollado diversos algoritmos para el diagnóstico de fibrosis hepática. Se trata de combinaciones entre diferentes índices no invasivos de fibrosis hepática o pruebas de imagen no invasivas, con lo que se pretende conseguir una mayor sensibilidad y especificidad que los índices por separado, aumentando su rendimiento diagnóstico. Esto hace que se reduzca en gran número la realización de biopsia hepática a determinados pacientes.

Pero, por otro lado, algunos algoritmos están compuestos por pruebas de imagen y por índices patentados, lo cual aumenta el coste de su realización, así como la espera para realizar la prueba correspondiente. Esto supone un inconveniente frente a los índices no invasivos de fibrosis anteriormente mencionados.

A continuación, se describen algunos ejemplos:

#### ***Algoritmo de Leroy***

Se trata de un algoritmo para la detección de fibrosis significativa que combina mediante regresión logística varios test: MP3 score + APRI, APRI + FibroTest® y FibroTest® + MP-3 score. Está basado en la concordancia entre APRI y el FibroTest®. Sus autores concluyen que únicamente en un tercio de los pacientes se podría predecir la ausencia de fibrosis significativa o la presencia de fibrosis avanzada con más del 90,0% de certeza, por lo que una parte significativa de pacientes siguen requiriendo la realización de biopsia hepática (Leroy *et al*, 2007).

#### ***Algoritmo de Castéra o algoritmo de Bordeaux***

Este algoritmo combina la elastografía de transición (TE) y el FibroTest® (FT) simultáneamente. Cuando los resultados de la TE y el FibroTest® coinciden, no es necesaria

la biopsia hepática pero cuando los resultados de ambos resultan discordantes o no ha sido posible la realización de la elastografía, entonces se realiza la biopsia hepática (Castera *et al*, 2010a).

### ***Sabadell NIHCED index***

Fue elaborado y validado en el Hospital Parc Taulí de Sabadell (Barcelona). Se trata de un índice predictivo para el diagnóstico de cirrosis hepática en pacientes con VHC según hallazgos clínicos, de laboratorio y de ultrasonido. Combina diversas variables: edad, recuento de plaquetas, AST/ALT, INR, hipertrofia del lóbulo caudado, esplenomegalia y atrofia del lóbulo hepático derecho. Un valor del score igual o superior a 22 puntos posee una exactitud diagnóstica del 90,0% para el diagnóstico de cirrosis hepática en pacientes con hepatitis crónica por VHC (Obrador *et al*, 2006).

### ***Sequential Algorithm for Fibrosis Evaluation (SAFE)***

Sebastiani *et al*. (2009) han combinado APRI con FibroTest® para detectar fibrosis significativa y cirrosis y han validado este método, conocido como SAFE, en una cohorte de pacientes con VHC.

En SAFE se usa el APRI como índice de detección inicial, seguido del FibroTest® como segundo paso y la biopsia hepática para los casos sin clasificar. Este algoritmo para fibrosis significativa puede estar indicado en pacientes con VHC que inician una terapia antiviral, y el algoritmo de biopsia SAFE para cirrosis puede ser ideal para el seguimiento de pacientes, donde ya se conoce por una evaluación histológica previa que han progresado a fibrosis significativa (Sebastiani *et al*, 2009).

## 2. Justificación

---



La infección por VHC es una de las principales causas de enfermedad hepática crónica en todo el mundo. Su evolución es muy variable, tras una hepatitis aguda, la mayoría de los pacientes produce una enfermedad crónica de progresión lenta, que en el 10-20% suele evolucionar a cirrosis hepática (Freeman *et al*, 2001).

La aparición de FH es clave en la mayoría de las hepatopatías crónicas. Esta se produce como resultado de una agresión continuada que desarrolla una respuesta inflamatoria y conlleva la remodelación de la estructura del hígado (Domínguez *et al*, 2009).

De forma general la fibrosis se clasifica en cuatro grados o estadios consecutivos. El estadio final "F4" es la cirrosis hepática, donde encontramos una importante alteración de la arquitectura tisular del hígado (Bedossa *et al*, 1996).

A pesar de que hoy en día todos los estadios de fibrosis son susceptibles de tratamiento antiviral, la importancia de conocer el estadio del paciente es clara. Está demostrado que la presencia de fibrosis avanzada ( $F \geq 3$ ) incrementa el riesgo de progresión a cirrosis hepática. La presencia de fibrosis avanzada o la presencia de cirrosis exigen, además, monitorizar la aparición de complicaciones como la hipertensión portal y el desarrollo de hepatocarcinoma.

Por lo tanto, conocer el grado de fibrosis es muy importante para decidir la actitud terapéutica y evaluar el pronóstico de los pacientes con hepatopatías crónicas.

Actualmente, la elastografía hepática es la prueba de referencia para el diagnóstico del estadio de fibrosis en los pacientes, pero a pesar de ser un método rápido y no invasivo tiene sus limitaciones: IMC elevado, espacios intercostales pequeños, presencia esteatosis, presencia de ascitis... además esta prueba no está disponible a tiempo completo en todos los hospitales, lo que hace que el paciente a veces tenga que desplazarse varios kilómetros para someterse a la misma

Por todo ello, resultaría útil y ventajoso, el uso clínico de biomarcadores bioquímicos o índices serológicos de FH que permitirían la evaluación diagnóstica y seguimiento continuo de la fibrosis de estos pacientes.



## 3. Hipótesis y Objetivos

---



## 3.1. Hipótesis

---

Por todo lo anterior, este estudio plantea la siguiente hipótesis:

Diversos índices serológicos y “scores”, junto con la autotaxina como nuevo marcador bioquímico, son métodos no invasivos eficaces para la evaluación de la fibrosis hepática, permitiendo clasificar a los pacientes con infección por VHC según el grado de fibrosis.

## 3.2. Objetivos

---

### 3.2.1. Objetivo principal

El objetivo principal del estudio es evaluar y proponer nuevas metodologías no invasivas para valorar el grado de fibrosis hepática en pacientes con infección por VHC.

### 3.2.2. Objetivos secundarios

Los objetivos secundarios del estudio son:

1. Conocer la influencia de ciertas características sociodemográficas y clínicas de los pacientes con infección por VHC sobre el grado de fibrosis hepática en nuestro medio.
2. Analizar y evaluar si los diferentes índices o “scores” no invasivos de fibrosis hepática ya publicados clasifican correctamente del grado de fibrosis de los pacientes con infección por VHC.
3. Analizar y evaluar si la autotaxina sérica, como biomarcador no invasivo de fibrosis, permite clasificar correctamente el grado de fibrosis de los pacientes con infección VHC.
4. Generar y evaluar nuevos índices incorporando parámetros bioquímicos junto con la autotaxina, que aumenten la capacidad predictiva con respecto a índices o “scores” anteriores, para evaluar la fibrosis avanzada y la cirrosis en pacientes con VHC.
5. Generar y evaluar nuevos índices, basados en la aplicación de la regresión logística sobre variables clínicas, que aumenten la capacidad predictiva con respecto a índices o “scores” anteriores, para fibrosis avanzada y cirrosis en pacientes con VHC.



## 4. Material y métodos

---



## 4.1. Diseño del estudio

---

El estudio se llevó a cabo en el Servicio de Aparato Digestivo del Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, hospital público urbano de la ciudad de Zaragoza. Se trata de un estudio unicéntrico, observacional transversal y sin intervención.

Los pacientes incluidos presentaban serología positiva de VHC además de carga viral positiva de dicho virus, y eran derivados por parte de un facultativo especialista de cualquier Área de Salud de Aragón al servicio de Consultas Externas de Aparato Digestivo del Hospital Clínico Lozano Blesa para la realización de FibroScan®, en consulta de enfermería especializada y posterior tratamiento en consulta médica de hepatología con su especialista correspondiente.

## 4.2. Población a estudio

---

En primera instancia, se presentó un resumen preliminar del estudio al Comité Ético de Investigación Clínica de Aragón (CEICA) y fue aprobado el 6 de mayo de 2015 en su reunión con Acta Nº 09/2015 (Anexo I).

Se ofreció el estudio a un total de 161 pacientes candidatos, de los cuales 146 fueron incluidos finalmente, 15 no dieron su conformidad para participar. Todos los pacientes que participaron en el estudio fueron debidamente informados, se les entregó la hoja de información al paciente (Anexo II), tuvieron tiempo para preguntar posibles dudas y firmaron el consentimiento informado (CI) Versión 1.0\_20Abr2015 (Anexo III).

Se incluyeron en el estudio, pacientes desde mayo de 2015 hasta octubre de 2016 y desde septiembre de 2017 a diciembre de 2018, que cumplían criterios de inclusión y exclusión, y que así mismo consentían voluntariamente participar en el mismo.

Tal y como se ha indicado anteriormente, se identificaron como candidatos al estudio pacientes con serología positiva del VHC, así como ARN positivo de dicho virus, derivados a la Consulta de Digestivo por parte de un facultativo especialista de cualquier Área de Salud de Aragón y que iban a ser sometidos a la realización de la prueba de FibroScan® en consulta de enfermería especializada.

En el servicio de digestivo, se dispone de una agenda específica para realizar dicha prueba, llamada FIBSCA, citándose a un total de 20 pacientes a la semana. En el volante que adjunta cada paciente podemos ver el motivo por el cual se solicita la prueba.

El FibroScan® fue siempre realizado por la doctoranda, en su consulta, quien es Graduada en Enfermería y posee título propio de especialista en la realización de dicha prueba.

A continuación, se exponen criterios de inclusión y exclusión del estudio:

### **Criterios de inclusión**

- Pacientes con edad  $\geq$  18 años
- Pacientes con serología positiva del VHC y ARN positivo
- Pacientes que consientan libremente participar en el estudio

## Criterios de exclusión

- Pacientes con IMC muy elevado ( $IMC \geq 37$ )
- Embarazo
- Pacientes con insuficiencia renal importante ( $MDRD-4 \leq 30$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>)
- Pacientes con patologías graves o que bajo criterio del investigador no sea un candidato idóneo a participar en el estudio.

## 4.3. Variables estudiadas

---

Se realizó una encuesta de recogida de datos a cada paciente después de firmar el CI. Además, se consultó con historia clínica electrónica para registrar la medicación concomitante, consultar los datos analíticos más recientes a la realización de la prueba y el resultado del informe de FibroScan®. Las variables que se recogieron, tanto en la base de datos Microsoft Access 2010 como en la encuesta presencial al paciente, fueron:

### 4.3.1. Variables socio-demográficas

- Edad (años)
- Sexo (Hombre; Mujer)
- Consumo de tabaco (Fumador, No fumador, Ex fumador)
- Consumo de alcohol (Bebedor, No bebedor, Ex bebedor)

### 4.3.2. Datos clínicos de interés

Incluyen aquellos antecedentes médicos del paciente que su tratamiento pudiera influir en el resultado de variables clínicas:

- Si recibió tratamiento anteriormente para el VHC (Sí, No)
- Hipertensión arterial (HTA) (Sí, No)
- Diabetes (Sí, No)
- Tratamiento concomitante

### 4.3.3. Variables clínicas

- Índice de masa corporal ( $IMC = \text{peso}/\text{talla}^2$ ):
  - Peso: en Kilogramos (kg)
  - Talla: en metros (m)
- Variables obtenidas de la realización de FibroScan®
  - Elasticidad hepática (E): Medida en Kilopascales (kPa)
  - IQR: Rango intercuartílico
  - IQR/E: Rango intercuartílico / Elasticidad
  - Cálculo del grado fibrosis hepática según escala METAVIR

- Variables obtenidas de la extracción sanguínea:
  - *Bioquímica en suero:*
    - Bilirrubina total (Bb) (mg/dl)
    - Creatinina (Cr) (mg/dl)
    - Filtrado glomerular calculado (MDRD-4) (mL/min/1,73m<sup>2</sup>)
    - Proteínas totales (Pt) (g/dl)
    - Albúmina (Alb) (g/dl)
    - Colesterol total (CHOL) (mg/dl)
    - Triglicéridos (TG) (mg/dl)
    - Colesterol HDL (mg/dl)
    - Colesterol LDL (mg/dl)
    - Aspartato aminotransferasa (AST) (U/L)
    - Alanina aminotransferasa (ALT) (U/L)
    - Gamma glutamiltransferasa (GGT) (U/L)
    - Fosfatasa alcalina (ALP) (U/L)
    - Iones: sodio, potasio y cloro (Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, Cl<sup>-</sup>) (mEq/L)
  - *Análisis hematológico (hemograma completo):*
    - Recuento de la serie roja (Hemoglobina (g/dl), Hematocrito (%))
    - Serie plaquetaria (Plaquetas (PTL) (mil/mm<sup>3</sup>))
  - *Coagulación:*
    - Actividad de protrombina (%)
    - Ratio internacional normalizada del tiempo de protrombina (INR-TP)

#### 4.3.4. Variable bioquímica

- Biomarcador sérico:
  - Autotaxina (ATX) (mg/L)

### 4.4. Desarrollo del estudio

---

De entre todos los pacientes citados, según práctica clínica habitual, fueron identificados en la agenda correspondiente para la realización de FibroScan® (FIBSCA), aquellos que cumplían los criterios de inclusión y no tenían criterios de exclusión.

Posteriormente, se procedía a la explicación detallada del estudio de investigación al paciente seleccionado, se daba tiempo suficiente para leer la Hoja de Información, así como el consentimiento Informado. El paciente podía preguntar todas las dudas que le surgieran al respecto. Si aceptaba, se procedía a la firma del CI tanto por parte del paciente como de la investigadora (doctoranda).

Seguidamente, se realizaba al paciente una breve encuesta en la que se recogían:

- Datos socio-demográficos: Edad, sexo, consumo de tabaco y alcohol (Anexo IV).
- Otros datos clínicos de interés que pudieran influir en el resultado de las variables clínicas: HTA, Diabetes, Tratamiento concomitante.
- Se consultó también si había sido tratado previamente para el VHC.

Se recogían los datos por escrito manualmente como documento fuente.

Una vez recogidos los datos, se realizó la prueba de FibroScan® según práctica clínica habitual. A continuación, por venopunción se extrajeron las siguientes muestras para su posterior análisis:

- Tubo de 3,5 ml, con anticoagulante EDTA, para la realización del hemograma.
- Tubo de 2,5 ml con citrato de sodio para la coagulación.
- Tubo de 7,5 ml para suero, con gel separador, para bioquímica sérica.
- Tubo de 7,5 ml para suero, con gel separador, para las determinaciones de autotaxina.

Los tubos para hemograma, coagulación y bioquímica sérica seguían el curso normal de análisis de rutina, a cargo del Hospital Clínico Lozano Blesa y el servicio de extracciones.

Para la determinación de autotaxina las muestras fueron procesadas de la siguiente manera: centrifugadas por la centrífuga Capricorn CEP 2000 Benchtop Centrifuge a 5000 G, con un radio de rotor de 80 mm (Capricorn Labs, Reino Unido) y los sueros alicuotados en tres viales de criopreservación para su posterior conservación a -80°C, hasta su análisis final. Finalmente, se recogieron muestras en 120 pacientes, 26 pacientes no tenían suero congelado para su posterior análisis debido a diferentes motivos: malas venas, no conformidad de volver a realizar venopunción, analítica muy reciente, etc. Se anotaba cualquier incidencia ocurrida tanto en la extracción como en el procesamiento.

Se diseñó una base de datos en Microsoft Access 2010, que incluye a todos aquellos pacientes con VHC que se les ha realizado FibroScan® y la extracción de sangre simultánea, al igual que incluye las variables a estudio. Al finalizar todos los procedimientos anteriormente mencionados, se procedía al volcado de los datos recogidos a la base.

Todo ello en una única visita médica y de manera presencial. Todas estas acciones fueron llevadas a cabo por la doctoranda. El tutor y los co-directores tuvieron la labor de supervisión y dirección del proyecto.

## 4.5. Diagnóstico de infección por VHC

---

Se considera un diagnóstico de hepatitis crónica por VHC cuando se detecta en la analítica sanguínea el antígeno del ARN del VHC positivo, también llamado viremia. Los pacientes de nuestro estudio acudían con una serología ya realizada previamente a ser incluidos en el mismo, que pudo ser realizada en el departamento de Serología del Servicio de Microbiología del Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, o si procedían de otro centro, en el departamento de Serología del Hospital correspondiente.

En el Hospital Clínico Lozano Blesa, la determinación de antígeno VHC positivo se realizó en un Architect i4000SR (Abbott Core Laboratory, Illinois, U.S.A.) con el kit "ARCHITECT HCV Ag Reagent kit" y la determinación de ARN positivo del VHC se realizó en un COBAS® AmpliPrep (Roche Laboratory, Suiza) con el kit "COBAS® AmpliPrep/COBAS® TaqMan® HCV Quantitative Test, v2.0".

## 4.6. Clasificación del grado de fibrosis de los pacientes

---

### 4.6.1. FibroScan®

En el presente estudio, se ha determinado el grado de fibrosis hepática de los pacientes mediante la prueba de la elastografía hepática, realizada con el FibroScan® FS 402 (EchosensTM, París, Francia), prueba de referencia en la actualidad en el Hospital Clínico Lozano Blesa para determinar el grado de fibrosis de los pacientes con hepatopatía crónica por VHC y otras patologías hepáticas. Tal y como se ha mencionado, el valor obtenido en esta prueba permite clasificar al paciente en grados F0-F1, F2, F3 o F4 según la escala METAVIR (Moreira *et al*, 2013):

- F0-1 (ausencia de fibrosis): Valores  $\leq 7,6$
- F2 (fibrosis significativa): Valores entre  $\geq 7,7$  y  $\leq 9,4$
- F3 (fibrosis avanzada): Valores entre  $\geq 9,5$  y  $\leq 14$
- F4 (cirrosis hepática): Valores  $\geq 14$

### 4.6.2. Índices a estudio

En este estudio, se ha evaluado la capacidad diagnóstica del grado de fibrosis de los siguientes índices, cuyas fórmulas y definición están descritas previamente en la introducción:

- AAR (AST/ALT ratio)
- AP index
- APRI (AST/PTL Ratio Index)
- Cirrhosis Discriminant Score (CDS)
- Doha score
- FIB-4
- Fibro-Q score
- Fibrosis Index (FI)
- Fibrosis-Cirrhosis Index (FCI)
- Índice Forns
- Göteborg University Cirrhosis Index (GUCl)
- HGM-2 (Hospital Gregorio Marañón)
- King's score
- Lok index
- NIKEI (Non invasive Koeln-Essen-index)
- Pohl score
- S-index

## 4.7. Análisis de las muestras

---

### 4.7.1. Análisis de parámetros de rutina: bioquímicos, hematológicos y de coagulación

Tal como se ha comentado, se remitió al Servicio de Hematología una muestra de sangre total con EDTA como anticoagulante para la realización del hemograma y una muestra en tubo con citrato de sodio para analizar los parámetros de coagulación. Así mismo, una muestra de sangre total en gel separador al Servicio de Bioquímica Clínica donde se centrifugó, para separar el suero, y se procesó para determinar los parámetros bioquímicos de rutina. El hemograma se realizó en un UniCel® DxH™ 800 Coulter® Cellular Analysis System (Beckman Coulter Labs, California, EE.UU.) y los parámetros de coagulación con un ACL TOP® 500 CTS (Werfen Labs, Barcelona, España). Los parámetros bioquímicos se determinaron en el sistema modular MODULAR© ANALYTICS ROCHE Plataforma Modular Analítica EVO (Roche Laboratory, Suiza).

### 4.7.2. Autotaxina

La ATX se determinó en las alícuotas de suero que se almacenaron congeladas a -80°C mediante un inmunoensayo (ELISA) con el kit “Human ENPP-2/Autotaxin Quantikine” (R&D SYSTEMS® a Bio-technie Brand, Mineapolis, EE.UU.). Este ELISA (acrónimo del inglés *Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay*: ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas) usa un anticuerpo monoclonal específico para la autotaxina (ENPP-2) que ha sido prefijado a la superficie de la microplaca tras depositar en cada pocillo 100 µL de “Assay diluent RD1-34”. Los estándares y las muestras, diluidas previamente 20 veces, se pipetea en los pocillos (50 µL en cada pocillo).

Según el protocolo entregado junto al kit, la ATX presente se une al anticuerpo inmovilizado. Después de lavar las sustancias que no se han unido, se añade a los pocillos un anticuerpo policlonal, específico para la autotaxina, unido a la enzima peroxidasa. Se lava para eliminar lo que no se ha unido y después se añade el sustrato de la enzima que da una reacción coloreada, con un periodo de incubación en la oscuridad <30 min. Se detiene la reacción con un reactivo de parada, se mezcla suavemente y se leen los pocillos a una longitud de onda de 450 nm y se corrige a 540 ó 570 nm. La cantidad de color que desarrolla es proporcional a la cantidad de ATX que se ha unido. Se mide la intensidad del color y se determina la concentración de la ATX gracias a la recta obtenida con los estándares 0, 6,25, 12,5, 25, 50 y 100 ng/ml. Las concentraciones de la placa del ELISA se determinaron con la lectura de absorbancias de los pocillos en un fotómetro multicanal BioTek© Synergy y con el programa informático Gen 5.1.07. El análisis de los estándares y de las muestras se realizó por duplicado.

## 4.8. Análisis estadístico

---

Las variables cualitativas fueron descritas utilizando frecuencias relativas y/o absolutas, mientras que las variables cuantitativas se describieron utilizando la media y la mediana (Q2) como medidas de tendencia central; y la desviación estándar, los cuartiles (Q1 y Q3) y el rango (mínimo y máximo) como estimadores de dispersión.

Para evaluar la asociación de dos variables cualitativas se analizó la correspondiente tabla de contingencia, y se calculó el estadístico Chi-cuadrado de Pearson. Dicho estadístico sólo es válido cuando hay menos de un 20% de valores esperados inferiores a 5, y cuando no se cumplió esta premisa se calcularon como alternativa los estadísticos de la prueba de razón de verosimilitudes, o la prueba exacta de Fisher en el caso de tablas de 2x2.

Antes de evaluar la asociación entre una variable cualitativa y una cuantitativa se contrastó si la variable cuantitativa seguía una distribución normal en cada una de las categorías utilizando la prueba de Shapiro-Wilk, ya que el tamaño de los grupos fue en la mayoría de los casos inferior a 50, mientras que para conjuntos de con un tamaño superior a 50 se aplicó la prueba de Kolmogorov-Smirnov.

En el caso de que en todas las categorías se asumió que la variable cuantitativa era normal se aplicaron pruebas paramétricas (t de Student para comparación de dos medias y ANOVA para comparación de más de dos medias), mientras que en el resto de los casos se aplicaron sus alternativas no paramétricas (U de Mann-Whitney y Kruskal-Wallis respectivamente).

Para evaluar la asociación entre dos variables cuantitativas, se evaluó en primer lugar la normalidad de ambas variables con las pruebas previamente descritas (Shapiro-Wilk o Kolmogorov-Smirnov) y cuando ambas presentaron distribución normal se calculó el coeficiente de correlación de Pearson (r) y su significación, y en caso de que alguna de las dos no estuviera normalmente distribuida se calculó como alternativa no paramétrica el coeficiente de correlación de Spearman (rho) y su significación. En ambos casos se representaron los datos usando un diagrama de dispersión o de nube de puntos, y representando la ecuación de regresión más adecuada (seleccionando la ecuación significativa con mayor coeficiente de correlación, entre las siguientes: lineal, cuadrática, exponencial, potencial, inversa y logarítmica).

Con el fin de determinar la capacidad predictiva de cada parámetro analizado se realizaron curvas ROC, y se calculó el área bajo dicha curva (AUROC), su error estándar y la significación estadístico, siendo 1 el máximo valor posible de AUROC. Posteriormente se utilizó una hoja de Microsoft Excel para estimar el punto de corte que optimizaba el valor de la J de Youden (igual a la sensibilidad más la especificidad menos 1), y para el punto de corte seleccionado se calcularon la sensibilidad (probabilidad de que un individuo enfermo sea diagnosticado como positivo) y la especificidad (probabilidad de que un individuo sano sea diagnosticado como negativo), y sus correspondientes intervalos de confianza del 95% utilizando el método Score de Wilson.

Todos los análisis estadísticos se realizaron utilizando IBM SPSS 19.0 para Windows, estableciendo el error alfa en 0,050.



## 5. Resultados

---



## 5.1. Características demográficas y clínicas de la muestra estudiada

Constituyeron la población a estudio un total de 146 pacientes con hepatitis crónica por VHC. Tal y como se ha indicado en la metodología, se les realizó una breve encuesta, una analítica bioquímica y hematológica y la prueba del FibroScan® para valorar la elasticidad hepática, lo que permitió conocer las características socio-demográficas de los pacientes, sus antecedentes clínicos y las diferentes variables, que posteriormente con algunas de ellas, se pudo hacer el cálculo de los diferentes índices serológicos. La extracción de muestras no fue completa en todos los pacientes, algunos parámetros no se pudieron analizar debido a la hemólisis y, otros pacientes que se extrajeron la analítica en otro centro, no se realizó de manera completa; por ello se especifica el número de pacientes (n) en cada uno de los parámetros analizados. Dentro del total de pacientes (n=146) hay un subgrupo (n=124) a los que se les determinó la autotaxina.

### 5.1.1. Análisis demográfico: edad y sexo

De un total de 146 pacientes, la edad promedio es de  $54,6 \pm 9,0$  año. La frecuencia de hombres (65,8%) es casi el doble que la de mujeres (34,2%). Al comparar las edades de ambos sexos se encontraron diferencias significativas ( $p=0,008$ ), siendo las mujeres 4,6 años mayores en promedio que los hombres (Tabla 1).

**Tabla 1.** Caracterización demográfica de la población estudiada

Sexo	n	%	Edad (años)						
			Media	s	min	Q1	Q2	Q3	Max
Hombre	96	65,8%	53,0	7,8	35,0	48,0	52,0	57,0	75,0
Mujer	50	34,2%	57,6	10,3	38,0	49,5	56,0	67,0	75,0
<b>Total</b>	<b>146</b>	<b>100,0%</b>	<b>54,6</b>	<b>9,0</b>	<b>35,0</b>	<b>48,0</b>	<b>54,0</b>	<b>60,5</b>	<b>75,0</b>

Significación estadística según la prueba t de Student para muestras independientes,  $p=0,008$

En un análisis complementario, tomando la edad categorizada, se confirma la mayor edad de las mujeres y se aprecia que el 40,0% de las mujeres tienen más de 60 años frente al 16,7% de los hombres en la misma franja etaria (Tabla 2).

**Tabla 2.** Distribución de categorías de edad según el sexo

Sexo	n	Edad (categorizada)		
		<50 años	50-60 años	>60 años
Hombre	96	36,5%	46,9%	16,7%
Mujer	50	24,0%	36,0%	40,0%
<b>Total</b>	<b>146</b>	<b>32,2%</b>	<b>43,2%</b>	<b>24,7%</b>

Significación estadística según la prueba Chi-cuadrado de Pearson,  $p=0,008$

### 5.1.2. Índice de masa corporal (IMC)

En la Tabla 3 se muestra la distribución del IMC según sexo y edad del paciente. El IMC promedio de la muestra estudiada (n=146) fue de  $25,68 \pm 4,18$  kg/m<sup>2</sup>, siendo el valor medio de  $26,15 \pm 3,84$  para los hombres y de  $24,79 \pm 4,69$  para las mujeres. No se encontraron diferencias significativas al comparar el IMC de ambos sexos (p=0,061), ni tampoco al compararlo con los diferentes grupos de edad (p=0,214).

**Tabla 3.** Descripción estadística de IMC (kg/m<sup>2</sup>) según sexo y edad

Sexo/Edad	n	IMC (kg/m <sup>2</sup> )							p
		Media	s	min	Q1	Q2	Q3	Max	
Hombre	96	26,15	3,84	18,83	23,32	25,73	28,70	36,17	0,061 <sup>t</sup>
Mujer	50	24,79	4,69	16,86	20,89	24,29	28,35	36,98	
<50 años	47	24,99	4,10	16,89	21,57	25,10	28,35	36,17	0,214 <sup>A</sup>
50-60 años	63	25,67	3,83	18,83	22,68	25,35	28,35	35,43	
>60 años	36	26,62	4,79	16,86	23,54	25,58	30,13	36,98	
<b>Total</b>	<b>146</b>	<b>25,68</b>	<b>4,18</b>	<b>16,86</b>	<b>22,60</b>	<b>25,35</b>	<b>28,45</b>	<b>36,98</b>	

t: Significación estadística según la prueba t de Student para muestras independientes

A: Significación estadística según la prueba ANOVA

### 5.1.3. Consumo de tabaco y alcohol

El 55,0% de los pacientes es fumador activo. No se observó relación significativa entre consumo de tabaco y sexo (p=0,060) pero sí entre consumo de tabaco y edad, observando un consumo menos activo en >60 años (p<0,001) (Tabla 4).

**Tabla 4.** Distribución del consumo de tabaco según sexo y edad

Sexo/Edad	n	Consumo de tabaco			p
		Fumador	No fumador	Ex fumador	
Hombre	96	62,5%	36,5%	1,0%	0,060 <sup>RV</sup>
Mujer	50	42,0%	56,0%	2,0%	
<50 años	47	68,1%	31,9%	0,0%	<0,001 <sup>RV</sup>
50-60 años	63	68,3%	28,6%	3,2%	
>60 años	36	16,7%	83,3%	0,0%	
<b>Total</b>	<b>146</b>	<b>55,0%</b>	<b>43,2%</b>	<b>1,4%</b>	

RV: Significación estadística según la prueba de Razón de Verosimilitudes

Por otro lado, el 35,6% de los pacientes es bebedor activo frente al 62,3% que no lo es. Al comparar el consumo de alcohol de ambos sexos se encontraron diferencias significativas (p=0,003), viendo un consumo más activo en hombres que en mujeres; sin embargo, al observarlo por rango de edad, no existe relación significativa (p=0,191) (Tabla 5).

**Tabla 5.** Distribución del consumo de alcohol según sexo y edad

Sexo/Edad	n	Consumo de alcohol			p
		Bebedor	No bebedor	Ex bebedor	
Hombre	96	43,8%	53,1%	3,1%	0,003 <sup>RV</sup>
Mujer	50	20,0%	80,0%	0,0%	
<50 años	47	38,3%	59,6%	2,1%	0,191 <sup>RV</sup>
50-60 años	63	42,9%	55,6%	1,6%	
>60 años	36	19,4%	77,8%	2,8%	
<b>Total</b>	<b>146</b>	<b>35,6%</b>	<b>62,3%</b>	<b>2,1%</b>	

RV: Significación estadística según la prueba de Razón de Verosimilitudes

#### 5.1.4. Análisis de factores de interés clínico

Del total de la muestra estudiada de 146 pacientes, el 6,8% padece diabetes mellitus (DM), el 23,3% presenta hipertensión arterial (HTA) y el 22,6% ha recibido tratamiento para VHC con interferón en el pasado, siendo recidivantes o no respondedores al mismo. A continuación se comparan los diferentes factores de interés clínico considerados, según sexo y edad del paciente.

Tanto para la DM como para la HTA se observa una relación significativa con la edad, viendo que se encuentra mayor población diabética ( $p=0,035$ ) e hipertensa ( $p<0,001$ ) en >60 años; sin embargo, no se observa relación significativa entre tratamiento previo de VHC y edad (Tabla 6).

**Tabla 6.** Distribución de diagnóstico de diabetes, diagnóstico de HTA y uso de tratamiento previo para VHC, según sexo y edad

Sexo/Edad	n	Diabetes		HTA		Tratamiento previo VHC	
		%	p	%	p	%	p
Hombre	96	7,3%	>0,999 <sup>F</sup>	24,0%	0,790 <sup>x2</sup>	25,0%	0,337 <sup>x2</sup>
Mujer	50	6,0%		22,0%		18,0%	
<50 años	47	2,1%	0,035 <sup>RV</sup>	10,6%	<0,001 <sup>x2</sup>	23,4%	0,987 <sup>x2</sup>
50-60 años	63	4,8%		19,0%		22,2%	
>60 años	36	16,7%		47,2%		22,2%	
<b>Total</b>	<b>146</b>	<b>6,8%</b>		<b>23,3%</b>		<b>22,6%</b>	

x2: Significación estadística según la prueba Chi-cuadrado de Pearson

RV: Significación estadística según la prueba de Razón de Verosimilitudes

F: Significación estadística según la prueba exacta de Fisher

## 5.2. Fibrosis hepática en la población a estudio

### 5.2.1. Análisis del valor de la elasticidad hepática de la población estudiada

El valor de la fibrosis hepática o elasticidad hepática, es decir el valor obtenido con la prueba del FibroScan®, tiene un valor promedio de  $11,6 \pm 9,72$  kPa en la población total. Estudiando la relación del valor de la elasticidad hepática con sexo y edad, así como con el consumo de tabaco y alcohol, no se observan diferencias significativas entre los distintos grupos evaluados (Tablas 7 y 8).

**Tabla 7.** Descripción estadística de la elasticidad (kPa) según sexo y edad

Sexo/Edad	n	Elasticidad (kPa)							p
		Media	s	min	Q1	Q2	Q3	Max	
Hombre	96	11,86	9,42	3,90	6,33	9,00	14,30	66,40	0,058 <sup>MW</sup>
Mujer	50	11,29	10,35	3,30	4,48	7,80	12,48	45,70	
<50 años	47	10,49	9,21	3,30	5,40	7,50	11,70	48,00	0,191 <sup>KW</sup>
50-60 años	63	13,00	11,06	3,60	6,40	9,40	16,10	66,40	
>60 años	36	10,86	7,55	3,80	5,13	7,85	13,43	35,30	
<b>Total</b>	<b>146</b>	<b>11,66</b>	<b>9,72</b>	<b>3,30</b>	<b>5,80</b>	<b>8,70</b>	<b>13,93</b>	<b>66,40</b>	

MW: Significación estadística según la prueba U de Mann-Whitney

KW: Significación estadística según la prueba de Kruskal-Wallis

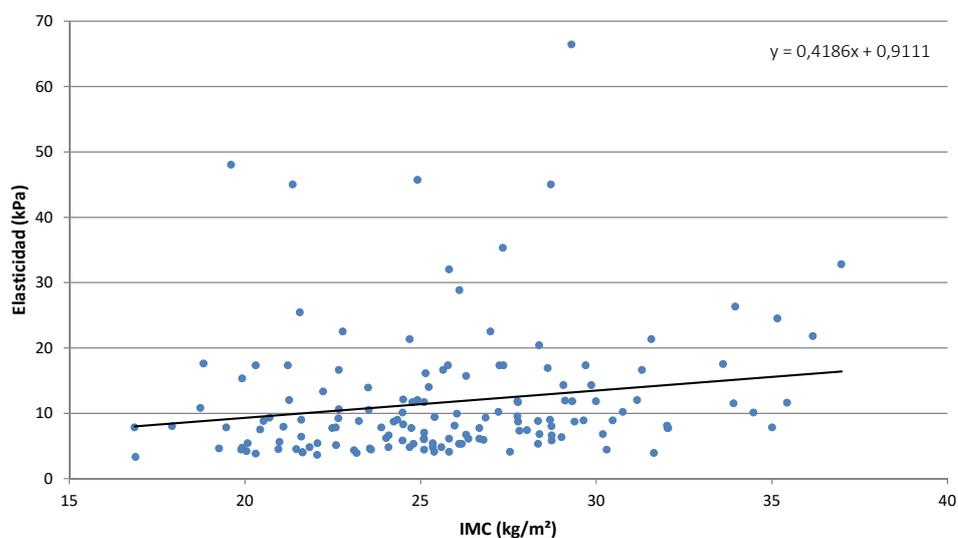
**Tabla 8.** Descripción estadística de la elasticidad (kPa) según consumo de tabaco y alcohol

Tabaco/Alcohol	n	Elasticidad (kPa)							p
		Media	s	min	Q1	Q2	Q3	Max	
Fumador	81	11,75	9,90	3,30	6,15	8,80	14,15	66,40	0,371 <sup>MW</sup>
No fumador	63	11,09	8,66	3,60	5,30	8,10	12,00	45,00	
Ex fumador	2	26,25	27,50	6,80	6,80	26,25	-	45,70	
Bebedor	52	11,33	8,49	4,10	6,30	9,00	13,00	48,00	0,410 <sup>MW</sup>
No bebedor	91	11,87	10,52	3,30	5,30	8,00	15,30	66,40	
Ex bebedor	3	11,03	4,28	7,30	7,30	10,10	-	15,70	
<b>Total</b>	<b>146</b>	<b>11,66</b>	<b>9,72</b>	<b>3,30</b>	<b>5,80</b>	<b>8,70</b>	<b>13,93</b>	<b>66,40</b>	

Significación estadística según la prueba U de Mann-Whitney, excluyendo del análisis las categorías de ex fumador y ex bebedor

De la misma manera, se considera el total de los 146 pacientes para estudiar la correlación existente entre el IMC y la elasticidad hepática. En la Figura 7 se visualiza que existe una correlación significativa entre ambas variables ( $p=0,001$ ) con un coeficiente de correlación positivo leve ( $\rho=0,265$ ).

**Figura 7.** Correlación entre IMC ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ) y elasticidad hepática (kPa)



Significación estadística según la prueba de Spearman,  $p=0,001$   
 Coeficiente de correlación de Spearman  $\rho=0,265$

En la población total estudiada, al comparar el valor en kPa de la elasticidad hepática con DM, HTA y viendo si han recibido o no tratamiento previo para VHC, destaca una relación significativa en los pacientes con HTA, siendo el valor promedio de la fibrosis hepática 4 puntos mayor en los pacientes que reciben tratamiento para la HTA que en los que no toman ( $p=0,045$ ) (Tabla 9).

**Tabla 9.** Descripción estadística del valor de la fibrosis hepática según DM, HTA y tratamiento previo VHC

Factores clínicos		n	Elasticidad (kPa)							p
			Media	s	min	Q1	Q2	Q3	Max	
Diabetes	Sí	10	12,34	9,11	4,10	6,23	11,00	14,80	35,30	0,574 <sup>MW</sup>
	No	136	11,61	9,79	3,30	5,80	8,70	13,83	66,40	
HTA	Sí	34	14,52	12,86	4,50	7,43	10,15	17,35	66,40	0,045 <sup>MW</sup>
	No	112	10,80	8,42	3,30	5,45	8,10	12,08	48,00	
Tratamiento previo VHC	Sí	33	12,65	9,84	4,10	6,50	9,20	16,60	45,70	0,222 <sup>MW</sup>
	No	113	11,38	9,71	3,30	5,35	8,10	13,60	66,40	
<b>Total</b>		<b>146</b>	<b>11,66</b>	<b>9,72</b>	<b>3,30</b>	<b>5,80</b>	<b>8,70</b>	<b>13,93</b>	<b>66,40</b>	

MW: Significación estadística según la prueba U de Mann-Whitney

## 5.2.2. Análisis del grado de fibrosis hepática de la población a estudio

### 5.2.2.1. Grado de fibrosis hepática y factores socio-demográficos y clínicos de interés

Los 146 pacientes de la muestra total estudiada se han agrupado según el valor obtenido mediante elastografía en cuatro grupos según su equivalencia al grado de FH en la escala METAVIR (Bedossa *et al*, 1996). Un 37,7% de pacientes tienen grado F0-F1 siendo el grupo mayor, un 21,2% grado F2, un 17,1% grado F3 siendo el grupo más reducido y un 24% grado F4 o cirrosis. Al comparar estos grados de fibrosis con el sexo y la edad, no se observan diferencias significativas entre hombres y mujeres ( $p=0,432$ ) y tampoco entre los rangos de edad definidos ( $p=0,301$ ) (Tabla 10).

**Tabla 10.** Distribución del grado de fibrosis según sexo y edad

Sexo/Edad	n	Grado de fibrosis				p
		F0-1	F2	F3	F4	
Hombre	96	34,4%	19,8%	19,8%	26,0%	0,432 <sup>x2</sup>
Mujer	50	44,0%	24,0%	12,0%	20,0%	
<50 años	47	51,1%	21,3%	10,6%	17,0%	0,301 <sup>x2</sup>
50-60 años	63	30,2%	20,6%	19,0%	30,2%	
>60 años	36	33,3%	22,2%	22,2%	22,2%	
<b>Total</b>	<b>146</b>	<b>37,7%</b>	<b>21,2%</b>	<b>17,1%</b>	<b>24,0%</b>	

x<sup>2</sup>: Significación estadística según la prueba Chi-cuadrado de Pearson

Como se ha visto anteriormente, el IMC promedio de la población total estudiada es de  $25,68 \pm 4,18$  kg/m<sup>2</sup>. Al comparar el IMC de los diferentes grupos de FH, se encontraron diferencias significativas entre ellos ( $p=0,015$ ). Para observar entre qué grupos están dichas diferencias se aplican la prueba post-hoc de Duncan y se determina que la diferencia se encuentra entre el grado fibrosis F0-1 con respecto a los grados de fibrosis F3 y F4, lo que

sugiere que existen diferencias entre ausencia de fibrosis y aparición de fibrosis avanzada y cirrosis hepática (Tabla 11).

**Tabla 11.** Descripción estadística del IMC (kg/m<sup>2</sup>) según el grado de fibrosis

Grado de fibrosis	n	IMC (kg/m <sup>2</sup> )						
		Media	s	min	Q1	Q2	Q3	Max
F0-1	55	24,44 <sup>a</sup>	3,20	16,89	21,64	24,80	26,37	31,64
F2	31	25,48 <sup>ab</sup>	4,48	16,86	22,49	24,74	28,73	35,01
F3	25	26,87 <sup>b</sup>	4,20	18,73	24,01	26,04	29,66	35,43
F4	35	26,97 <sup>b</sup>	4,79	18,83	22,79	26,99	29,70	36,98
<b>Total</b>	<b>146</b>	<b>25,68</b>	<b>4,18</b>	<b>16,86</b>	<b>22,60</b>	<b>25,35</b>	<b>28,45</b>	<b>36,98</b>

Significación estadística según la prueba ANOVA, p=0,015. Superíndices diferentes en la misma columna indican diferencias significativas según la prueba post hoc de Duncan (p<0,050)

Del mismo modo, se compara el grado de fibrosis de la población a estudio con el consumo de tabaco y alcohol. No se observa relación significativa entre fumadores y no fumadores (p=0,727) y tampoco entre consumidores de alcohol activos y no activos (p=0,783) (Tabla 12).

**Tabla 12.** Distribución del grado de fibrosis según consumo de tabaco y alcohol

Tabaco/Alcohol	n	Grado de fibrosis				p
		F0-1	F2	F3	F4	
Fumador	81	34,6%	24,7%	16,0%	24,7%	0,727 <sup>RV</sup>
No fumador	63	41,3%	17,5%	19,0%	22,2%	
Ex fumador	2	50,0%	0,0%	0,0%	50,0%	
Bebedor	52	34,6%	23,1%	21,2%	21,2%	0,783 <sup>RV</sup>
No bebedor	91	39,6%	20,9%	14,3%	25,3%	
Ex bebedor	3	33,3%	0,0%	33,3%	33,3%	
<b>Total</b>	<b>146</b>	<b>37,7%</b>	<b>21,2%</b>	<b>17,1%</b>	<b>24,0%</b>	

RV: Significación estadística según la prueba de Razón de Verosimilitudes

De los 146 pacientes a estudio, se analiza también la relación existente entre los cuatro grupos de grado de fibrosis con la DM, la HTA y si han recibido tratamiento previo en el pasado para VHC; no se observan diferencias significativas (Tabla 13).

**Tabla 13.** Distribución del grado de fibrosis según factores de riesgo

Factores clínicos		n	Grado de fibrosis				p
			F0-1	F2	F3	F4	
Diabetes	Sí	10	40,0%	0,0%	40,0%	20,0%	0,740 <sup>RV</sup>
	No	136	37,5%	22,8%	15,4%	24,3%	
HTA	Sí	34	23,5%	17,6%	29,4%	29,4%	0,069 <sup>x2</sup>
	No	112	42,0%	22,3%	13,4%	22,3%	
Tratamiento previo VHC	Sí	33	30,3%	24,2%	18,2%	27,3%	0,797 <sup>x2</sup>
	No	113	39,8%	20,4%	16,8%	23,0%	
<b>Total</b>		<b>146</b>	<b>37,7%</b>	<b>21,2%</b>	<b>17,1%</b>	<b>24,0%</b>	

RV: Significación estadística según la prueba de Razón de Verosimilitudes

x2: Significación estadística según la prueba Chi-cuadrado de Pearson

Por otro lado, comparando el grado de fibrosis hepática de la población a estudio con el valor obtenido por el FibroScan® para fibrosis (o elasticidad hepática), se observan diferencias estadísticamente significativas entre los cuatro grados de fibrosis; el valor obtenido por el FibroScan® aumenta con el grado de fibrosis ( $p < 0,001$ ) (Tabla 14).

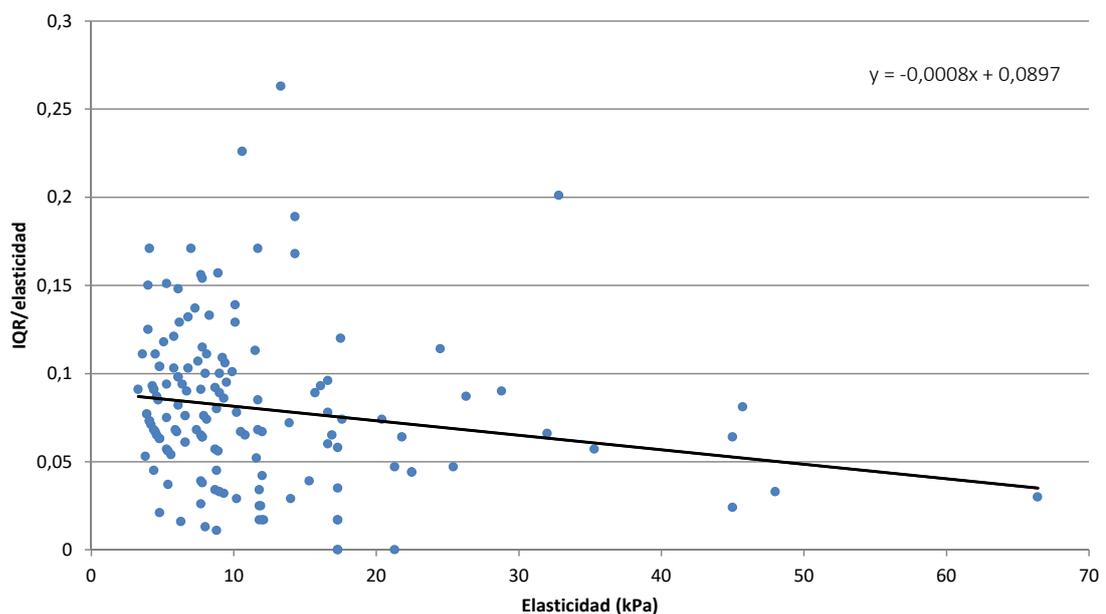
**Tabla 14.** Descripción estadística de la elasticidad (kPa) según el grado de fibrosis

Grado de fibrosis	n	Media	s	Elasticidad (kPa)				
				min	Q1	Q2	Q3	Max
F0-1	55	5,26	1,08	3,30	4,40	5,30 <sup>a</sup>	6,10	7,50
F2	31	8,40	0,59	7,70	7,80	8,30 <sup>b</sup>	8,90	9,40
F3	25	11,47	1,17	9,50	10,35	11,70 <sup>c</sup>	12,00	14,00
F4	35	24,75	12,13	14,30	16,90	20,40 <sup>d</sup>	28,80	66,40
<b>Total</b>	<b>146</b>	<b>11,66</b>	<b>9,72</b>	<b>3,30</b>	<b>5,80</b>	<b>8,70</b>	<b>13,93</b>	<b>66,40</b>

Significación estadística según la prueba de Kruskal-Wallis,  $p < 0,001$ . Superíndices diferentes en la misma columna indican diferencias significativas según la prueba U de Mann-Whitney por pares ( $p < 0,050$ )

Se vuelve a considerar el total de los 146 pacientes para estudiar la correlación existente entre la elasticidad hepática y el IQR/elasticidad. En la Figura 8 se visualiza que existe una correlación significativa entre ambas variables ( $p = 0,002$ ), con un coeficiente de correlación negativo ( $\rho = -0,252$ ).

**Figura 8.** Correlación entre la elasticidad hepática (kPa) y el IQR/elasticidad



Significación estadística según la prueba de Spearman,  $p = 0,002$   
 Coeficiente de correlación  $\rho = -0,252$

Al comparar el grado de fibrosis con el IRQ/elasticidad, se encontraron diferencias significativas entre los grupos ( $p = 0,031$ ), constatándose que estas diferencias existen entre el grado F0-1 y el grado F4, reduciéndose significativamente el valor de IRQ/elasticidad superior al 25% (Tabla 15).

**Tabla 15.** Descripción estadística del IQR/elasticidad según el grado de fibrosis

Grado de fibrosis	n	IQR/elasticidad						
		Media	s	min	Q1	Q2	Q3	Max
F0-1	55	0,089	0,034	0,016	0,067	0,087 <sup>a</sup>	0,107	0,171
F2	31	0,078	0,041	0,011	0,039	0,076 <sup>ab</sup>	0,106	0,157
F3	25	0,081	0,064	0,017	0,029	0,067 <sup>ab</sup>	0,107	0,263
F4	35	0,068	0,048	0,000	0,035	0,064 <sup>b</sup>	0,089	0,201
<b>Total</b>	<b>146</b>	<b>0,080</b>	<b>0,045</b>	<b>0,000</b>	<b>0,051</b>	<b>0,074</b>	<b>0,103</b>	<b>0,263</b>

Significación estadística según la prueba de Kruskal-Wallis,  $p=0,031$ . Superíndices diferentes en la misma columna indican diferencias significativas según la prueba de U de Mann-Whitney por pares ( $p<0,050$ )

## 5.2.2.2. Grado de fibrosis hepática y variables bioquímicas, hemáticas y de coagulación

### 5.2.2.2.1. Variables bioquímicas asociadas a perfil metabólico

En la población total a estudio, se llevó a cabo el análisis de la correlación existente entre el valor de la elasticidad hepática y las variables bioquímicas colesterol total ( $n=145$ ), colesterol HDL ( $n=130$ ), colesterol LDL ( $n=125$ ), triglicéridos ( $n=145$ ) y proteínas totales ( $n=140$ ). Estas correlaciones fueron negativas y moderadas-bajas para las distintas mediciones de colesterol, lo que sugiere que una disminución de la concentración sanguínea del colesterol puede asociarse a la existencia de daño en el parénquima hepático y fibrosis (Tabla 16).

**Tabla 16.** Correlación entre el valor de la elasticidad y las variables bioquímicas relacionadas con perfil metabólico

Variables bioquímicas perfil metabólico	n	Elasticidad (kPa)	
		Coef.	p
Colesterol Total	145	-0,420	<0,001 <sup>S</sup>
Colesterol HDL	130	-0,402	<0,001 <sup>S</sup>
Colesterol LDL	125	-0,360	<0,001 <sup>S</sup>
Triglicéridos	145	0,050	0,554 <sup>S</sup>
Proteínas Totales	140	0,140	0,100 <sup>S</sup>

P: Significación estadística según la prueba de Pearson (y su correspondiente coeficiente de correlación r)

S: Significación estadística según la prueba de Spearman (y su correspondiente coeficiente de correlación rho)

A continuación, se estudia la relación entre el grado de fibrosis y cada una de las variables bioquímicas consideradas:

#### - *Colesterol Total*

De un total de 145 pacientes estudiados, el valor promedio del colesterol total fue de  $167,9 \pm 39,4$  mg/dL. Al realizar el estudio para comparar la concentración de colesterol total según grado de fibrosis se encontraron diferencias significativas entre los grupos ( $p<0,001$ ). Aplicando la prueba estadística U de Mann-Whitney cada dos grupos, se observan diferencias entre el grado F0-1 y el resto de grupos siendo el valor de la mediana en el grupo F0-1 mayor; además la diferencia es significativa entre F2 y F4 (Tabla 17).

**Tabla 17.** Descripción estadística del colesterol total (mg/dL) según el grado de fibrosis

Grado de fibrosis	n	Colesterol (mg/dL)						
		Media	s	min	Q1	Q2	Q3	Max
F0-1	55	184,6	37,8	106,0	156,0	183,0 <sup>a</sup>	210,0	274,0
F2	30	163,6	34,4	95,0	143,0	167,0 <sup>b</sup>	192,5	239,0
F3	25	164,0	38,9	98,0	136,0	163,0 <sup>bc</sup>	178,0	289,0
F4	35	148,2	36,9	72,0	124,0	146,0 <sup>c</sup>	174,0	254,0
<b>Total</b>	<b>145</b>	<b>167,9</b>	<b>39,4</b>	<b>72,0</b>	<b>140,5</b>	<b>165,0</b>	<b>194,5</b>	<b>289,0</b>

Significación estadística según la prueba de Kruskal-Wallis,  $p < 0,001$ . Superíndices diferentes en la misma columna indican diferencias significativas según la prueba de U de Mann-Whitney por pares ( $p < 0,050$ )

#### - Colesterol HDL

Se analizaron un total de 130 pacientes, de los cuales el valor promedio del colesterol HDL fue de  $52,4 \pm 18,9$  mg/dL, siendo el valor mínimo 20 mg/dL y el valor máximo 150 mg/dL. Al comparar el colesterol HDL entre los diferentes grados de fibrosis se observan diferencias significativas ( $p < 0,001$ ) entre el grado F0-1 con el resto de los grados de fibrosis, siendo la mediana en F0-1 mayor al resto de los grupos (Tabla 18).

**Tabla 18.** Descripción estadística del colesterol HDL (mg/dL) según el grado de fibrosis

Grado de fibrosis	n	Colesterol HDL (mg/dL)						
		Media	s	min	Q1	Q2	Q3	Max
F0-1	48	60,0	14,6	31,0	49,5	60,0 <sup>a</sup>	68,8	97,0
F2	29	50,0	17,3	25,0	34,0	47,0 <sup>b</sup>	66,0	81,0
F3	23	45,3	15,5	25,0	35,0	41,0 <sup>b</sup>	58,0	82,0
F4	30	47,7	24,7	20,0	31,8	43,5 <sup>b</sup>	59,0	150,0
<b>Total</b>	<b>130</b>	<b>52,4</b>	<b>18,9</b>	<b>20,0</b>	<b>38,0</b>	<b>49,5</b>	<b>65,0</b>	<b>150,0</b>

Significación estadística según la prueba de Kruskal-Wallis,  $p < 0,001$ . Superíndices diferentes en la misma columna indican diferencias significativas según la prueba de U de Mann-Whitney por pares ( $p < 0,050$ )

#### - Colesterol LDL

Se estudiaron en el análisis del colesterol LDL un total de 125 pacientes. Su valor medio es de  $95,62 \pm 32,90$  mg/dL y alcanza su valor máximo en 190,60 mg/dL. Se observaron diferencias significativas entre los diferentes grados de fibrosis ( $p = 0,002$ ), existiendo estas entre el grado F0-1 y F4, reduciéndose el nivel de colesterol LDL en más del 25% en el mayor grado de fibrosis respecto a F0-1 (Tabla 19).

**Tabla 19.** Descripción estadística del colesterol LDL (mg/dL) según el grado de fibrosis

Grado de fibrosis	n	Colesterol LDL (mg/dL)						
		Media	s	min	Q1	Q2	Q3	Max
F0-1	49	107,99 <sup>a</sup>	32,54	32,60	81,30	110,60	129,60	190,60
F2	27	91,14 <sup>ab</sup>	33,51	37,60	61,00	94,60	121,60	160,60
F3	20	94,87 <sup>ab</sup>	34,13	43,20	69,00	92,50	118,85	188,00
F4	29	79,41 <sup>b</sup>	24,17	29,00	62,10	78,20	96,10	132,60
<b>Total</b>	<b>125</b>	<b>95,62</b>	<b>32,90</b>	<b>29,00</b>	<b>73,00</b>	<b>93,80</b>	<b>120,40</b>	<b>190,60</b>

Significación estadística según la prueba ANOVA,  $p = 0,002$ . Superíndices diferentes en la misma columna indican diferencias significativas según la prueba post hoc de Hochberg ( $p < 0,050$ )

#### - Triglicéridos

Se estudia en un total de 145 pacientes la relación entre el nivel de triglicéridos y los diferentes grados de fibrosis, observando que no guardan relación significativa ( $p=0,399$ ). Se alcanza su valor medio en  $105,8 \pm 80,1$  mg/dL, siendo su mínimo y máximo 36mg/dL y 800 mg/dL, respectivamente (Tabla 20).

**Tabla 20.** Descripción estadística de los triglicéridos (mg/dL) según el grado de fibrosis

Grado de fibrosis	n	Triglicéridos (mg/dL)						
		Media	s	min	Q1	Q2	Q3	Max
F0-1	55	90,4	38,9	36,0	54,0	87,0	116,0	199,0
F2	30	130,2	140,7	44,0	62,0	103,0	131,3	800,0
F3	25	127,0	86,9	45,0	64,0	94,0	157,5	361,0
F4	35	94,1	34,3	38,0	66,0	87,0	115,0	184,0
<b>Total</b>	<b>145</b>	<b>105,8</b>	<b>80,1</b>	<b>36,0</b>	<b>62,0</b>	<b>90,0</b>	<b>120,5</b>	<b>800,0</b>

Significación estadística según la prueba de Kruskal-Wallis,  $p=0,399$

#### - Proteínas totales

De igual manera ocurre con el valor de las proteínas en un total de 140 pacientes, no guarda relación significativa con el grado de fibrosis ( $p=0,068$ ). El valor promedio calculado para esta variable fue  $7,392 \pm 0,562$  g/dL (Tabla 21).

**Tabla 21.** Descripción estadística de las proteínas totales (g/dL) según el grado de fibrosis

Grado de fibrosis	n	Proteínas totales (g/dL)						
		Media	s	min	Q1	Q2	Q3	Max
F0-1	52	7,343	0,376	6,580	7,093	7,335	7,573	8,170
F2	29	7,253	0,550	6,000	6,900	7,180	7,455	8,700
F3	24	7,515	0,427	6,700	7,203	7,445	7,890	8,380
F4	35	7,495	0,817	4,700	7,000	7,540	8,030	8,810
<b>Total</b>	<b>140</b>	<b>7,392</b>	<b>0,562</b>	<b>4,700</b>	<b>7,073</b>	<b>7,370</b>	<b>7,745</b>	<b>8,810</b>

Significación estadística según la prueba de Kruskal-Wallis,  $p=0,068$

#### 5.2.2.2. Variables bioquímicas asociadas a perfil renal

Partiendo de la población total estudiada, se estudiaron las correlaciones entre el valor obtenido por el FibroScan® para elasticidad hepática y el IQR/elasticidad con las distintas variables bioquímicas asociadas a perfil renal como filtrado glomerular calculado MDRD-4 ( $n=144$ ), nivel de creatinina ( $n=146$ ) y niveles de iones cloro ( $n=137$ ), potasio ( $n=140$ ) y sodio ( $n=140$ ) (Tabla 22). Estas correlaciones no fueron clínicamente significativas, lo que indica que no existe relación entre el valor de la elasticidad y ninguno de estos parámetros.

Con el total de los pacientes para cada una de las variables, se estudian las diferencias entre los grupos de grado de fibrosis hepática, no encontrándose diferencias significativas. Las Tablas 23 a 27 muestran el análisis de los resultados para MDRD-4 ( $p=0,138$ ), creatinina ( $p=0,156$ ) e iones cloro ( $p=0,367$ ), potasio ( $p=0,180$ ) y sodio ( $p=0,164$ ).

**Tabla 22.** Correlación entre el valor de la elasticidad y las variables bioquímicas asociados a perfil renal

Variables bioquímicas perfil renal	n	Elasticidad (kPa)	
		Coef.	p
MDRD4	144	-0,116	0,164 <sup>S</sup>
Creatinina	146	0,132	0,111 <sup>S</sup>
Cloro	137	-0,147	0,087 <sup>S</sup>
Potasio	140	0,073	0,390 <sup>S</sup>
Sodio	140	-0,128	0,132 <sup>S</sup>

P: Significación estadística según la prueba de Pearson (y su correspondiente coeficiente de correlación r)

S: Significación estadística según la prueba de Spearman (y su correspondiente coeficiente de correlación rho)

**Tabla 23.** Descripción estadística del MDRD-4 (mL/min/1,73m<sup>2</sup>) según el grado de fibrosis

Grado de fibrosis	n	MDRD-4 (mL/min/1,73m <sup>2</sup> )						
		Media	s	min	Q1	Q2	Q3	Max
F0-1	53	91,987	14,596	47,640	87,205	90,000	97,695	129,840
F2	31	84,589	13,725	41,980	80,000	90,000	90,000	103,690
F3	25	86,771	13,758	42,080	84,020	90,000	90,000	111,960
F4	35	87,485	14,906	31,000	80,230	90,000	90,000	126,080
<b>Total</b>	<b>144</b>	<b>88,395</b>	<b>14,497</b>	<b>31,000</b>	<b>85,183</b>	<b>90,000</b>	<b>90,000</b>	<b>129,840</b>

Significación estadística según la prueba de Kruskal-Wallis, p=0,138

**Tabla 24.** Descripción estadística de la creatinina (mg/dL) según el grado de fibrosis

Grado de fibrosis	n	Creatinina (mg/dL)						
		Media	s	min	Q1	Q2	Q3	Max
F0-1	55	0,795	0,182	0,500	0,660	0,740	0,910	1,470
F2	31	0,874	0,190	0,580	0,720	0,860	0,970	1,290
F3	25	0,856	0,245	0,440	0,715	0,830	0,930	1,650
F4	35	0,817	0,204	0,320	0,710	0,800	0,880	1,550
<b>Total</b>	<b>146</b>	<b>0,827</b>	<b>0,201</b>	<b>0,320</b>	<b>0,698</b>	<b>0,795</b>	<b>0,923</b>	<b>1,650</b>

Significación estadística según la prueba de Kruskal-Wallis, p=0,156

**Tabla 25.** Descripción estadística del cloro (mEq/L) según el grado de fibrosis

Grado de fibrosis	n	Cloro (mEq/L)						
		Media	s	min	Q1	Q2	Q3	Max
F0-1	50	101,666	2,897	86,600	100,425	102,000	103,550	106,900
F2	30	101,417	2,336	97,200	99,400	101,250	103,225	106,100
F3	24	101,454	3,243	96,000	98,900	101,000	103,225	109,400
F4	33	101,109	2,080	96,800	99,500	101,100	102,550	105,700
<b>Total</b>	<b>137</b>	<b>101,440</b>	<b>2,651</b>	<b>86,600</b>	<b>100,000</b>	<b>101,300</b>	<b>103,150</b>	<b>109,400</b>

Significación estadística según la prueba de Kruskal-Wallis, p=0,367

**Tabla 26.** Descripción estadística del potasio (mEq/L) según el grado de fibrosis

Grado de fibrosis	n	Potasio (mEq/L)						
		Media	s	min	Q1	Q2	Q3	Max
F0-1	51	4,492	0,360	3,550	4,300	4,490	4,670	5,200
F2	30	4,392	0,318	3,590	4,298	4,385	4,513	5,100
F3	24	4,646	0,515	3,980	4,158	4,600	4,975	5,920
F4	35	4,508	0,289	3,800	4,280	4,500	4,730	5,030
<b>Total</b>	<b>140</b>	<b>4,501</b>	<b>0,372</b>	<b>3,550</b>	<b>4,293</b>	<b>4,480</b>	<b>4,693</b>	<b>5,920</b>

Significación estadística según la prueba Welch,  $p=0,180$

**Tabla 27.** Descripción estadística del sodio (mEq/L) según el grado de fibrosis

Grado de fibrosis	n	Sodio (mEq/L)						
		Media	s	min	Q1	Q2	Q3	Max
F0-1	51	141,379	3,026	124,000	140,500	141,900	142,900	146,600
F2	30	142,157	2,387	136,100	140,875	142,250	143,600	147,100
F3	24	141,796	1,977	138,800	140,075	141,850	143,000	145,800
F4	35	141,011	2,081	137,000	139,500	141,200	142,400	146,200
<b>Total</b>	<b>140</b>	<b>141,525</b>	<b>2,522</b>	<b>124,000</b>	<b>140,200</b>	<b>141,900</b>	<b>143,000</b>	<b>147,100</b>

Significación estadística según la prueba de Kruskal-Wallis,  $p=0,164$

### 5.2.2.2.3. Variables bioquímicas asociadas a perfil hepático

También se comprobaron, en la población estudiada en esta Tesis, la relación entre las distintas variables bioquímicas asociadas con daño o patología hepática con el valor de la elasticidad obtenido por el FibroScan® y el IQR/Elasticidad (Tabla 28). Los parámetros analizados fueron albúmina ( $n=142$ ), bilirrubina total ( $n=141$ ), AST ( $n=145$ ), ALT ( $n=146$ ), GGT ( $n=146$ ) y fosfatasa alcalina ( $n=142$ ). Se observa una correlación significativa, negativa y baja para el valor de albúmina con el valor de la elasticidad hepática, lo que indica que la disminución de la misma puede deberse, en cierta manera, a un aumento de la rigidez hepática. Para las transaminasas (AST, ALT, GGT, fosfatasa alcalina) las correlaciones con el valor de la elasticidad fueron significativas, positivas y moderada-baja debido a que un aumento de las mismas puede indicar un aumento del daño hepático, fibrosis o cirrosis hepática (Tabla 28).

**Tabla 28.** Correlación entre el valor de la elasticidad hepática y las variables bioquímicas relacionadas con perfil hepático

Variables bioquímicas perfil hepático	n	Elasticidad (kPa)	
		Coef.	p
Albúmina	142	-0,240	0,004 <sup>S</sup>
Bilirrubina total	141	0,280	0,001 <sup>S</sup>
AST	145	0,567	<0,001 <sup>S</sup>
ALT	146	0,474	<0,001 <sup>S</sup>
GGT	146	0,421	<0,001 <sup>S</sup>
Fosfatasa alcalina	142	0,232	0,005 <sup>S</sup>

P: Significación estadística según la prueba de Pearson (y su correspondiente coeficiente de correlación r)

S: Significación estadística según la prueba de Spearman (y su correspondiente coeficiente de correlación rho)

A continuación, se analiza su comparación con los diferentes grados de fibrosis:

*- Albúmina*

Se analiza en un total de 142 pacientes la relación entre grado de fibrosis hepática y el valor de la albúmina. El valor promedio es de  $3,806 \pm 0,376$  g/dL. Se observaron diferencias significativas ( $p=0,024$ ) entre el grado de cirrosis hepática (F4) con el resto de los grupos, obteniendo un valor de la mediana más bajo en mayor daño hepático (Tabla 29).

**Tabla 29.** Descripción estadística de la albúmina (g/dL) según el grado de fibrosis

Grado de fibrosis	n	Albúmina (g/dL)						
		Media	s	min	Q1	Q2	Q3	Max
F0-1	53	3,901	0,356	2,900	3,720	3,850 <sup>a</sup>	4,030	4,940
F2	30	3,841	0,344	3,130	3,650	3,810 <sup>a</sup>	4,008	4,900
F3	24	3,824	0,237	3,390	3,668	3,800 <sup>a</sup>	4,073	4,200
F4	35	3,619	0,450	2,760	3,290	3,590 <sup>b</sup>	3,940	4,560
<b>Total</b>	<b>142</b>	<b>3,806</b>	<b>0,376</b>	<b>2,760</b>	<b>3,618</b>	<b>3,815</b>	<b>4,015</b>	<b>4,940</b>

Significación estadística según la prueba de Kruskal-Wallis,  $p=0,024$ . Superíndices diferentes en la misma columna indican diferencias significativas según la prueba de U de Mann-Whitney por pares ( $p<0,050$ )

*- Bilirrubina total*

Cuando se analizan los resultados obtenidos de bilirrubina según grado de fibrosis en los 141 pacientes estudiados se obtiene el valor promedio en  $0,603 \pm 0,266$  mg/dL. Se comprueban diferencias ( $p=0,041$ ) entre F0-1 y grados mayores de fibrosis, sin embargo, no se encuentra relación significativa entre estos últimos grados. Se resume que la bilirrubina aumenta al aumentar el daño hepático (Tabla 30).

**Tabla 30.** Descripción estadística de la bilirrubina total (mg/dL) según el grado de fibrosis

Grado de fibrosis	n	Bilirrubina total (mg/dL)						
		Media	s	min	Q1	Q2	Q3	Max
F0-1	55	0,535	0,221	0,160	0,400	0,500 <sup>a</sup>	0,630	1,390
F2	29	0,616	0,283	0,260	0,460	0,540 <sup>ab</sup>	0,750	1,610
F3	23	0,610	0,280	0,300	0,500	0,560 <sup>ab</sup>	0,630	1,670
F4	34	0,698	0,290	0,240	0,488	0,590 <sup>b</sup>	0,893	1,410
<b>Total</b>	<b>141</b>	<b>0,603</b>	<b>0,266</b>	<b>0,160</b>	<b>0,430</b>	<b>0,550</b>	<b>0,720</b>	<b>1,670</b>

Significación estadística según la prueba de Kruskal-Wallis,  $p=0,041$ . Superíndices diferentes en la misma columna indican diferencias significativas según la prueba de U de Mann-Whitney por pares ( $p<0,050$ )

*- AST*

En un total de 145 pacientes estudiamos la relación existente entre AST y los diferentes grados de fibrosis. Se alcanza un valor medio de AST en  $68,4 \pm 49,7$  U/L, siendo el valor mínimo de 16 U/L y el valor máximo 303 U/L. Se observan diferencias significativas entre los grupos ( $p<0,001$ ), siendo estas entre F0-1 con F2 y F2 con F4, esto indica que conforme se eleva AST en suero confirma un aumento de fibrosis hepática (Tabla 31).

**Tabla 31.** Descripción estadística de la AST (U/L) según el grado de fibrosis

Grado de fibrosis	n	AST (U/L)						
		Media	s	min	Q1	Q2	Q3	Max
F0-1	55	42,1	20,3	16,0	28,0	36,0 <sup>a</sup>	53,0	105,0
F2	30	64,2	34,2	30,0	38,0	49,0 <sup>b</sup>	89,8	148,0
F3	25	81,6	55,4	21,0	33,0	65,0 <sup>bc</sup>	119,0	244,0
F4	35	103,8	64,0	26,0	63,0	85,0 <sup>c</sup>	135,0	303,0
<b>Total</b>	<b>145</b>	<b>68,4</b>	<b>49,7</b>	<b>16,0</b>	<b>33,5</b>	<b>52,0</b>	<b>90,5</b>	<b>303,0</b>

Significación estadística según la prueba de Kruskal-Wallis,  $p < 0,001$ . Superíndices diferentes en la misma columna indican diferencias significativas según la prueba de U de Mann-Whitney por pares ( $p < 0,050$ )

#### - ALT

En la población total estudiada el valor promedio para ALT fue  $90,6 \pm 80,7$  U/L, siendo el valor mínimo 12 U/L y alcanzando el valor máximo en 545 U/L. Se analizan diferencias significativas ( $p < 0,001$ ) entre el grado F0-1 con el resto de los grupos, indicando que el valor de ALT con ausencia de fibrosis es bajo y se eleva conforme aumenta el grado de daño hepático (Tabla 32).

**Tabla 32.** Descripción estadística de la ALT (U/L) según el grado de fibrosis

Grado de fibrosis	n	ALT (U/L)						
		Media	s	min	Q1	Q2	Q3	Max
F0-1	55	55,5	38,5	12,0	26,0	42,0 <sup>a</sup>	79,0	154,0
F2	31	90,2	53,4	28,0	50,0	69,0 <sup>b</sup>	115,0	249,0
F3	25	114,8	112,3	16,0	39,5	81,0 <sup>b</sup>	137,5	442,0
F4	35	128,7	100,3	13,0	75,0	99,0 <sup>b</sup>	160,0	545,0
<b>Total</b>	<b>146</b>	<b>90,6</b>	<b>80,7</b>	<b>12,0</b>	<b>39,8</b>	<b>67,5</b>	<b>118,0</b>	<b>545,0</b>

Significación estadística según la prueba de Kruskal-Wallis,  $p < 0,001$ . Superíndices diferentes en la misma columna indican diferencias significativas según la prueba de U de Mann-Whitney por pares ( $p < 0,050$ )

#### - GGT

Alcanza un valor medio en el análisis de la población a estudio de  $94,9 \pm 96,1$  U/L, un valor mínimo 9 U/L y el valor máximo llega a 621,0 U/L. Similar a ALT, el grado F0-1 difiere del resto de los grupos ( $p < 0,001$ ), mostrando un valor bajo en leve daño hepático y elevándose a mayor grado de fibrosis (Tabla 33).

**Tabla 33.** Descripción estadística de la GGT (U/L) según el grado de fibrosis

Grado de fibrosis	n	GGT (U/L)						
		Media	s	min	Q1	Q2	Q3	Max
F0-1	55	73,2	86,3	9,0	20,0	38,0 <sup>a</sup>	83,0	463,0
F2	31	88,0	72,4	22,0	46,0	64,0 <sup>b</sup>	97,0	336,0
F3	25	96,5	55,0	16,0	58,0	88,0 <sup>b</sup>	142,0	240,0
F4	35	133,9	135,6	17,0	58,0	83,0 <sup>b</sup>	139,0	621,0
<b>Total</b>	<b>146</b>	<b>94,9</b>	<b>96,1</b>	<b>9,0</b>	<b>36,8</b>	<b>65,0</b>	<b>121,3</b>	<b>621,0</b>

Significación estadística según la prueba de Kruskal-Wallis,  $p < 0,001$ . Superíndices diferentes en la misma columna indican diferencias significativas según la prueba de U de Mann-Whitney por pares ( $p < 0,050$ )

- Fosfatasa alcalina

El análisis de 142 pacientes para comparar el grado de fibrosis con la fosfatasa alcalina, obtiene un valor medio de  $79,2 \pm 34,5$  U/L. Se obtienen diferencias significativas ( $p=0,006$ ) entre F0-1, F2 y F3 con F4, observando que el valor obtenido en la mediana es significativamente mayor en F4 (Tabla 34).

**Tabla 34.** Descripción estadística de la fosfatasa alcalina (U/L) según el grado de fibrosis

Grado de fibrosis	n	Fosfatasa alcalina (U/L)						
		Media	s	min	Q1	Q2	Q3	Max
F0-1	55	72,4	22,1	39,0	54,0	69,0 <sup>a</sup>	88,0	137,0
F2	29	67,7	20,1	38,0	56,5	64,0 <sup>a</sup>	75,0	140,0
F3	23	79,3	34,1	33,0	55,0	71,0 <sup>ab</sup>	95,0	194,0
F4	35	99,2	49,7	50,0	66,0	84,0 <sup>b</sup>	108,0	259,0
<b>Total</b>	<b>142</b>	<b>79,2</b>	<b>34,5</b>	<b>33,0</b>	<b>58,0</b>	<b>70,5</b>	<b>91,3</b>	<b>259,0</b>

Significación estadística según la prueba de Kruskal-Wallis,  $p=0,006$ . Superíndices diferentes en la misma columna indican diferencias significativas según la prueba de U de Mann-Whitney por pares ( $p<0,050$ )

#### 5.2.2.2.4. Variables hemáticas y de coagulación

Del mismo modo, se ha estudiado la relación en la población total de este estudio entre el valor de la elasticidad hepática y el IQR/elasticidad con las distintas variables hemáticas y de coagulación: hemoglobina ( $n=146$ ), hematocrito ( $n=146$ ), conteo de plaquetas ( $n=146$ ), INR ( $n=138$ ) y actividad de protrombina ( $n=138$ ). Se describen correlaciones significativas con el valor de la elasticidad hepática y el conteo de plaquetas, INR y actividad de protrombina; observándose con las plaquetas y actividad de protrombina que a medida que el daño hepático aumenta incrementando el valor de la elasticidad, dichas variables disminuyen de manera moderada; al contrario ocurre con el INR (Tabla 35).

**Tabla 35.** Correlación entre el valor de la elasticidad hepática y los parámetros hemáticos y de coagulación

Parámetros hemáticos	n	Elasticidad (kPa)	
		Coef.	p
Hemoglobina	146	0,002	0,982 <sup>S</sup>
Hematocrito	146	-0,038	0,651 <sup>S</sup>
Plaquetas	146	-0,577	<0,001 <sup>S</sup>
INR	138	0,478	<0,001 <sup>S</sup>
Actividad de protrombina	138	-0,444	<0,001 <sup>S</sup>

P: Significación estadística según la prueba de Pearson (y su correspondiente coeficiente de correlación r)

S: Significación estadística según la prueba de Spearman (y su correspondiente coeficiente de correlación rho)

Seguidamente, analizamos cada una de ellas:

#### - Hemoglobina y hematocrito

Sobre el total de la muestra se comparan los valores de hemoglobina y hematocrito entre los diferentes grados de fibrosis. Los valores promedios obtenidos para ambas variables son

15,07 ± 1,58 g/dL y 45,00 ± 4,40 %, respectivamente. Las tablas 36 y 37 muestran que el estudio de ambos valores con el grado de daño hepático no guarda una relación significativa.

**Tabla 36.** Descripción estadística de la hemoglobina (g/dl) según el grado de fibrosis

Grado de fibrosis	n	Hemoglobina (g/dL)						
		Media	s	min	Q1	Q2	Q3	Max
F0-1	55	15,12	1,20	12,50	14,30	14,80	15,70	18,60
F2	31	15,36	1,73	11,10	14,50	15,60	16,40	18,60
F3	25	15,26	1,64	12,10	14,30	15,30	16,45	17,70
F4	35	14,59	1,85	9,60	13,50	15,00	16,00	17,40
<b>Total</b>	<b>146</b>	<b>15,07</b>	<b>1,58</b>	<b>9,60</b>	<b>14,28</b>	<b>15,10</b>	<b>16,00</b>	<b>18,60</b>

Significación estadística según la prueba de Kruskal-Wallis, p=0,286

**Tabla 37.** Descripción estadística del hematocrito (%) según el grado de fibrosis

Grado de fibrosis	n	Hematocrito (%)						
		Media	s	min	Q1	Q2	Q3	Max
F0-1	55	45,33	3,41	37,90	42,80	45,30	47,10	54,00
F2	31	45,95	4,83	35,00	43,40	46,60	49,10	54,30
F3	25	45,38	4,15	37,80	41,85	46,00	48,85	52,50
F4	35	43,39	5,24	28,30	39,60	44,80	46,90	50,80
<b>Total</b>	<b>146</b>	<b>45,00</b>	<b>4,40</b>	<b>28,30</b>	<b>42,70</b>	<b>45,30</b>	<b>47,73</b>	<b>54,30</b>

Significación estadística según la prueba de Kruskal-Wallis, p=0,246

- *Contaje de plaquetas*

Cuando se analizan los resultados obtenidos para relacionar el grado de fibrosis y el contaje de PTL en la población total a estudio, se obtiene un valor medio de 169,6 ± 59,4 mil/mm<sup>3</sup>, viendo su contaje mínimo en 34,0 mil/mm<sup>3</sup> y hallando un valor máximo en 395 mil/mm<sup>3</sup>. Existen diferencias estadísticamente significativas (p<0,001) entre los diferentes grados de daño hepático, destacando entre F0-F1-F2 con F3 y con F4; a medida que el grado de FH es mayor, disminuye de manera notable el contaje de PTL, tal y como se puede observar en los valores de la mediana (Tabla 38).

**Tabla 38.** Descripción estadística de las plaquetas (mil/mm<sup>3</sup>) según el grado de fibrosis

Grado de fibrosis	n	Plaquetas (mil/mm <sup>3</sup> )						
		Media	s	min	Q1	Q2	Q3	Max
F0-1	55	196,8	56,0	69,0	161,0	190,0 <sup>a</sup>	227,0	383,0
F2	31	186,1	60,8	67,0	148,0	180,0 <sup>ab</sup>	211,0	395,0
F3	25	160,6	42,1	82,0	131,5	153,0 <sup>b</sup>	183,5	250,0
F4	35	118,7	36,9	34,0	104,0	117,0 <sup>c</sup>	137,0	212,0
<b>Total</b>	<b>146</b>	<b>169,6</b>	<b>59,4</b>	<b>34,0</b>	<b>128,8</b>	<b>166,5</b>	<b>206,5</b>	<b>395,0</b>

Significación estadística según la prueba de Kruskal-Wallis, p<0,001. Superíndices diferentes en la misma columna indican diferencias significativas según la prueba de U de Mann-Whitney por pares (p<0,050)

- INR

Sobre 138 pacientes de esta muestra, se describe el INR hallando un valor medio de  $1,060 \pm 0,225$ . Al comparar los diferentes grupos de daño hepático en relación a INR se observan diferencias significativas ( $p < 0,001$ ), INR es mayor con grado de daño hepático F4, pero sin embargo no existen diferencias entre grados intermedios de fibrosis (Tabla 39).

**Tabla 39.** Descripción estadística del INR según el grado de fibrosis

Grado de fibrosis	n	INR						
		Media	s	min	Q1	Q2	Q3	Max
F0-1	52	1,016	0,189	0,890	0,950	0,990 <sup>a</sup>	1,028	2,290
F2	31	1,082	0,319	0,860	0,980	1,030 <sup>b</sup>	1,100	2,730
F3	21	1,020	0,065	0,880	0,990	1,010 <sup>b</sup>	1,055	1,180
F4	34	1,133	0,223	0,960	1,048	1,085 <sup>c</sup>	1,160	2,310
<b>Total</b>	<b>138</b>	<b>1,060</b>	<b>0,225</b>	<b>0,860</b>	<b>0,978</b>	<b>1,020</b>	<b>1,080</b>	<b>2,730</b>

Significación estadística según la prueba de Kruskal-Wallis,  $p < 0,001$ . Superíndices diferentes en la misma columna indican diferencias significativas según la prueba de U de Mann-Whitney por pares ( $p < 0,050$ )

- Actividad de protrombina

Por último, se estudia en 138 pacientes la relación de actividad de protrombina con el grado de fibrosis, existiendo diferencias entre los grupos ( $p < 0,001$ ), cuanto mayor es el grado de daño hepático, menor es la actividad de protrombina. Sin embargo, en grados de menor daño hepático no hay diferencias significativas entre los grupos F0-1, F2 y F3 (Tabla 40). El valor promedio para esta variable fue  $95,0 \pm 16,6$  %.

**Tabla 40.** Descripción estadística de actividad de protrombina (%) según el grado de fibrosis

Grado de fibrosis	n	Actividad protrombina (%)						
		Media	s	min	Q1	Q2	Q3	Max
F0-1	52	99,0	17,9	11,0	96,0	100,5 <sup>a</sup>	109,0	119,0
F2	31	95,6	18,1	28,0	88,0	95,0 <sup>a</sup>	103,0	131,0
F3	21	98,4	10,6	78,0	92,0	99,0 <sup>a</sup>	102,0	126,0
F4	34	86,4	13,2	33,0	81,0	88,5 <sup>b</sup>	93,5	106,0
<b>Total</b>	<b>138</b>	<b>95,0</b>	<b>16,6</b>	<b>11,0</b>	<b>88,8</b>	<b>97,5</b>	<b>103,3</b>	<b>131,0</b>

Significación estadística según la prueba de Kruskal-Wallis,  $p < 0,001$ . Superíndices diferentes en la misma columna indican diferencias significativas según la prueba de U de Mann-Whitney por pares ( $p < 0,050$ )

### 5.3. Índices o “scores” para clasificar a la población a estudio según grado de fibrosis

Se estudia el valor de 17 índices no invasivos de fibrosis hepática para pacientes con VHC considerando los cuatro grados de fibrosis. Se calculan sensibilidad y especificidad con sus puntos de corte óptimos para la población a estudio y se valora la capacidad predictiva de cada uno de ellos para clasificar correctamente a los pacientes con hepatitis crónica C según los diferentes grados de daños hepático.

En la Tabla 41 se muestra la capacidad diagnóstica de cada uno de ellos, con niveles de AUROC que oscilan entre 0,549 y 0,848, aportando este último muy buena capacidad discriminativa para fibrosis avanzada.

**Tabla 41.** Capacidad diagnóstica de los 17 índices y autotaxina para discriminar fibrosis avanzada

Índice	min	Max	AUROC ± s	p	Punto de corte	Sensibilidad (%) (IC95%)	Especificidad (%) (IC95%)
FIB-4	0,708	15,072	0,848 ± 0,034	<0,001	2,045	81,7 (70,1, 89,4)	70,6 (60,2, 79,2)
King's score	3,535	215,436	0,841 ± 0,035	<0,001	14,357	90,9 (80,4, 96,1)	54,9 (44,1, 65,2)
Doha score	0,340	9,030	0,841 ± 0,034	<0,001	5,092	81,4 (69,6, 89,3)	74,4 (64,0, 82,6)
Forns	2,539	11,530	0,830 ± 0,034	<0,001	6,093	95,0 (86,3, 98,3)	56,5 (45,9, 66,5)
GUCI	0,182	12,022	0,816 ± 0,038	<0,001	1,080	72,7 (59,8, 82,7)	81,7 (72,0, 88,6)
HGM-2	0,003	0,988	0,816 ± 0,037	<0,001	0,048	90,9 (80,4, 96,1)	61,3 (50,3, 71,2)
APRI	0,186	10,639	0,797 ± 0,038	<0,001	0,685	85,0 (73,9, 91,9)	55,3 (44,7, 65,4)
Fibrosis index	0,350	4,700	0,790 ± 0,038	<0,001	2,410	86,4 (75,5, 93,0)	60,2 (49,5, 70,1)
Lok index	0,040	1,000	0,779 ± 0,039	<0,001	0,243	98,2 (90,4, 99,7)	41,5 (31,4, 52,3)
S-Index	0,037	3,957	0,777 ± 0,038	<0,001	0,214	86,4 (75,5, 93,0)	56,6 (45,9, 66,8)
FCI	0,011	1,566	0,774 ± 0,039	<0,001	0,040	94,7 (85,6, 98,2)	40,7 (30,7, 51,6)
AP index	1,0	10,0	0,771 ± 0,038	<0,001	5	80,0 (68,2, 88,2)	60,5 (49,9, 70,1)
Nikei	0,000	1,000	0,762 ± 0,044	<0,001	0,237	71,9 (59,2, 81,9)	78,3 (68,3, 85,8)
Fibro-Q score	0,647	16,587	0,739 ± 0,044	<0,001	2,667	76,4 (63,7, 85,6)	65,9 (55,1, 75,2)
CDS	2,0	9,0	0,708 ± 0,044	<0,001	≤4	78,2 (65,6, 87,1)	48,8 (38,3, 59,4)
Autotaxina	0,150	1,676	0,694 ± 0,048	<0,001	0,430	70,9 (57,9, 81,2)	62,3 (50,5, 72,8)
AAR	0,348	2,462	0,549 ± 0,050	0,313	0,786	63,3 (50,7, 74,4)	51,8 (41,3, 62,1)

Así mismo, en la Tabla 42 se muestra la capacidad diagnóstica de los mismos, cuyos niveles de AUROC oscilan entre 0,501 y 0,822, observando diferentes capacidades discriminativas para cirrosis.

**Tabla 42.** Capacidad diagnóstica de los 17 índices y autotaxina para discriminar cirrosis

Índice	min	Max	AUROC ± s	p	Punto de corte	Sensibilidad (%) (IC95%)	Especificidad (%) (IC95%)
HGM-2	0,003	0,988	0,822 ± 0,057	<0,001	0,063	97,1 (85,5 , 99,5)	57,1 (36,5 , 75,5)
Fibrosis index	0,350	4,700	0,799 ± 0,057	<0,001	2,670	85,7 (70,6 , 93,7)	66,7 (46,7 , 82,0)
AP index	1,0	10,0	0,774 ± 0,067	0,001	6	94,3 (81,4 , 98,4)	40,0 (23,4 , 59,3)
Lok index	0,040	1,000	0,762 ± 0,065	0,001	0,359	85,3 (69,9 , 93,6)	57,1 (36,5 , 75,5)
Forns	2,539	11,530	0,755 ± 0,064	0,001	7,175	82,9 (67,3 , 91,9)	64,0 (44,5 , 79,8)
Doha score	0,340	9,030	0,744 ± 0,064	0,002	5,54	82,9 (67,3 , 91,9)	58,3 (38,8 , 75,5)
FIB-4	0,708	15,072	0,739 ± 0,064	0,002	2,64	85,7 (70,6 , 93,7)	48,0 (30,0 , 66,5)
FCI	0,011	1,566	0,735 ± 0,067	0,003	0,061	85,3 (69,9 , 93,6)	56,5 (36,8 , 74,4)
GUCI	0,182	12,022	0,714 ± 0,069	0,008	1,081	85,3 (69,9 , 93,6)	52,4 (32,4 , 71,7)
APRI	0,186	10,639	0,715 ± 0,066	0,005	0,811	88,6 (74,0 , 95,5)	40,0 (23,4 , 59,3)
King's score	3,535	215,436	0,707 ± 0,070	0,010	19,421	85,3 (69,9 , 93,6)	47,6 (28,3 , 67,6)
CDS	2,0	9,0	0,700 ± 0,071	0,013	≥5	88,2 (73,4 , 95,3)	38,1 (20,8 , 59,1)
S-Index	0,037	3,957	0,677 ± 0,069	0,021	0,139	97,1 (85,5 , 99,5)	20,8 (9,2 , 40,5)
Autotaxina	0,150	1,676	0,670 ± 0,078	0,033	0,353	93,8 (79,9 , 98,3)	43,5 (25,6 , 63,2)
Fibro-Q score	0,647	16,587	0,665 ± 0,075	0,041	2,055	91,2 (77,0 , 97,0)	28,6 (13,8 , 50,0)
Nikei	0,000	1,000	0,597 ± 0,077	0,216	0,248	79,4 (63,2 , 89,7)	43,5 (25,6 , 63,2)
AAR	0,348	2,462	0,501 ± 0,076	0,994	0,398	97,1 (85,5 , 99,5)	4,0 (0,7 , 19,5)

### 5.3.1. AST/ALT ratio (AAR)

Para los 145 pacientes a estudio se obtiene un valor medio de  $0,881 \pm 0,341$  para el índice AAR. Al comparar los diferentes grupos del grado de fibrosis en relación al índice AAR, no se encontraron diferencias significativas entre ellos ( $p=0,260$ ) (Tabla 43).

**Tabla 43.** Descripción estadística del índice AAR según el grado de fibrosis

Grado de fibrosis	n	Media	s	min	Q1	Q2	Q3	Max
F0-1	55	0,891	0,320	0,437	0,703	0,838	1,000	2,083
F2	30	0,786	0,257	0,411	0,613	0,710	0,934	1,600
F3	25	0,890	0,297	0,398	0,678	0,806	1,158	1,550
F4	35	0,942	0,447	0,348	0,668	0,804	1,083	2,462
<b>Total</b>	<b>145</b>	<b>0,881</b>	<b>0,341</b>	<b>0,348</b>	<b>0,665</b>	<b>0,797</b>	<b>1,028</b>	<b>2,462</b>

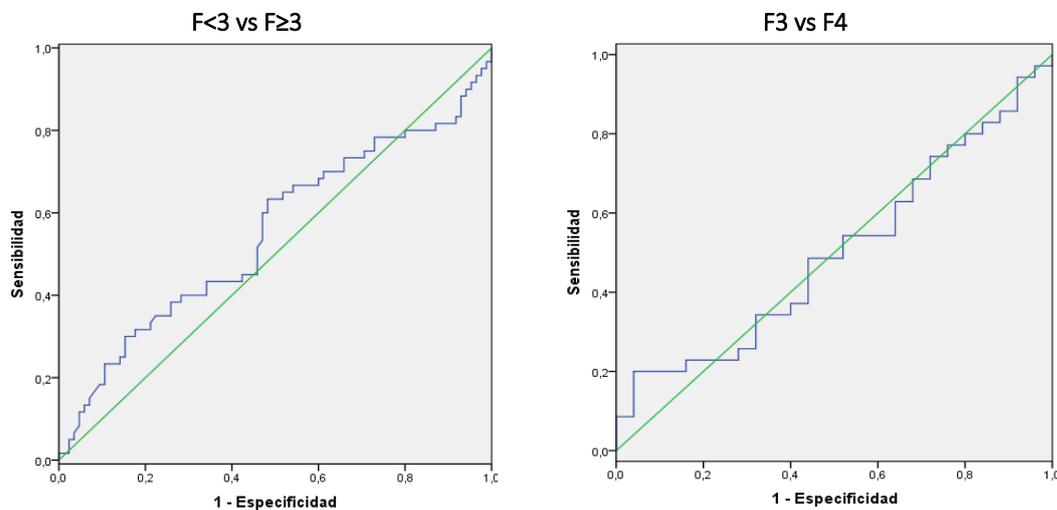
Significación estadística según la prueba de Kruskal-Wallis,  $p=0,260$

En la Tabla 44 se presenta la capacidad predictiva de este índice para fibrosis avanzada y cirrosis hepática considerando el punto de corte óptimo. De forma gráfica se representa en la Figura 8 mediante las curvas ROC correspondientes.

**Tabla 44.** Capacidad predictiva de fibrosis avanzada y cirrosis según el índice AAR.

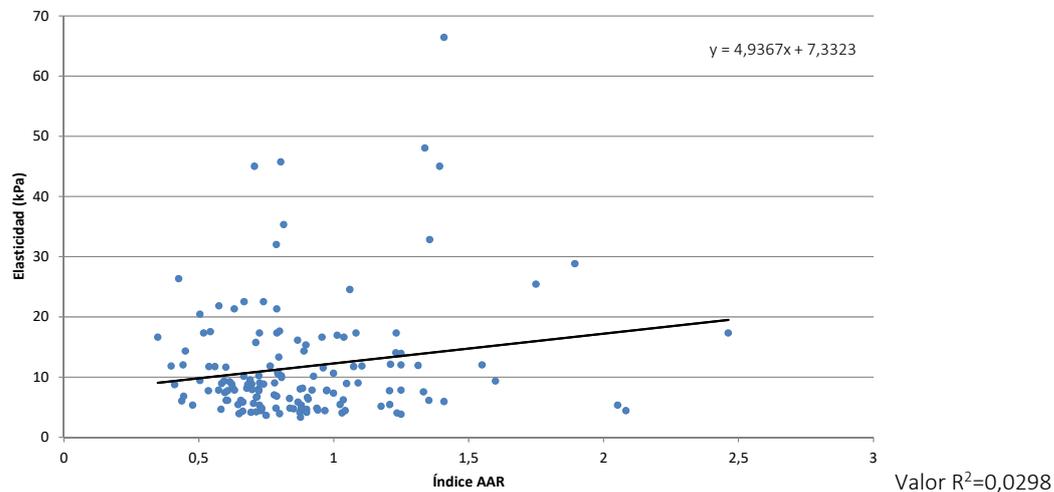
	F<3 vs F≥3	F3 vs F4
AUROC ± s	0,549 ± 0,050	0,501 ± 0,076
p	0,313	0,994
Punto de corte	0,786	0,398
Sensibilidad (IC95%)	63,3% (50,7%, 74,4%)	97,1% (85,5%, 99,5%)
Especificidad (IC95%)	51,8% (41,3%, 62,1%)	4,0% (0,7%, 19,5%)

**Figura 8.** Curvas ROC para diagnóstico de fibrosis avanzada y cirrosis según el índice AAR



En la Figura 9 se presenta el gráfico de dispersión que muestra la relación entre el índice AAR y el valor en kPa de la elasticidad hepática, se observa relación lineal con un coeficiente de determinación de 0,0298.

**Figura 9.** Correlación entre el índice AAR y la elasticidad (kPa)



### 5.3.2. AP Index

Tal y como se muestra en la Tabla 45, con el total de la muestra estudiada se evalúa el nivel medio del índice AP index en  $5,7 \pm 2,1$ . Al analizar la relación de este índice con el grado de fibrosis se observan diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0,001$ ), destacando éstas entre el grado F4 con el resto de los grupos, siendo el valor de la mediana 3 puntos mayor en el mayor grado de daño hepático.

**Tabla 45.** Descripción estadística del índice AP Index según el grado de fibrosis

Grado de fibrosis	n	Media	s	min	Q1	Q2	Q3	Max
F0-1	55	4,7	1,9	2,0	3,0	5,0 <sup>a</sup>	6,0	8,0
F2	31	5,3	2,2	1,0	4,0	6,0 <sup>ab</sup>	6,0	9,0
F3	25	6,2	1,5	4,0	5,0	6,0 <sup>b</sup>	7,0	10,0
F4	35	7,4	1,3	4,0	7,0	8,0 <sup>c</sup>	8,0	10,0
<b>Total</b>	<b>146</b>	<b>5,7</b>	<b>2,1</b>	<b>1,0</b>	<b>4,0</b>	<b>6,0</b>	<b>7,0</b>	<b>10,0</b>

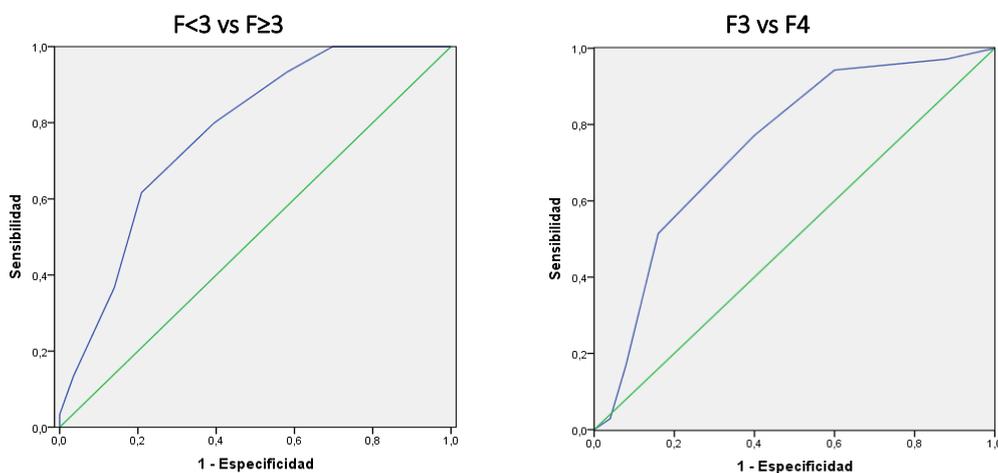
Significación estadística según la prueba de Kruskal-Wallis,  $p < 0,001$ . Superíndices diferentes en la misma columna indican diferencias significativas según la prueba de U de Mann-Whitney por pares ( $p < 0,050$ ).

A continuación se presenta el punto de corte óptimo para el índice AP index junto con la sensibilidad y especificidad, además de la capacidad diagnóstica de este índice para fibrosis avanzada y cirrosis hepática (Tabla 46). En la Figura 10 se objetiva de manera gráfica las curvas ROC correspondientes.

**Tabla 46.** Capacidad predictiva de fibrosis avanzada y cirrosis según el índice AP index

	F<3 vs F≥3	F3 vs F4
AUROC	0,771 ± 0,038	0,774 ± 0,067
p	<0,001	0,001
Punto de corte	≤5	≥6
Sensibilidad (IC95%)	80,0% (68,2%, 88,2%)	94,3% (81,4%, 98,4%)
Especificidad (IC95%)	60,5% (49,9%, 70,1%)	40,0% (23,4%, 59,3%)

**Figura 10.** Curvas ROC para diagnóstico de fibrosis avanzada y cirrosis según el índice AP index



### 5.3.3. Índice APRI

En la siguiente tabla (Tabla 47) se exponen los parámetros descriptivos del índice APRI para 145 pacientes según grado de fibrosis, las diferencias entre los grupos son estadísticamente significativas ( $p < 0,001$ ). Dichas diferencias se pueden constatar entre F0-1 y F2-F3 y entre F3 y F4, sin embargo no se observan diferencias significativas entre grados intermedios de fibrosis.

**Tabla 47.** Descripción estadística del índice APRI según el grado de fibrosis

Grado de fibrosis	n	Media	s	min	Q1	Q2	Q3	Max
F0-1	55	0,636	0,339	0,186	0,378	0,546 <sup>a</sup>	0,910	1,672
F2	30	1,134	1,179	0,304	0,537	0,811 <sup>b</sup>	1,446	6,716
F3	25	1,438	1,010	0,330	0,686	0,990 <sup>b</sup>	2,235	3,389
F4	35	2,796	2,262	0,392	0,991	2,121 <sup>c</sup>	3,791	10,639
<b>Total</b>	<b>145</b>	<b>1,399</b>	<b>1,553</b>	<b>0,186</b>	<b>0,492</b>	<b>0,833</b>	<b>1,717</b>	<b>10,639</b>

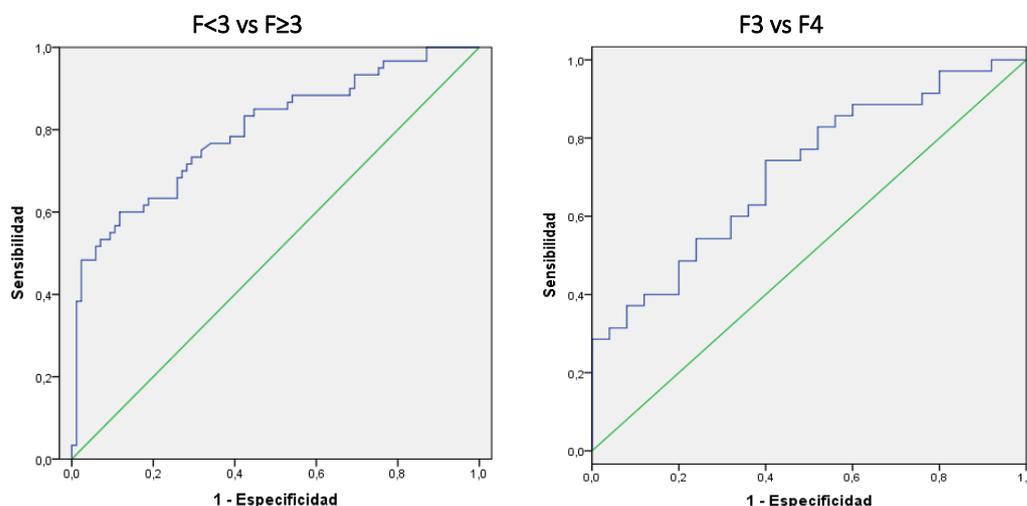
Significación estadística según la prueba de Kruskal-Wallis,  $p < 0,001$ . Superíndices diferentes en la misma columna indican diferencias significativas según la prueba de U de Mann-Whitney por pares ( $p < 0,050$ ).

En la Tabla 48 se presentan los parámetros relativos a la capacidad predictiva de este índice habiendo considerado el punto de corte óptimo, destacan buenos niveles tanto para para fibrosis avanzada (AUROC  $0,797 \pm 0,038$ ) como para cirrosis (AUROC  $0,715 \pm 0,066$ ). Se presentan los datos de forma gráfica mediante las curvas ROC correspondientes en la Figura 11.

**Tabla 48.** Capacidad predictiva de fibrosis avanzada y cirrosis según el índice APRI

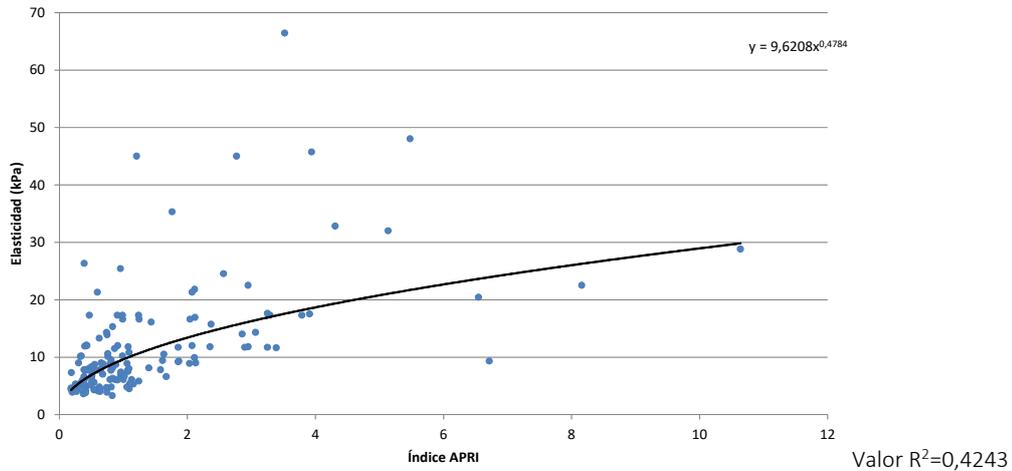
	F<3 vs F≥3	F3 vs F4
AUROC	$0,797 \pm 0,038$	$0,715 \pm 0,066$
p	$< 0,001$	0,005
Punto de corte	0,685	0,811
Sensibilidad (IC95%)	85,0% (73,9%, 91,9%)	88,6% (74,0%, 95,5%)
Especificidad (IC95%)	55,3% (44,7%, 65,4%)	40,0% (23,4%, 59,3%)

**Figura 11.** Curvas ROC para diagnóstico de fibrosis avanzada y cirrosis según el índice APRI



En la Figura 12 se muestra el gráfico de dispersión entre el valor de la elasticidad y el índice APRI, con un coeficiente de determinación de 0,4243 para una función potencial.

**Figura 12.** Correlación entre el índice APRI y la elasticidad (kPa)



### 5.3.4. Cirrhosis Discriminat Score (CDS)

En un total de 137 pacientes se estudia el índice CDS, con un valor medio obtenido de  $4,9 \pm 1,4$ . Al examinar el índice CDS con el grado de fibrosis, se constata una relación significativa ( $p < 0,001$ ), existente entre el grado F4 con el resto de los grupos, siendo el valor de la mediana 1 punto mayor en el mayor grado de daño hepático. Los datos descriptivos asociados se presentan en la Tabla 49.

**Tabla 49.** Descripción estadística del índice CDS según el grado de fibrosis

Grado de fibrosis	n	Media	s	min	Q1	Q2	Q3	Max
F0-1	52	4,5	1,1	2,0	4,0	5,0 <sup>a</sup>	5,0	7,0
F2	30	4,5	1,3	2,0	3,8	4,0 <sup>a</sup>	5,3	7,0
F3	21	5,0	1,0	3,0	4,0	5,0 <sup>a</sup>	6,0	7,0
F4	34	6,0	1,4	3,0	5,0	6,0 <sup>b</sup>	7,0	9,0
<b>Total</b>	<b>137</b>	<b>4,9</b>	<b>1,4</b>	<b>2,0</b>	<b>4,0</b>	<b>5,0</b>	<b>6,0</b>	<b>9,0</b>

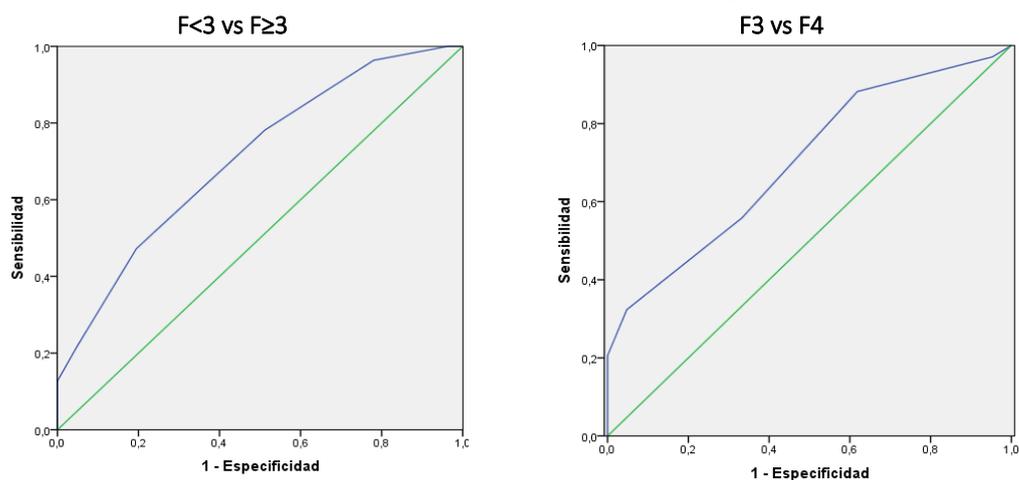
Significación estadística según la prueba de Kruskal-Wallis,  $p < 0,001$ . Superíndices diferentes en la misma columna indican diferencias significativas según la prueba de U de Mann-Whitney por pares ( $p < 0,050$ ).

Seguidamente, se muestran en la Tabla 50, los datos de la capacidad predictiva de este índice para fibrosis avanzada y cirrosis hepática considerando el punto de corte óptimo. La Figura 13 presenta las curvas ROC correspondientes para los parámetros anteriores.

**Tabla 50.** Capacidad predictiva de fibrosis avanzada y cirrosis según el índice CDS

	F<3 vs F≥3	F3 vs F4
AUROC	0,708 ± 0,044	0,700 ± 0,071
p	<0,001	0,013
Punto de corte	≤4	≥5
Sensibilidad (IC95%)	78,2% (65,6%, 87,1%)	88,2% (73,4%, 95,3%)
Especificidad (IC95%)	48,8% (38,3%, 59,4%)	38,1% (20,8%, 59,1%)

**Figura 13.** Curvas ROC para diagnóstico de fibrosis avanzada y cirrosis según el índice CDS



### 5.3.5. Doha score

En la Tabla 51 se detalla la descripción estadística del score Doha según grado de daño hepático para un total de 141 pacientes, la relación entre los grupos es estadísticamente significativa ( $p < 0,001$ ), observando diferencias entre F0-1 y F2 con el resto de los grados, lo cual significa que no existen diferencias en daño hepático leve, pero a medida que aumenta el grado de fibrosis, la puntuación de Doha score también aumenta.

**Tabla 51.** Descripción estadística del Doha score según el grado de fibrosis

Grado de fibrosis	n	Media	s	min	Q1	Q2	Q3	Max
F0-1	53	4,230 <sup>a</sup>	1,192	0,474	3,526	4,412	5,059	6,716
F2	29	4,605 <sup>a</sup>	1,368	0,340	3,917	4,578	5,583	7,802
F3	24	5,408 <sup>b</sup>	0,978	3,496	4,564	5,464	6,246	7,128
F4	35	6,440 <sup>c</sup>	1,131	3,960	5,702	6,240	7,218	9,030
<b>Total</b>	<b>141</b>	<b>5,056</b>	<b>1,473</b>	<b>0,340</b>	<b>4,239</b>	<b>5,074</b>	<b>6,040</b>	<b>9,030</b>

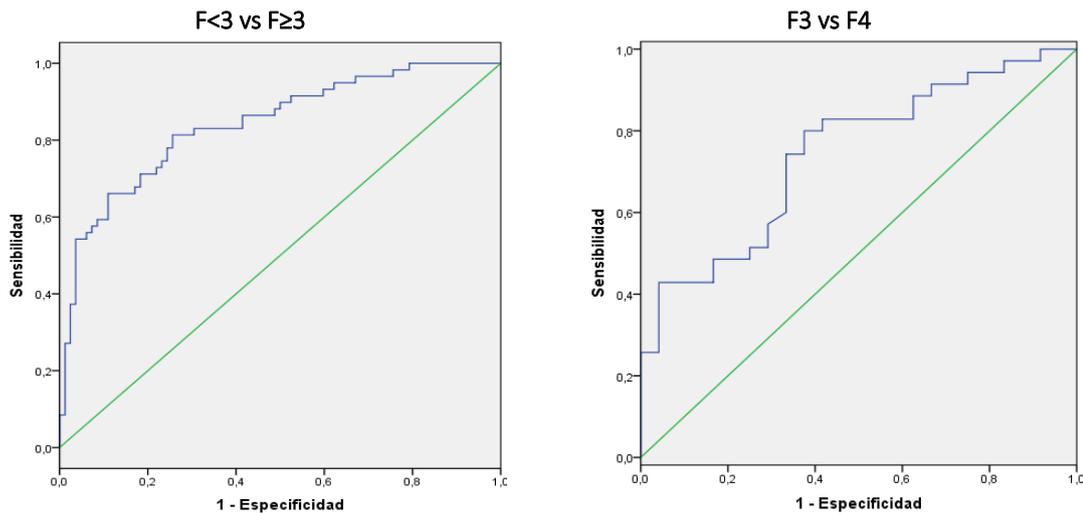
Significación estadística según la prueba ANOVA,  $p < 0,001$ . Superíndices diferentes en la misma columna indican diferencias significativas según la prueba de Duncan

En la Tabla 52 se expone el punto de corte óptimo para el score Doha junto con la sensibilidad y especificidad calculadas, además se muestra la buena capacidad diagnóstica de este score para fibrosis avanzada ( $0,841 \pm 0,034$ ) y cirrosis ( $0,744 \pm 0,064$ ). En la Figura siguiente (Figura 14) se contempla de forma gráfica las curvas ROC correspondientes a los datos anteriores.

**Tabla 52.** Capacidad predictiva de fibrosis avanzada y cirrosis según el índice Doha score

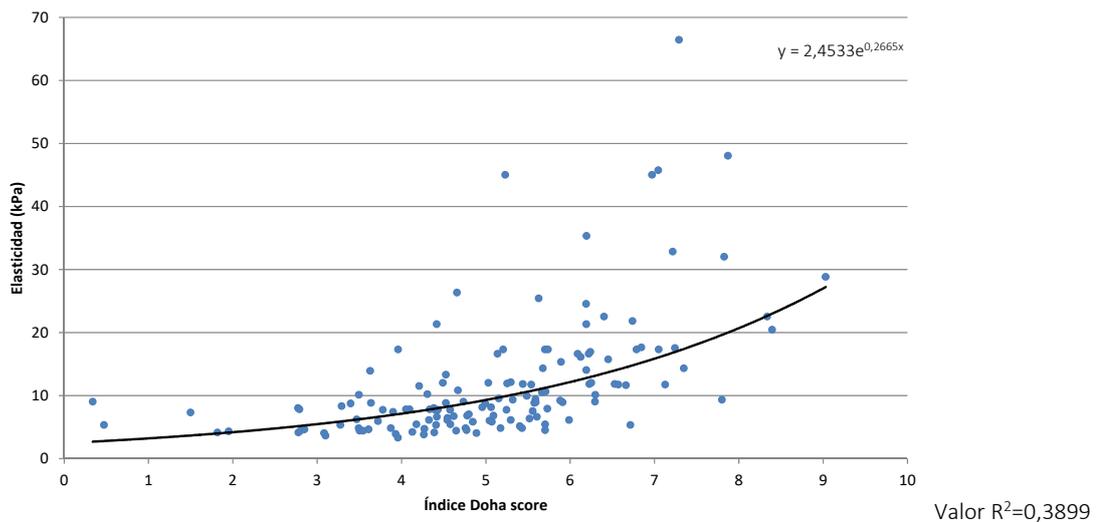
	F<3 vs F≥3	F3 vs F4
AUROC	0,841 ± 0,034	0,744 ± 0,064
p	<0,001	0,002
Punto de corte	5,092	5,540
Sensibilidad (IC95%)	81,4% (69,6%, 89,3%)	82,9% (67,3%, 91,9%)
Especificidad (IC95%)	74,4% (64%, 82,6%)	58,3% (38,8%, 75,5%)

**Figura 14.** Curvas ROC para diagnóstico de fibrosis avanzada y cirrosis según el índice Doha score



A continuación se expone de manera gráfica la relación entre el score Doha y el valor de la elasticidad hepática, con un coeficiente de determinación de 0,3899 para una función exponencial (Figura 15).

**Figura 15.** Correlación entre el índice Doha score y la elasticidad (kPa)



### 5.3.6. FIB-4

En 145 pacientes se estudia la relación entre el índice FIB-4 y el grado de fibrosis, con un valor medio de  $2,855 \pm 2,358$ , siendo el valor mínimo 0,708 y alcanzando el valor máximo en 15,072. Al comparar el índice FIB-4 con el grado de fibrosis se observaron diferencias significativas ( $p < 0,001$ ) entre cada uno de los cuatro grados, lo cual significa que a medida que aumenta el grado de daño hepático, la puntuación de FIB-4 es mayor (Tabla 53).

La Tabla 54 expone la capacidad predictiva para el índice FIB-4 considerando el punto de corte óptimo y destacando buena capacidad diagnóstica para fibrosis avanzada ( $0,848 \pm 0,034$ ) y cirrosis ( $0,739 \pm 0,064$ ). De forma conjunta, en la Figura 16, se presentan los resultados de manera gráfica mediante las curvas ROC.

**Tabla 53.** Descripción estadística del índice FIB-4 según el grado de fibrosis

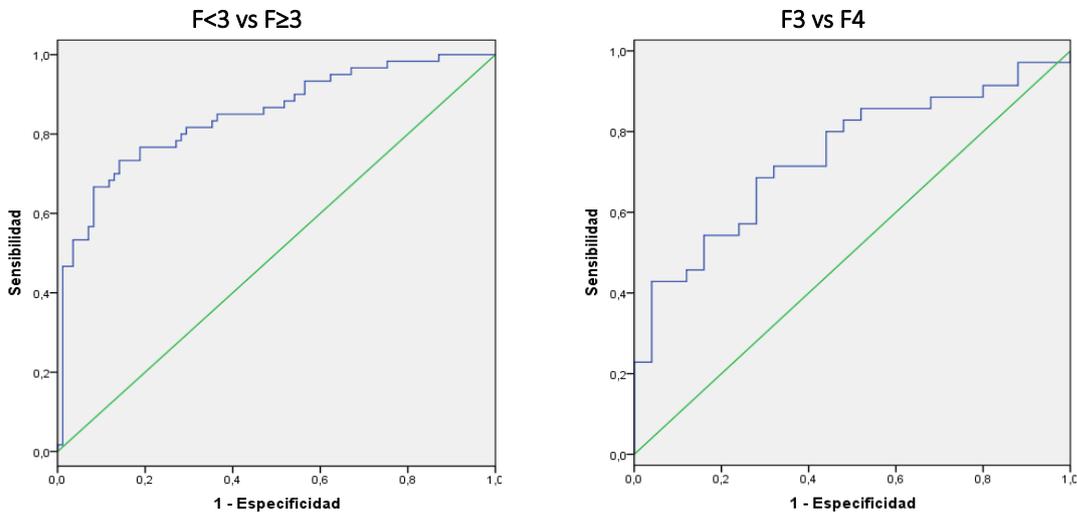
Grado de fibrosis	n	Media	s	min	Q1	Q2	Q3	Max
F0-1	55	1,693	0,728	0,708	1,126	1,505 <sup>a</sup>	2,020	3,751
F2	30	2,341	2,106	0,742	1,588	1,993 <sup>b</sup>	2,552	12,913
F3	25	2,917	1,200	1,221	1,920	2,775 <sup>c</sup>	3,857	6,084
F4	35	5,078	3,223	1,023	2,936	3,968 <sup>d</sup>	5,877	15,072
<b>Total</b>	<b>145</b>	<b>2,855</b>	<b>2,358</b>	<b>0,708</b>	<b>1,493</b>	<b>2,164</b>	<b>3,311</b>	<b>15,072</b>

Significación estadística según la prueba de Kruskal-Wallis,  $p < 0,001$ . Superíndices diferentes en la misma columna indican diferencias significativas según la prueba de U de Mann-Whitney por pares ( $p < 0,050$ ).

**Tabla 54.** Capacidad predictiva de fibrosis avanzada y cirrosis según el índice FIB-4

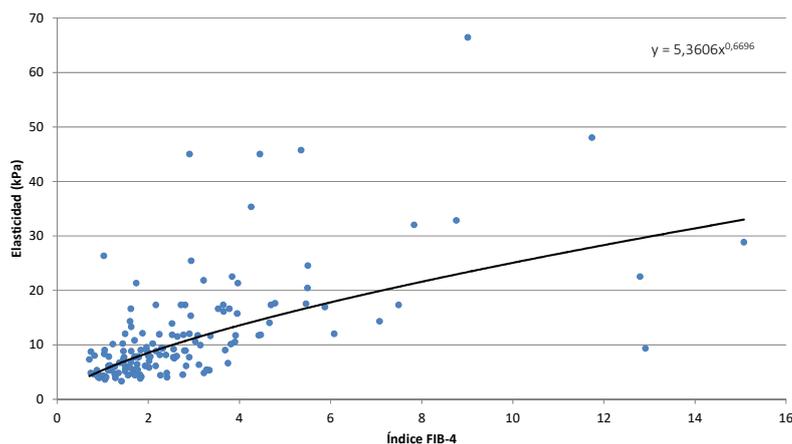
	F<3 vs F≥3	F3 vs F4
AUROC	0,848 ± 0,034	0,739 ± 0,064
p	<0,001	0,002
Punto de corte	2,045	2,640
Sensibilidad (IC95%)	81,7% (70,1%, 89,4%)	85,7% (70,6%, 93,7%)
Especificidad (IC95%)	70,6% (60,2%, 79,2%)	48,0% (30,0%, 66,5%)

**Figura 16.** Curvas ROC para diagnóstico de fibrosis avanzada y cirrosis según el índice FIB-4



En la siguiente figura se muestra el gráfico de dispersión entre el valor obtenido por el FibroScan® y el valor del índice FIB-4, observando una función potencial con un coeficiente de determinación de 0,4479 (Figura 17).

**Figura 17.** Correlación entre el índice FIB-4 y la elasticidad (kPa)



Valor  $R^2=0,4479$

### 5.3.7. Fibro-Q score

Tal y como se representa en la Tabla 55, se analiza el nivel medio del score Fibro-Q en 137 pacientes según el grado de fibrosis, alcanzándose en  $3,644 \pm 2,823$ . Las diferencias entre los grupos guardan una relación significativa ( $p < 0,001$ ), constatándose entre grado F0-1 con F3 y entre F2 y F3 con F4, viéndose que el valor de la mediana en F4 es casi el doble que en grados más bajos de daño hepático.

**Tabla 55.** Descripción estadística del score Fibro-Q según el grado de fibrosis

Grado de fibrosis	n	Media	s	min	Q1	Q2	Q3	Max
F0-1	52	2,628	1,256	1,041	1,670	2,304 <sup>a</sup>	3,673	5,975
F2	30	3,009	2,702	0,647	1,591	2,392 <sup>ab</sup>	3,202	14,293
F3	21	3,714	2,072	1,251	2,055	2,979 <sup>b</sup>	5,024	8,090
F4	34	5,716	3,869	1,324	3,036	4,340 <sup>c</sup>	7,772	16,587
<b>Total</b>	<b>137</b>	<b>3,644</b>	<b>2,823</b>	<b>0,647</b>	<b>1,786</b>	<b>2,716</b>	<b>4,301</b>	<b>16,587</b>

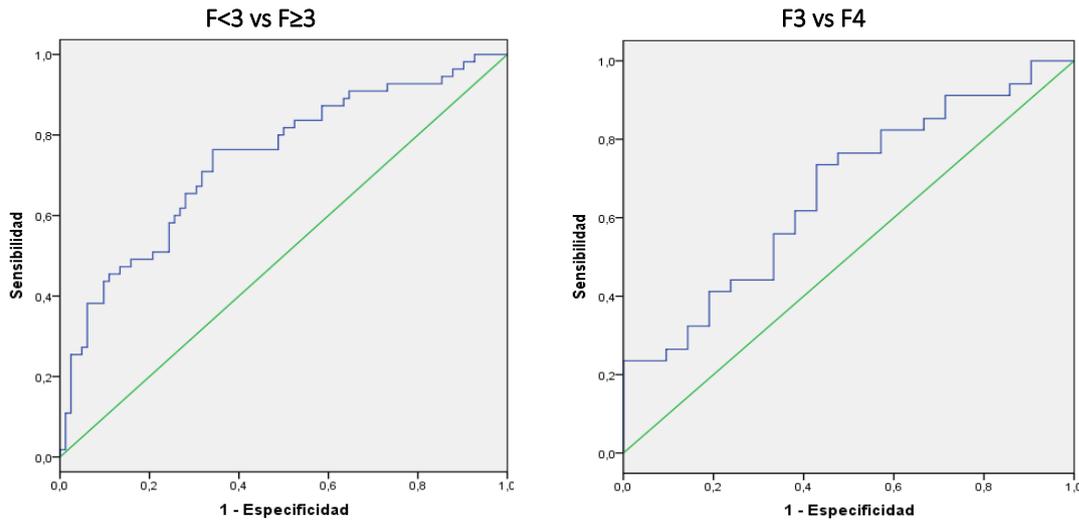
Significación estadística según la prueba de Kruskal-Wallis,  $p < 0,001$ . Superíndices diferentes en la misma columna indican diferencias significativas según la prueba de U de Mann-Whitney por pares ( $p < 0,050$ ).

Para continuar, se muestra en la Tabla 56, los datos de la capacidad predictiva del score Fibro-Q para fibrosis avanzada y cirrosis hepática, así como el punto de corte óptimo para dicho score. La Figura 18 presenta de manera gráfica los parámetros anteriores mediante las curvas ROC.

**Tabla 56.** Capacidad predictiva de fibrosis avanzada y cirrosis según el índice Fibro-Q score

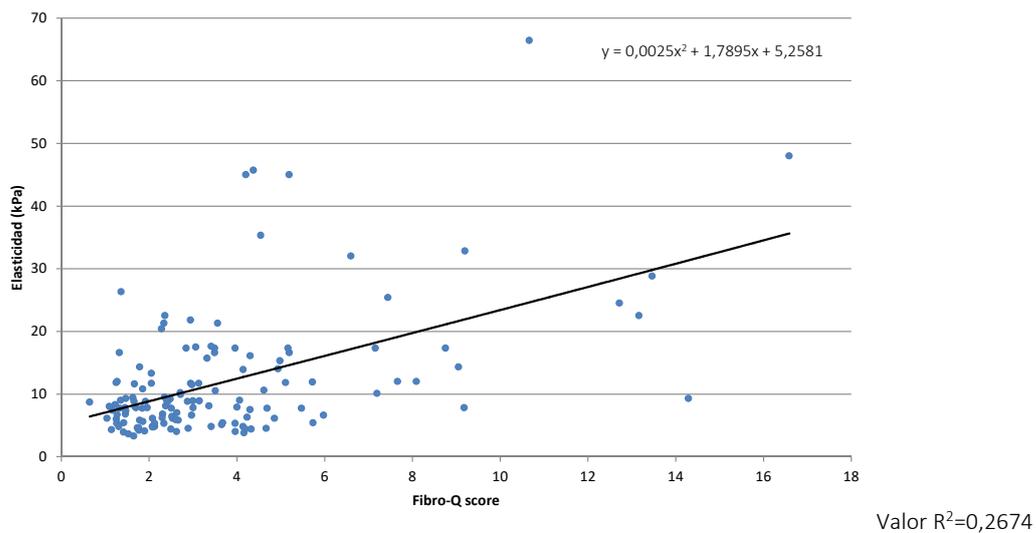
	F<3 vs F≥3	F3 vs F4
AUROC	0,739 ± 0,044	0,665 ± 0,075
p	<0,001	0,041
Punto de corte	2,667	2,055
Sensibilidad (IC95%)	76,4% (63,7%, 85,6%)	91,2% (77,0%, 97,0%)
Especificidad (IC95%)	65,9% (55,1%, 75,2%)	28,6% (13,8%, 50,0%)

**Figura 18.** Curvas ROC para diagnóstico de fibrosis avanzada y cirrosis según el índice Fibro-Q score



En la Figura 19 se expone el gráfico de dispersión que muestra la relación entre el score Fibro-Q y el valor de la elasticidad hepática; se contempla relación cuadrática con un coeficiente de determinación de 0,2674.

**Figura 19.** Correlación entre el índice Fibro-Q y la elasticidad (kPa)



### 5.3.8. Fibrosis Index (FI)

Se estudia en un total de 145 pacientes la relación entre el índice FI y el grado de fibrosis observando un valor medio de  $2,511 \pm 0,775$  y detectándose diferencias significativas entre los grupos ( $p < 0,001$ ). Estas diferencias existen entre F0-1 y F2 con F3 y F4 y entre F4 y el resto de los grupos, observándose que a medida que aumenta el daño hepático el valor del índice es más elevado. Los parámetros descriptivos asociados se presentan en la Tabla 57.

En la Tabla 58 se presenta el punto de corte óptimo calculado para el índice FI junto con su sensibilidad y especificidad, además de la buena capacidad diagnóstica del mismo para predecir fibrosis avanzada ( $0,790 \pm 0,038$ ) y cirrosis ( $0,799 \pm 0,057$ ). En la Figura 20 se muestra mediante gráficas las curvas ROC correspondientes a los datos anteriores.

**Tabla 57.** Descripción estadística del índice FI según el grado de fibrosis

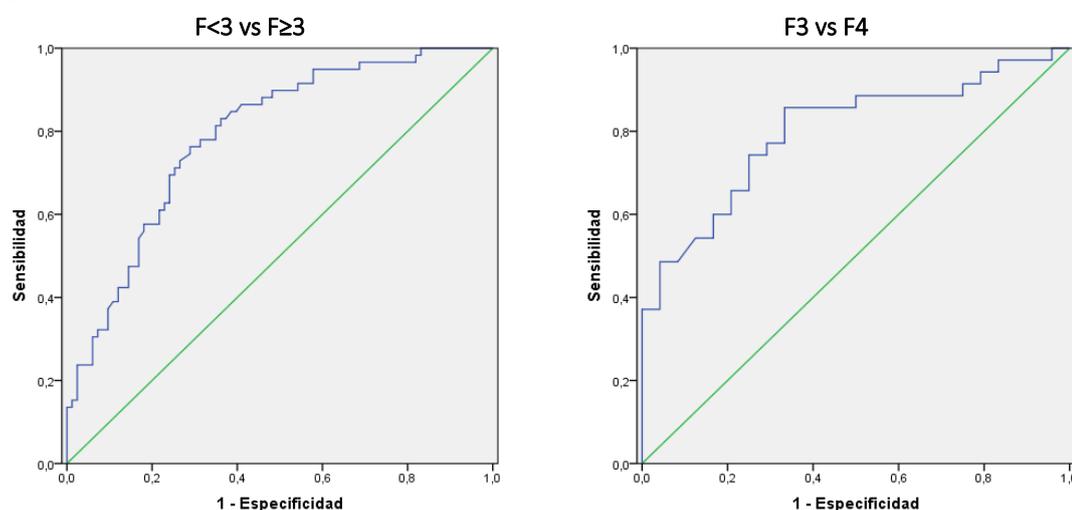
Grado de fibrosis	n	Media	s	min	Q1	Q2	Q3	Max
F0-1	53	2,142 <sup>a</sup>	0,702	0,390	1,815	2,130	2,595	3,690
F2	30	2,291 <sup>ab</sup>	0,746	0,350	1,810	2,430	2,920	3,340
F3	24	2,608 <sup>b</sup>	0,423	1,600	2,420	2,620	2,798	3,460
F4	35	3,193 <sup>c</sup>	0,631	1,640	2,750	3,180	3,680	4,700
<b>Total</b>	<b>142</b>	<b>2,511</b>	<b>0,775</b>	<b>0,350</b>	<b>2,008</b>	<b>2,570</b>	<b>3,020</b>	<b>4,700</b>

Significación estadística según la prueba ANOVA,  $p < 0,001$ . Superíndices diferentes en la misma columna indican diferencias significativas según la prueba de Duncan

**Tabla 58.** Capacidad predictiva de fibrosis avanzada y cirrosis según el índice FI

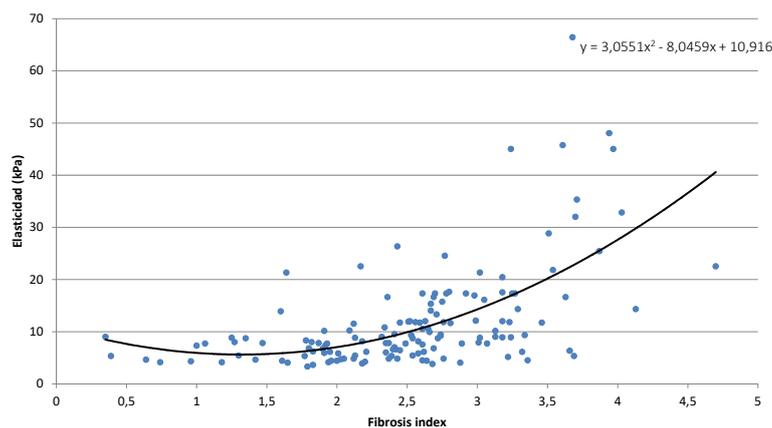
	F<3 vs F≥3	F3 vs F4
AUROC	0,790 ± 0,038	0,799 ± 0,057
p	<0,001	<0,001
Punto de corte	2,410	2,670
Sensibilidad (IC95%)	86,4% (75,5%, 93%)	85,7% (70,6%, 93,7%)
Especificidad (IC95%)	60,2% (49,5%, 70,1%)	66,7% (46,7%, 82,0%)

**Figura 20.** Curvas ROC para diagnóstico de fibrosis avanzada y cirrosis según el índice FI



La Figura 21 muestra la relación existente entre el índice FI y el valor de la elasticidad hepática en kPa mediante el siguiente gráfico de dispersión; donde se observa dicha relación cuadrática entre ambos con un coeficiente de determinación de 0,3668.

**Figura 21.** Correlación entre Fibrosis index y la elasticidad (kPa)



Valor  $R^2=0,3668$

### 5.3.9. Fibrosis-Cirrhosis Index (FCI)

Se estudia el índice FCI en 138 pacientes hallando un valor medio de  $0,104 \pm 0,161$ . Al mismo tiempo se analizan diferencias significativas entre dicho índice y el grado de fibrosis, apreciándose entre F0-1 y F4, sin embargo no se observan diferencias significativas entre grados intermedios de fibrosis, es decir, F2 con F3 (Tabla 59).

**Tabla 59.** Descripción estadística del índice FCI según el grado de fibrosis

Grado de fibrosis	n	Media	s	min	Q1	Q2	Q3	Max
F0-1	53	0,055	0,037	0,011	0,030	0,046 <sup>a</sup>	0,068	0,204
F2	28	0,064	0,045	0,018	0,039	0,051 <sup>b</sup>	0,076	0,234
F3	23	0,091	0,072	0,030	0,045	0,058 <sup>b</sup>	0,105	0,314
F4	34	0,223	0,284	0,042	0,070	0,139 <sup>c</sup>	0,260	1,566
<b>Total</b>	<b>138</b>	<b>0,104</b>	<b>0,161</b>	<b>0,011</b>	<b>0,040</b>	<b>0,058</b>	<b>0,100</b>	<b>1,566</b>

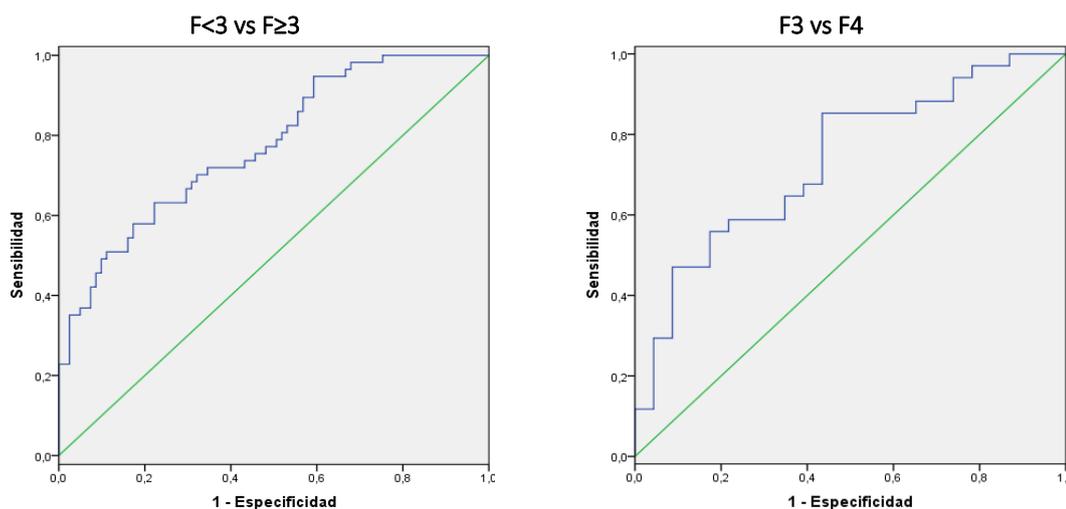
Significación estadística según la prueba de Kruskal-Wallis,  $p < 0,001$ . Superíndices diferentes en la misma columna indican diferencias significativas según la prueba de U de Mann-Whitney por pares ( $p < 0,050$ ).

En la Tabla 60 se presentan los parámetros relativos a la capacidad predictiva de este índice habiendo teniendo en cuenta el punto de corte óptimo tanto para fibrosis avanzada como para cirrosis. Se presentan los datos de forma gráfica mediante las curvas ROC correspondientes en la Figura 22.

**Tabla 60.** Capacidad predictiva de fibrosis avanzada y cirrosis según el índice FCI

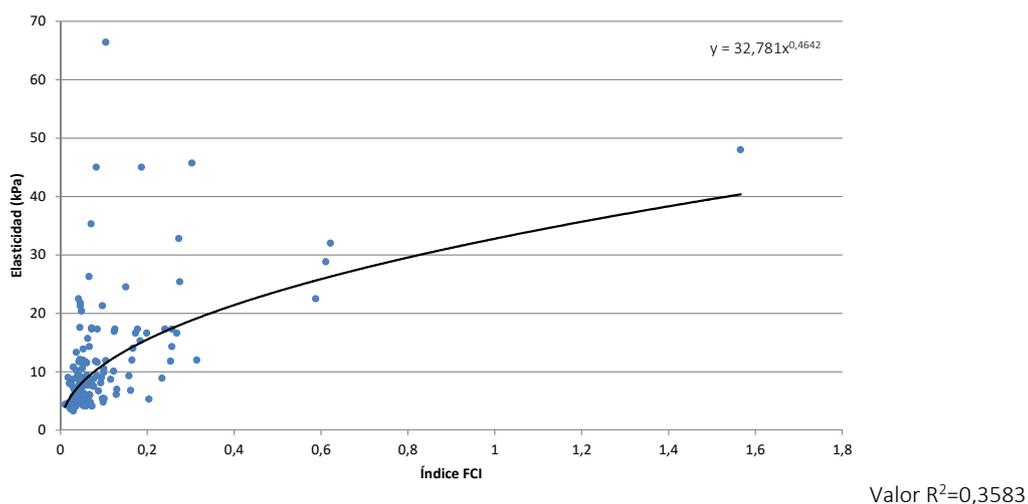
	F<3 vs F≥3	F3 vs F4
AUROC	$0,774 \pm 0,039$	$0,735 \pm 0,067$
p	$< 0,001$	0,003
Punto de corte	0,040	0,061
Sensibilidad (IC95%)	94,7% (85,6%, 98,2%)	85,3% (69,9%, 93,6%)
Especificidad (IC95%)	40,7% (30,7%, 51,6%)	56,5% (36,8%, 74,4%)

Figura 22. Curvas ROC para diagnóstico de fibrosis avanzada y cirrosis según el índice FCI



En la siguiente figura se muestra el gráfico de dispersión entre el valor obtenido por el FibroScan® para la elasticidad hepática y el valor del índice FCI, observando una función potencial con un coeficiente de determinación de 0,3583 (Figura 23).

Figura 23. Correlación entre el índice FCI y la elasticidad (kPa)



### 5.3.10. Índice Forns

En 145 pacientes el valor promedio para el índice Forns fue  $6,674 \pm 1,824$ , siendo su valor mínimo 2,539 y alcanzando su valor máximo en 11,530. Al comparar la relación entre el índice de Forns y el grado de fibrosis se aprecian diferencias estadísticamente significativas entre los diferentes grupos ( $p < 0,001$ ). Dichas diferencias se muestran entre grados leves de daño hepático F0-1 y F2 y entre grados de fibrosis avanzada (F3 y F4); sin embargo, no existe relación significativa entre grados intermedios de fibrosis (Tabla 61).

En la Tabla 62 se exponen los datos relativos a la capacidad predictiva del índice de Forns habiendo considerado el punto de corte óptimo, destacando un valor de AUROC de  $0,830 \pm 0,034$  para fibrosis avanzada y un valor bueno de AUROC, pero no tan elevado, para discriminar cirrosis hepática ( $0,755 \pm 0,064$ ). Gráficamente, la Figura 24 presenta las curvas ROC correspondientes.

**Tabla 61.** Descripción estadística del índice Forns según el grado de fibrosis

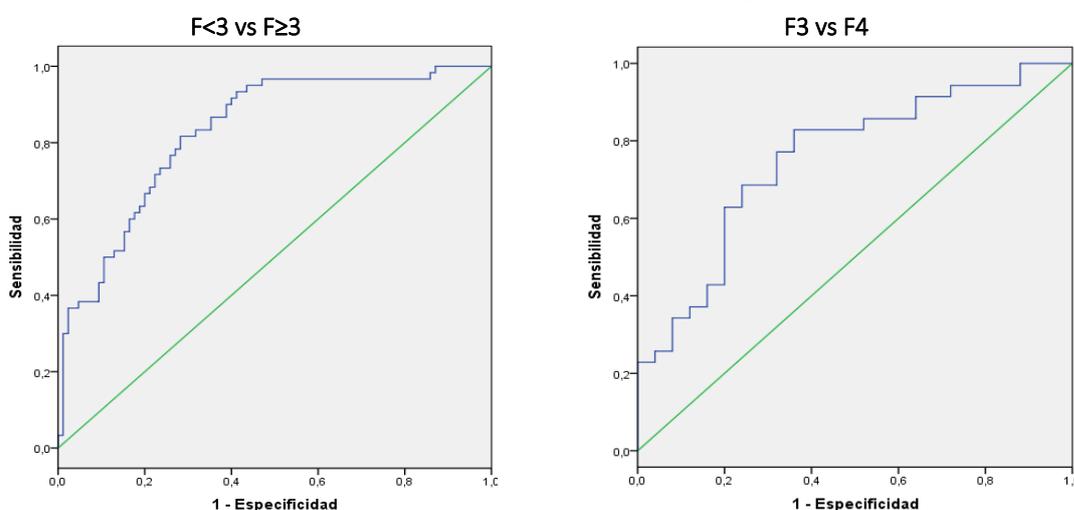
Grado de fibrosis	n	Media	s	min	Q1	Q2	Q3	Max
F0-1	55	5,478	1,529	2,539	4,297	5,026 <sup>a</sup>	6,374	8,734
F2	30	6,470	1,434	3,679	5,672	6,631 <sup>b</sup>	7,317	10,528
F3	25	7,102	1,294	4,078	6,455	7,066 <sup>b</sup>	7,869	9,280
F4	35	8,425	1,343	6,136	7,391	8,400 <sup>c</sup>	9,122	11,530
<b>Total</b>	<b>145</b>	<b>6,674</b>	<b>1,824</b>	<b>2,539</b>	<b>5,095</b>	<b>6,690</b>	<b>8,133</b>	<b>11,530</b>

Significación estadística según la prueba de Kruskal-Wallis,  $p < 0,001$ . Superíndices diferentes en la misma columna indican diferencias significativas según la prueba de U de Mann-Whitney por pares ( $p < 0,050$ ).

**Tabla 62.** Capacidad predictiva de fibrosis avanzada y cirrosis según el índice Forns

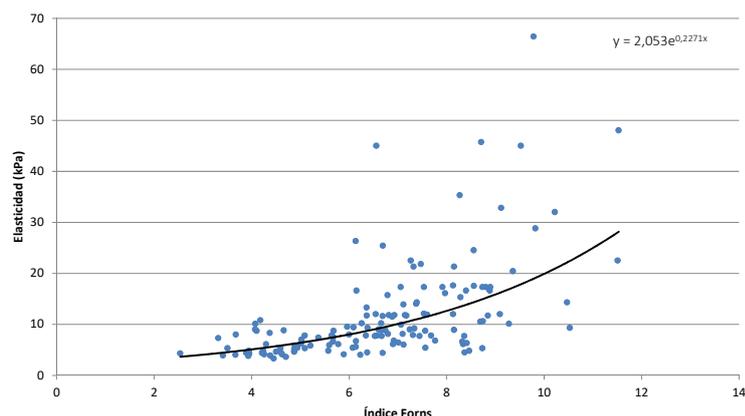
	F<3 vs F≥3	F3 vs F4
AUROC	0,830 ± 0,034	0,755 ± 0,064
p	<0,001	0,001
Punto de corte	6,093	7,175
Sensibilidad (IC95%)	95,0% (86,3%, 98,3%)	82,9% (67,3%, 91,9%)
Especificidad (IC95%)	56,5% (45,9%, 66,5%)	64,0% (44,5%, 79,8%)

**Figura 24.** Curvas ROC para diagnóstico de fibrosis avanzada y cirrosis según el índice Forns



Se visualiza en la Figura 25 la relación existente entre el índice Forns y el valor de la elasticidad hepática, con un coeficiente de determinación de 0,4383 para una función exponencial.

**Figura 25.** Correlación entre el índice Forns y la elasticidad (kPa)



Valor  $R^2=0,4383$

### 5.3.11. Göteborg University Cirrhosis Index (GUCI)

A continuación se analiza la relación entre el índice GUCI y el grado de fibrosis en un total de 137 pacientes y hallando un valor medio de  $1,558 \pm 1,833$ . Se aprecian diferencias estadísticamente significativas en grado de daño hepático, éstas se observan entre F0-1 y F4, pero no entre grados intermedios de fibrosis. Los parámetros descriptivos asociados se presentan en la Tabla 63.

**Tabla 63.** Descripción estadística del índice GUCI según el grado de fibrosis

Grado de fibrosis	n	Media	s	min	Q1	Q2	Q3	Max
F0-1	52	0,654	0,341	0,182	0,353	0,572 <sup>a</sup>	0,928	1,605
F2	30	1,206	1,250	0,261	0,564	0,903 <sup>b</sup>	1,452	7,052
F3	21	1,615	1,084	0,363	0,716	1,081 <sup>b</sup>	2,784	3,389
F4	34	3,218	2,709	0,407	1,168	2,366 <sup>c</sup>	4,154	12,022
<b>Total</b>	<b>137</b>	<b>1,558</b>	<b>1,833</b>	<b>0,182</b>	<b>0,544</b>	<b>0,903</b>	<b>1,671</b>	<b>12,022</b>

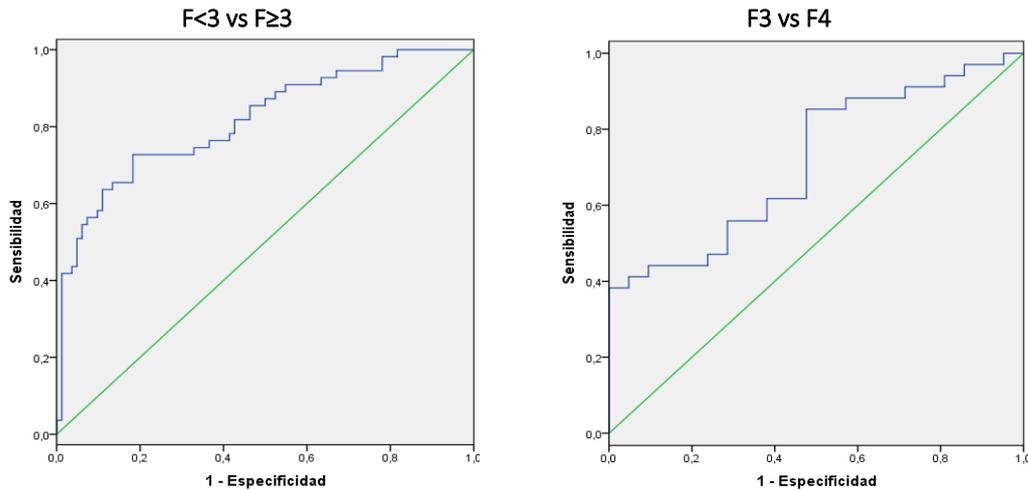
Significación estadística según la prueba de Kruskal-Wallis,  $p < 0,001$ . Superíndices diferentes en la misma columna indican diferencias significativas según la prueba de U de Mann-Whitney por pares ( $p < 0,050$ ).

La tabla que se presenta a continuación muestra la capacidad predictiva para el índice GUCI, su punto de corte óptimo, así como sensibilidad y especificidad asociadas al mismo (Tabla 64). Conjuntamente, en la Figura 26, se presentan los resultados de manera gráfica mediante las curvas ROC.

**Tabla 64.** Capacidad predictiva de fibrosis avanzada y cirrosis según el índice GUCI

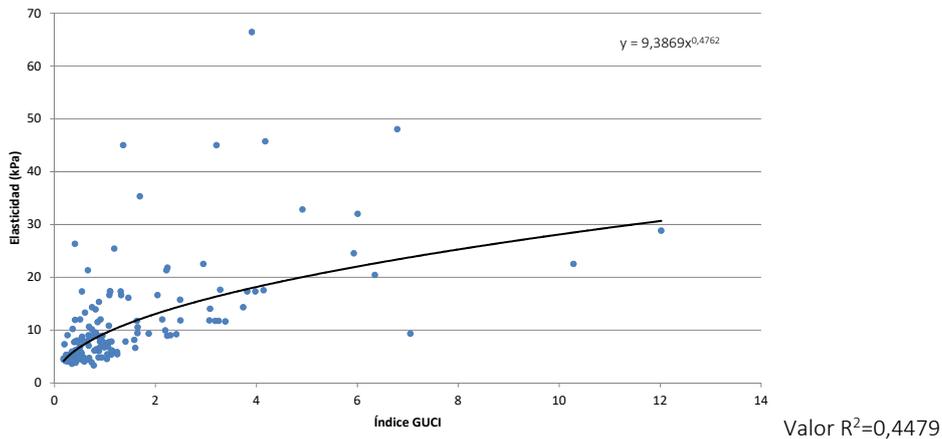
	F<3 vs F≥3	F3 vs F4
AUROC	0,816 ± 0,038	0,714 ± 0,069
p	<0,001	0,008
Punto de corte	1,080	1,081
Sensibilidad (IC95%)	72,7% (59,8%, 82,7%)	85,3% (69,9%, 93,6%)
Especificidad (IC95%)	81,7% (72,0%, 88,6%)	52,4% (32,4%, 71,7%)

**Figura 26.** Curvas ROC para diagnóstico de fibrosis avanzada y cirrosis según el índice GUCI



La Figura 27 presenta la correlación que existe entre el índice GUCI y el valor de la elasticidad hepática, para una función exponencial se obtiene un coeficiente de determinación  $R^2=0,4479$ .

**Figura 27.** Correlación entre el índice GUCI y la elasticidad (kPa)



### 5.3.12. Índice HGM-2

En 135 pacientes se analiza la relación entre el índice HGM-2 y el grado de fibrosis, obteniendo un valor medio de  $0,097 \pm 0,149$ , un valor mínimo de 0,003 y alcanzando un valor máximo en 0,988. Al comparar este índice HGM-2 con el grado de fibrosis se observaron diferencias significativas ( $p < 0,001$ ), destacando entre en grado F0-1 con F3 y entre F2 y F3 con F4, viéndose que el valor de la mediana en F4 es tres veces mayor que en ausencia de daño hepático (Tabla 65).

**Tabla 65.** Descripción estadística del índice HGM-2 según el grado de fibrosis

Grado de fibrosis	n	Media	s	min	Q1	Q2	Q3	Max
F0-1	52	0,061	0,129	0,004	0,025	0,036 <sup>a</sup>	0,060	0,956
F2	28	0,097	0,181	0,003	0,036	0,049 <sup>ab</sup>	0,084	0,988
F3	21	0,069	0,028	0,029	0,046	0,062 <sup>b</sup>	0,100	0,113
F4	34	0,169	0,170	0,060	0,085	0,110 <sup>c</sup>	0,192	0,978
<b>Total</b>	<b>135</b>	<b>0,097</b>	<b>0,149</b>	<b>0,003</b>	<b>0,036</b>	<b>0,060</b>	<b>0,100</b>	<b>0,988</b>

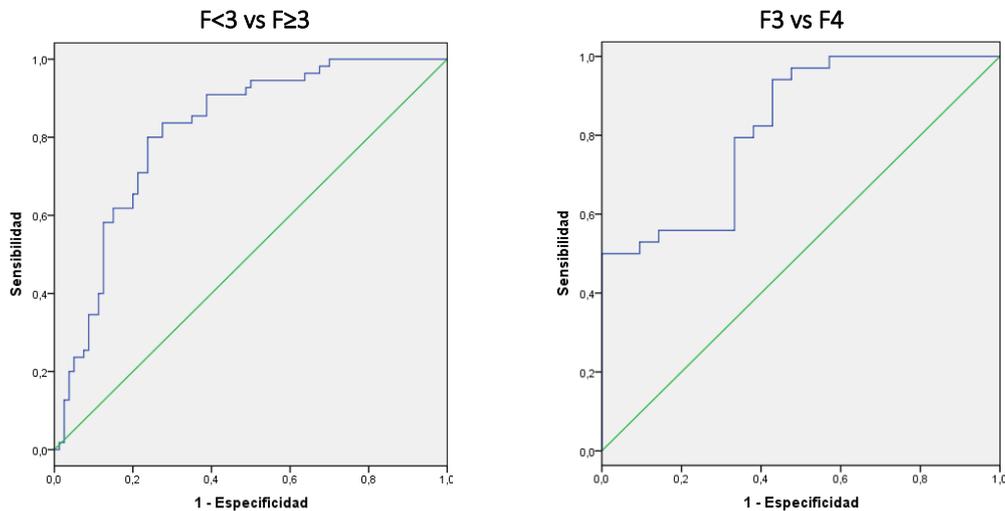
Significación estadística según la prueba de Kruskal-Wallis,  $p < 0,001$ . Superíndices diferentes en la misma columna indican diferencias significativas según la prueba de U de Mann-Whitney por pares ( $p < 0,050$ ).

Se muestra en la Tabla 66 los parámetros de la capacidad predictiva del índice HGM-2 además de supunto de corte óptimo. Destaca buen valor de AUROC para discriminar fibrosis avanzada ( $0,816 \pm 0,037$ ), así como buen valor de AUROC para discriminar cirrosis hepática ( $0,822 \pm 0,057$ ). La Figura 28 expone de forma gráfica los datos anteriormente mencionados mediante las curvas ROC.

**Tabla 66.** Capacidad predictiva de fibrosis avanzada y cirrosis según el índice HGM-2

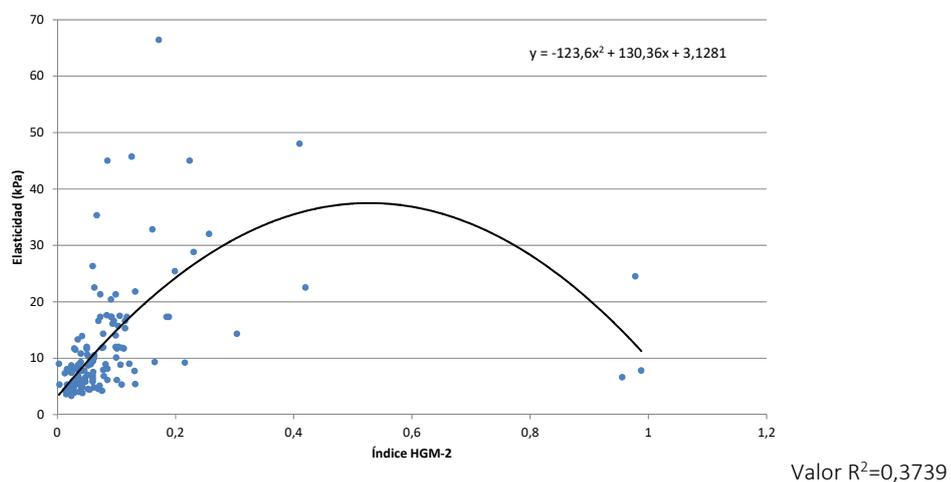
	F<3 vs F≥3	F3 vs F4
AUROC	$0,816 \pm 0,037$	$0,822 \pm 0,057$
p	<0,001	<0,001
Punto de corte	0,048	0,063
Sensibilidad (IC95%)	90,9% (80,4%, 96,1%)	97,1% (85,1%, 99,5%)
Especificidad (IC95%)	61,3% (50,3%, 71,2%)	57,1% (36,5%, 75,5%)

**Figura 28.** Curvas ROC para diagnóstico de fibrosis avanzada y cirrosis según el índice HGM-2



El siguiente gráfico muestra el grado de dispersión entre el valor obtenido por el FibroScan® para la elasticidad hepática y el valor del índice HGM-2, con un coeficiente de determinación de 0,3739 para una función cuadrática (Figura 29).

**Figura 29.** Correlación entre el índice HGM-2 y la elasticidad (kPa)



### 5.3.13. Índice King's score

Se estudia para el King's score un total de 137 pacientes. Se obtiene en su análisis un valor medio de  $31,096 \pm 35,784$ , llegando a alcanzar un valor máximo de 215,436. Al analizar conjuntamente la relación existente entre este índice y el grado de fibrosis se muestra una relación significativa ( $p < 0,001$ ) entre los diferentes grupos, destacando diferencias estadísticamente significativas entre cada uno de los cuatro grados de fibrosis, lo cual significa que a medida que aumenta el daño hepático, la puntuación de King's score también aumenta considerablemente (Tabla 67).

**Tabla 67.** Descripción estadística del índice King's score según el grado de fibrosis

Grado de fibrosis	n	Media	s	min	Q1	Q2	Q3	Max
F0-1	52	12,713	7,747	3,535	6,271	11,291 <sup>a</sup>	17,673	43,659
F2	30	22,944	22,237	5,913	12,462	17,421 <sup>b</sup>	26,111	128,633
F3	21	32,483	19,703	8,412	15,744	22,937 <sup>c</sup>	49,942	67,778
F4	34	65,546	51,941	8,307	25,287	50,996 <sup>d</sup>	97,508	215,436
<b>Total</b>	<b>137</b>	<b>31,096</b>	<b>35,784</b>	<b>3,535</b>	<b>11,041</b>	<b>17,911</b>	<b>37,370</b>	<b>215,436</b>

Significación estadística según la prueba de Kruskal-Wallis,  $p < 0,001$ . Superíndices diferentes en la misma columna indican diferencias significativas según la prueba de U de Mann-Whitney por pares ( $p < 0,050$ ).

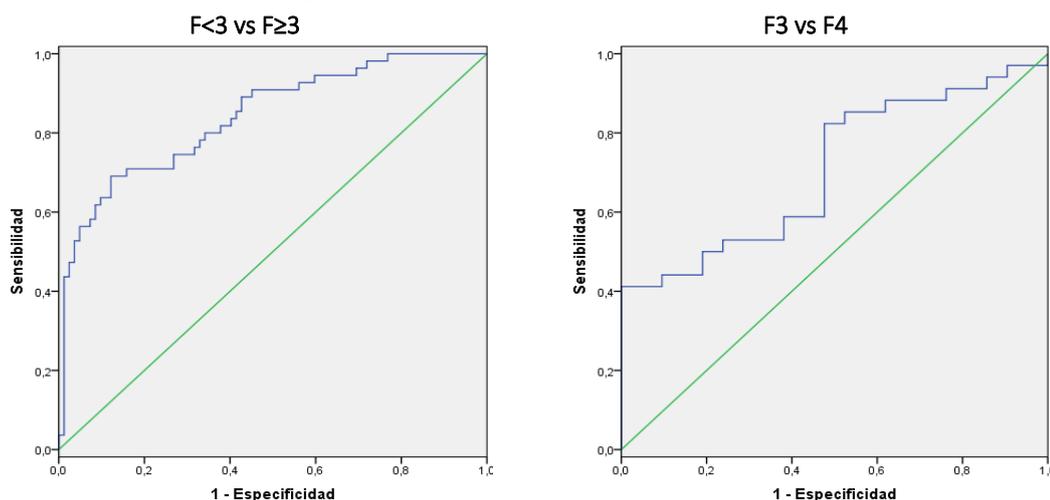
En la Tabla 68 se quedan manifestados los datos relativos a la capacidad predictiva del King's score teniendo en cuenta el punto de corte óptimo, destacando un elevado valor de AUROC de  $0,841 \pm 0,035$  para discernir fibrosis avanzada y un valor de AUROC no tan elevado para discriminar cirrosis hepática ( $0,707 \pm 0,070$ ). Gráficamente, la Figura 30 presenta las curvas ROC correspondientes.

En la Figura 31 se presenta el gráfico de dispersión entre el valor de la elasticidad hepática y el King's score, obteniéndose para una función potencial un coeficiente de determinación de 0,4774.

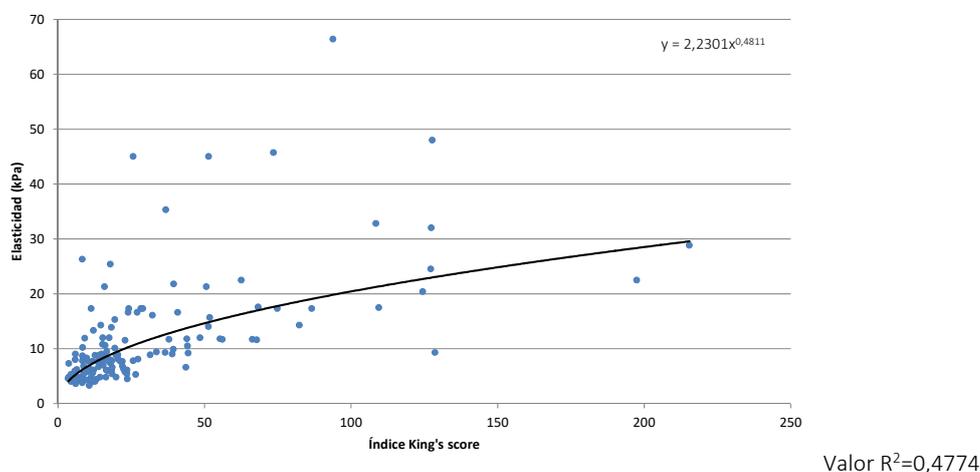
**Tabla 68.** Capacidad predictiva de fibrosis avanzada y cirrosis según el índice King's score

	F<3 vs F≥3	F3 vs F4
AUROC	$0,841 \pm 0,035$	$0,707 \pm 0,070$
p	$< 0,001$	0,010
Punto de corte	14,357	19,421
Sensibilidad (IC95%)	90,9% (80,4%, 96,1%)	85,3% (69,9%, 93,6%)
Especificidad (IC95%)	54,9% (44,1%, 65,2%)	47,6% (28,3%, 67,6%)

**Figura 30.** Curvas ROC para diagnóstico de fibrosis avanzada y cirrosis según el índice King's score



**Figura 31.** Correlación entre el índice King's score y el valor de la elasticidad (kPa)



### 5.3.14. Lok index o MODEL 3

Para un total de 137 pacientes se estudia el valor medio del índice Lok index alcanzándose en  $0,399 \pm 0,211$ . En la siguiente tabla (Tabla 69) se aportan los parámetros descriptivos de dicho índice según grado de fibrosis hepática, las diferencias entre los grupos son estadísticamente significativas ( $p < 0,001$ ), destacándose las mismas entre la ausencia de fibrosis (F0-1) con los grados de fibrosis avanzada (F3 y F4), esto se objetiva en que el valor de la mediana para cirrosis (F4) es casi el 50% mayor que en F0-1.

**Tabla 69.** Descripción estadística del índice Lok index según el grado de fibrosis

Grado de fibrosis	n	Media	s	min	Q1	Q2	Q3	Max
F0-1	52	0,308	0,157	0,108	0,198	0,291 <sup>a</sup>	0,386	0,998
F2	30	0,350	0,217	0,040	0,198	0,281 <sup>ab</sup>	0,468	1,000
F3	21	0,400	0,148	0,228	0,265	0,355 <sup>b</sup>	0,542	0,735
F4	34	0,580	0,203	0,265	0,416	0,570 <sup>c</sup>	0,762	0,999
<b>Total</b>	<b>137</b>	<b>0,399</b>	<b>0,211</b>	<b>0,040</b>	<b>0,243</b>	<b>0,358</b>	<b>0,512</b>	<b>1,000</b>

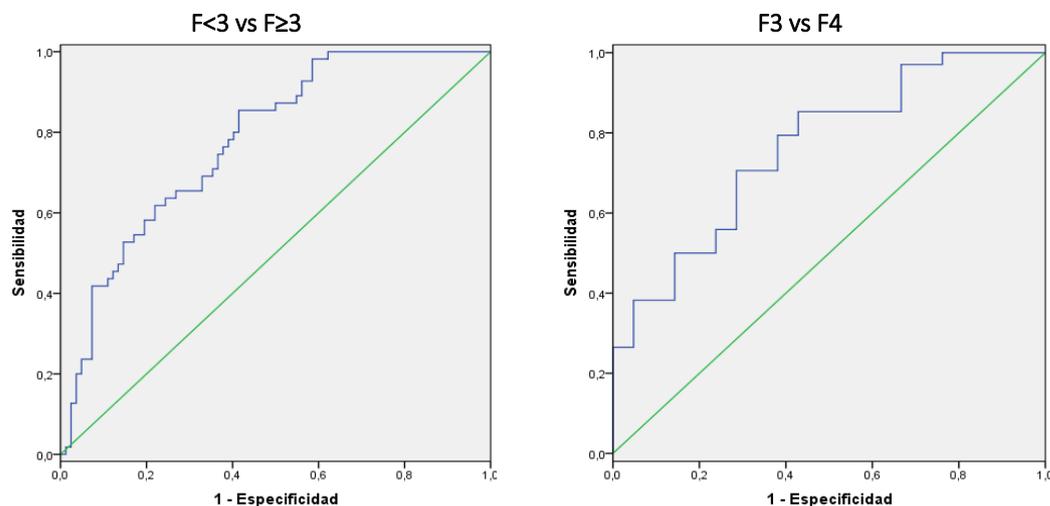
Significación estadística según la prueba de Kruskal-Wallis,  $p < 0,001$ . Superíndices diferentes en la misma columna indican diferencias significativas según la prueba de U de Mann-Whitney por pares ( $p < 0,050$ ).

Para continuar, se muestra en la Tabla 70, los datos de la capacidad predictiva del índice Lok index para fibrosis avanzada y cirrosis hepática, así como el punto de corte óptimo. La Figura 32 manifiesta gráficamente estos parámetros mediante las curvas ROC correspondientes.

**Tabla 70.** Capacidad predictiva de fibrosis avanzada y cirrosis según el índice Lok index

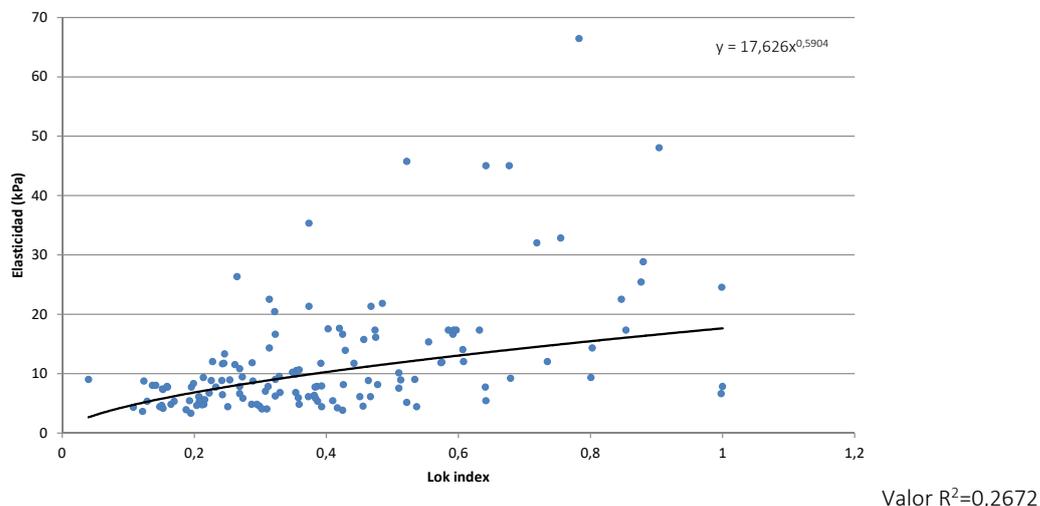
	F<3 vs F≥3	F3 vs F4
AUROC	0,779 ± 0,039	0,762 ± 0,065
p	<0,001	0,001
Punto de corte	0,243	0,359
Sensibilidad (IC95%)	98,2% (90,4%, 99,7%)	85,3% (69,9%, 93,6%)
Especificidad (IC95%)	41,5% (31,4%, 52,3%)	57,1% (36,5%, 75,5%)

**Figura 32.** Curvas ROC para diagnóstico de fibrosis avanzada y cirrosis según el índice Lok index



La Figura 33 presenta la correlación entre el índice GUCI y el valor de la elasticidad hepática. Para una función exponencial se obtiene un coeficiente de determinación  $R^2=0,2672$ .

**Figura 33.** Correlación entre el índice Lok index y la elasticidad (kPa)



### 5.3.15. Índice Nikei

El valor medio obtenido en el análisis del índice Nikei es de  $0,326 \pm 0,377$  para un total de 140 pacientes. Al comparar este índice con el grado de fibrosis se muestran diferencias significativas entre los grupos ( $p < 0,001$ ), destacando entre F0-1 con F2 y entre los grados F2 con F4, se obtiene un valor de la mediana considerablemente mayor en el mayor grado de daño hepático (F4), así como con F3 aunque no con tanta discrepancia (Tabla 71).

**Tabla 71.** Descripción estadística del índice Nikei según el grado de fibrosis

Grado de fibrosis	n	Media	s	min	Q1	Q2	Q3	Max
F0-1	55	0,128	0,214	0,000	0,005	0,024 <sup>a</sup>	0,186	0,891
F2	28	0,250	0,320	0,000	0,027	0,090 <sup>b</sup>	0,411	0,999
F3	23	0,474	0,419	0,003	0,020	0,285 <sup>bc</sup>	0,940	1,000
F4	34	0,609	0,391	0,001	0,265	0,663 <sup>c</sup>	0,992	1,000
<b>Total</b>	<b>140</b>	<b>0,326</b>	<b>0,377</b>	<b>0,000</b>	<b>0,014</b>	<b>0,128</b>	<b>0,665</b>	<b>1,000</b>

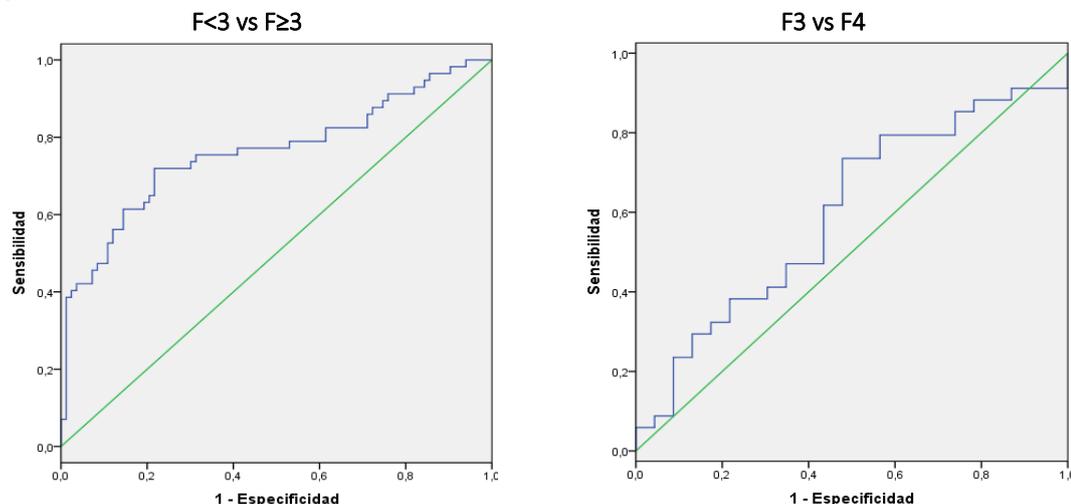
Significación estadística según la prueba de Kruskal-Wallis,  $p < 0,001$ . Superíndices diferentes en la misma columna indican diferencias significativas según la prueba de U de Mann-Whitney por pares ( $p < 0,050$ ).

En la Tabla 72 se muestran los datos obtenidos relativos a la capacidad predictiva del índice Nikei, teniendo en cuenta el punto de corte óptimo tanto para fibrosis avanzada como para cirrosis hepática. Seguidamente, se presentan los datos de manera gráfica en la Figura 34 mediante las curvas ROC correspondientes.

**Tabla 72.** Capacidad predictiva de fibrosis avanzada y cirrosis según el índice Nikei

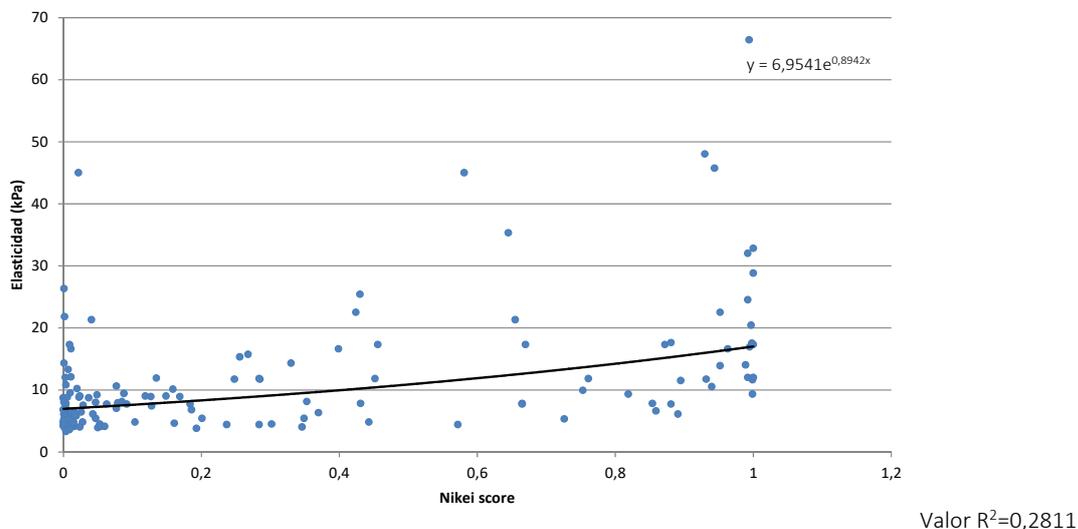
	F<3 vs F≥3	F3 vs F4
AUROC	$0,762 \pm 0,044$	$0,597 \pm 0,077$
p	$< 0,001$	0,216
Punto de corte	0,237	0,248
Sensibilidad (IC95%)	71,9% (59,2%, 81,9%)	79,4% (63,2%, 89,7%)
Especificidad (IC95%)	78,3% (68,3%, 85,8%)	43,5% (25,6%, 63,2%)

**Figura 34.** Curvas ROC para diagnóstico de fibrosis avanzada y cirrosis según el índice Nikei



La Figura 35 presenta la relación entre el índice Nikei y el valor de la elasticidad hepática, para una función exponencial se obtiene un coeficiente de determinación  $R^2=0,2811$ .

**Figura 35.** Correlación entre el índice Nikei score y el valor de la elasticidad (kPa)



### 5.3.16. Índice Pohl score

En el total de la población a estudio, se lleva a cabo el análisis de la asociación entre el grado de fibrosis y el índice Pohl score; se aprecia relación significativa ( $p=0,005$ ) entre las variables, se observa que a medida que aumenta el grado de fibrosis aumenta el porcentaje de pacientes con índice positivo (Tabla 73).

**Tabla 73.** Descripción estadística del índice Pohl score según el grado de fibrosis

Pohl score	n	Grado de fibrosis				p
		F0-1	F2	F3	F4	
Negativo	125	94,5%	93,5%	76,0%	71,4%	0,005 <sup>RV</sup>
Positivo	21	5,5%	6,5%	24,0%	28,6%	
<b>Total</b>	<b>146</b>	<b>37,7%</b>	<b>21,2%</b>	<b>17,1%</b>	<b>24,0%</b>	

RV: Significación estadística según la prueba de Razón de Verosimilitudes

Al agrupar los grados de fibrosis se observa la misma tendencia, se muestra relación estadísticamente significativa entre índice Pohl score y la presencia o no de fibrosis avanzada ( $p<0,001$ ); sin embargo, al estudiar únicamente los pacientes con fibrosis avanzada para discernir cirrosis hepática, la asociación no mantiene la significación ( $p=0,629$ ), tal y como se presenta en las siguientes tablas (Tabla 74 - Tabla 75).

**Tabla 74.** Descripción estadística del índice Pohl score según fibrosis avanzada

Pohl score	n	Sin fibrosis avanzada (F0-1, F2)	Fibrosis avanzada (F3-F4)	p
Negativo	125	94,2%	73,3%	<0,001 <sup>x2</sup>
Positivo	21	5,8%	26,7%	
<b>Total</b>	<b>146</b>	<b>58,9%</b>	<b>41,1%</b>	

$x^2$ : Significación estadística según la prueba Chi-cuadrado de Pearson

**Tabla 75.** Descripción estadística del índice Pohl score según discriminación de cirrosis

Pohl score	n	F3	F4	p
Negativo	45	76,9%	71,4%	0,629 <sup>x2</sup>
Positivo	16	23,1%	28,6%	
<b>Total</b>	<b>61</b>	<b>17,1%</b>	<b>24,0%</b>	

x<sup>2</sup>: Significación estadística según la prueba Chi-cuadrado de Pearson

### 5.3.17. Índice S-index

En un total de 142 pacientes se estudia el índice S-index, con un valor medio obtenido de  $0,506 \pm 0,676$ . Al examinar el índice S-index con el grado de fibrosis, se constata una relación significativa ( $p < 0,001$ ), existente entre F0-1 y F4, sin embargo no se observan diferencias significativas entre grados intermedios de fibrosis (Tabla 76).

**Tabla 76.** Descripción estadística del índice S-index según el grado de fibrosis

Grado de fibrosis	n	Media	s	min	Q1	Q2	Q3	Max
F0-1	53	0,298	0,499	0,037	0,072	0,121 <sup>a</sup>	0,282	3,212
F2	30	0,317	0,295	0,075	0,159	0,279 <sup>b</sup>	0,342	1,734
F3	24	0,434	0,282	0,082	0,237	0,354 <sup>b</sup>	0,631	1,053
F4	35	1,033	1,000	0,114	0,262	0,739 <sup>c</sup>	1,560	3,957
<b>Total</b>	<b>142</b>	<b>0,506</b>	<b>0,676</b>	<b>0,037</b>	<b>0,126</b>	<b>0,265</b>	<b>0,594</b>	<b>3,957</b>

Significación estadística según la prueba de Kruskal-Wallis,  $p < 0,001$ . Superíndices diferentes en la misma columna indican diferencias significativas según la prueba de U de Mann-Whitney por pares ( $p < 0,050$ ).

La tabla que se presenta a continuación muestra la capacidad predictiva para el índice S-index, su punto de corte óptimo, así como sensibilidad y especificidad asociadas al mismo (Tabla 77). Conjuntamente, en la Figura 36, se presentan los resultados de manera gráfica mediante las curvas ROC correspondientes.

Por último, en la Figura 37 se presenta el gráfico de dispersión que muestra la relación entre el índice S-index y el valor en kPa para la elasticidad hepática, se observa relación potencial con un coeficiente de determinación de 0,3614.

**Tabla 77.** Capacidad predictiva de fibrosis avanzada y cirrosis según el índice S-index

	F<3 vs F≥3	F3 vs F4
AUROC	0,777 ± 0,038	0,677 ± 0,069
p	<0,001	0,021
Punto de corte	0,214	0,139
Sensibilidad (IC95%)	86,4% (75,5%, 93%)	97,1% (85,5%, 99,5%)
Especificidad (IC95%)	56,6% (45,9%, 66,8%)	20,8% (9,2%, 40,5%)

Figura 36. Curvas ROC para diagnóstico de fibrosis avanzada y cirrosis según el índice Nikei

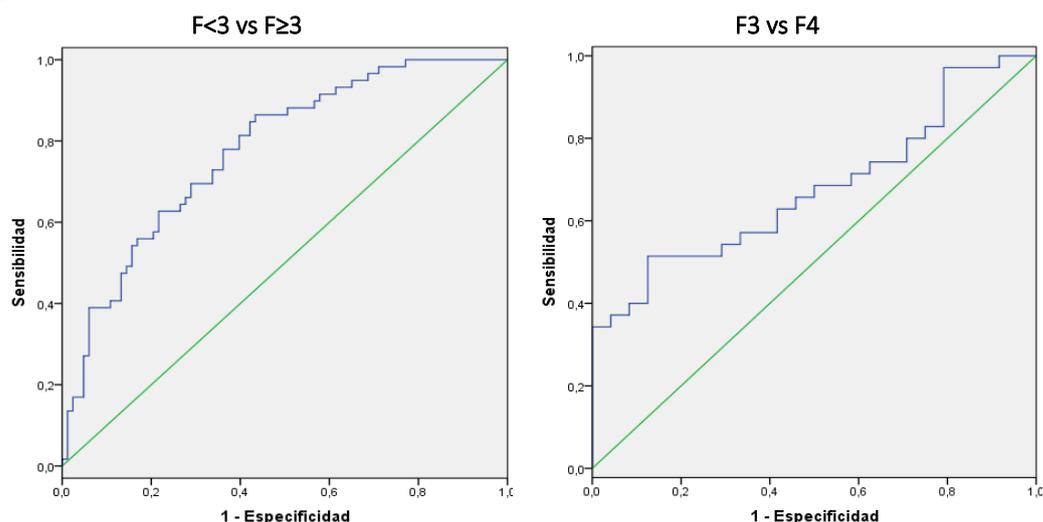
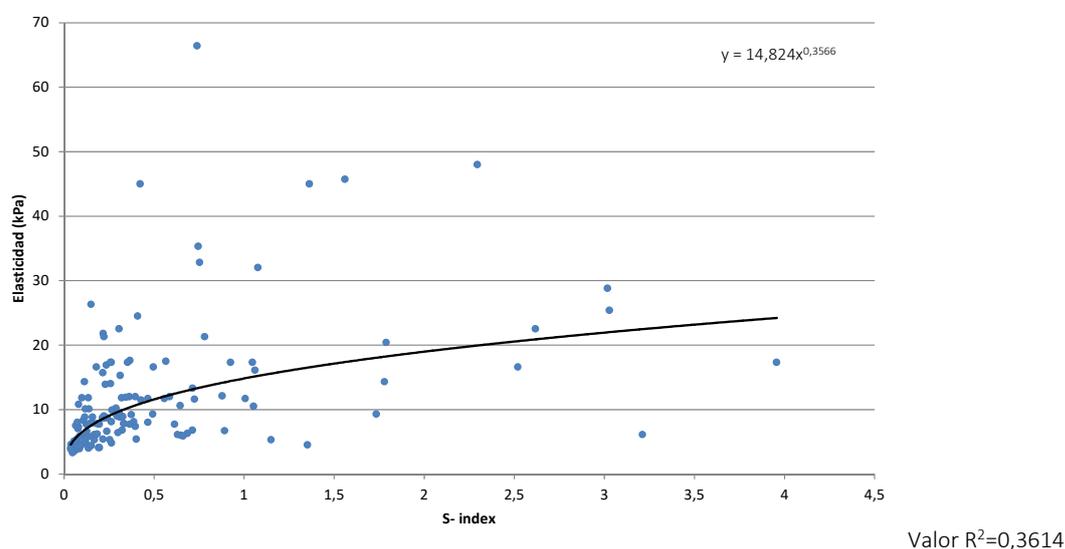


Figura 37. Correlación entre el índice S-index y la elasticidad (kPa)



## 5.4. Biomarcador autotaxina para clasificar a la muestra de población estudiada según grado de fibrosis

### 5.4.1. Análisis del valor de la autotaxina de la población estudiada

Como se ha mencionado al comienzo del capítulo, se analiza este biomarcador en una muestra total de 124 pacientes, obteniendo un valor medio de  $0,529 \pm 0,298$  mg/L, con un valor mínimo de 0,150 mg/L y alcanzando un valor máximo de 1,676 mg/L.

Se estudia la relación entre la autotaxina y el grado de fibrosis existiendo diferencias significativas entre los grupos ( $p < 0,001$ ), destacándose las mismas entre grado de cirrosis hepática (F4) con el resto de los grados; esto parece indicar que a medida que el grado de daño hepático aumenta, el valor de autotaxina es mayor (Tabla 78).

**Tabla 78.** Descripción estadística de la autotaxina según el grado de fibrosis hepática

Grado de fibrosis	n	Media	s	min	Q1	Q2	Q3	Max
F0-1	49	0,415	0,225	0,150	0,279	0,366 <sup>a</sup>	0,482	1,500
F2	20	0,492	0,177	0,238	0,342	0,485 <sup>a</sup>	0,646	0,817
F3	23	0,555	0,345	0,184	0,292	0,479 <sup>a</sup>	0,672	1,361
F4	32	0,708	0,340	0,259	0,448	0,665 <sup>b</sup>	0,901	1,676
<b>Total</b>	<b>124</b>	<b>0,529</b>	<b>0,298</b>	<b>0,150</b>	<b>0,322</b>	<b>0,439</b>	<b>0,660</b>	<b>1,676</b>

Significación estadística según la prueba de Kruskal-Wallis,  $p < 0,001$ . Superíndices diferentes en la misma columna indican diferencias significativas según la prueba de U de Mann-Whitney por pares ( $p < 0,050$ ).

A continuación, se expone la descripción estadística de la autotaxina según sexo y edad del paciente. El valor de autotaxina promedio para los hombres ( $n=82$ ) fue de  $26,15 \pm 3,84$  mg/L, y de  $24,79 \pm 4,69$  mg/L para las mujeres ( $n=42$ ). Cuando se estudia la relación de este biomarcador en ambos sexos se encontraron diferencias significativas ( $p < 0,001$ ), siendo notablemente más elevada en mujeres; del mismo modo hay una relación estadísticamente significativa con los diferentes grupos de edad ( $p=0,024$ ), observando un valor menor de autotaxina en pacientes más jóvenes (<50 años) (Tabla 79).

**Tabla 79.** Descripción estadística de la autotaxina (mg/L) según sexo y edad

Sexo/Edad	n	Autotaxina (mg/L)							p
		Media	s	min	Q1	Q2	Q3	Max	
Hombre	82	0,449	0,239	0,150	0,283	0,364	0,522	1,501	$<0,001^{MW}$
Mujer	42	0,686	0,340	0,238	0,439	0,585	0,827	1,676	
<50 años	41	0,430	0,192	0,197	0,280	0,366 <sup>a</sup>	0,516	0,920	$0,024^{KW}$
50-60 años	51	0,551	0,314	0,150	0,341	0,484 <sup>b</sup>	0,652	1,676	
>60 años	32	0,622	0,351	0,173	0,356	0,488 <sup>b</sup>	0,821	1,500	
<b>Total</b>	<b>124</b>	<b>0,529</b>	<b>0,298</b>	<b>0,150</b>	<b>0,322</b>	<b>0,439</b>	<b>0,660</b>	<b>1,676</b>	

MW: Significación estadística según la prueba U de Mann-Whitney

KW: Significación estadística según la prueba de Kruskal-Wallis. Superíndices diferentes en la misma columna indican diferencias significativas según la prueba de U de Mann-Whitney por pares ( $p < 0,050$ ).

En la Tabla 80 se presenta la correlación existente entre el valor de la autotaxina sérica y las diferentes variables clínicas estudiadas. Divididas en los grupos anteriormente expuestos, con respecto a las variables bioquímicas asociadas a perfil metabólico, guarda una relación significativa y negativa-baja con el colesterol total y el colesterol LDL, así como con las variables asociadas a perfil renal: creatinina, ion potasio y sodio.

Con las variables asociadas a perfil hepático, la relación existente es significativa con todas ellas excepto con albúmina y destaca una asociación positiva y moderada con AST; y por último con las variables hemáticas y de coagulación, se observa una relación significativa y negativa-baja con todas ellas destacando ser moderada con las plaquetas y, por el contrario, presentando con INR una relación significativa positiva-baja.

**Tabla 80.** Correlación entre la autotaxina y los parámetros clínicos estudiados

Variables clínicas	n	Autotaxina (mg/L)	
		Coef.	p
Colesterol total (mg/dl)	123	-0,248	0,006 <sup>S</sup>
Colesterol HDL (mg/dl)	111	0,040	0,675 <sup>S</sup>
Colesterol LDL (mg/dl)	107	-0,256	0,008 <sup>S</sup>
Triglicéridos (mg/dl)	123	0,013	0,884 <sup>S</sup>
Proteínas Totales (g/dl)	120	0,179	0,050 <sup>S</sup>
MDRD-4 (mL/min/1,73m <sup>2</sup> )	123	-0,064	0,482 <sup>S</sup>
Creatinina (mg/dl)	124	-0,236	0,008 <sup>S</sup>
Cloro (mEq/L)	116	-0,164	0,079 <sup>S</sup>
Potasio (mEq/L)	119	-0,219	0,017 <sup>S</sup>
Sodio (mEq/L)	119	-0,306	0,001 <sup>S</sup>
Albúmina (g/dl)	120	-0,147	0,108 <sup>S</sup>
Bilirrubina total (mg/dl)	120	0,231	0,011 <sup>S</sup>
AST (U/L)	123	0,411	<0,001 <sup>S</sup>
ALT (U/L)	124	0,241	0,007 <sup>S</sup>
GGT (U/L)	124	0,271	0,002 <sup>S</sup>
Fosfatasa alcalina (U/L)	120	0,284	0,002 <sup>S</sup>
Hemoglobina (g/dl)	124	-0,222	0,013 <sup>S</sup>
Hematocrito (%)	124	-0,229	0,011 <sup>S</sup>
Plaquetas (mil/mm <sup>3</sup> )	124	-0,314	<0,001 <sup>S</sup>
INR	118	0,272	0,003 <sup>S</sup>
Actividad protrombina (%)	118	-0,239	0,009 <sup>S</sup>

S: Significación estadística según la prueba de Spearman (y su correspondiente coeficiente de correlación rho)

Del mismo modo se estudia, en el total de los 124 pacientes, la correlación de la autotaxina con el valor de la elasticidad hepática, presentando una correlación significativa directa y moderada (Tabla 81).

**Tabla 81.** Correlación entre la autotaxina y el valor de la elasticidad

Variables clínicas	n	Autotaxina (mg/L)	
		Coef.	p
Elasticidad (kPa)	124	0,406	<0,001 <sup>S</sup>

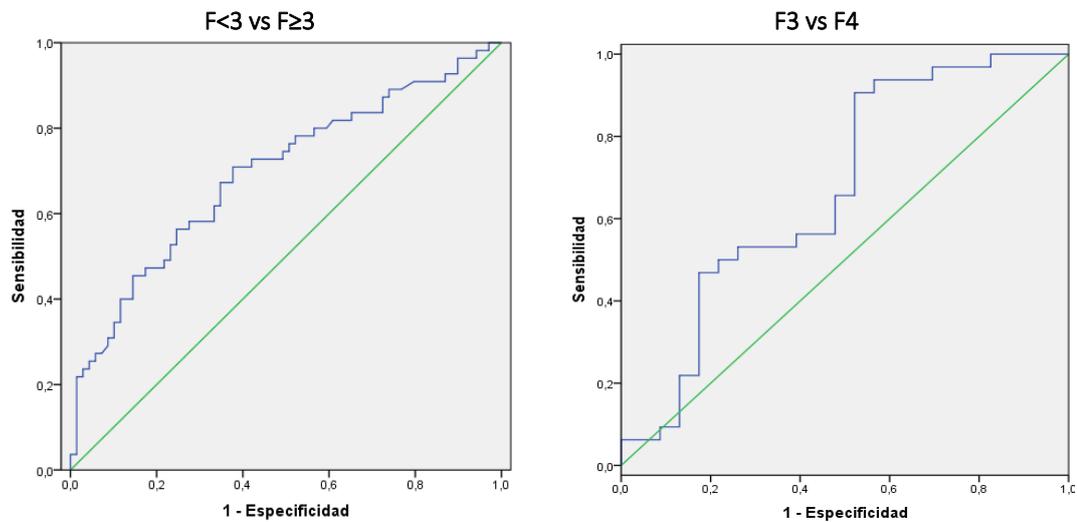
S: Significación estadística según la prueba de Spearman (y su correspondiente coeficiente de correlación rho)

La tabla que se observa a continuación expone la capacidad predictiva para el biomarcador autotaxina considerando el punto de corte óptimo tanto para fibrosis avanzada como para cirrosis hepática (Tabla 82). De forma conjunta, en la Figura 38, se presentan los resultados de manera gráfica mediante las curvas ROC correspondientes.

**Tabla 82.** Capacidad predictiva de fibrosis avanzada y cirrosis para el biomarcador autotaxina

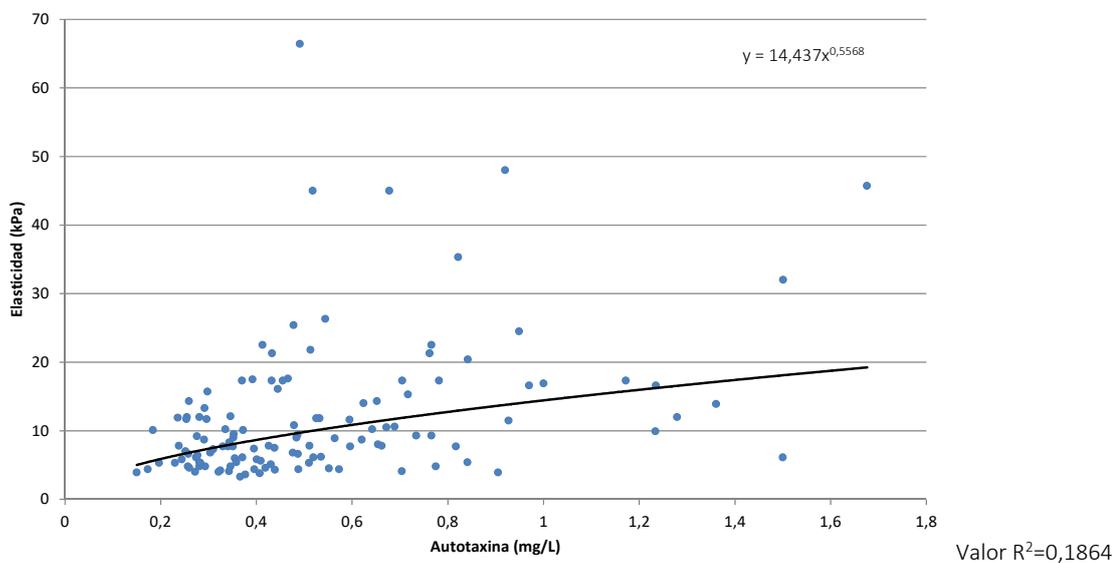
	F<3 vs F≥3	F3 vs F4
AUROC	0,694 ± 0,048	0,670 ± 0,078
p	<0,001	0,033
Punto de corte	0,430	0,353
Sensibilidad (IC95%)	70,9% (57,9%, 81,2%)	93,8% (79,9%, 98,3%)
Especificidad (IC95%)	62,3% (50,5%, 72,8%)	43,5% (25,6%, 63,2%)

**Figura 38.** Curvas ROC para diagnóstico de fibrosis avanzada y cirrosis según la autotaxina



El siguiente gráfico muestra el grado de dispersión entre el valor obtenido por el FibroScan® para la elasticidad hepática y el valor de la autotaxina, con un coeficiente de determinación de 0,1864 para una función potencial (Figura 39).

**Figura 39.** Correlación entre la autotaxina y el valor de la elasticidad (kPa)



## 5.4.2. Análisis del valor de la autotaxina según sexo

Se analiza de igual manera la correlación que presenta el valor de la autotaxina sérica y las diferentes variables clínicas estudiadas, según sexo del paciente (Tabla 83).

**Tabla 83.** Correlación entre la autotaxina y los parámetros clínicos estudiados según sexo

Variables clínicas	Autotaxina (mg/L)					
	Hombres			Mujeres		
	n	Coef.	p	n	Coef.	p
Colesterol total (mg/dl)	81	-0,378	<0,001 <sup>S</sup>	42	-0,137	0,386 <sup>S</sup>
Colesterol HDL (mg/dl)	72	-0,143	0,232 <sup>S</sup>	39	-0,167	0,309 <sup>S</sup>
Colesterol LDL (mg/dl)	70	-0,321	0,007 <sup>S</sup>	37	-0,133	0,431 <sup>S</sup>
Triglicéridos (mg/dl)	81	-0,095	0,399 <sup>S</sup>	42	0,513	0,001 <sup>S</sup>
Proteínas Totales (g/dl)	78	0,201	0,077 <sup>S</sup>	42	0,227	0,149 <sup>S</sup>
MDRD-4 (mL/min/1,73m <sup>2</sup> )	82	0,122	0,276 <sup>S</sup>	41	-0,380	0,014 <sup>S</sup>
Creatinina (mg/dl)	82	-0,137	0,221 <sup>S</sup>	42	0,153	0,334 <sup>S</sup>
Cloro (mEq/L)	75	-0,099	0,397 <sup>S</sup>	41	-0,395	0,011 <sup>S</sup>
Potasio (mEq/L)	77	-0,192	0,094 <sup>S</sup>	42	-0,061	0,700 <sup>S</sup>
Sodio (mEq/L)	77	-0,251	0,027 <sup>S</sup>	42	-0,371	0,015 <sup>S</sup>
Albúmina (g/dl)	78	-0,243	0,032 <sup>S</sup>	42	0,119	0,453 <sup>S</sup>
Bilirrubina total (mg/dl)	78	0,250	0,027 <sup>S</sup>	42	0,411	0,007 <sup>S</sup>
AST (U/L)	81	0,543	<0,001 <sup>S</sup>	42	0,504	0,001 <sup>S</sup>
ALT (U/L)	82	0,423	<0,001 <sup>S</sup>	42	0,397	0,009 <sup>S</sup>
GGT (U/L)	82	0,443	<0,001 <sup>S</sup>	42	0,596	<0,001 <sup>S</sup>
Fosfatasa alcalina (U/L)	79	0,115	0,312 <sup>S</sup>	41	0,330	0,035 <sup>S</sup>
Hemoglobina (g/dl)	82	0,035	0,753 <sup>S</sup>	42	0,017	0,913 <sup>S</sup>
Hematocrito (%)	82	0,030	0,790 <sup>S</sup>	42	-0,067	0,675 <sup>S</sup>
Plaquetas (mil/mm <sup>3</sup> )	82	-0,362	0,001 <sup>S</sup>	42	-0,372	0,015 <sup>S</sup>
INR	77	0,280	0,014 <sup>S</sup>	41	0,387	0,012 <sup>S</sup>
Actividad protrombina (%)	77	-0,236	0,039 <sup>S</sup>	41	-0,298	0,059 <sup>S</sup>

S: Significación estadística según la prueba de Spearman (y su correspondiente coeficiente de correlación rho)

- **Hombres:** En el estudio de las variables bioquímicas asociadas al perfil metabólico se aprecia una relación significativa y negativa entre colesterol total y colesterol LDL, destacando ser moderada con el colesterol total; con los parámetros asociados a perfil renal, únicamente guarda relación significativa con el ion sodio, negativa y leve. Con respecto a las variables asociadas al perfil hepático se obtiene una correlación significativa directa con bilirrubina total, AST, ALT y GGT, destacando ser moderada con ALT y GGT y bastante alta con AST, por el contrario, posee una correlación significativa negativa-baja con la albúmina. Y por último, con los parámetros hemáticos y de coagulación se contempla significación directa y leve con INR,

negativa y leve con actividad de protrombina y despusa la relación significativa, negativa y moderada con las plaquetas.

- **Mujeres:** Se analizan los parámetros asociados al perfil metabólico distinguiéndose significativamente una correlación directa y alta con los triglicéridos; para las variables asociadas a perfil renal existe una relación significativa y negativa leve-moderada con el filtrado glomerular calculado (MDRD-4) y los iones cloro y sodio. Para las variables asociadas al perfil hepático se marca una relación significativa directa con todas ellas excepto con la albúmina, sobresaliendo significativamente una correlación directa y bastante alta con GGT. Para los parámetros hemáticos y de coagulación existe una correlación significativa para INR positiva y moderada, y para plaquetas negativa y moderada.

De igual manera, se analiza en el total de los 124 pacientes, la correlación del valor de la autotaxina sérica con el valor de la elasticidad hepática, según sexo; presentando una correlación significativa directa y alta tanto en hombres como en mujeres (Tabla 84).

**Tabla 84.** Correlación entre la autotaxina y el valor de la elasticidad según sexo

Variables clínicas	Autotaxina (mg/L)					
	Hombres			Mujeres		
	n	Coef.	p	n	Coef.	p
Elasticidad	82	0,555	<0,001 <sup>s</sup>	42	0,523	<0,001 <sup>s</sup>

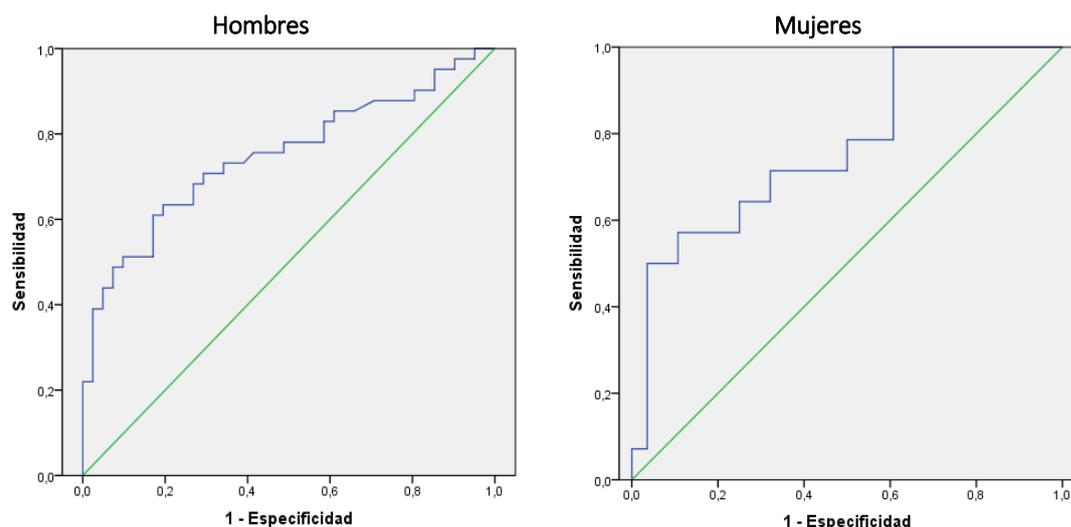
Se ha llevado a cabo el estudio para analizar la capacidad predictiva de la autotaxina para discriminar fibrosis avanzada según sexo, apreciándose el punto de corte óptimo con la sensibilidad y especificidad correspondiente para los hombres y las mujeres (Tabla 85).

La Figura 40 reproduce de manera gráfica los parámetros anteriores mediante las curvas ROC correspondientes.

**Tabla 85.** Capacidad predictiva de fibrosis avanzada para el biomarcador autotaxina, según sexo

	Hombres	Mujeres
AUROC	0,749 ± 0,055	0,770 ± 0,078
p	<0,001	0,005
Punto de corte	0,358	0,439
Sensibilidad (IC95%)	70,7% (55,5%, 82,4%)	100,0% (78,5%, 100%)
Especificidad (IC95%)	70,7% (55,5%, 82,4%)	39,3% (23,6%, 57,6%)

Figura 40. Curvas ROC para autotaxina según sexo para diagnóstico de fibrosis avanzada

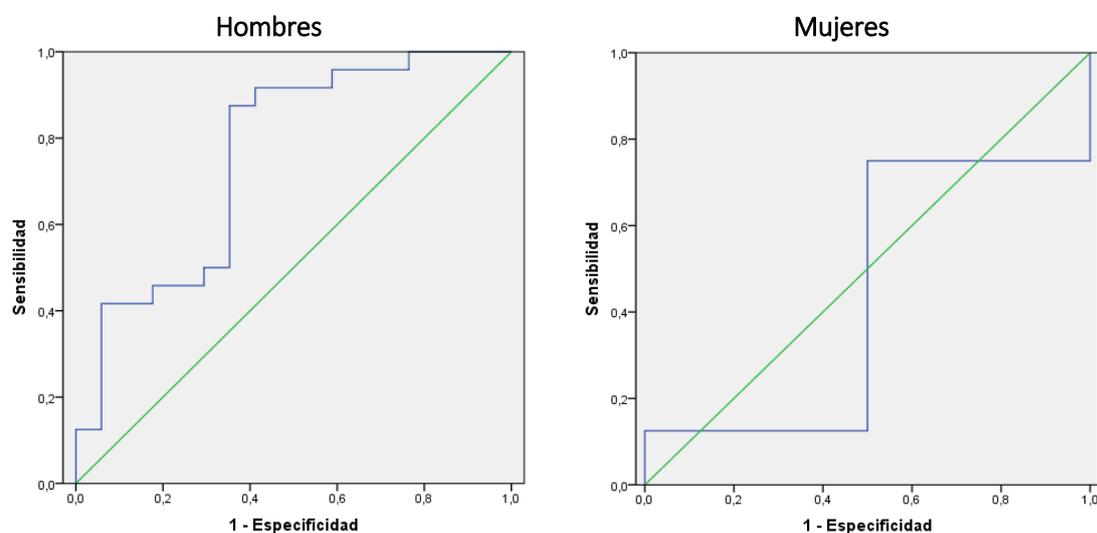


La Tabla 86 presenta la capacidad predictiva de la autotaxina sérica para discriminar cirrosis hepática según sexo, apreciándose una diferencia importante entre los valores de AUROC para hombres ( $0,757 \pm 0,080$ ) y mujeres ( $0,437 \pm 0,169$ ); además, se valora el punto de corte óptimo con la sensibilidad y especificidad correspondiente para los dos sexos. De forma gráfica se representan los datos en la Figura 41 mediante las curvas ROC.

Tabla 86. Capacidad predictiva de cirrosis hepática para el biomarcador autotaxina según sexo

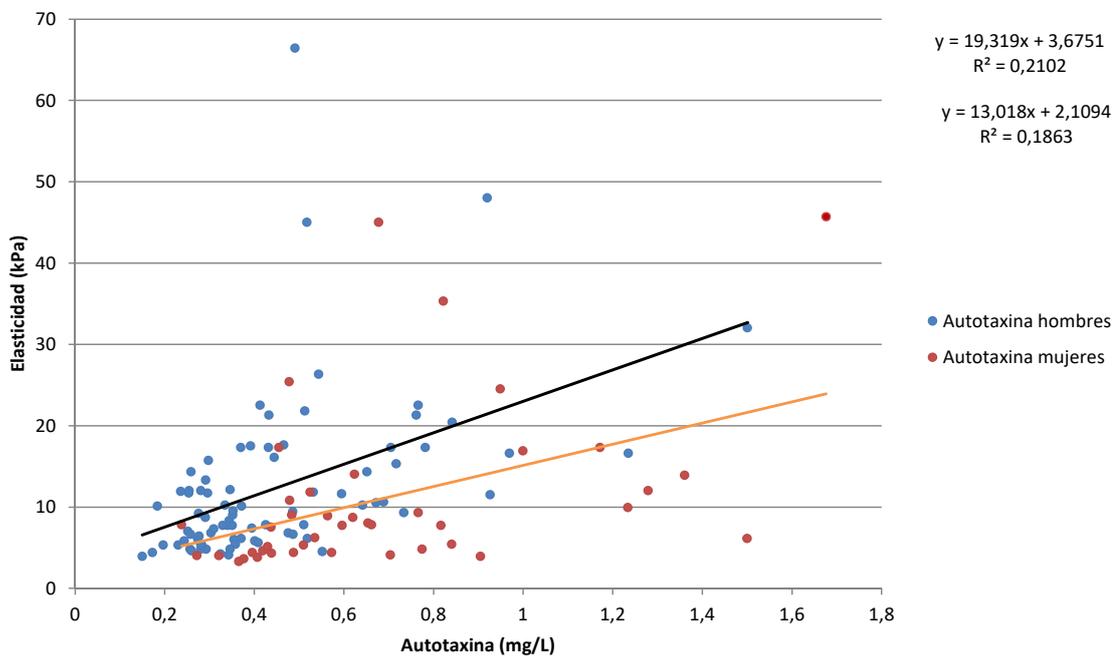
	Hombres	Mujeres
AUROC	$0,757 \pm 0,080$	$0,437 \pm 0,169$
p	0,005	0,699
Punto de corte	0,353	0,624
Sensibilidad (IC95%)	91,7% (74,2%, 97,7%)	75,0% (40,9%, 92,9%)
Especificidad (IC95%)	58,8% (36,0%, 78,4%)	50,0% (18,8%, 81,2%)

Figura 41. Curvas ROC para diagnóstico de cirrosis hepática según sexo



El siguiente gráfico de dispersión representa la relación entre el valor de la elasticidad con la autotaxina, diferenciado por sexos (Figura 42). Se observa una relación lineal con un coeficiente de determinación de 0,2102 para hombres y 0,1863 para mujeres.

**Figura 42.** Correlación entre la autotaxina y el valor de la elasticidad (kPa) según sexo



## 5.5. Creación de nuevos índices incorporando el biomarcador autotaxina

### 5.5.1. Índice JMNT1 ( $\text{Log}_{10} \text{ATX} \times \text{AST} / \text{PTL} \times \text{COL}$ )

Este nuevo índice no invasivo para diagnóstico de fibrosis incluye la autotaxina como nuevo biomarcador a estudio. Fue desarrollado para discriminar, principalmente en hombres, fibrosis avanzada y cirrosis hepática en pacientes con hepatitis crónica por VHC. Por ello, con el objetivo de lograr una buena capacidad predictiva del mismo, se consideran las correlaciones existentes entre la autotaxina en hombres con las diferentes variables estudiadas.

En primer lugar, se seleccionó los parámetros de cada grupo que estuvieron significativamente correlacionados con la elasticidad hepática, y que además presentaron diferencias significativas entre los distintos grados de fibrosis. Para cada grupo de variables se escogió la que tenía una mayor correlación en valor absoluto con la autotaxina en el caso de los hombres.

A continuación, se crea un índice en el que la autotaxina se incluye en el numerador y se multiplica por las variables con una correlación positiva (AST) con la autotaxina, mientras que en el denominador se incluyeron parámetros con una correlación negativa (PTL y COL) con la autotaxina. No se incluyó ninguna variable asociada a perfil renal en el índice ya que ninguna estuvo significativamente asociada con la elasticidad hepática. Finalmente, para reducir la magnitud de la variable e intentar que se distribuyera normalmente se calculó el logaritmo decimal de la expresión resultante. Por consiguiente, la fórmula propuesta es:

$$\text{JMNT1} = \log_{10} ((\text{ATX} [\text{mg/L}] \times \text{AST} [\text{U/L}]) / (\text{PTL} [\text{mil/mm}^3] \times \text{COL} [\text{mg/dL}] ))$$

A pesar de ser un nuevo índice pensado para el diagnóstico de fibrosis hepática en hombres, tal y como se ha visto y estudiado anteriormente existe una diferencia significativa según sexo para el biomarcador autotaxina sérica, siendo más elevado y con más dispersión en mujeres (Tabla 79). Por este motivo, se ha decidido analizar este nuevo índice no invasivo de fibrosis en la muestra total estudiada y según sexo, y así valorar la capacidad predictiva del mismo de manera más precisa.

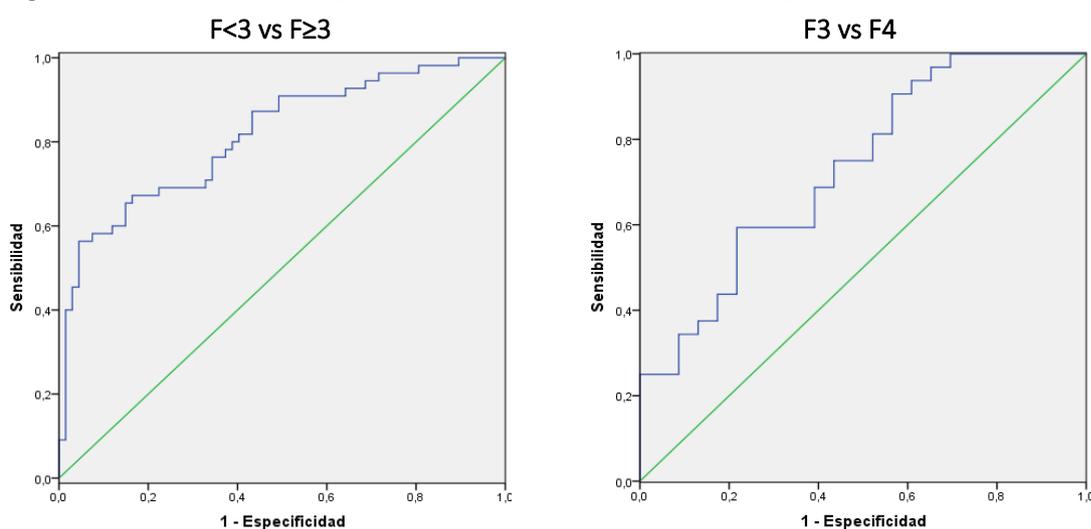
### 5.5.1.1 Para el total de la muestra estudiada

La capacidad predictiva de este nuevo índice JMNT1 se muestra en la siguiente tabla, marcando un buen valor de AUROC para fibrosis avanzada ( $0,815 \pm 0,039$ ) y para cirrosis, aunque no tan elevado ( $0,732 \pm 0,068$ ). Se evalúan los puntos de corte óptimos para el índice JMNT1 con la sensibilidad y especificidad correspondientes (Tabla 87). La Figura 43 explica de manera gráfica los parámetros anteriores mediante las curvas ROC.

**Tabla 87.** Capacidad predictiva para fibrosis avanzada y cirrosis para el nuevo índice JMNT1

	F<3 vs F≥3	F3 vs F4
AUROC	$0,815 \pm 0,039$	$0,732 \pm 0,068$
p	<0,001	0,004
Punto de corte	-3,270	-3,300
Sensibilidad (IC95%)	87,3% (76%, 93,7%)	100,0% (89,3%, 100%)
Especificidad (IC95%)	56,7% (44,8%, 67,9%)	30,4% (15,6%, 50,9%)

**Figura 43.** Curvas ROC para diagnóstico de fibrosis avanzada y cirrosis según el índice JMNT1



### 5.5.1.2 Según sexo

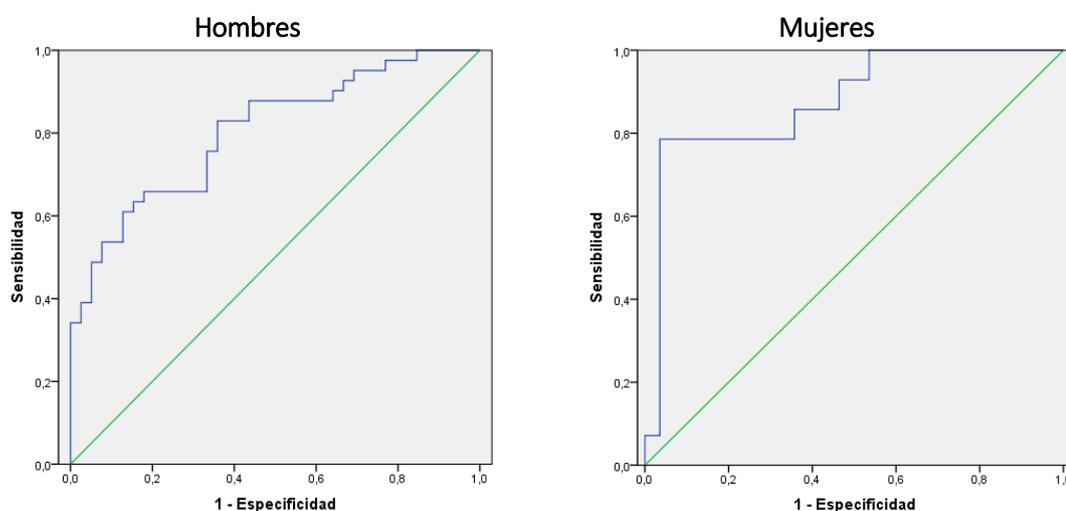
La Tabla 88 muestra la capacidad predictiva del índice JMNT1 para discriminar fibrosis avanzada, destacando elevados valores de AUROC para hombres ( $0,804 \pm 0,048$ ) y sobre todo para mujeres ( $0,878 \pm 0,059$ ). Se estudia el punto de corte que se propone como óptimo para ambos

sexos, así como la sensibilidad y especificidad. Gráficamente, mediante las curvas ROC se muestran los parámetros anteriores en la Figura 44.

**Tabla 88.** Capacidad predictiva según sexo de fibrosis avanzada para el índice JMNT1

	Hombres	Mujeres
AUROC	0,804 ± 0,048	0,878 ± 0,059
p	<0,001	<0,001
Punto de corte	-3,320	-2,700
Sensibilidad (IC95%)	87,8% (74,5%, 94,7%)	78,6% (52,4%, 92,4%)
Especificidad (IC95%)	56,4% (41%, 70,7%)	96,4% (82,3%, 99,4%)

**Figura 44.** Curvas ROC según sexo para diagnóstico de fibrosis avanzada según el índice JMNT1

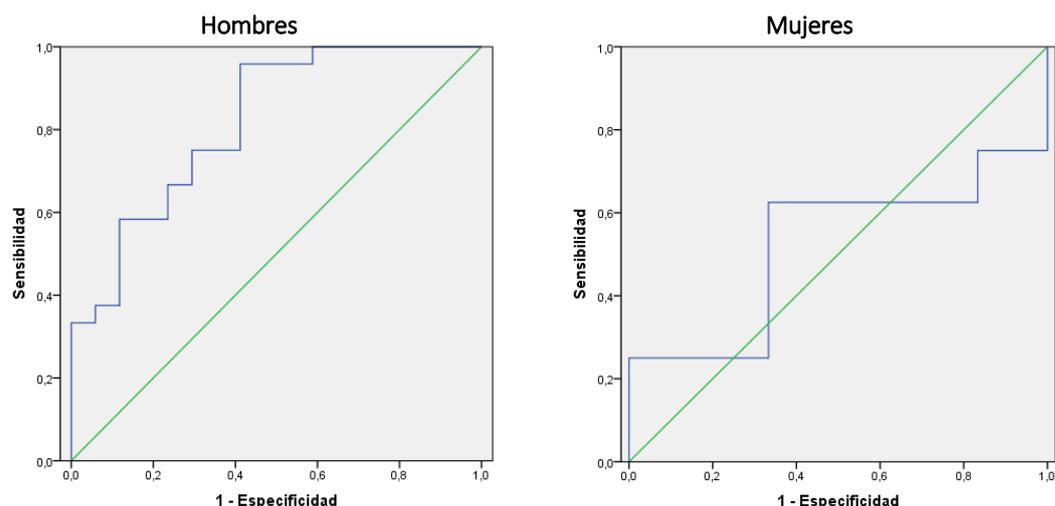


De la misma manera, se expone la capacidad predictiva del índice JMNT1 para discriminar cirrosis hepática en hombres y mujeres. Se distingue el buen valor de AUROC que ofrece para cirrosis hepática en hombres (0,819 ± 0,067); sin embargo, en mujeres no ofrece buena capacidad predictiva (0,521 ± 0,162) además de no ser estadísticamente significativo. Se examina el punto de corte óptimo para los dos sexos, junto con la sensibilidad y especificidad (Tabla 89). En la Figura 45 se presentan las curvas ROC que muestran de forma gráfica los valores anteriormente mencionados, según el sexo del paciente.

**Tabla 89.** Capacidad predictiva según sexo de cirrosis hepática para el índice JMNT1

	Hombres	Mujeres
AUROC	0,819 ± 0,067	0,521 ± 0,162
p	<0,001	0,897
Punto de corte	-3,130	-2,350
Sensibilidad (IC95%)	95,8% (79,8%, 99,3%)	62,5% (30,6%, 86,3%)
Especificidad (IC95%)	58,8% (36,0%, 78,4%)	66,7% (30%, 90,3%)

Figura 45. Curvas ROC según sexo para diagnóstico de cirrosis hepática



### 5.5.2. Índice JMNT2 ( $\log_{10}$ ATXxGGTxTG/PTL)

Se propone otro nuevo índice no invasivo para el diagnóstico de fibrosis hepática, diseñado en una muestra de pacientes con VHC que, igualmente, incluye el nuevo biomarcador autotaxina; esta vez proyectado para discriminar fibrosis avanzada y cirrosis hepática principalmente en mujeres. De manera semejante al anterior, con el propósito de obtener la mayor capacidad predictiva, se tienen en cuenta las correlaciones existentes entre el valor de la autotaxina en mujeres y las distintas variables a estudio.

Para comenzar, se seleccionó los parámetros de cada grupo que estuvieron significativamente correlacionados con la elasticidad hepática, y que además presentaron diferencias significativas entre los distintos grados de fibrosis. Para cada grupo de variables se escogió la que tenía una mayor correlación en valor absoluto con la autotaxina en el caso de las mujeres.

A continuación, se crea un índice en el que la autotaxina se incluye en el numerador y se multiplica por las variables con una correlación positiva (GGT y TG) con la autotaxina, mientras que en el denominador se incluyeron parámetros con una correlación negativa (PTL) con la autotaxina. No se incluyó ninguna variable asociada a perfil renal en el índice ya que ninguna estuvo significativamente asociada con el valor de la elasticidad. Finalmente, igual que para JMNT1, para reducir la magnitud de la variable e intentar una distribución normal se calculó el logaritmo decimal de la expresión resultante. Por tanto, la nueva fórmula que se plantea es la siguiente:

$$\text{JMNT2} = \log_{10} (\text{ATX} [\text{mg/L}] \times \text{GGT} [\text{U/L}] \times \text{TG} [\text{mg/dL}] / \text{PTL} [\text{mil/mm}^3])$$

A pesar de ser un nuevo índice más diseñado para discriminar fibrosis hepática en mujeres, se ha estudiado el análisis en la muestra total estudiada y según sexo, para poder valorar la capacidad predictiva del mismo de la manera más concisa posible.

#### 5.5.2.1 Para el total de la muestra estudiada

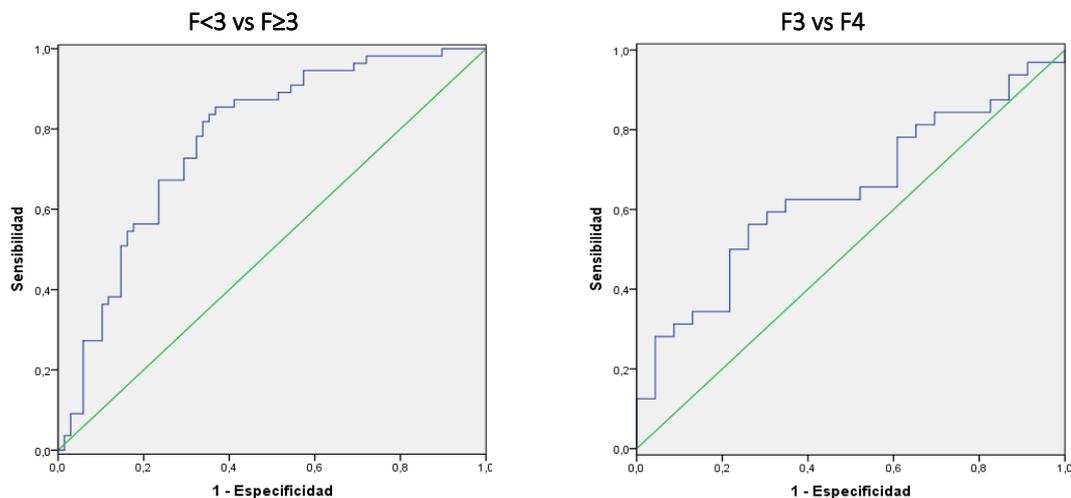
La tabla que se presenta a continuación manifiesta la capacidad predictiva para el nuevo índice JMNT2 visualizando el punto de corte óptimo tanto para fibrosis avanzada como para cirrosis

hepática con su sensibilidad y especificidad (Tabla 90). De forma conjunta, en la Figura 46, se presentan los resultados de manera gráfica mediante las curvas ROC correspondientes.

**Tabla 90.** Capacidad predictiva de fibrosis avanzada y cirrosis para el nuevo índice JMNT2

	F<3 vs F≥3	F3 vs F4
AUROC	0,774 ± 0,042	0,641 ± 0,075
p	<0,001	0,076
Punto de corte	1,100	1,220
Sensibilidad (IC95%)	85,5% (73,8%, 92,4%)	84,4% (68,2%, 93,1%)
Especificidad (IC95%)	63,2% (51,4%, 73,7%)	34,8% (18,8%, 55,1%)

**Figura 46.** Curvas ROC para diagnóstico de fibrosis avanzada y cirrosis según el índice JMNT2



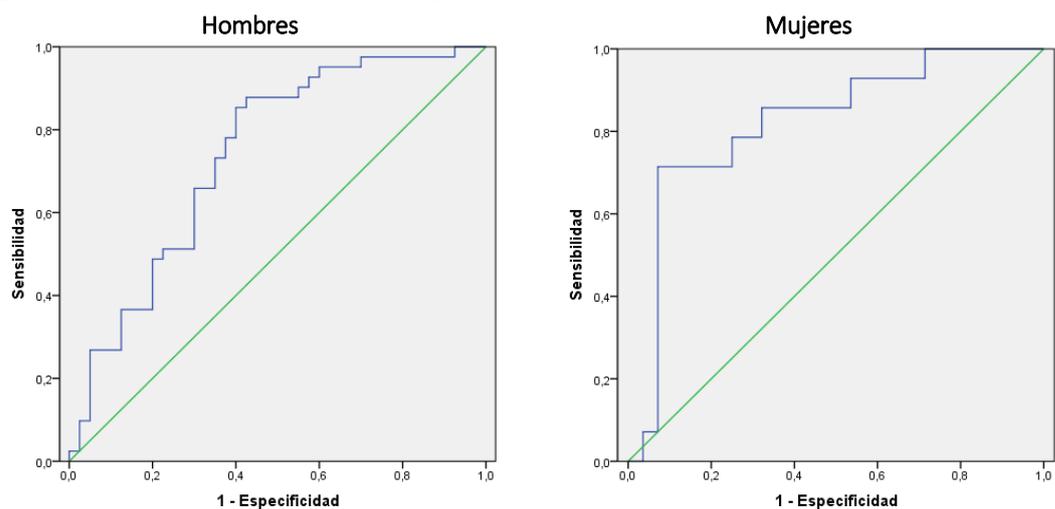
### 5.5.2.2 Según sexo

A continuación, se da a conocer en la siguiente tabla la capacidad predictiva del índice JMNT2 para discriminar fibrosis avanzada, destacando buen valor de AUROC para hombres (0,738 ± 0,056) y muy bueno para mujeres (0,821 ± 0,071). Se muestra el punto de corte que se propone como óptimo para hombres y mujeres, así como la sensibilidad y especificidad. De forma gráfica se exponen los valores mediante las curvas ROC correspondientes en la Figura 47.

**Tabla 91.** Capacidad predictiva según sexo de fibrosis avanzada para el índice JMNT2

	Hombres	Mujeres
AUROC	0,738 ± 0,056	0,821 ± 0,071
p	<0,001	0,001
Punto de corte	1,06	1,1
Sensibilidad (IC95%)	87,8% (74,5%, 94,7%)	85,7% (60,1%, 96,0%)
Especificidad (IC95%)	57,5% (42,2%, 71,5%)	67,9% (49,3%, 82,1%)

**Figura 47.** Curvas ROC según sexo para diagnóstico de fibrosis avanzada para el índice JMNT2

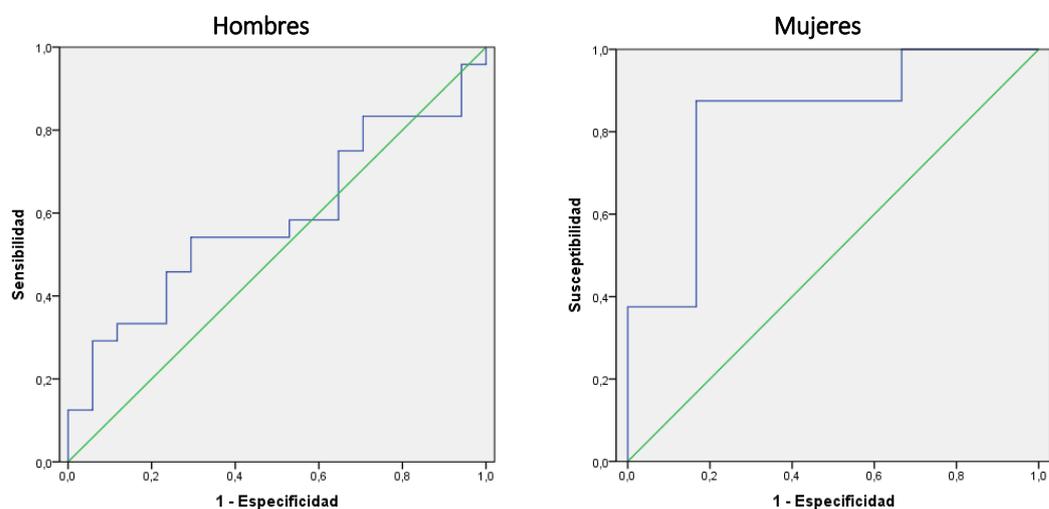


Se manifiesta en la Tabla 92 la capacidad predictiva del índice JMNT2, diferenciando un bajo nivel de AUROC para discriminar cirrosis en hombres ( $0,583 \pm 0,090$ ) además de no resultar estadísticamente significativo, frente a una muy buena capacidad predictiva en mujeres ( $0,833 \pm 0,118$ ) para discriminar cirrosis hepática. Se valora el punto de corte óptimo para ambos sexos, así como sensibilidad y especificidad. Además, en la Figura 48 se presentan las curvas ROC que muestran de forma gráfica los valores anteriormente mencionados, según el sexo del paciente.

**Tabla 92.** Capacidad predictiva según sexo de cirrosis hepática para el índice JMNT2

	Hombres	Mujeres
AUROC	$0,583 \pm 0,090$	$0,833 \pm 0,118$
p	0,368	0,039
Punto de corte	1,17	1,51
Sensibilidad (IC95%)	83,3% (64,1%, 93,3%)	87,5% (52,9%, 97,8%)
Especificidad (IC95%)	29,4% (13,3%, 53,1%)	83,3% (43,6%, 97%)

**Figura 48.** Curvas ROC según sexo para diagnóstico de cirrosis hepática



## 5.6. Regresión logística de las variables a estudio

Se realiza una regresión logística (RL) con todas las variables estudiadas, también incluyendo las categóricas (edad, sexo, IMC, consumo de tabaco y alcohol y tratamiento previo para VHC), para observar la predicción que poseen cada una de ellas para discriminar el estado de fibrosis avanzada y cirrosis.

Se realiza el estudio en el total de la muestra y según sexo.

### 5.6.1. Índice para fibrosis avanzada

#### 5.6.1.1. Índice para fibrosis avanzada para el total de la muestra estudiada (LR1t)

En un total de 144 pacientes, analizando las variables clínicas, la regresión logística resulta significativa ( $p < 0,001$ ) y muestra que AST y plaquetas son predictores independientes de fibrosis avanzada para el total de la muestra estudiada (Tabla 93).

En consecuencia, la fórmula correspondiente a este índice será la siguiente:

$$LR1t = 1 / (1 + e^{(-1,665 - 0,020 \times AST [U/L] + 0,020 \times PTL [mil/mm^3])})$$

**Tabla 93.** Coeficientes de modelo de regresión logística global para fibrosis avanzada

Variable	$\beta \pm SE$	p	OR	IC95%
AST (U/L)	0,020 $\pm$ 0,006	0,001	1,020	(1,008, 1,032)
Plaquetas (mil/mm <sup>3</sup> )	-0,020 $\pm$ 0,005	<0,001	0,980	(0,970, 0,990)
Constante	1,665 $\pm$ 0,937	0,076	5,285	-

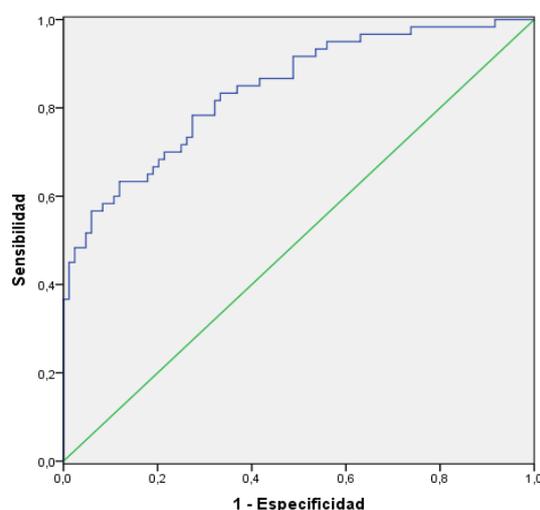
R<sup>2</sup> de Nagelkerke = 0,433. Significación del modelo,  $p < 0,001$  (n=144)

La Tabla 94 presenta la capacidad predictiva de LR1t para discriminar fibrosis avanzada, así como el punto de corte óptimo para ello, con la sensibilidad y especificidad correspondientes. De forma gráfica se representan los datos en la Figura 49 mediante la curva ROC.

**Tabla 94.** Capacidad predictiva de fibrosis avanzada para LR1t

	F<3 vs F≥3
AUROC	0,841 $\pm$ 0,033
p	<0,001
Punto de corte	0,316
Sensibilidad (IC95%)	83,3% (72%, 90,7%)
Especificidad (IC95%)	66,7% (56,1%, 75,8%)

**Figura 49.** Curva ROC del índice LR1t para el diagnóstico de fibrosis avanzada



### 5.6.1.2. Índice para fibrosis avanzada en hombres (LR1h)

La regresión logística que resulta del análisis en 82 pacientes varones de las variables clínicas, es estadísticamente significativa ( $p < 0,001$ ) y expone que para hombres la autotaxina sérica y las plaquetas son predictores de fibrosis avanzada (Tabla 95).

Se obtiene la siguiente fórmula:

$$LR1h = 1 / (1 + e^{(-1,813 - 5,141 \times ATX [mg/L] + 0,025 \times PTL [mil/mm^3])})$$

**Tabla 95.** Coeficientes de modelo de regresión logística en hombres para fibrosis avanzada

Variable	$\beta \pm SE$	p	OR	IC95%
Autotaxina (mg/L)	5,141 $\pm$ 1,874	0,006	170,827	(4,342, 6720,613)
Plaquetas (mil/mm <sup>3</sup> )	-0,025 $\pm$ 0,008	0,001	0,976	(0,961, 0,990)
Constante	1,813 $\pm$ 0,937	0,202	6,129	-

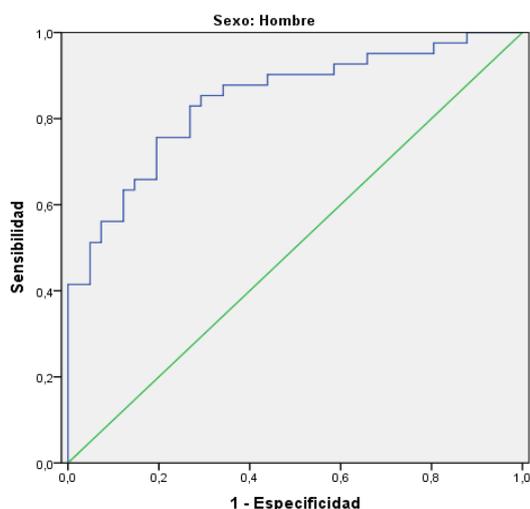
R<sup>2</sup> de Nagelkerke = 0,463. Significación del modelo,  $p < 0,001$  (n=82)

Se presenta la capacidad predictiva de LR1h para discriminar fibrosis avanzada en hombres, destacando alto valor de AUROC (0,843  $\pm$  0,043), considerando el punto de corte óptimo para el mismo con la sensibilidad y especificidad (Tabla 96). En la Figura 50 se presenta la curva ROC que muestra de forma gráfica los datos anteriores.

**Tabla 96.** Capacidad predictiva de fibrosis avanzada en hombres para LR1h

F<3 vs F≥3	
AUROC	0,843 $\pm$ 0,043
p	<0,001
Punto de corte	0,415
Sensibilidad (IC95%)	85,4% (71,6%, 93,1%)
Especificidad (IC95%)	70,7% (55,5%, 82,4%)

**Figura 50.** Curva ROC del índice LR1h para el diagnóstico de fibrosis avanzada en hombres



### 5.6.1.3. Índice para fibrosis avanzada en mujeres (LR1m)

Se estudian las variables clínicas en un total de 50 pacientes mujeres. La regresión logística obtenida es significativa ( $p < 0,001$ ) y expone que para las mujeres son predictores de fibrosis avanzada el diagnóstico de diabetes mellitus, los triglicéridos, la albúmina y la AST (Tabla 97).

El análisis de regresión logística anterior deriva en la siguiente fórmula:

$$LR1m = 1 / (1 + e^{(-7,300 - 0,054 \times AST [U/L] + 3,038 \times ALB [g/dL] + 0,006 \times TG [mg/dL] - 3,534 \times DM)})$$

(DM: Sí: 1; No 0)

**Tabla 97.** Coeficientes de modelo de regresión logística en hombres para fibrosis avanzada

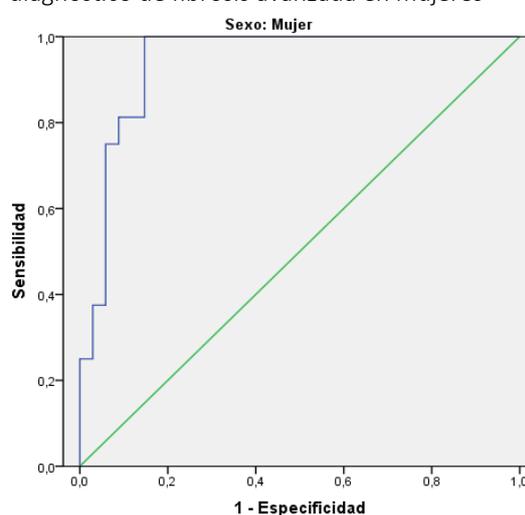
Variable	$\beta \pm SE$	p	OR	IC95%
Diabetes	3,534 $\pm$ 1,670	0,034	34,262	(1,297, 904,847)
Triglicéridos (mg/dL)	-0,006 $\pm$ 0,004	0,155	0,994	(0,986, 1,002)
Albúmina (g/dL)	-3,038 $\pm$ 1,475	0,039	0,048	(0,003, 0,864)
AST (U/L)	0,054 $\pm$ 0,016	0,001	1,055	(1,023, 1,089)
Constante	7,300 $\pm$ 5,095	0,152	0,152	-

R<sup>2</sup> de Nagelkerke= 0,634. Significación del modelo, p<0,001 (n=50)

La Tabla 98 manifiesta la capacidad predictiva para LR1m para discriminar fibrosis avanzada en mujeres, destacando un excelente valor de AUROC (0,941  $\pm$  0,032) y considerando el punto de corte óptimo. De forma conjunta, en la Figura 51, se presentan los resultados de manera gráfica mediante la curva ROC correspondiente.

**Tabla 98.** Capacidad predictiva de fibrosis avanzada en mujeres para LR1m

	F<3 vs F $\geq$ 3
AUROC	0,941 $\pm$ 0,032
p	<0,001
Punto de corte	0,182
Sensibilidad (IC95%)	100,0% (80,6%, 100%)
Especificidad (IC95%)	85,3% (69,9%, 93,6%)

**Figura 51.** Curva ROC del índice LR1m para el diagnóstico de fibrosis avanzada en mujeres

## 5.6.2. Índice para cirrosis hepática

### 5.6.2.1. Índice para cirrosis hepática para el total de la muestra estudiada (LR2t)

Se analizan de nuevo las variables en una n de 55 pacientes. El análisis de regresión logística resultante es significativo (p<0,001) y muestra que las plaquetas y la actividad de protrombina son parámetros predictores independientes de cirrosis para el total de la muestra estudiada (Tabla 99).

Del análisis anterior se obtiene la siguiente fórmula:

$$LR2t = 1 / (1 + e^{(-16,362 + 0,128 \times AP [\%] + 0,029 \times PTL [\text{mil}/\text{mm}^3])})$$

**Tabla 99.** Coeficientes de modelo de regresión logística global para cirrosis

Variable	$\beta \pm SE$	p	OR	IC95%
Plaquetas (mil/mm <sup>3</sup> )	-0,029 $\pm$ 0,011	0,009	0,972	(0,951, 0,993)
Actividad de protrombina (%)	-0,128 $\pm$ 0,048	0,007	0,802	(0,970, 0,966)
Constante	16,362 $\pm$ 5,178	0,002	12758133,74	-

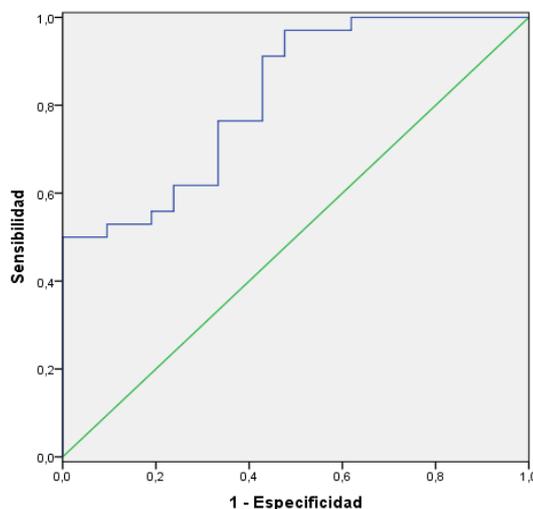
R<sup>2</sup> de Nagelkerke= 0,463. Significación del modelo, p<0,001 (n=55)

La Tabla 100 expone la capacidad predictiva para cirrosis para LR2t, considerando el punto de corte óptimo y destacando un alto valor de AUROC. De forma conjunta, en la Figura 52, se presentan los resultados de manera gráfica mediante la curva ROC.

**Tabla 100.** Capacidad predictiva de cirrosis para LR2t

F3 vs F4	
AUROC	0,819 ± 0,057
p	<0,001
Punto de corte	0,778
Sensibilidad (IC95%)	100,0% (87,5%, 100%)
Especificidad (IC95%)	100,0% (86,7%, 100%)

**Figura 52.** Curva ROC del índice LR2t para el diagnóstico de cirrosis



### 5.6.2.2. Índice para cirrosis hepática en hombres (LR2h)

La regresión logística que resulta del análisis en 37 pacientes varones de las variables clínicas, es estadísticamente significativa ( $p < 0,001$ ) y expone que son predictores de cirrosis para hombres el colesterol total, la bilirrubina total, la actividad de protrombina, la autotaxina y la edad categorizada (Tabla 95).

$$LR2h = 1 / (1 + e^{(-2121,622 - 332,465 \times EDAD2 - 206,610 \times EDAD3 - 405,835 \times ATX [mg/L] + 18,194 \times AP [\%] + 456,191 \times BT [mg/dL] + 3,353 \times COL [mg/dL])})$$

(EDAD2: <50 años 0; 50-60 años: 1; >60 años: 0)  
(EDAD3: <50 años 0; 50-60 años: 0; >60 años: 1)

**Tabla 101.** Coeficientes de modelo de regresión logística en hombres para cirrosis

Variable	$\beta \pm SE$	p	OR	IC95%
Colesterol total (mg/L)	-3,353 ± 206,809	0,987	0,035	(<0,001, 3,80 <sup>174</sup> )
Bilirrubina total (mg/dL)	-456,191 ± 27820,334	0,987	<0,001	No calculable
Actividad de protrombina (%)	-18,194 ± 1228,304	0,988	<0,001	No calculable
Autotaxina (mg/L)	405,835 ± 24260,020	0,987	1,78 <sup>176</sup>	No calculable
Edad				
Edad 2 (50-60 años)	332,465 ± 19986,143	0,987	2,44 <sup>144</sup>	No calculable
Edad 3 (>60 años)	206,610 ± 15458,638	0,989	5,36 <sup>89</sup>	No calculable
Constante	2121,622 ± 138751,725	0,988	-	-

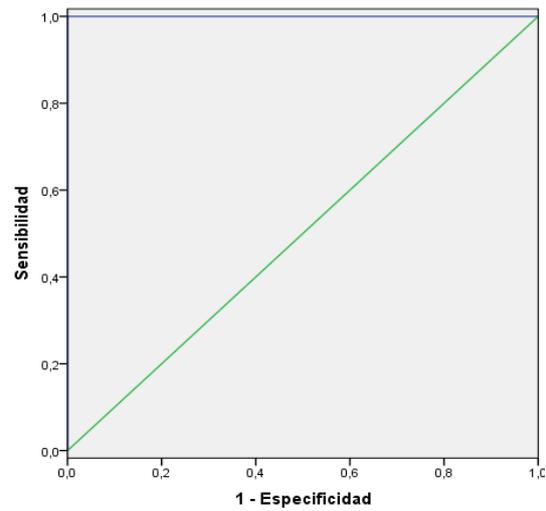
R<sup>2</sup> de Nagelkerke= 1,000. Significación del modelo,  $p < 0,001$  (n=37)

A continuación, se exponen los datos relativos a la capacidad predictiva LR2h destacando un perfecto valor de AUROC de 1,000 ± 0,000 para cirrosis en hombres. Gráficamente, la Figura 53 presenta la curva ROC correspondiente.

**Tabla 102.** Capacidad predictiva de cirrosis en hombres para LR2h

F3 vs F4	
AUROC	1,000 ± 0,000
p	<0,001

**Figura 53.** Curva ROC del índice LR2h para el diagnóstico de cirrosis en hombres



### 5.6.2.3. Índice para cirrosis hepática en mujeres (LR2m)

Por limitaciones estadísticas únicamente se ha realizado regresión logística en muestras con un mínimo de 20 pacientes, por consiguiente no se ha podido calcular LR2m en mujeres por falta de muestra.



## 6. Discusión

---



## 6.1. Ventajas e inconvenientes del FibroScan® e índices

---

Desde el descubrimiento del VHC y la identificación de su papel fundamental en la enfermedad hepática progresiva crónica y la cirrosis, el diagnóstico preciso del estadio de fibrosis es esencial para la toma de decisiones clínicas y de suma importancia para la definición del pronóstico y la urgencia de tratamiento antiviral en pacientes con infección crónica por VHC.

Durante mucho tiempo se ha considerado la biopsia hepática como método de referencia para la evaluación de la fibrosis, pero la medición de la elasticidad hepática basada en la elastografía de transición (ET, FibroScan®) está ganando popularidad en la evaluación no invasiva de la fibrosis hepática. También, se están estudiando biomarcadores y/o índices serológicos que permiten el diagnóstico del grado de fibrosis. La Asociación Europea para el Estudio del Hígado (EASL) afirma que el estadio de fibrosis puede evaluarse inicialmente con métodos no invasivos, y que la biopsia del hígado debe reservarse para los casos en que exista incertidumbre con el diagnóstico o patologías adicionales (EASL, 2017).

Varios estudios multicéntricos, han demostrado la exactitud del valor del FibroScan® en la evaluación del grado de fibrosis, viendo que posee una alta precisión global con un AUROC de 0,900; y un AUROC de 0,860 para predecir cirrosis (Degos *et al*, 2010). En un estudio canadiense, se llegó incluso a validar un AUROC de 0,940 para predecir cirrosis hepática (Myers *et al*, 2010), y en dos estudios realizados en Egipto, comparando también con biopsia hepática, demostraron un AUROC de 0,980 para cirrosis y un AUROC de 0,910 para detección de fibrosis hepática general (El-Hariri *et al*, 2017); así como una predicción de fibrosis significativa con un valor de corte de 7,5 kPa, con una sensibilidad del 88,0%, una especificidad del 100,0% y un AUROC de 0,940 (Mobarak *et al*, 2016). Ragazzo *et al*. (2017) también concluyen que la elastografía es el método más eficaz para evaluar todos los grados de fibrosis, siendo la mejor precisión en grado de cirrosis hepática (F4).

Es tal la fiabilidad de la elastografía hepática, que ha llegado incluso a identificar pacientes con progresión de la enfermedad. En un estudio realizado por Vergniol *et al*. (2011), evaluaron a 1.457 pacientes con hepatitis crónica C a los que se les realizó biopsia más determinación de elastografía hepática y FibroTest® entre otros; observaron una clara estratificación de la supervivencia a los 5 años según el valor de la elastografía: > 9,5 kPa (77,0%), > 20 kPa (66,0%), > 30 kPa (57,0%), > 40 kPa (47,0%) y > 50 kPa (42,0%), por lo que los autores concluyen que ésta presenta un claro valor pronóstico (Vergniol *et al*, 2011).

En la mayoría de los estudios, las curvas ROC para la elastografía y para los diferentes test no invasivos de fibrosis, se calcularon utilizando la biopsia hepática como gold estándar y este resultado podría estar influido por las limitaciones de la biopsia hepática en sí. Se han demostrado reducciones notables en la sensibilidad para la detección de fibrosis significativa con biopsias de menos de 3 cm de longitud, fragmentación y esteatosis, que junto con diferencias en la fibrosis en diferentes regiones del hígado y la falta de acuerdo entre los examinadores, comprenden el error en este *gold standard* (Mehta *et al*, 2009). Por este motivo,

se ha podido producir un impacto negativo en los puntos de corte de los otros métodos diagnósticos no invasivos.

Parker *et al.* (2006) recomiendan seleccionar unos puntos de corte que se puedan aplicar, al menos en un 35,0% de la población, para poder discriminar los diferentes grados de fibrosis, ya que si los valores de los puntos de corte son muy extremos nos asegura el diagnóstico, pero pueden quedarse muchos pacientes en zona intermedia sin clasificar. Además, considera que los valores AUROC <0,770 no tienen buena fiabilidad diagnóstica (Parker *et al.*, 2006).

Así pues, debido a los inconvenientes, riesgos y costes de la biopsia hepática y, valorando la alta fiabilidad del FibroScan® además de ser en la actualidad la prueba de referencia para la determinación del grado de fibrosis, fue elegida prueba *gold standard* para este estudio.

Pese a su claro valor pronóstico y ser el método no invasivo de evaluación del grado de fibrosis que proporciona más exactitud, para identificar grados intermedios de fibrosis se ha demostrado una alta variación del valor de AUROC que puede depender de la existencia de una enfermedad hepática subyacente (Friedrich-Rust *et al.*, 2008). Esto sucede de igual manera con los índices séricos, ya que la sensibilidad y especificidad de los test en grados intermedios de fibrosis es más baja (Poynard *et al.*, 2008).

Sin embargo, muchos de los índices, tienen buena sensibilidad y especificidad para excluir o confirmar fibrosis avanzada y/o cirrosis según la bibliografía estudiada y según los resultados de este estudio que se discutirán individualmente en cada índice o "score"; por ello, se podría utilizar este método para evaluación del grado de fibrosis si no se dispone de elastografía hepática o no es posible realizarla; de igual manera, podría evitarse la realización de biopsia hepática y sólo hacerse en caso de resultados discordantes o duda clínica.

Por otro lado, existe un número de pacientes que no son candidatos a la realización del FibroScan® y además, se trata de una prueba que todavía no está disponible en todos los centros hospitalarios, sobre todo en los centros de recursos limitados; tal y como se ha comentado en la introducción.

Por este motivo, en esta Tesis, se evalúa la capacidad diagnóstica de 17 índices publicados en la literatura no invasivos de fibrosis, de acuerdo a los resultados obtenidos con el FibroScan®. Pueden ser una herramienta atractiva para detectar a pacientes que necesitarían la realización de la elastografía, debido a su facilidad de uso, su bajo coste y la disponibilidad de los resultados de las variables a nivel de todos los laboratorios. De igual manera, se ha estudiado la capacidad predictiva de un nuevo biomarcador, la autotaxina, que según resultados preliminares, parece un buen predictor del grado de fibrosis.

## 6.2. Ventajas e inconvenientes de este estudio

---

Una de las debilidades de este estudio, es el bajo número de pacientes si lo comparamos con estudios multicéntricos u otros estudios internacionales. Esto se debe a que todos los pacientes de esta Tesis fueron reclutados en el mismo hospital, por la misma persona, y que no todos los pacientes que acuden a realizarse la elastografía vienen por el motivo de hepatitis crónica C y

no todos los pacientes con VHC aceptaron participar en el estudio.

No todos los índices pudieron ser calculados en todos los pacientes debido a dificultades técnicas con el análisis de la muestra y a que algunos pacientes no se realizaron la extracción analítica en nuestro hospital, por lo que las determinaciones obtenidas no eran todas las necesarias para este estudio.

En cuanto a la realización del FibroScan<sup>®</sup>, se encontraron pacientes con IMC elevado (IMC >28), por lo que puede influir en el valor de la elasticidad hepática como se ha visto en los resultados, existiendo una correlación positiva y significativa entre el IMC y el valor de la elasticidad (Figura 7). Esto coincide con lo estudiado por Shan *et al.* (2016), demostraron en una cohorte de pacientes con patología hepática (entre ellas hepatitis crónica por VHC, hepatitis crónica por VHB, hepatitis autoinmune y ENHA) mediante un análisis de regresión múltiple, que el IMC era uno de los factores que podía influir en los resultados del valor del FibroScan<sup>®</sup> con una correlación positiva; así como las plaquetas, la albúmina y la actividad de protrombina podían afectar con una correlación negativa. Esta última afirmación, también se ha podido verificar en esta Tesis, a medida que aumenta el grado de daño hepático, dichas variables clínicas disminuyen (Tablas 28 y 35).

En la distribución de los diferentes grados de fibrosis, debemos tener en cuenta el menor número de pacientes de F3 (n=25) y F4 (n=35) con respecto al grupo de pacientes F0-1 (n=55) y F2 (n=31), por lo que los resultados de validación de los índices para discriminar, sobre todo, cirrosis hepática deben ser tomados con precaución.

En cuanto a las ventajas de este estudio, destaca la homogeneidad del mismo, ya que se ha realizado en una misma población, pacientes con VHC, con viremia positiva, y la evaluación de la elastografía hepática y extracción y conservación de las muestras, han sido realizadas por una sola persona, con lo que disminuye la variabilidad de los resultados. Además, las características sociodemográficas de nuestra población coinciden con las descritas en estudios similares como el de Omran *et al.* (2018), similar tanto en la muestra estudiada como en sus singularidades, y también el de Yamazaki *et al.* (2017) que analiza de igual manera una población similar.

En esta Tesis es la primera vez que se comparan 17 índices o “scores” no invasivos de fibrosis, un nuevo biomarcador serológico como la autotaxina sérica, y se crean 8 nuevos índices para la evaluación de fibrosis hepática en la misma población tomando como referencia los valores obtenidos por la prueba validada del FibroScan<sup>®</sup>; estos nuevos índices han sido desarrollados con el fin de mejorar la capacidad predictiva de los ya existentes en la bibliografía. Se proponen los puntos de corte óptimos para cada uno de ellos, igualmente se estudia la correlación lineal de cada uno con el valor de la elastografía hepática y se determina la eficacia diagnóstica a través de la realización de curvas ROC tomando como referencia el valor del FibroScan<sup>®</sup>.

## 6.3. Evaluación de índices publicados

---

### 6.3.1. AST/ALT ratio (AAR)

Se trata de uno de los índices más sencillos. En este estudio para descartar fibrosis avanzada

( $F < 3$  vs  $F \geq 3$ ) se propone un punto de corte de  $\leq 0,786$ , con una sensibilidad del 63,3% y una especificidad del 51,8% y un AUROC de 0,549. Para descartar la presencia de cirrosis ( $F3$  vs  $F4$ ), se propone un punto de corte de 0,398, con una sensibilidad del 97,1% pero una especificidad muy baja, lo cual indica que detecta un número muy alto de falsos positivos, y obtiene un AUROC de 0,501 (Tabla 44).

Sus autores proponen que para un punto de corte  $\leq 0,8$  se podría descartar daño hepático y que una proporción  $\geq 1,0$  es muy sugestivo de cirrosis, pero no diagnóstico (Anderson *et al*, 2000; Park *et al*, 2000). Sin embargo, cabe destacar que para cualquier paciente cirrótico, la relación puede ser o no  $\geq 1,0$ . Diferentes pacientes, incluso con grados similares de fibrosis, pueden obtener resultados diferentes en este índice. Por lo tanto, un aumento de 0,2 puntos en AAR no necesariamente puede hacer la proporción  $\geq 1,0$  para pacientes con cirrosis, porque se puede encontrar, o una ratio menor en pacientes cirróticos, o una ratio mayor en pacientes no cirróticos. Esto puede explicar los resultados conflictivos obtenidos por dos estudios anteriores (Reedy *et al*, 1998; Sheth *et al*, 1998).

Con el punto de corte que proponen sus autores y los datos de este estudio, para descartar fibrosis avanzada supondría una sensibilidad del 53,3% y una especificidad del 54,1%, se vería disminuida la sensibilidad y aumentada de forma leve la especificidad, pero ambas estarían incluidas dentro del intervalo de confianza de los datos de este estudio (Tabla 44). Sin embargo, para descartar cirrosis hepática son puntos de corte muy dispares y no comparables.

Los hallazgos encontrados por Ahmad *et al*. (2011), obtuvieron un AUROC para descartar fibrosis avanzada de 0,468, potencial diagnóstico bastante bajo, tal y como ocurre en este estudio. Para descartar cirrosis se obtuvo un AUROC de 0,610, mejor que en este estudio pero igualmente insuficiente para la predicción precisa de cirrosis. De igual manera, Wai *et al*. (2003) concluyen que AST/ALT por sí solo, no resulta útil para descartar fibrosis avanzada o cirrosis.

Sin embargo, por otro lado, varios investigadores han confirmado el valor de  $\geq 1,0$  en la relación AST/ALT para la predicción de cirrosis: Park *et al*. (2000) con una especificidad del 95,9% y un valor predictivo positivo del 73,7% para distinguir a los pacientes cirróticos de los no cirróticos, con una sensibilidad del 46,7% y un valor predictivo negativo del 88,1%, concluyen que la relación refleja el grado de fibrosis en estos pacientes. Anderson *et al*. (2000) también sugieren que cuando la relación AST/ALT es  $\geq 1,0$  es altamente sugestivo de la presencia de cirrosis, con una especificidad del 99,0% y un valor predictivo positivo del 95,0%. Hsieh *et al*. (2009) obtuvieron un AUROC de 0,782 para descartar cirrosis con el mismo punto de corte y una sensibilidad del 33,3% y una especificidad del 92,5%.

Uno de los problemas de este índice son los pacientes con valores normalizados de AST y ALT y que a pesar de ello, hayan sido diagnosticados de cirrosis hepática. En un estudio que comparaban pacientes con valores elevados de ALT y pacientes con niveles de ALT normales, observaban que se reducía notablemente la eficacia diagnóstica del índice AAR y de otros índices basados en AST o ALT (Sebastiani *et al*, 2008).

### 6.3.2. AP index

Se trata de un índice que obtiene una puntuación simple, obtenida mediante la suma de unos valores otorgados según la edad del paciente y el conteo de plaquetas. Los valores obtenidos van de 0 a 10 puntos.

En este estudio se propone un punto de corte de  $\leq 5,0$  para descartar fibrosis avanzada, con una sensibilidad del 80,0% y una especificidad del 60,5% y un AUROC de 0,771. Para cirrosis hepática, se propone el punto de corte en  $\geq 6,0$  puntos, con una sensibilidad del 94,3%, una especificidad del 40,0% y un AUROC de 0,774 (Tabla 46).

Poynard *et al.* (1997), cuando desarrollaron este índice, estudiaron que un punto de corte establecido en  $\geq 6,0$  puntos, tenía un alto valor predictivo positivo para cirrosis hepática, lo cual coincide con los resultados y punto de corte para cirrosis hepática obtenido en este estudio. Su AUROC fue de 0,690, también muy similar. Sus autores obtuvieron una especificidad un poco más baja, del 93,0% y una sensibilidad un poco más alta, del 52,0%, pero a pesar de ello, ambas se encontrarían dentro del intervalo de confianza de los resultados obtenidos en este estudio (Tabla 46).

Otros investigadores han obtenido un AUROC para cirrosis de 0,790, con un punto de corte de  $\geq 6$  una sensibilidad de 83,0% y una especificidad del 62,0%, y además, proponen un nuevo punto de corte en  $\geq 8,0$  para cirrosis que alcanza una sensibilidad del 91,0% y una especificidad del 87,0% (Tseng *et al.*, 2013). Con los datos de esta Tesis, para este último punto de corte, se obtendría una sensibilidad mucho menor, 51,4% pero una especificidad similar 84,0% a la lograda por Tseng *et al.* (2013); y con respecto a la obtenida en este estudio al aumentar el punto de corte, se observa que disminuye la sensibilidad aumentando la especificidad.

Kim *et al.* (2009), para la predicción diagnóstica de fibrosis avanzada, obtuvieron un valor de AUROC de 0,794, similar al obtenido en este estudio.

### 6.3.3. Índice APRI

Es un índice sencillo, al igual que los anteriores, ampliamente disponible para su uso y se trata de uno de los más estudiados, obteniendo resultados bastante buenos en la mayoría de los estudios publicados.

En esta Tesis se propone un punto de corte de  $\leq 0,685$  para descartar fibrosis avanzada, con una sensibilidad del 85,0%, una especificidad del 55,3% y con un valor de AUROC de 0,797. Para poder predecir cirrosis hepática, se propone el punto de corte en  $\geq 0,811$  puntos, con una sensibilidad del 88,6%, una especificidad del 40,0% y un AUROC de 0,715 (Tabla 48).

Los autores de dicho índice, estudiaron para descartar cirrosis hepática que un punto de corte de  $\leq 2,00$  suponía un valor predictivo positivo del 65,0%, un valor predictivo negativo del 95,0% y obtenía un AUROC de 0,940 para cirrosis. Paralelamente, reportaron un punto de corte de  $\geq 1,50$  para diagnóstico de fibrosis significativa, con un AUROC de 0,880. Es decir, que si un hipotético paciente con VHC obtiene un valor de APRI=1,70 es muy probable que tenga fibrosis significativa pero no cirrosis (Wai *et al.*, 2003). Dichos datos son mejores que en nuestro estudio, la capacidad diagnóstica que obtienen para el índice APRI es mucho mayor a la estudiada en

esta Tesis para descartar cirrosis hepática. Con el punto de corte que los autores proponen para predecir cirrosis, APRI  $\geq 2,00$ , en este estudio obtendríamos una sensibilidad del 60,0% y una especificidad del 68,0%.

Para discriminar fibrosis avanzada ( $\geq F3$ ), Resino *et al.* (2010A) obtienen un AUROC levemente más bajo (AUROC 0,762) al obtenido en este estudio, pero para cirrosis un poco más elevado (0,715 vs 0,801).

Wong *et al.* (2017), tomando el valor de la elastografía como referencia para valorar el índice APRI, al igual que este estudio, vieron que, aunque la puntuación APRI y FibroScan® con un AUROC de 0,830 y 0,840 respectivamente predecían la presencia de fibrosis avanzada, las sensibilidades y especificidades eran modestas (APRI: 51,9% de sensibilidad, 84,9% de especificidad; FibroScan®: 63,0% de sensibilidad, 84,0% de especificidad). Valoraron que con un punto de corte  $\leq 1,00$ , el 48,0% de los pacientes tenía fibrosis avanzada, pero con un punto de corte  $\leq 0,5$  ningún paciente tenía fibrosis avanzada y se obtenía una sensibilidad del 100,0% (Wong *et al.*, 2017). En esta Tesis tomando como referencia APRI  $\leq 0,5$  se obtendría una sensibilidad del 88,3% y una especificidad del 35,3% y un APRI  $\leq 1,00$  para fibrosis avanzada una sensibilidad del 63,3% y una especificidad del 75,3%. Estos resultados son más acordes a los obtenidos en esta Tesis considerando el punto de corte óptimo para nuestra muestra de población.

Por otro lado, en un estudio reciente de Mazzola *et al.* (2018) estudiaron a pacientes mono infectados con VHC y co-infectados con VIH y tomando los valores de FibroScan® como referencia, con un punto de corte para cirrosis de  $\geq 2,00$ , encontraron un AUROC de 0,806, menor al obtenido en este estudio; y además, concluyen la baja aplicabilidad de APRI para la detección de cirrosis y la posibilidad de excluir fibrosis avanzada, debido a la alta tasa de FN.

Concluyendo, este índice tiene ventajas como su bajo coste, su alta disponibilidad y ha sido validado en población mono infectada con VHC y coinfectada VIH/VHC (Shaheen *et al.*, 2008; Mazzola *et al.*, 2018). Sin embargo, posee desventajas, y es que incluye en su fórmula la variable AST, lo que induce una interacción con los grados de actividad necroinflamatoria (Poynard *et al.*, 2011).

#### 6.3.4. Cirrhosis Discriminat Score (CDS)

Este score se conoce también como Bonacini score y fue elaborado para discriminar cirrosis hepática.

En este estudio se propone un punto de corte de  $\leq 4,0$  para descartar fibrosis avanzada, con una sensibilidad del 78,2%, una especificidad del 48,8% y con un AUROC de 0,708. Para poder predecir cirrosis hepática, se propone el punto de corte en  $\geq 5,0$  puntos, con una sensibilidad del 88,2%, una especificidad del 38,1% y un valor de AUROC de 0,700 (Tabla 50).

Al elaborar este índice, se propuso un punto de corte de  $\geq 8,0$ , que tuvo una sensibilidad del 46,0% y una especificidad del 98,0% para el diagnóstico de fibrosis avanzada o cirrosis hepática (Bonacini *et al.*, 1997). Si en este estudio aplicamos dicho punto de corte para discriminar fibrosis avanzada o cirrosis, se obtiene una sensibilidad baja (10,9% para fibrosis avanzada y

17,6% para cirrosis), pero una especificidad del 100,0% tanto para fibrosis avanzada como cirrosis, similar a la de sus autores.

Fouad *et al.* (2012), con un punto de corte de  $\geq 8,0$  vieron que los valores de CDS no eran estadísticamente significativos entre los pacientes cirróticos y no cirróticos, como sí ocurría con el resto de índices que evaluaron (APRI, AAR y GUCI); con lo cual, no recomendaban este punto de corte para el diagnóstico de cirrosis.

Sin embargo, Andrés-Otero *et al.* (2016), concluyeron que se trata de uno de los mejores índices para descartar cirrosis hepática y fibrosis avanzada. Con un AUROC de 0,984, un punto de corte  $\geq 7,0$  para cirrosis, alcanza una sensibilidad del 100,0% y una especificidad del 78,6%; y también obtiene un AUROC de 0,926 para discriminar fibrosis avanzada. A pesar de ello, sugieren que habría que evaluar este resultado tan positivo en poblaciones mayores. Si aplicamos en esta Tesis dicho punto de corte, se obtiene una sensibilidad del 32,4% y una especificidad del 95,2% para cirrosis y una sensibilidad del 21,8% y especificidad del 96,3% para fibrosis avanzada.

Omran *et al.* (2018) estudiaron para el índice CDS con un punto de corte de  $\leq 4,5$ , una sensibilidad del 81,1% y una especificidad del 46,8% y un AUROC de 0,740 para descartar fibrosis significativa.

### 6.3.5. Doha score

Este score fue estudiado recientemente (Thandassery *et al.*, 2016) en pacientes con VHC en Doha (Qatar) y se calculó a través de una fórmula de regresión logística.

En este estudio se propone un punto de corte de  $\leq 5,092$  para descartar fibrosis avanzada, con una sensibilidad del 81,4%, una especificidad del 74,4% y con un AUROC de 0,841. Para poder predecir cirrosis hepática, se propone el punto de corte en  $\geq 5,540$  puntos, con una sensibilidad del 82,9%, una especificidad del 58,3% y con un valor de AUROC de 0,744 (Tabla 52).

Sus autores proponen un punto de corte de  $> 4,7$  para predecir cirrosis hepática con una sensibilidad del 83,2%, una especificidad de 69,5% y un valor predictivo negativo de 98,2% (Thandassery *et al.*, 2016). Si aplicamos a esta Tesis el mismo punto de corte para cirrosis, obtenemos una sensibilidad del 91,4%, levemente más alta, pero una especificidad baja (29,2%). Se puede observar que dicho punto de corte, es muy próximo al punto de corte óptimo obtenido en este estudio para discriminar fibrosis avanzada, si se aplicase se obtendría una sensibilidad del 83,1% y una especificidad del 59,8%, lo cual se podría valorar como mejores resultados que los obtenidos para cirrosis.

Los puntos de corte óptimos obtenidos en este estudio para fibrosis avanzada y para cirrosis, son muy cercanos, por lo que parece que no discrimina bien los pacientes con fibrosis avanzada de los que tienen cirrosis hepática. Esto podría ser debido, a que el número de pacientes de nuestro estudio al discriminar entre F3 vs F4, es menor al número de pacientes usados para discriminar fibrosis avanzada.

Además, Thandassery *et al.* (2016), hallaron un AUROC para fibrosis avanzada de 0,764, menor al obtenido en este estudio; sin embargo, para predecir cirrosis el AUROC obtenido fue mayor que el de esta Tesis (0,838 vs 0,744). Se encontró un estudio reciente en China, pero en

pacientes con VHB, que validó un AUROC para fibrosis avanzada, en pacientes que no tomaban tratamiento para el mismo, de 0,737 y de 0,749 para cirrosis (Dong *et al*, 2019).

No existen muchos estudios que comparen este índice con otros, ya que es bastante novedoso; pero según estos pocos resultados obtenidos, parece ser buen candidato para seguir estudiándolo en poblaciones mayores como método no invasivo de valoración de fibrosis.

### 6.3.6. FIB-4

Es un índice que se creó con una cohorte de pacientes coinfectados VHC/VIH y ha demostrado en muchos estudios altas tasas de capacidad diagnóstica.

En esta Tesis se propone un punto de corte de  $\leq 2,045$  para descartar fibrosis avanzada, con una sensibilidad del 81,7% y una especificidad del 70,6% y con un AUROC de 0,848. Para poder predecir cirrosis hepática, se propone el punto de corte en  $\geq 2,640$  puntos, con una sensibilidad del 85,7%, una especificidad del 48,0% y con un AUROC de 0,739 (Tabla 54).

Los autores que validaron el índice para VHC, obtuvieron un AUROC para descartar fibrosis avanzada de 0,850 (Vallet-Pichard *et al*, 2007), muy similar a los de este estudio. Proponen dos puntos de corte:  $< 1,45$  para excluir fibrosis avanzada con un valor predictivo negativo del 94,7%, con una sensibilidad del 74,3%; y  $> 3,25$  para predecir fibrosis avanzada tendría una especificidad del 98,2% y un valor predictivo positivo del 82,1% para fibrosis avanzada. Si se aplican estos puntos de corte en esta Tesis, para FIB-4  $< 1,45$  se obtendría para excluir fibrosis avanzada una sensibilidad del 100,0%, mejorando la de sus autores, y una especificidad del 36,0%, y para FIB-4  $> 3,25$  para predecir fibrosis avanzada resulta una sensibilidad del 61,0% y una especificidad del 100,0%, similar a la de sus autores.

Para cirrosis hepática, su primer autor (Sterling *et al*, 2006), en pacientes coinfectados, validó un AUROC de 0,756, muy equivalente al obtenido en este estudio. Sin embargo, posteriormente, otros autores han aumentado el valor estudiado para la capacidad predictiva: Güzelbulut *et al*. (2011) obtuvieron un AUROC de 0,870 y Resino *et al*. (2010a) 0,816.

En este estudio, se trata de uno de los índices con mejores resultados para discriminar fibrosis avanzada; sin embargo, baja su capacidad diagnóstica para discriminar cirrosis, lo que difiere levemente de lo encontrado por otros autores.

### 6.3.7. Fibro-Q score

Se trata de una fórmula matemática que combina parámetros de rutina como transaminasas, plaquetas, edad e INR.

En este estudio se propone un punto de corte de  $\leq 2,667$  para descartar fibrosis avanzada, con una sensibilidad del 76,4%, una especificidad del 65,9% y con un AUROC de 0,739. Para poder predecir cirrosis hepática, se propone el punto de corte en  $\geq 2,055$ , con una sensibilidad del 91,2%, una especificidad del 28,6% y con un AUROC de 0,665 (Tabla 56).

Hsieh *et al*. (2009) proponen con un punto de corte en  $> 1,6$  presencia de fibrosis significativa con una sensibilidad del 79,0%, una especificidad del 71,0% y un valor predictivo positivo del 93,0%; y para  $> 2,6$  presencia de cirrosis hepática con una sensibilidad del 100,0% y una

especificidad del 65,0%. Si en esta Tesis aplicamos el punto de corte óptimo para cirrosis de Hsieh *et al.* (2009), se obtendría una sensibilidad del 82,4% y una especificidad del 33,3%.

Sus autores, obtuvieron un AUROC para cirrosis hepática de 0,791 (Hsieh *et al.*, 2009), mejor capacidad predictiva que la obtenida en este estudio. Otros autores que compararon dicho índice, igualmente obtuvieron valores de AUROC más altos que el obtenido en este estudio: Attallah *et al.* (2012) fue 0,740 para cirrosis hepática y Wang *et al.* (2017) un AUROC de 0,811, de hecho, lo clasifican como uno de los mejores y con más alto rendimiento para discriminar cirrosis.

Hsieh *et al.* (2012) estudiaron un AUROC de 0,728 para fibrosis avanzada, muy similar al obtenido en esta Tesis y con un punto de corte  $>2,6$  para fibrosis avanzada (mismo punto de corte óptimo que en este estudio) obtienen una sensibilidad del 64,9%, una especificidad del 73,8% y un valor predictivo negativo del 70,5%, que si calculamos el que se obtendría con los datos de esta Tesis sería del 79,7%; resultarían datos muy similares.

Por otro lado, Gökcan *et al.* (2016) en una comparación con otros índices para pacientes con VHC, encontraron un valor de AUROC de 0,640 para pacientes con cirrosis, similar al obtenido en esta Tesis.

### 6.3.8. Fibrosis Index (FI)

Este score se calculó a través de una fórmula de regresión logística con parámetros sencillos como las plaquetas y la albúmina sérica.

En este estudio se propone un punto de corte de  $\leq 2,410$  para descartar fibrosis avanzada, con una sensibilidad del 86,4%, una especificidad del 60,2% y con un AUROC de 0,790. Para poder predecir cirrosis hepática, se propone el punto de corte en  $\geq 2,670$ , con una sensibilidad del 85,7%, una especificidad del 66,7% y con un AUROC de 0,799 (Tabla 58).

Según sus autores, la predicción diagnóstica obtenida para discriminar fibrosis avanzada fue de un valor de AUROC de 0,724 y para cirrosis un valor de AUROC de 0,939. Con un punto de corte  $<2,10$  para predecir el estadio F0-1 de fibrosis hepática tuvo una sensibilidad del 68,5%. Para un punto de corte  $\geq 3,30$  para la predicción de cirrosis hepática tuvo un valor predictivo positivo de 81,0%, con una sensibilidad del 70,8% y una especificidad el 98,2% (Ohta *et al.*, 2006). Si aplicamos este punto de corte en esta Tesis para discriminar cirrosis, obtenemos una sensibilidad del 37,1% y una especificidad del 95,8%. Si calculamos el VPP sería del 92,8%, más alto que el que se obtendría con el punto de corte inicial óptimo de este estudio (78,9%).

Ahmad *et al.* (2011), proponen un nuevo punto de corte para este índice para predecir pacientes con cirrosis hepática: FI  $>2,5$ , que alcanza una sensibilidad del 95,2% y una especificidad del 94,0%. Este punto de corte es prácticamente el mismo al expuesto en esta Tesis, pero obtenemos valores más bajos de sensibilidad y especificidad.

En este estudio es uno de los índices que mejor capacidad diagnóstica tiene para discriminar cirrosis hepática. Esto coincide con otros autores como Thandassery *et al.* (2016), que obtiene un AUROC de 0,732 para fibrosis avanzada y AUROC de 0,820 para cirrosis, resultados muy

semejantes a los obtenidos en este estudio. Ahmad *et al.* (2011), hallan un AUROC de 0,990 para cirrosis hepática.

### 6.3.9. Fibrosis-Cirrhosis Index (FCI)

Se trata de un índice que se diseñó para la predicción de la progresión de la enfermedad por VHC, desde F0-1 hasta F4. Combina bilirrubina total, albúmina, plaquetas y fosfatasa alcalina.

En este estudio se propone un punto de corte de  $\leq 0,040$  para descartar fibrosis avanzada, con una sensibilidad del 94,7%, una especificidad del 40,7% y con un AUROC de 0,774. Para poder predecir cirrosis hepática, se propone el punto de corte en  $\geq 0,061$ , con una sensibilidad del 85,3%, una especificidad del 56,5% y con un AUROC de 0,735 (Tabla 60).

Los autores que lo diseñaron, proponen un punto de corte de FCI  $< 0,130$ , con un valor predictivo negativo del 82,0% para la predicción de F0-F1. Para la predicción de cirrosis, a un punto de corte  $\geq 1,25$  obtuvo una sensibilidad del 86,0%, y un valor predictivo positivo del 98,0 (Ahmad *et al.*, 2011). Los puntos de corte óptimos de esta Tesis son mucho más bajos que los propuestos por sus autores, puede ser porque la media que obtienen de la fosfatasa alcalina (parámetro que puede ser indicativo de severidad de la enfermedad hepática, pero no específico de fibrosis), es mucho más elevada en su población que la obtenida en esta Tesis:  $147,7 \pm 101,5$  U/L con un valor máximo de 438 U/L vs  $79,2 \pm 34,5$  U/L con un valor máximo de 259,0 U/L; ya que el número de pacientes es similar a la n de esta Tesis. Cabe destacar que el 86,0% de sus pacientes, de origen pakistaní, eran genotipo 3a, cuando el genotipo más común en España es el genotipo 1 (Ahmad *et al.*, 2011).

En el estudio de Attallah *et al.* (2012) ocurrió algo similar a lo mencionado anteriormente, todos los puntos de corte óptimos que obtuvieron, fueron menores al punto de corte óptimo propuesto por sus autores para cirrosis (rango desde 0,004 a 0,85, valores más bajos que el punto de corte reportado en  $\geq 1,25$ ). Sus valores de fosfatasa alcalina fueron también similares a los de este estudio ( $82,6 \pm 44,1$  U/L) y el genotipo de los pacientes no fue estudiado.

No se puede aplicar el punto de corte propuesto por sus autores en este estudio, ya que al ser los valores de este índice bastante más bajos, su punto de corte propuesto de FCI  $\geq 1,25$  únicamente abarca un paciente en nuestro estudio.

Younis *et al.* (2016) vieron que FCI fue un índice que discriminaba con bastante exactitud fibrosis avanzada, con un valor de AUROC de 0,910, con un punto de corte de 0,19 tuvo una sensibilidad de 88,1% y una especificidad del 87,6%. Si aplicamos en los datos de este estudio dicho punto de corte para discriminar fibrosis avanzada, se obtiene una sensibilidad del 24,6% y una especificidad del 97,5%. Sus autores también lo ven como uno de los mejores índices para discriminar cirrosis, con un AUROC de 0,990 (Ahmad *et al.*, 2011), al igual que Andrés-Otero *et al.* (2016), que concluyen un AUROC de 0,980. Nuestros resultados son dispares a los comentados anteriormente. Sin embargo, Thandassery *et al.* (2016), obtuvieron un AUROC para fibrosis avanzada de 0,705 y para cirrosis de 0,794 y Attallah *et al.* (2013) para cirrosis, un AUROC de 0,740, resultados más similares a los de esta Tesis.

### 6.3.10. Índice Forns

Este índice se calculó a través de una fórmula de regresión logística con parámetros de rutina como las GGT, colesterol sérico, plaquetas y la edad del paciente.

En este estudio se propone un punto de corte de  $\leq 6,093$  para descartar fibrosis avanzada, con una sensibilidad del 95,0%, una especificidad del 56,5% y con un AUROC de 0,830. Para poder predecir cirrosis hepática, se propone el punto de corte en  $\geq 7,175$ , con una sensibilidad del 82,9%, una especificidad del 64,0% y con un AUROC de 0,755 (Tabla 62).

Este índice fue diseñado para discriminar la presencia o ausencia de fibrosis significativa, por lo que los autores proponen dos puntos de corte: Forns  $< 4,2$  descarta la presencia de fibrosis hepática en general con una sensibilidad del 94,0%, una especificidad del 51,0% y un valor predictivo negativo del 96,0%; y Forns  $> 6,9$  indica la presencia de fibrosis significativa con una sensibilidad del 30,0%, una especificidad del 95,0% y un valor predictivo positivo del 66,0% (Forns *et al*, 2002). Si aplicamos este último punto de corte en los datos de este estudio para discriminar fibrosis avanzada, se obtendría una sensibilidad del 73,3% y una especificidad del 75,3% con un valor predictivo positivo del 67,7%, que coincide con el obtenido por sus autores para descartar fibrosis significativa.

La capacidad diagnóstica para discriminar fibrosis avanzada, una de las mejores obtenidas en esta Tesis, coincide con la de otros autores como Andrés-Otero *et al*. (2016), con un valor de AUROC de 0,840 y Adler *et al*. (2008) con un AUROC de 0,902; estos valores anteriormente mencionados son mejores que los reportados por Resino *et al*. (2010A), que validó un AUROC de 0,773, Thandassery *et al*. (2016), un AUROC de 0,648 y Leroy *et al*. (2007), un AUROC de 0,780.

Para discernir cirrosis se obtuvo en esta Tesis un AUROC más bajo que otros autores como Resino *et al*. (2010a) con un AUROC de 0,825, Kayadibi *et al*. (2014) con un AUROC de 0,883 y Adler *et al*. (2008) con un AUROC de 0,887; pero coincidente con Thandassery *et al*. (2016), con un valor AUROC de 0,705.

Este índice cuenta con la ventaja de que su uso es accesible, sencillo y tiene bajo coste porque está basado en parámetros de la práctica clínica habitual; pero tiene como desventaja que en su fórmula incluye variables como GGT que puede estar aumentada o influenciada por la presencia de esteatosis hepática, así como por la toma de determinados medicamentos o la ingesta de alcohol; y el colesterol sérico, que puede ser también poco específico por estar relacionado con el IMC, la dieta y otras patologías (Güzelbulut *et al*, 2011).

### 6.3.11. Göteborg University Cirrhosis Index (GUCI)

Se trata de un índice que se calculó a través de una fórmula de regresión logística con parámetros de rutina: AST, plaquetas e INR.

En este estudio se propone un punto de corte de  $\leq 1,080$  para descartar fibrosis avanzada, con una sensibilidad del 72,7%, una especificidad del 81,7% y con un AUROC de 0,816. Para poder predecir cirrosis hepática, se propone el punto de corte en  $\geq 1,081$ , con una sensibilidad del 85,3%, una especificidad del 52,4% y con un AUROC de 0,714 (Tabla 64).

Islam *et al.* (2005) como autores de este índice proponen que con un punto de corte  $<1,0$  se podría excluir cirrosis hepática con un valor predictivo negativo del 97,0%. Si aplicamos en este estudio dicho punto de corte para excluir cirrosis hepática, obtenemos una sensibilidad del 85,3% y una especificidad del 47,6%, con un valor predictivo negativo del 66,6%. Además proponen que cuando el punto de corte es  $\geq 4,0$ , el valor predictivo positivo para cirrosis es del 100,0% (Islam *et al.*, 2005); si aplicamos este punto de corte en los datos de esta Tesis, se obtiene una sensibilidad del 23,5% y una especificidad del 100,0% y con un valor predictivo positivo para cirrosis del 100,0%, igual a lo que sus autores obtienen.

En este estudio, el punto de corte para discernir entre fibrosis avanzada y cirrosis es semejante (1,080 vs 1,081), con lo cual hace pensar que no discrimina bien entre los dos estadios de fibrosis con estos datos; podría ser porque al discriminar entre F3 vs F4, el número de pacientes de nuestro estudio es menor al número de pacientes para discriminar  $F < 3$  vs  $F \geq 3$ .

Sus autores, solo evalúan la capacidad diagnóstica para predecir cirrosis, con un valor de AUROC de 0,850, más alto que el obtenido en este estudio (Islam *et al.*, 2005).

En esta Tesis no se evalúa la capacidad diagnóstica para discriminar fibrosis significativa, pero en un estudio de Omran *et al.* (2018), tomando el FibroScan® como referencia, se obtuvo un AUROC de 0,670 considerando un punto de corte más bajo ( $<0,6$ ) y Cordie *et al.* (2018), tomando la biopsia como referencia, obtienen un AUROC de 0,723; valores más bajos que los obtenidos por Andrés-Otero *et al.* (2016) con un AUROC de 0,910.

Con un punto de corte de  $>1,0$  para discriminar cirrosis, Attallah *et al.* (2012) obtienen un AUROC de 0,820, muy similar al de Andrés-Otero *et al.* (2016), con un punto de corte de  $\geq 0,897$  obtienen un AUROC de 0,880; ambos resultados similares al de esta Tesis con nuestro punto de corte para discriminar fibrosis avanzada.

### 6.3.12. Índice HGM-2

Se desarrolló este índice en pacientes coinfectados VHC/VIH en el Hospital Gregorio Marañón, Madrid, para diagnosticar fibrosis avanzada ( $F \geq 3$ ).

En este estudio se propone un punto de corte de  $\leq 0,048$  para descartar fibrosis avanzada, con una sensibilidad del 90,9%, una especificidad del 61,3% y con un AUROC de 0,816. Para poder predecir cirrosis hepática, se propone el punto de corte en  $\geq 0,063$ , con una sensibilidad del 97,1%, una especificidad del 57,1% y con un AUROC de 0,822 (Tabla 66).

Berenguer *et al.* (2007A-B), fueron los autores de este índice, así como del HGM-1 para diagnosticar fibrosis significativa y en el año 2010 publicaron el HGM-3 para diagnosticar también fibrosis avanzada (Resino *et al.*, 2010B). Propusieron dos puntos de corte: HGM-2  $<0,138$  para valorar la ausencia de fibrosis avanzada siendo identificados correctamente el 47,1% de los pacientes, con un valor predictivo negativo del 92,3%, y HGM-2  $>0,598$  para valorar la presencia de fibrosis avanzada obteniendo un valor predictivo positivo del 64,3% y un valor predictivo negativo del 82,1%. Si se utilizan estos puntos de corte óptimos en los datos de esta Tesis, para HGM-2  $<0,138$  se obtendría una sensibilidad de 21,8% y una especificidad del 95,0% y para HGM-2  $>0,598$ , una sensibilidad del 1,8% y una especificidad del 98,8%, peores

valores que los referenciados anteriormente, ya que con los pacientes de este estudio, habría muy pocos con un valor mayor a este último punto de corte (3/135). El problema de proponer dos puntos de corte, para excluir o confirmar fibrosis avanzada en este caso, es que se pueden quedar un grupo de pacientes con grados intermedios de fibrosis sin clasificar.

La capacidad diagnóstica para discriminar fibrosis avanzada para este índice es una de las mejores obtenidas en este estudio y coincide con lo expuesto por según Berenguer *et al.* (2007), con un valor de AUROC de 0,815, igualmente con otros autores como Resino *et al.* (2010b), con un AUROC de 0,843 y Sánchez-Conde *et al.* (2010) con un valor de AUROC de 0,800.

Lamentablemente, escasos estudios valoran la capacidad de este índice para discriminar cirrosis hepática y sus autores tampoco lo proponen para ello; pero en esta Tesis, es el índice que mejor capacidad predictiva ofrece. Así mismo, resultados similares obtienen Resino *et al.* (2010A) para cirrosis con un valor de AUROC de 0,917 y Andrés-Otero *et al.* (2016) con un AUROC que llega casi a 0,980 e incluso concluyen que descartaría cirrosis con un valor predictivo negativo del 100,0%.

A pesar de que es un índice que se ha validado para pacientes coinfectados, ofrece muy buena capacidad diagnóstica en pacientes mono infectados con VHC.

### 6.3.13. King's score

Es un índice sencillo que consta de parámetros de la práctica clínica habitual, como AST, INR, PLT y la edad.

En este estudio se propone un punto de corte de  $\leq 14,357$  para descartar fibrosis avanzada, con una sensibilidad del 90,9%, una especificidad del 54,9% y con un AUROC de 0,841. Para poder predecir cirrosis hepática, se propone el punto de corte en  $\geq 19,421$ , con una sensibilidad del 85,3%, una especificidad del 47,6% y con un AUROC de 0,707 (Tabla 68).

Sus autores (Cross *et al.*, 2009), proponen un punto de corte para discriminar cirrosis hepática de King's score  $\geq 16,7$  con una sensibilidad y especificidad del 86,0% y 80,0% respectivamente, con un valor predictivo negativo del 96,0%. Si aplicamos el punto de corte expuesto por los autores en los datos de este estudio, se obtendría una sensibilidad del 88,2% y una especificidad del 33,3%, ambos valores se asemejan a los obtenidos con nuestro punto de corte (aunque la sensibilidad se obtiene un poco menor) y ambos entran en el intervalo de confianza estudiado en esta Tesis (Tabla 68), con un valor predictivo negativo del 63,6% y un valor predictivo positivo del 63,6%.

Cross *et al.* (2009), obtienen un valor de AUROC muy bueno para diagnosticar cirrosis hepática, de 0,910; así como otro estudio realizado por Cross *et al.* (2010), comparado con el valor del FibroScan® y biopsia hepática, se obtiene un AUROC de 0,920, Thandassery *et al.* (2016), obtienen un AUROC de 0,851 para cirrosis; pero, por otro lado, un estudio realizado por Attallah *et al.* (2013) obtiene un valor de AUROC de 0,710, similar al obtenido en este estudio.

La capacidad diagnóstica para discriminar cirrosis de este índice obtiene un AUROC bajo en los resultados de esta Tesis en comparación con el valor de AUROC obtenido para discriminar fibrosis avanzada, que es uno de los más elevados en este estudio. Pocos estudios han evaluado

este índice para fibrosis avanzada, se encuentra a Thandassery *et al.* (2016), que obtiene un AUROC de 0,810 para fibrosis avanzada, muy similar al obtenido con los datos de esta Tesis.

Se trata de un índice con bastante buena capacidad diagnóstica para discriminar fibrosis, que sería interesante seguir estudiando en poblaciones mayores.

### 6.3.14. Lok index o MODEL 3

Es un índice que se calculó a través de una fórmula de regresión logística con parámetros de la práctica clínica como PLT, AST, ALT e INR.

En este estudio se propone un punto de corte de  $\leq 0,243$  para descartar fibrosis avanzada, con una sensibilidad del 98,2%, una especificidad del 41,5% y con un AUROC de 0,779. Para poder predecir cirrosis hepática, se propone el punto de corte en  $\geq 0,359$ , con una sensibilidad del 85,3%, una especificidad del 57,1% y con un AUROC de 0,762 (Tabla 70).

Sus autores, Lok *et al.* (2005) propusieron dos puntos de corte, con un valor de  $< 0,2$  para excluir cirrosis vieron que clasificaría erróneamente solo al 7,8% de los pacientes y con un valor  $> 0,5$  para confirmar cirrosis, se obtenía una sensibilidad del 40,0% y una especificidad del 99,0%, con un valor predictivo positivo del 84,0%. Si se utilizan estos puntos de corte óptimos en los datos de esta Tesis: con un valor de Lok index  $< 0,2$  para excluir cirrosis se obtendría una sensibilidad del 100,0% pero nula especificidad, pero si se utiliza dicho punto de corte para excluir fibrosis avanzada se obtiene una sensibilidad igualmente del 100,0% y una especificidad del 25,6%; y, con un punto de corte  $> 0,5$  para confirmar cirrosis, se obtiene una sensibilidad del 55,9% y una especificidad del 71,4%, con un valor predictivo positivo del 76,0%. Cabe destacar nuevamente, que el problema de proponer dos puntos de corte, es que pacientes con valores intermedios del índice, podrían quedar sin identificar.

El AUROC obtenido en esta Tesis tanto para fibrosis avanzada como para cirrosis, es bajo en comparación con algunos de los índices de este estudio, sobre todo para fibrosis avanzada. Como este índice fue diseñado para discriminar pacientes con cirrosis, la capacidad predictiva que proponen sus autores para ello es un valor de AUROC de 0,810 (Lok *et al.*, 2005), coincidente con Chou *et al.* (2013), que validan un AUROC de 0,800 y Joo *et al.* (2015), con un AUROC de 0,847 (con un punto de corte  $> 0,655$  muy dispar al de esta Tesis, probablemente debido a que la n de pacientes es el doble que en este estudio). Por otro lado, otros autores han validado un AUROC para cirrosis de 0,690 (Sebastiani *et al.*, 2011), inferior al obtenido en este estudio.

Pocos autores lo han evaluado para fibrosis avanzada, pero los encontrados alcanzan valores con buena capacidad predictiva. Wang *et al.* (2017), obtuvieron un AUROC de 0,8397, Khan *et al.* (2017) un AUROC de 0,830, Joo *et al.* (2015) un AUROC de 0,813 (con un punto de corte de 0,640, muy dispar al de esta Tesis, probablemente debido a que la n de pacientes es el doble a este estudio) y Andrés-Otero *et al.* (2016), un valor de AUROC de 0,942; cifras mejores que las obtenidos en esta Tesis.

### 6.3.15. Índice Nikei

Se trata de un índice que se creó para validar el grado de fibrosis en NAFLD y se calculó a través de una fórmula de regresión logística con parámetros de la práctica clínica diaria.

En este estudio se propone un punto de corte de  $\leq 0,237$  para descartar fibrosis avanzada, con una sensibilidad del 71,9%, una especificidad del 78,3% y con un AUROC de 0,762. Para poder predecir cirrosis hepática, se propone el punto de corte en  $\geq 0,248$ , con una sensibilidad del 79,4%, una especificidad del 43,5% y con un AUROC de 0,597 (Tabla 72).

Demir *et al.* (2013), autores de este índice, proponen dos puntos de corte: con un valor de  $\leq 0,0535$  para excluir fibrosis avanzada con una sensibilidad del 88,9%, una especificidad del 89,2% y con un valor predictivo negativo del 98,7%; y un valor de  $\geq 0,2294$  para diagnosticar la presencia de fibrosis avanzada con una sensibilidad del 66,7% y una especificidad del 96,4% con un valor predictivo negativo del 96,4%. Si se utilizan estos puntos de corte óptimos en los datos de este estudio: con un valor  $\leq 0,0535$  para descartar fibrosis avanzada se obtiene una sensibilidad del 77,2%, una especificidad del 54,2% y con un valor predictivo negativo del 77,6%; y, con un valor  $\geq 0,2294$  para diagnosticar la presencia de fibrosis avanzada se obtiene una sensibilidad del 71,9% y una especificidad del 78,3%.

Los puntos de corte propuestos en esta Tesis son semejantes, con lo cual no parece discriminar bien entre fibrosis avanzada y cirrosis.

A pesar de que sus autores lo crearon para validar la capacidad diagnóstica para el grado de fibrosis en NAFLD, se decidió probarlo con este estudio para pacientes con hepatitis crónica por VHC por los buenos resultados obtenidos para discriminar cirrosis en dichos pacientes: un valor de AUROC de 0,968 (Demir *et al.*, 2013). No existen muchos estudios que valoren este índice, un estudio lo valora en pacientes con VHB, que validó un AUROC para fibrosis avanzada en pacientes sin tratamiento para VHB de 0,704 y de 0,786 para cirrosis (Dong *et al.*, 2018); datos similares para fibrosis avanzada con nuestro estudio, pero dispares para discriminar cirrosis.

Según nuestros datos y comparados con la bibliografía, parece buen índice para discriminar fibrosis avanzada, pero quedaría la duda si discrimina bien cirrosis hepática. Sería interesante estudiarlo en poblaciones mayores y validar de nuevo los resultados.

### 6.3.16. Pohl score

Es un índice dicotómico, sus resultados se expresan como: positivo o negativo. Se diseñó para diagnosticar a pacientes con fibrosis avanzada con VHC.

En esta Tesis, al tratarse de resultados o bien positivo o negativo según la proporción AAR y las plaquetas, sólo se ha estudiado la descripción estadística a través de tablas de contingencia donde se observa que a medida que aumenta el grado de fibrosis aumenta el porcentaje de pacientes con índice positivo y al agrupar por grado de fibrosis esta tendencia se mantiene (Tablas 73 y 74).

Sus autores estudiaron que con un AAR (AST/ALT ratio)  $>1,0$  (con una sensibilidad del 47,1% y una especificidad del 81,6%) combinado con un conteo de plaquetas  $<150.000/\text{mm}^3$  (con una

sensibilidad del 41,2%, una especificidad del 99,1% y un valor predictivo positivo del 93,1%) la prueba se daba como positiva. Esto significa que, para pacientes sin fibrosis avanzada, la prueba es negativa para casi todos (especificidad del 99,0%) lo cual concuerda con lo analizado en esta Tesis, pacientes sin fibrosis avanzada es negativo en el 94,2%; y pacientes con fibrosis avanzada, no todos son identificados correctamente (sensibilidad del 41,2%) (Pohl *et al*, 2001). En nuestro estudio encontramos más número de pacientes con este índice negativo, pero se vió que, a medida que aumenta el grado de fibrosis, aumenta el número de pacientes con este índice positivo; esto coincide también con lo que exponen los autores acerca de la correlación entre las plaquetas y el estadio de fibrosis, es negativa y moderada ( $r_s = -0,560$ ) (Pohl *et al*, 2001), similar a la obtenida en nuestro estudio ( $r_s = -0,577$ ).

Wang *et al.* (2017), validaron un AUROC de 0,626, valores más altos que Thandassery *et al.* (2016), con un AUROC de 0,534 y Hsieh *et al.* (2012), con un AUROC de 0,532; y para diagnosticar cirrosis hepática, Elesawy *et al.* (2014) validaron un AUROC de 0,693, Wang *et al.* (2017) un AUROC de 0,673 y Andrés-Otero *et al.* (2016) un AUROC de 0,784; valores más elevados que Thandassery *et al.* (2016), con un AUROC de 0,586.

En este estudio y por lo revisado en la bibliografía resulta uno de los índices con menos capacidad predictiva tanto para fibrosis avanzada como para cirrosis hepática y según esta Tesis no sería de interés.

### 6.3.17. S-index

Se trata de un índice reciente que primero se desarrolló en pacientes con VHB y posteriormente se ha ido estudiando en pacientes con VHC (junto con una n de pacientes con VHB) para descartar fibrosis avanzada y cirrosis.

En este estudio se propone un punto de corte de  $\leq 0,214$  para descartar fibrosis avanzada, con una sensibilidad del 86,4%, una especificidad del 56,6% y con un AUROC de 0,777. Para poder predecir cirrosis hepática, se propone el punto de corte en  $\geq 0,139$ , con una sensibilidad del 97,1%, una especificidad del 20,8% y con un AUROC de 0,677 (Tabla 77).

En un primer momento, Zhou *et al.* (2010), estudiaron este índice en pacientes con VHB. Validaron dos puntos de corte para diferenciar entre ausencia o presencia de fibrosis significativa, dos puntos de corte para discernir entre ausencia o presencia de fibrosis avanzada y otros dos puntos de corte para discriminar entre ausencia o presencia de cirrosis hepática. Comentando por partes, con un punto de corte de  $< 0,2$  excluían fibrosis avanzada y con un punto de corte  $\geq 0,6$  diagnostican la presencia de fibrosis avanzada, si aplicamos estos dos puntos de corte en los datos de este estudio: se obtiene para S-index  $< 0,2$  una sensibilidad del 86,4% y una especificidad del 55,4%, valores semejantes a los obtenidos en esta Tesis, ya que el punto de corte es prácticamente el mismo; y para S-index  $\geq 0,6$  una sensibilidad del 40,7% y una especificidad del 88,0% con un valor predictivo positivo del 70,6% para fibrosis avanzada. Paralelamente, con un punto de corte  $< 0,3$  excluían cirrosis y con un punto de corte  $\geq 1,5$  diagnosticaban presencia de cirrosis hepática, si aplicamos estos dos cortes en nuestros datos: para S-index  $< 0,3$  se observa una sensibilidad del 74,3%, una especificidad del 37,5% con un valor predictivo negativo del 50,0% y un valor predictivo positivo del 63,4%; y para S-index  $\geq 1,5$

se obtiene una sensibilidad del 22,9% y una especificidad del 100,0%, con un valor predictivo negativo del 47,1% y con un valor predictivo positivo del 100,0%.

Más tarde, Tarigan *et al.* (2013), estudiaron este índice en pacientes con VHC, junto a una *n* de pacientes con VHB, para identificar fibrosis significativa y cirrosis, comparando con la elastografía hepática y utilizando los mismos puntos de corte. Obtuvieron una capacidad predictiva con un AUROC para cirrosis de 0,873, similar a la obtenida por sus primeros autores que fue de un valor de AUROC de 0,890, ambos valores bastante más elevados que los obtenidos en este estudio.

Para discriminar fibrosis avanzada, la capacidad predictiva obtenida por Zhou *et al.* (2010), fue un valor de AUROC de 0,890, más elevada que la obtenida en nuestro estudio.

Existen estudios limitados para este índice en pacientes con VHC, y aunque en esta Tesis no se han obtenido muy buenos resultados sobre todo para discriminar cirrosis, en estudios publicados con pacientes portadores del VHB se obtienen mejores resultados: Cheng *et al.* (2015) con un AUROC para fibrosis avanzada de 0,800 y para cirrosis de 0,770 y Dong *et al.* (2019) con un AUROC para fibrosis avanzada de 0,771 y para cirrosis 0,785, por lo que podría ser útil seguir estudiando este índice en poblaciones mayores de pacientes con hepatitis crónica por VHC.

## 6.4. Evaluación del biomarcador autotaxina

---

Tal y como se ha mencionado anteriormente en la introducción, la autotaxina se trata de un nuevo biomarcador en estudio y posee entre muchas de sus funciones importantes, el estímulo de la proliferación y la contractilidad de las HSC, además es metabolizada por las células endoteliales sinusoidales del hígado por lo que su aclaramiento es reducido en la fibrosis hepática, lo que hace elevarse su concentración plasmática a mayor daño hepático (Yamazaki *et al.*, 2017).

En este estudio se propone un punto de corte de  $\leq 0,430$  para descartar fibrosis avanzada, con una sensibilidad del 70,9%, una especificidad del 62,3% y con un AUROC de 0,694. Para poder predecir cirrosis hepática, se propone el punto de corte en  $\geq 0,353$ , con una sensibilidad del 93,8%, una especificidad del 43,5% y con un AUROC de 0,670 (Tabla 82).

En el momento que se realiza el análisis de este biomarcador según sexo se obtiene: para hombres un punto de corte de 0,358 para discriminar fibrosis avanzada con una sensibilidad del 70,7% y una especificidad del 70,7%, un AUROC de 0,749 y una correlación con la elasticidad hepática de  $r_s=0,555$ ; y para cirrosis hepática un punto de corte de 0,353 con una sensibilidad del 91,7% y una especificidad del 58,8% y un AUROC de 0,757 (Tablas 85 y 86). Para mujeres un punto de corte de 0,439 para discriminar fibrosis avanzada con una sensibilidad del 100,0% y una especificidad del 39,3%, un AUROC de 0,770 y una correlación con la elasticidad hepática de  $r_s=0,523$  y para cirrosis hepática un punto de corte de 0,624 con una sensibilidad del 75,0%, una especificidad del 50,0% y un AUROC de 0,437 (Tablas 85 y 86). Como se puede observar es importante la diferencia que se obtiene en los valores de AUROC al distinguir según sexo, lo que coincide con lo expuesto por otros investigadores como Yamazaki *et al.* (2017), Andres-Otero *et*

*al.* (2016) y Nakagawa *et al.* (2011), su eficacia diagnóstica se eleva al separar por sexo. Tokumura *et al.* (2002) validaron que la autotaxina aumentaba en mujeres embarazadas sanas, sin embargo, esta variabilidad de los resultados todavía sigue siendo objetivo de muchos estudios; parece ser que la autotaxina puede participar en la biología reproductiva de la mujer, pero aún se desconoce a qué niveles, por lo tanto se deja abierto un tema importante que requiere estudios futuros más exhaustivos de este biomarcador comparando por género (Yamazaki *et al.*, 2017).

Al estudiar la relación de este nuevo biomarcador con diferentes parámetros clínicos, Watanabe *et al.* (2007) concluyen una correlación de la autotaxina negativa con plaquetas ( $r_s = -0,702$ ), albúmina ( $r_s = -0,661$ ) y actividad de protrombina ( $r_s = -0,802$ ); y Yamazaki *et al.* (2017) vieron igualmente dicha correlación negativa con plaquetas ( $r_s = -0,483$ ) y albúmina y además añaden una relación directa con AST ( $r_s = 488$ ), ALT ( $r_s = 329$ ), GGT ( $r_s = 343$ ) y  $\alpha$ -fetoproteína ( $r_s = 561$ ); dichas correlaciones son coincidentes con las obtenidas en este estudio pero no con valores tan elevados, se obtienen en esta Tesis valores más semejantes a los mencionados por Yamazaki *et al.* (2017) y destacando, por otro lado, que en esta Tesis la correlación con albúmina no resulta estadísticamente significativa (Tabla 80).

Nakagawa *et al.* (2011) evaluaron la autotaxina en una cohorte de 134 pacientes con el valor obtenido por el FibroScan® mediante elastografía y afirmó que se correlaciona significativamente con el grado de fibrosis y con el valor de la elasticidad hepática tanto en hombres ( $r_s = 0,635$ ) como en mujeres ( $r_s = 0,638$ ), al igual que se ha visto en este estudio. En dicha cohorte, consideran que para un punto de corte de 1,58 en hombres se alcanzada una sensibilidad de 82,4% y una especificidad de 74,4%; y con un punto de corte de 2,56 se obtiene una sensibilidad de 81,5% y una especificidad del 77,3% en mujeres, ambos para predecir cirrosis. Los puntos de corte son muy dispares a los obtenidos en esta Tesis y no comparables, puede ser porque nuestros valores de autotaxina no son tan elevados, Nakagawa *et al.* (2011) obtienen un valor medio de  $2,20 \pm 1,22$  mg/L en la muestra estudiada, mientras que en esta Tesis el valor medio resultante es de  $0,529 \pm 0,298$  mg/L, teniendo el nivel mínimo en 0,150 mg/L y alcanzando el nivel máximo en 1,676 mg/L. En fibrosis avanzada no podemos comparar los resultados ya que no lo estudian. Añadir que, valorando estos últimos datos, es importante mencionar que los valores de esta Tesis para autotaxina son inferiores a los aportados por Nakagawa *et al.* (2011), Kondo *et al.* (2014) y Yamazaki *et al.* (2017); pero similares a los obtenidos por Pleli *et al.* (2014) y Rachakonda *et al.* (2015), quien analiza este biomarcador en mujeres con y sin NAFLD.

De igual manera, separado por sexo, obtienen unos valores de AUROC más altos que los presentados en este estudio: para hombres 0,863 y para mujeres 0,872 para discriminar cirrosis. Llama la atención la discrepancia obtenida en la capacidad predictiva para cirrosis en mujeres con los resultados obtenidos en esta Tesis (0,872 vs 0,437), esto podría justificarse porque el tamaño muestral es menor en esta Tesis (75 vs 42) (Nakagawa *et al.*, 2011) y los niveles de autotaxina en mujeres tienen más dispersión (Figura 44), dato que también refleja Kondo *et al.* (2014) en su estudio, valorando los gráficos de dispersión entre este biomarcador y el valor de la elasticidad según sexo.

En el estudio liderado por Yamazaki *et al.* (2017) proponen la autotaxina como biomarcador de fibrosis en una cohorte de 593 pacientes con VHC evaluados previamente con biopsia hepática. Coincidiendo con Nakagawa *et al.* (2011) y los resultados de este estudio, afirma de nuevo una correlación con el grado de fibrosis ( $r_s=0,720$  en general,  $r_s=0,770$  en hombres y  $r_s=0,730$  en mujeres), es decir, aumenta significativamente según la progresión de la fibrosis. Para comparar los resultados de esta Tesis con los publicados por Yamazaki *et al.* (2017), se realiza la siguiente tabla comparativa donde se observan dispares puntos de corte tanto a nivel general como para los hombres y mujeres con nuestro estudio, pero interesante mencionar que la tendencia es similar, es un punto de corte mayor en mujeres tanto en fibrosis avanzada como en cirrosis; esta disparidad podría atribuirse a que el valor medio de autotaxina es mayor para Yamazaki *et al.* (2017) (1,390 mg/L, IQR: 1,010 - 1,990) que en nuestro estudio ( $0,529 \pm 0,298$  mg/L). Obtienen valores de AUROC para discriminar fibrosis avanzada mayores que en esta Tesis, tanto para muestra total como para hombres, pero semejante en mujeres y para diagnóstico de cirrosis ocurre lo mismo y al igual que con Nakagawa *et al.* (2011), difiere mucho el AUROC para cirrosis en mujeres donde la justificación podría ser la misma que se ha comentado anteriormente, además de que existe una importante diferencia en el tamaño de la muestra (301 vs 42). Sin embargo, a pesar de las diferencias numéricas, la tendencia que siguen es semejante, al discriminar por sexos aumenta la capacidad predictiva para fibrosis avanzada en hombres y en mujeres, así como para cirrosis en hombres. Sería muy interesante realizar de nuevo el estudio en una cohorte de pacientes femeninas mayor y con características a nivel clínico similares (Tabla 103).

En el estudio de Yamazaki *et al.* (2017) para diagnóstico de cirrosis el punto de corte es el mismo tanto para población general como en hombres, y ocurre similar en nuestro estudio (Tabla 103).

**Tabla 103.** Comparación capacidad predictiva entre Yamazaki *et al.* (2017) y este estudio, tanto para fibrosis avanzada como para cirrosis

Autores	Fibrosis Avanzada		Cirrosis	
	Yamazaki <i>et al.</i>	Esta Tesis	Yamazaki <i>et al.</i>	Esta Tesis
Punto de corte general	1,500	0,430	1,700	0,353
<i>Sensibilidad</i>	79%	73,3%	79%	94,3%
<i>Especificidad</i>	68%	50%	69%	40%
Punto de corte hombres	1,300	0,358	1,700	0,353
<i>Sensibilidad</i>	79%	80%	75%	94,3%
<i>Especificidad</i>	74%	33,7%	81%	40%
Punto de corte mujeres	1,800	0,439	2,000	0,624
<i>Sensibilidad</i>	70,7%	100,0%	64%	75,0%
<i>Especificidad</i>	70,7%	39,3%	68%	50%
AUROC general	0,788	0,694	0,796	0,670
AUROC hombres	0,834	0,749	0,862	0,757
AUROC mujeres	0,782	0,770	0,739	0,437

En resumen; al comparar con otros estudios y observando los resultados obtenidos para esta Tesis en los valores de autotaxina sérica según sexo, sería recomendable que para estudiar este

nuevo biomarcador se siguiera siempre este mismo enfoque, ya que con ello se aumenta su capacidad predictiva.

## 6.5. Nuevos índices a estudio

---

### 6.5.1. Índice JMNT1

Se propone la creación de este nuevo índice combinado con autotaxina y variables correlacionadas significativamente con la elasticidad hepática y se escogieron aquellas con mayor correlación con la autotaxina en hombres, para valorar si aumenta la capacidad predictiva con respecto al biomarcador en estudio de manera independiente y a los diferentes índices estudiados.

Se presenta un punto de corte de  $\leq -3,270$  para descartar fibrosis avanzada, con una sensibilidad del 87,3%, una especificidad del 56,7% y con un AUROC de 0,815. Para poder predecir cirrosis hepática, se propone el punto de corte en  $\geq -3,300$ , con una sensibilidad del 100,0%, una especificidad del 30,4% y con un AUROC de 0,732 (Tabla 87).

Con los resultados obtenidos, se puede observar muy buenos valores de capacidad predictiva para fibrosis avanzada, similares a los obtenidos con índices como HGM-2 o GUCI, menores a los logrados con FIB-4, King's score, Doha score y Forns, y mayor al resto de los valores de AUROC de los diferentes índices restantes estudiados, incluida la autotaxina como biomarcador independiente (Tabla 41). Para discriminar cirrosis se destaca que obtiene una sensibilidad del 100,0%, pero una especificidad baja; además presenta un valor de AUROC menor que para discriminar fibrosis avanzada, pero similar al adquirido en índices como FIB-4 o FCI; se observa menor capacidad diagnóstica que la resultante para HGM-2, Fibrosis index, AP index, Lok index, Forns o Doha score y mayor capacidad que los índices restantes incluida la autotaxina como biomarcador independiente (Tabla 42).

Si este nuevo índice se analiza según sexo, mantiene su capacidad diagnóstica para descartar fibrosis avanzada en hombres, pero aumenta considerablemente en mujeres. En pacientes masculinos, se propone un punto de corte de  $\leq -3,320$ , semejante al considerado para la muestra total, con una sensibilidad del 87,8%, una especificidad del 56,4% y con un AUROC de 0,804; para mujeres, se propone un punto de corte de  $\leq -2,700$ , menor al considerado para la muestra total, con una sensibilidad del 78,6%, una especificidad del 96,4% y con un AUROC de 0,878 (Tabla 88). No podemos comparar con el resto de los 17 índices estudiados ya que no se han discriminado por sexo, pero es importante destacar el aumento del valor de AUROC en mujeres para fibrosis avanzada, lo que le otorga una mejor posición que a la autotaxina como biomarcador independiente y se trataría, hasta ahora, de uno de los mejores índices para discriminar fibrosis avanzada en este estudio, pero únicamente en mujeres.

Por otro lado, para discernir cirrosis hepática, mantiene su capacidad predictiva en hombres, pero disminuye notablemente en mujeres. En pacientes masculinos, se propone un punto de corte de  $\leq -3,130$ , con una sensibilidad del 95,8%, una especificidad del 58,8% y con un AUROC de 0,819; para mujeres, se propone un punto de corte óptimo de  $\leq -2,350$ , con una sensibilidad

del 62,5%, una especificidad del 66,7% y un AUROC de 0,521 (Tabla 89). Como se puede observar, disminuye notablemente la capacidad de este nuevo índice para cirrosis en mujeres, observando una capacidad diagnóstica prácticamente nula e incluso no existe una relación estadísticamente significativa ( $p=0,897$ ). Esto podría ser debido a que la realización de este índice se ha llevado a cabo con las variables más significativamente relacionadas con la autotaxina en hombres y por la pequeña muestra de mujeres para discriminar cirrosis con la que se cuenta en el análisis ( $n=14$ ).

### 6.5.2. Índice JMNT2

De la misma manera y con el mismo objetivo que el mencionado en el anterior índice, se presenta JMNT2, combinado igualmente con autotaxina y variables que estuvieron significativamente correlacionados con el valor de la elasticidad y que posteriormente se eligieron aquellas con mayor correlación con la autotaxina en las mujeres.

Se presenta un punto de corte de  $\leq 1,100$  para descartar fibrosis avanzada, con una sensibilidad del 85,5%, una especificidad del 63,2% y con un AUROC de 0,774. Para poder predecir cirrosis hepática, se propone el punto de corte en  $\geq 1,220$ , con una sensibilidad del 84,4%, una especificidad del 34,8% y con un AUROC de 0,641 (Tabla 90).

Con el análisis de los datos, se observa un alto valor de AUROC para fibrosis avanzada, similar a la capacidad de predicción de índices como Lok index, S-Index, FCI y AP index, mayor a la obtenida en índices como Nikei, Fibro-Q score, CDS, Autotaxina o AAR; sin embargo posee peor valor de AUROC que FIB-4, King's score, Doha score, Forns, GUCI, HGM-2, APRI y Fibrosis index (FI) (Tabla 41). Para pronosticar cirrosis hepática presenta una capacidad predictiva menor que para fibrosis avanzada (igual que ocurre con JMNT1), incluso no resulta estadísticamente significativa, es semejante a índices como Fibro-Q score, mejor que Nikei o AAR, pero posee una capacidad de predicción peor que el resto de los índices estudiados, incluida la autotaxina como biomarcador independiente (Tabla 42), con lo cual no le atribuye un buen posicionamiento.

Si se diferencia de nuevo según género, disminuye mínimamente su capacidad diagnóstica para descartar fibrosis avanzada en hombres, pero aumenta de manera importante en mujeres. Para hombres se propone un punto de corte de  $\leq 1,060$ , prácticamente igual al considerado óptimo en la muestra total, con una sensibilidad del 87,8%, una especificidad del 57,5% y con un AUROC de 0,738; para mujeres, se propone un punto de corte de  $\leq 1,100$ , con una sensibilidad del 85,7%, una especificidad del 67,9% y un AUROC de 0,821 (Tabla 91). De igual manera no podemos comparar según sexo con los 17 índices estudiados, pero se recalca el considerable aumento que muestra el valor de AUROC para diagnóstico de fibrosis avanzada en mujeres; esto le concedería ser uno de los mejores posicionado junto con Forns, GUCI o HGM-2 para fibrosis avanzada, sin embargo, sólo para pacientes femeninas.

Para predecir cirrosis hepática, al contrario que ocurre con JMNT1, se reduce considerablemente el valor de AUROC en hombres, pero se mantiene la capacidad predictiva obtenida en mujeres, incluso aumenta mínimamente. En pacientes masculinos, se propone un punto de corte de  $\geq 1,170$ , muy semejante a los anteriores, con una sensibilidad del 83,3%, una especificidad del 29,4% y con un AUROC de 0,583; para mujeres se propone un punto de corte

de  $\geq 1,510$ , con una sensibilidad del 87,5%, una especificidad del 83,3% y con un AUROC de 0,833 (Tabla 92). Como se puede observar, queda recalcada la reducción notable del valor de AUROC para cirrosis en hombres, incluso no resulta estadísticamente significativo ( $p=0,368$ ) y también la menor capacidad predictiva que se obtiene en hombres frente a las mujeres. Esto podría coincidir con que el diseño de este nuevo índice, al contrario que JMNT1, se ha realizado con las variables más significativamente relacionadas con la autotaxina en mujeres.

### **6.5.3. Índice LR1 para diagnóstico de fibrosis hepática**

#### **6.5.3.1. LR1 para el total de la muestra estudiada**

Realizando una regresión logística en las variables clínicas a estudio, se propone un nuevo índice para discriminar fibrosis avanzada en pacientes con hepatitis crónica por VHC, compuesto por parámetros clínicos de la práctica diaria: AST y plaquetas.

Para este nuevo índice, se presenta un punto de corte de  $\leq 0,316$  para descartar fibrosis avanzada en el total de muestra de población estudiada, con una sensibilidad del 83,3%, una especificidad del 66,7% y con un AUROC de 0,841 (Tabla 94).

Con el análisis de los datos obtenidos por el nuevo índice LR1t, se observa una alta capacidad predictiva para fibrosis avanzada, similar al valor de AUROC hallado en FIB-4, King's score y Doha score, resultando los mejores índices para discernir fibrosis avanzada en esta Tesis. Resulta mejor valor de AUROC que los nuevos índices propuestos JMNT1 y JMNT2.

#### **6.5.3.2. LR1 en hombres**

Igualmente se realizó una regresión logística según sexo, identificando los parámetros predictores de fibrosis avanzada en hombres; con ello se creó una nueva fórmula resultando el índice LR1h. Lo integran variables como: autotaxina y plaquetas.

Se propone un punto de corte de  $\leq 0,415$  para descartar fibrosis avanzada en hombres con una sensibilidad del 85,4%, una especificidad del 70,7% y un valor de AUROC de 0,843 (Tabla 96).

Posee una alta capacidad predictiva para descartar fibrosis avanzada en hombres, similar a la obtenida cuando se analiza en la muestra total estudiada. No podemos comparar por género los 17 índices publicados porque no se ha realizado dicho análisis en ellos; pero en los que sí se ha llevado a cabo el estudio según sexo, se muestra que este nuevo índice LR1h posee mayor capacidad predictiva que la autotaxina como biomarcador independiente, mayor que JMNT1 y que JMNT2, para hombres. Esto le aporta muy buena posición para discriminar en hombres fibrosis avanzada.

#### **6.5.3.3. LR1 en mujeres**

De la misma manera se identificó las variables predictoras de fibrosis avanzada en mujeres a través de un análisis de regresión logística; con ello se obtuvo una nueva fórmula resultando el índice LR1m. Lo integran variables como: diagnóstico de diabetes, triglicéridos, albúmina y AST.

Se propone para LR1m un punto de corte de  $\leq 0,182$  para descartar fibrosis avanzada en mujeres con una sensibilidad del 100,0%, una especificidad del 85,3% y alcanzando un valor de AUROC de 0,941 (Tabla 98).

Obtiene muy alta capacidad predictiva para descartar fibrosis avanzada en mujeres, es la mejor capacidad diagnóstica encontrada hasta ahora en cualquiera de los índices estudiados, tanto publicados como nuevos, y tanto en la población total de esta Tesis como diferenciado por sexo. Sería capaz de identificar muy bien a mujeres con fibrosis avanzada, destacando una sensibilidad del 100,0%, es decir, no se detectaría en nuestra población ningún falso negativo.

#### **6.5.4. Índice LR2 para diagnóstico de cirrosis**

##### **6.5.4.1. LR2 para el total de la muestra estudiada**

Bajo el mismo procedimiento de regresión logística en las variables clínicas a estudio, se propone un índice para discriminar cirrosis hepática en pacientes con VHC; la fórmula obtenida se compone por: plaquetas y actividad de protrombina, como parámetros predictores de cirrosis.

Se propone un punto de corte para discriminar cirrosis en la población total estudiada en esta Tesis de  $\geq 0,778$  para predecir cirrosis, con una sensibilidad del 100,0%, una especificidad del 100,0% y con un AUROC de 0,819 (Tabla 100).

Con los datos resultantes por el nuevo índice LR2t, se presenta alta capacidad predictiva para cirrosis, similar al valor de AUROC obtenido en HGM-2 (que es el índice publicado con mejor resultado para cirrosis hepática en esta Tesis) y en el nuevo propuesto como JMNT1; y siendo mejor al resto de los índices estudiados. Cabe destacar que en la muestra total de población de esta Tesis no detectaría ningún caso de falso negativo ni de falso positivo (sensibilidad 100,0% y especificidad 100,0%).

##### **6.5.4.2. LR2 en hombres**

Se llevó a cabo de nuevo una regresión logística según sexo, identificando los parámetros predictores de cirrosis en hombres; con ello se creó una nueva fórmula resultando el índice LR2h, compuesto por variables como: colesterol, bilirrubina total, actividad de protrombina, autotaxina y la edad categorizada.

Al realizar el estudio de los resultados de este nuevo índice, se obtiene un valor de AUROC excelente, de 1,000. Con dicho valor, no consideramos relevante calcular el punto de corte ya que la curva obtenida es perfecta para descartar cirrosis en hombres (Tabla 102).

Comparándolo con cualquiera de los índices estudiados en esta Tesis, supera su capacidad diagnóstica, detectando a la perfección en los pacientes varones de este estudio aquellos con cirrosis hepática.

##### **6.5.4.3. LR2 en mujeres**

Como ya se ha comentado en los resultados no se pudo llevar a cabo regresión logística para la creación de un índice para discriminar cirrosis en mujeres por mínimo tamaño muestral.

#### **6.5.5. Aplicabilidad futura**

Sería muy interesante continuar el estudio de estos nuevos índices propuestos en muestras de

mayor tamaño y valorar los resultados, ya que la mayoría obtienen una capacidad diagnóstica muy alta para fibrosis avanzada y cirrosis en la población estudiada en esta Tesis, y se incrementa dicho valor cuando separamos el estudio según sexo.

Esto lleva a pensar que, sería muy recomendable aplicar esta tendencia de estudiar a la población total y posteriormente según sexo; porque se está observando que esta característica fisiológica aporta cambios muy interesantes en los resultados de los estudios de investigación.

Otra alternativa deseable sería realizar un metaanálisis o un estudio multicéntrico con los datos publicados para reevaluar los puntos de corte propuestos para cada uno de los índices analizados en esta Tesis.

## 7. Conclusiones

---



Partiendo de los objetivos planteados en este estudio y en base a los resultados obtenidos, se concluye lo siguiente:

PRIMERA. Para discriminar fibrosis avanzada los mejores índices de los 17 estudiados son: FIB-4, King's score, Doha score, Forns, GUCI y HGM-2.

SEGUNDA. Para discernir cirrosis hepática los mejores índices de los 17 estudiados son: HGM-2 y Fibrosis index, resultando claramente superiores al resto de los índices e incluso a la autotaxina por sí sola, aunque la fiabilidad diagnóstica es menor que para fibrosis avanzada.

TERCER. La autotaxina resulta un biomarcador con capacidad predictiva de fibrosis avanzada y cirrosis en pacientes con VHC, aunque está condicionada por el sexo del paciente, ya que los puntos de corte son claramente diferentes entre hombres y mujeres.

CUARTA. Los nuevos índices que combinan la autotaxina y/o las variables correlacionadas significativamente con la elasticidad hepática aumentan de manera importante la capacidad predictiva individual de este biomarcador.

QUINTA. Los nuevos índices propuestos para discriminar fibrosis avanzada y cirrosis hepática aumentan la capacidad diagnóstica de los anteriormente estudiados, y ésta se incrementa al realizar el estudio según sexo.



## 8. Bibliografía

---



- Abrahamson M, Barrett AJ, Salvesen G, Grubb A. Isolation of six cysteine proteinase inhibitors from human urine. Their physicochemical and enzyme kinetic properties and concentrations in biological fluids. *J Biol Chem.* 1986 Aug; 261(24):11282-11289.
- Adams LA, Bulsara M, Rossi E, DeBoer B, Speers D, George J *et al.* Hepascore: an accurate validated predictor of liver fibrosis in chronic hepatitis C infection. *Clin Chem.* 2005 Oct; 51(10):1867-1873.
- Adinolfi LE, Ingrosso D, Cesaro G, Cimmino A, D'Antò M, Capasso R *et al.* Hyperhomocysteinemia and the MTHFR C677T polymorphism promote steatosis and fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology.* 2005 May; 41(5):995-1003.
- Adler M, Gulbis B, Moreno C, Evrard S, Verset G, Golstein P *et al.* The predictive value of FIB-4 versus FibroTest, APRI, FibroIndex and Forns index to noninvasively estimate fibrosis in hepatitis C and nonhepatitis C liver diseases. *Hepatology.* 2008 Feb; 47(2):762-763; author reply 763.
- Aghemo A, Colombo M. Cirrhosis regression in chronic hepatitis C: an old tale with a new ending. *Gastroenterology.* 2009 Apr; 136(4):1447-1449.
- Aguinaga A, Díaz-González J, Pérez-García A, Barrado L, Martínez-Baz I, Casado I *et al.* The prevalence of diagnosed and undiagnosed hepatitis C virus infection in Navarra, Spain, 2014-2016. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2018 Jun; 36(6):325-331.
- Ahlenstiel G, Booth DR, George J. IL28B in hepatitis C virus infection: translating pharmacogenomics into clinical practice. *J Gastroenterol.* 2010 Sep; 45(9):903-910.
- Ahmad W, Ijaz B, Javed FT, Gull S, Kausar H, Sarwar MT *et al.* A comparison of four fibrosis indexes in chronic HCV: development of new fibrosis-cirrhosis index (FCI). *BMC Gastroenterol.* 2011 Apr; 11:44.
- Albanis E, Friedman SL. Antifibrotic agents for liver disease. *Am J Transplant.* 2006 Jan; 6(1):12-19.
- Albeldawi M, Ruiz-Rodriguez E, Carey WD. Hepatitis C virus: Prevention, screening, and interpretation of assays. *Cleve Clin J Med.* 2010 Sep; 77(9):616-626.
- Anderson FH, Zeng L, Rock NR, Yoshida EM. An assessment of the clinical utility of serum ALT and AST in chronic hepatitis C. *Hepatol Res.* 2000 Jul; 18(1):63-71.
- Andrés-Otero MJ, De-Blas-Giral I, Puente-Lanzarote JJ, Serrano-Aulló T, Morandeira MJ, Lorente S *et al.* Multiple approaches to assess fourteen non-invasive serum indexes for the diagnosis of liver fibrosis in chronic hepatitis C patients. *Clin Biochem.* 2016 May; 49(7-8):560-565.
- Andrés-Otero MJ. Biomarcadores e índices séricos de fibrosis hepática en pacientes con hepatitis crónica por virus C [tesis doctoral]. Zaragoza: Universidad de Zaragoza. 2014.
- Araín SA, Jamal Q, Omair A. "Liverscore" is predictive of both liver fibrosis and activity in chronic hepatitis C. *World J Gastroenterol.* 2011 Nov; 17(41):4607-4613.
- Arena U, Vizzutti F, Corti G, Ambu S, Stasi C, Bresci S, *et al.* Acute viral hepatitis increases liver stiffness values measured by transient elastography. *Hepatology.* 2008 Feb; 47(2):380-384.
- Attallah AM, Abdallah SO, Attallah AA, Omran MM, Farid K, Nasif WA *et al.* Diagnostic value of fibronectin discriminant score for predicting liver fibrosis stages in chronic hepatitis C virus patients. *Ann Hepatol.* 2013 Jan-Feb; 12(1):44-53.

- Attallah AM, El-Far M, Omran MM, Farid K, Albannan MS, El-Dosoky I. Noninvasive diagnosis of liver fibrosis and cirrhosis in chronic hepatitis C patients. *J Clin Lab Anal.* 2013 Mar; 27(2):121-129.
- Attallah AM, Omran MM, Farid K, El-Bendary M, Emran TM, Albannan MS *et al.* Development of a novel score for liver fibrosis staging and comparison with eight simple laboratory scores in large numbers of HCV-monoinfected patients. *Clin Chim Acta.* 2012 Nov; 413(21-22):1725-1730.
- Aydin MM, Akçalı KC. Liver fibrosis. *Turk J Gastroenterol.* 2018 Jan; 29(1):14-21.
- Badra G, Lotfy M, El-Refaie A, Obada M, Abdelmonem E, Kandeel S *et al.* Significance of serum matrix metalloproteinase-9 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 in chronic hepatitis C patients. *Acta Microbiol Immunol Hung.* 2010 Mar; 57(1):29-42.
- Baranova A, Lal P, Birerdinc A, Younossi ZM. Non-invasive markers for hepatic fibrosis. *BMC Gastroenterol.* 2011 Aug; 11:91.
- Bartenschlager R. The NS3/4A proteinase of the hepatitis C virus: unravelling structure and function of an unusual enzyme and a prime target for antiviral therapy. *J. Viral Hepat.* 1999 May; 6(3):165-181.
- Bassendine MF, Sheridan DA, Bridge SH, Felmlee DJ, Neely RD. Lipids and HCV. *Semin Immunopathol.* 2013 Jan; 35(1):87-100.
- Bataller R, Brenner DA. Hepatic stellate cells as a target for the treatment of liver fibrosis. *Semin Liver Dis.* 2001 Aug; 21(3):437-451.
- Bataller R, Brenner DA. Liver fibrosis. *J Clin Invest.* 2005 Feb; 115(2):209-218.
- Bedossa P, Poynard T. An Algorithm for the Grading of Activity in Chronic Hepatitis C. *Hepatology.* 1996 Aug; 24(2):289-293.
- Benhamou Y, Bochet M, Di Martino V, Charlotte F, Azria F, Coutellier A *et al.* Liver fibrosis progression in human immunodeficiency virus and hepatitis C virus coinfecting patients. The Multivirc Group. *Hepatology.* 1999 Oct; 30(4):1054-1058.
- Berenguer J, Bellón JM, Miralles P, Alvarez E, Sánchez-Conde M, Cosín J *et al.* Identification of liver fibrosis in HIV/HCV-coinfecting patients using a simple predictive model based on routine laboratory data. *J Viral Hepat.* 2007a Aug; 14(12):859-869.
- Berenguer J, Bellón JM, Miralles P, Alvarez E, Sánchez-Conde M, Cosín J *et al.* Identification of liver fibrosis in HIV/HCV-coinfecting patients using a simple predictive model based on routine laboratory data. *J Viral Hepat.* 2007b Dec; 15(2):156-156.
- Berenguer M. Host and donor risk factors before and after liver transplantation that impact HCV recurrence. *Liver Transpl.* 2003 Nov; 9(11):44-47.
- Bonacini M, Hadi G, Govindarajan S, Lindsay KL. Utility of a discriminant score for diagnosing advanced fibrosis or cirrhosis in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Am J Gastroenterol.* 1997 Aug; 92(8):1302-1304.
- Bosy-Westphal A, Petersen S, Hinrichsen H, Czech N, J Müller M. Increased plasma homocysteine in liver cirrhosis. *Hepatol Res.* 2001 May; 20(1):28-38.
- Bota S, Herkner H, Sporea I, Salzl P, Sirli R, Neghina AM *et al.* Meta-analysis: ARFI elastography versus transient elastography for the evaluation of liver fibrosis. *Liver Int.* 2013 Sep; 33(8):1138-1147.

- Boursier J, Isselin G, Fouchard-Hubert I, Oberti F, Dib N, Lebigot J *et al.* Acoustic radiation force impulse: a new ultrasonographic technology for the widespread noninvasive diagnosis of liver fibrosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2010 Sep; 22(9):1074-1084.
- Boursier J, Konate A, Guilluy M, Gorea G, Sawadogo A, Quemener E *et al.* Learning curve and interobserver reproducibility evaluation of liver stiffness measurement by transient elastography. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2008 Jul; 20(7):693-701.
- Bruno CM, Valenti M, Bertino G, Ardiri A, Consolo M, Mazzarino CM *et al.* Altered pattern of circulating MMP-2, MMP-9 and TIMP-2 in patients with HCV-related chronic hepatitis. Relationship to histological features. *Panminerva Med.* 2009 Dec; 51(4):191-196.
- Calès P, Boursier J, Oberti F, Hubert I, Gallois Y, Rousselet MC *et al.* FibroMeters: a family of blood tests for liver fibrosis. *Gastroenterol Clin Biol.* 2008a Sep; 32(6 Suppl 1):40-51.
- Calès P, de Ledinghen V, Halfon P, Bacq Y, Leroy V, Boursier J *et al.* Evaluating the accuracy and increasing the reliable diagnosis rate of blood tests for liver fibrosis in chronic hepatitis C. *Liver Int.* 2008b Dec; 28(10):1352-1362.
- Carrión JA, Fernández-Varo G, Bruguera M, García-Pagán JC, García-Valdecasas JC, Pérez-Del-Pulgar S *et al.* Serum fibrosis markers identify patients with mild and progressive hepatitis C recurrence after liver transplantation. *Gastroenterology.* 2010 Jan; 138(1):147-158.
- Carrión JA. Evaluación de la fibrosis asociada a la enfermedad hepática. *Gastroenterol Hepatol.* 2012; 35(Espec Congr 1):38-45.
- Castera L, Forns X, Alberti A. Non-invasive evaluation of liver fibrosis using transient elastography. *J Hepatol.* 2008 May; 48(5):835-847.
- Castera L, Foucher J, Bernard PH, Carvalho F, Allaix D, Merrouche W *et al.* Pitfalls of liver stiffness measurement: a 5-year prospective study of 13,369 examinations. *Hepatology.* 2010a Mar; 51(3):828-835.
- Castera L, Le Bail B, Roudot-Thoraval F, Bernard PH, Foucher J, Merrouche W *et al.* Early detection in routine clinical practice of cirrhosis and oesophageal varices in chronic hepatitis C: comparison of transient elastography (FibroScan) with standard laboratory tests and non-invasive scores. *J Hepatol.* 2009b Jan; 50(1):59-68.
- Castera L, Pinzani M. Non invasive assessment of liver fibrosis: are we ready? *Lancet.* 2010 Apr; 375(9724):1419-1420.
- Castera L, Sebastiani G, Le Bail B, de Lédighen V, Couzigou P, Alberti A. Prospective comparison of two algorithms combining non-invasive methods for staging liver fibrosis in chronic hepatitis. *J Hepatol.* 2010 Feb; 52(2):191-198.
- Chen J, Talwalkar JA, Yin M, Glaser KJ, Sanderson SO, Ehman RL. Early detection of nonalcoholic steatohepatitis in patients with nonalcoholic fatty liver disease by using MR elastography. *Radiology.* 2011 Jun; 259(3):749-756.
- Chen TY, Hsieh YS, Yangd CC, Wange CP, Yangc SF, Cheng YW *et al.* Relationship between matrix metalloproteinase-2 activity and cystatin C levels in patients with hepatic disease. *Clin Biochem* 2005; 38:632-638.
- Cheng J, Hou J, Ding H, Chen G, Xie Q, Wang Y *et al.* Validation of Ten Noninvasive Diagnostic

- Models for Prediction of Liver Fibrosis in Patients with Chronic Hepatitis B. *PLoS One*. 2015 Dec 28; 10(12):e0144425.
- Cheong JY, Um SH, Seo YS, Kim DJ, Hwang SG, Lee YJ *et al*. Non-invasive index for predicting significant liver fibrosis: comparison of diagnostic performances in patients with chronic hepatitis B and C. *Dig Dis Sci*. 2011 Feb; 56(2):555-563.
- Choo QL, Kuo G, Weiner AJ, Overby LR, Bradley DW, Houghton M. Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. *Science*. 1989 Apr 21; 244(4902):359-362.
- Chou R, Wasson N. Blood tests to diagnose fibrosis or cirrhosis in patients with chronic hepatitis C virus infection: a systematic review. *Ann Intern Med*. 2013 Jun; 158(11):807-820.
- Chu SC, Wang CP, Chang YH, Hsieh YS, Yang SF, Su JM *et al*. Increased cystatin C serum concentrations in patients with hepatic diseases of various severities. *Clin Chim Acta*. 2004 Mar; 341(1-2):133-138.
- Colli A, Pozzoni P, Berzuini A, Gerosa A, Canovi C, Molteni EE *et al*. Decompensated chronic heart failure: Increased liver stiffness measured by means of transient elastography. *Radiology*. 2010 Dec; 257(3):872-878.
- Cordie A, Salama A, El-Sharkawy M, El-Nahaas SM, Khairy M, Elsharkawy A *et al*. Comparing the efficiency of Fib-4, Egy-score, APRI, and GUCI in liver fibrosis staging in Egyptians with chronic hepatitis C. *J Med Virol*. 2018 Jun; 90(6):1106-1111.
- Cross TJ, Calvaruso V, Maimone S, Carey I, Chang TP, Pleguezuelo M *et al*. Prospective comparison of Fibroscan, King's score and liver biopsy for the assessment of cirrhosis in chronic hepatitis C infection. *J Viral Hepat*. 2010 Aug; 17(8):546-554.
- Cross TJ, Rizzi P, Berry PA, Bruce M, Portmann B, Harrison PM. King's Score: an accurate marker of cirrhosis in chronic hepatitis C. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2009 Jul; 21(7):730-738.
- Ćulafić D, Štulić M, Obrenović R, Miletić D, Mijač D, Stojković M *et al*. Role of cystatin C and renal resistive index in assessment of renal function in patients with liver cirrhosis. *World J Gastroenterol*. 2014 Jun; 20(21):6573-6579.
- Culafić DM, Marković ML, Obrenović RZ, Mijac DD. Plasma homocysteine levels in patients with liver cirrhosis. *Vojnosanit Pregl*. 2013 Jan; 70(1):57-60.
- Davis GL, Wong JB, McHutchison JG, Manns MP, Harvey J, Albrecht J. Early virologic response to treatment with peginterferon alfa-2b plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2003 Sep; 38(3):645-652.
- Degos F, Perez P, Roche B, Mahmoudi A, Asselineau J, Voitot H *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 Dec; 53(6):1013-1021.
- Demir M, Lang S, Schlattjan M, Drebber U, Wedemeyer I, Nierhoff D *et al*. NIKEL: A New Inexpensive and Non-Invasive Scoring System to Exclude Advanced Fibrosis in Patients with NAFLD. *PLoS ONE*. 2013 Mar; 8(3):e58360.
- Dharnidharka VR, Kwon C, Stevens G. Serum cystatin C is superior to serum creatinine as a marker of kidney function: a meta-analysis. *Am J Kidney Dis*. 2002 Aug; 40(2):221-226.

- Dienstag JL, McHutchison JG. American Gastroenterological Association technical review on the management of hepatitis C. *Gastroenterology*. 2006 Jan; 130(1):231-264.
- Domínguez M, Colmenero J, Bataller R. Tratamiento de la fibrosis hepática. *Gastroenterol Hepatol*. 2009; 32(9):627-632.
- Dong XQ, Wu Z, Zhao H, Wang GQ, China HepB-Related Fibrosis Assessment Research Group. Evaluation and comparison of thirty noninvasive models for diagnosing liver fibrosis in chinese hepatitis B patients. *J Viral Hepat*. 2019 Feb; 26(2):297-307.
- Dooley S, Delvoux B, Lahme B, Mangasser-Stephan K, Gressner AM. Modulation of transforming growth factor beta response and signaling during transdifferentiation of rat hepatic stellate cells to myofibroblasts. *Hepatology*. 2000 May; 31(5):1094-1106.
- Egger D, Wölk B, Gosert R, Bianchi L, Blum HE, Moradpour D *et al*. Expression of hepatitis C virus proteins induces distinct membrane alterations including a candidate viral replication complex. *J Virol*. 2002 Jun; 76(12):5974-5984.
- Elesawy BH, Abd El Hafez A, Dorgham LS, El-Askary A. Limited reliability of five non-invasive biomarkers in predicting hepatic fibrosis in chronic HCV mono-infected patients opposed to METAVIR scoring. *Pathol Res Pract*. 2014 Dec; 210(12):922-928.
- El-Hariri M, Abd El Megid AG, Ali T F, *et al*. Diagnostic value of transient elastography (Fibroscan) in the evaluation of liver fibrosis in chronic viral hepatitis C: comparison to liver biopsy. *Egypt J Radiol Nucl Med* 2017; 48:329-337.
- Erick LJ, Leel V, Blaylock MG, Duncan L, Drever MR, Strachan G *et al*. Generation of a monoclonal human single chain antibody fragment to hepatic stellate cells--a potential mechanism for targeting liver anti-fibrotic therapeutics. *J Hepatol*. 2005 Jun; 42(6):888-896.
- El-Serag HB, Rudolph KL. Hepatocellular carcinoma: epidemiology and molecular carcinogenesis. *Gastroenterology*. 2007 Jun; 132(7):2557-2576.
- European Association for the Study of the Liver. Clinical Practice Guidelines: Management of hepatitis C virus infection. *J Hepatol*. 2011 Aug; 55(2):245-264.
- European Association for the Study of the Liver. EASL recommendations on treatment of Hepatitis C 2015. *J Hepatol*. 2015; 63(1):199-236.
- European Association for the Study of the Liver. EASL recommendations on treatment of hepatitis C 2016. *J Hepatol*. 2017; 66:153-194.
- Feinstone SM, Kapikian AZ, Purcell RH, Alter HJ, Holland PV. Transfusion-associated hepatitis not due to viral hepatitis type A or B. *N Engl J Med*. 1975 Apr 10; 292(15):767-770.
- Fontana RJ, Goodman ZD, Dienstag JL, Bonkovsky HL, Naishadham D, Sterling RK *et al*. Relationship of serum fibrosis markers with liver fibrosis stage and collagen content in patients with advanced chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2008 Mar; 47(3):789-798.
- Forns X, Ampurdanès S, Llovet JM, Aponte J, Quintó L, Martínez-Bauer E *et al*. Identification of chronic hepatitis C patients without hepatic fibrosis by a simple predictive model *Hepatology*. 2002 Oct; 36(4 Pt 1):986-992.
- Fouad SA, Esmat S, Omran D, Rashid L, Kobaisi MH. Noninvasive assessment of hepatic fibrosis in Egyptian patients with chronic hepatitis C virus infection. *World J Gastroenterol*. 2012 Jun 21;18(23): 2988-2994.

- Freeman AJ, Dore GJ, Law MG, Thorpe M, Von Overbeck J, Lloyd AR *et al.* Estimating progression to cirrhosis in chronic hepatitis C virus infection. *Hepatology*. 2001 Oct; 34(4 Pt 1):809-816.
- Friedrich-Rust M, Ong MF, Martens S, Sarrazin C, Bojunga J, Zeuzem S *et al.* Performance of transient elastography for the staging of liver fibrosis: a meta-analysis. *Gastroenterology*. 2008 Apr; 134(4):960-974.
- Friedrich-Rust M, Wunder K, Kriener S, Sotoudeh F, Richter S, Bojunga J *et al.* Liver fibrosis in viral hepatitis: noninvasive assessment with acoustic radiation force impulse imaging versus transient elastography. *Radiology*. 2009 Aug; 252(2):595-604.
- Galteau MM, Guyon M, Gueguen R, Siest G. Determination of serum cystatin C: biological variation and reference values. *Clin Chem Lab Med*. 2001 Sep; 39(9):850-857.
- García-Fulgueiras A, García-Pina R, Morant C, García-Ortuzar V, Génova R, Alvarez E. Hepatitis C and Hepatitis B-related mortality in Spain. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2009 Aug; 21(8):895-901.
- García-Tevijano ER, Berasain C, Rodríguez JA, Corrales FJ, Arias R, Martín-Duce A *et al.* Hyperhomocysteinemia in liver cirrhosis: mechanism and role in vascular and hepatic fibrosis. *Hypertension*. 2001 Nov; 38(5):1217-1221.
- Garcia-Tsao G, Friedman S, Iredale J, Pinzani M. Now there are many (stages) where before there was one: In search of a pathophysiological classification of cirrhosis. *Hepatology*. 2010 Apr; 51(4):1445-1449.
- Giannelli G, Bergamini C, Marinosci F, Fransvea E, Napoli N, Maurel P *et al.* Antifibrogenic effect of IFN-alpha2b on hepatic stellate cell activation by human hepatocytes. *J Interferon Cytokine Res*. 2006 May; 26(5):301-308.
- Gieling RG, Burt AD, Mann DA. Fibrosis and cirrhosis reversibility- molecular mechanisms. *Clin Liver Dis*. 2008; 12:915-937.
- Gökcan H, Kuzu UB, Öztaş E, Saygılı F, Öztuna D, Suna N *et al.* The predictive value of noninvasive serum markers of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C. *Turk J Gastroenterol*. 2016 Mar; 27(2):156-164.
- Grakoui A, McCourt DW, Wychowski C, Feinstone SM, Rice CM. A second hepatitis C virus-encoded proteinase. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1993 Nov 15; 90(22):10583-10587.
- Gressner AM, Lahme B, Brenzel A. Molecular dissection of the mitogenic effect of hepatocytes on cultured hepatic stellate cells. *Hepatology* 1995 Nov; 22(5):1507-1518.
- Gressner AM, Lahme B, Meurer SK, Gressner O, Weiskirchen R. Variable expression of cystatin C in cultured trans-differentiating rat hepatic stellate cells. *World J Gastroenterol*. 2006 Feb; 12(5):731-738.
- Gressner AM. Transdifferentiation of hepatic stellate cells (Ito cells) to myofibroblasts: a key event in hepatic fibrogenesis. *Kidney Int Suppl*. 1996 May; 54:S39-45.
- Gressner OA, Gressner AM. Connective tissue growth factor: a fibrogenic master switch in fibrotic liver diseases. *Liver Int* 2008; 28:1065-1079.
- 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 Jun; 381(2):107-113.

- Grigorescu M. Noninvasive biochemical markers of liver fibrosis. *J Gastrointest Liver Dis.* 2006 Jun; 15(2):149-159.
- Guyot C, Lepreux S, Combe C, Doudnikoff E, Bioulac-Sage P, Balabaud C *et al.* Hepatic fibrosis and cirrhosis: the (myo)fibroblastic cell subpopulations involved. *Int J Biochem Cell Biol.* 2006 Feb; 38(2):135-151.
- Güzelbulut F, Çetinkaya ZA, Sezikli M, Yaşar B, Ozkara S, Övünç AO. AST-platelet ratio index, Forns index and FIB-4 in the prediction of significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. *Turk J Gastroenterol.* 2011 Jun; 22(3):279-285.
- Hajarizadeh B, Grebely J, Dore GJ. Epidemiology and natural history of HCV infection. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2013 Sep; 10(9):553-562.
- Halfon P, Bourliere M, Deydier R, Botta-Fridlund D, Renou C, Tran A *et al.* Independent prospective multicenter validation of biochemical markers (FibroTest®-actitest) for the prediction of liver fibrosis and activity in patients with chronic hepatitis C: the fibropaca study. *Am J Gastroenterol.* 2006 Mar; 101(3):547-555.
- Halfon P, Penaranda G, Renou C, Bourliere M. External validation of Fibroindex. *Hepatology* 2007 Jul; 46(1):280-281; author reply 281-282.
- Herbst H, Wege T, Milani S, Pellegrini G, Orzechowski HD, Bechstein WO *et al.* Tissue inhibitor of metalloproteinases-1 and -2 RNA expression in rats and human liver fibrosis. *Am J Pathol.* 1997 May; 150(5):1647-1659.
- Hijikata M, Mizushima H, Akagi T, Mori S, Kakiuchi N, Kato N *et al.* Two distinct proteinase activities required for the processing of a putative nonstructural precursor protein of hepatitis C virus. *J Virol.* 1993 Aug; 67(8):4665-4675.
- Hsieh YY, Tung SY, Lee IL, Lee K, Shen CH, Wei KL *et al.* FibroQ: an easy and useful noninvasive test for predicting liver fibrosis in patients with chronic viral hepatitis. *Chang Gung Med J.* 2009 Nov-Dec; 32(6):614-622.
- Hsieh YY, Tung SY, Lee K, Wu CS, Wei KL, Shen CH *et al.* Routine blood tests to predict liver fibrosis in chronic hepatitis C. *World J Gastroenterol.* 2012 Feb; 18(8):746-753.
- Huang L, Hwang J, Sharma SD, Hargittai MR, Chen Y, Arnold JJ *et al.* Hepatitis C virus nonstructural protein 5A (NS5A) is an RNA-binding protein. *J Biol Chem.* 2005 Oct; 280(43):36417-36428.
- Huwart L, Sempoux C, Salameh N, Jamart J, Annet L, Sinkus R *et al.* Liver fibrosis: noninvasive assessment with MR elastography versus aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index. *Radiology.* 2007 Nov; 245(2):458-466.
- Ikeda H, Yatomi Y, Yanase M, Satoh H, Nishihara A, Kawabata M *et al.* Effects of lysophosphatidic acid on proliferation of stellate cells and hepatocytes in culture. *Biochem Biophys Res Commun.* 1998 Jul; 248(2):436-440.
- Imbert-Bismut F, Ratziu V, Pieroni L, Charlotte F, Benhamou Y, Poinard T *et al.* Biochemical markers of liver fibrosis in patients with hepatitis C virus infection: a prospective study. *Lancet.* 2001 Apr; 357(9262):1069-1075.
- Inagaki Y, Higashiyama R, Higashi K. Novel anti-fibrotic modalities for liver fibrosis: molecular

- targeting and regenerative medicine in fibrosis therapy. *J Gastroenterol Hepatol*. 2012 Mar; 27 Suppl 2:85-88.
- Ingiliz P, Chhay KP, Munteanu M, Lebray P, Ngo Y, Roulot D *et al*. Applicability and variability of liver stiffness measurements according to probe position. *World J Gastroenterol*. 2009 Jul; 15(27):3398-3404.
- Iredale JP. Hepatic stellate cell behavior during resolution of liver injury. *Semin Liver Dis*. 2001 Aug; 21(3):427-436.
- Ishak K, Baptista A, Bianchi L, Callea F, De Groote J, Gudat F *et al*. Histological grading and staging of chronic hepatitis. *J Hepatol*. 1995 Jun; 22(6):696-699.
- Islam S, Antonsson L, Westin J, Lagging M. Cirrhosis in hepatitis C virus-infected patients can be excluded using an index of standard biochemical serum markers. *Scand J Gastroenterol*. 2005 Jul; 40(7):867-872.
- Issa R, Zhou X, Constandinou CM, Fallowfield J, Millward-Sadler H, Gaca MD, *et al*. Spontaneous recovery from micronodular cirrhosis: Evidence for incomplete resolution associated with matrix cross-linking. *Gastroenterology*. 2004 Jun; 126(7):1795-1808.
- Jones CT, Murray CL, Eastman DK, Tassello J, Rice CM. Hepatitis C virus p7 and NS2 proteins are essential for production of infectious virus. *J Virol*. 2007 Aug; 81(16):8374-8383.
- Joo SK, Kim JH, Oh S, Kim BG, Lee KL, Kim HY *et al*. Prospective Comparison of Noninvasive Fibrosis Assessment to Predict Advanced Fibrosis or Cirrhosis in Asian Patients With Hepatitis C. *J Clin Gastroenterol*. 2015 Sep; 49(8):697-704.
- Kanzler S, Baumann M, Schirmacher P, Dries V, Bayer E, Gerken G *et al*. Prediction of progressive liver fibrosis in hepatitis C infection by serum and tissue levels of transforming growth factor-beta. *J Viral Hepat*. 2001 Nov; 8(6):430-437.
- Kayadibi H, Yasar B, Ozkara S, Serdar MA, Kurdas OO, Gonen C. The diagnostic accuracy of the Forns index, platelet count and AST to Platelet Ratio Index derived fibrosis index for the prediction of Hepatitis C virus-related significant liver fibrosis and cirrhosis. *Scand J Clin Lab Invest*. 2014 Apr; 74(3):240-247.
- Khan MQ, Anand V, Hessefort N, Hassan A, Ahsan A, Sonnenberg A *et al*. Utility of Electronic Medical record-based Fibrosis Scores in Predicting Advanced Cirrhosis in Patients with Hepatitis C Virus Infection. *J Transl Int Med*. 2017 Mar 31; 5(1):43-48.
- Kim SM, Sohn JH, Kim TY, Roh YW, Eun CS, Jeon YC *et al*. Comparison of various noninvasive serum markers of liver fibrosis in chronic viral liver disease. *Korean J Hepatol*. 2009 Dec; 15(4):454-463.
- Knodell RG, Ishak KG, Black WC, Chen TS, Craig R, Kaplowitz N *et al*. Formulation and application of a numerical scoring system for assessing histological activity in asymptomatic chronic active hepatitis. *Hepatology*. 1981 Sep-Oct; 1(5):431-435.
- Koda M, Matunaga Y, Kawakami M, Kishimoto Y, Suou T, Murawaki Y. Fibroindex, a practical index for predicting significant fibrosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2007 Feb; 45(2):297-306.
- Kolykhalov AA, Mihalik K, Feinstone SM, Rice CM. Hepatitis C virus-encoded enzymatic activities

- and conserved RNA elements in the 3' nontranslated region are essential for virus replication in vivo. *J Virol.* 2000 Feb; 74(4):2046-2051.
- Kondo M, Ishizawa T, Enooku K, Tokuhara Y, Ohkawa R, Uranbileg B et al. Increased serum autotaxin levels in hepatocellular carcinoma patients were caused by background liver fibrosis but not by carcinoma. *Clin Chim Acta.* 2014 Jun; 433:128-134.
- L'edinghen V, Vergniol J. Transient elastography (FibroScan). *Gastroentérologie Clinique et Biologique.* 2008; 32(6 Suppl 1):58-67.
- Lam AM, Frick DN. Hepatitis C virus subgenomic replicon requires an active NS3 RNA helicase. *J Virol.* 2006 Jan; 80(1):404-411.
- Lavin AC, Perello C, Llerena S, Gómez M, Escudero MD, Rodriguez L *et al.* Prevalence of hepatitis C in the spanish population. The prevhep study (ethon cohort). *J Hepatol.* 2017. 66(1 Suppl):S272.
- Lee UE, Friedman SL. Mechanisms of hepatic fibrogénesis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2011 Apr; 25(2):195-206.
- Lee WM, Dienstag JL, Lindsay KL, Lok AS, Bonkovsky HL, Shiffman ML *et al.* Evolution of the HALT-C Trial: pegylated interferon as maintenance therapy for chronic hepatitis C in previous interferon nonresponders. *Control Clin Trials.* 2004 Oct; 25(5):472-492.
- Leroy V, Hilleret MN, Sturm N, Trocme C, Renversez JC, Faure P *et al.* Prospective comparison of six non-invasive scores for the diagnosis of liver fibrosis in chronic hepatitis C. *J Hepatol.* 2007 May; 46(5):775-782.
- Leroy V, Monier F, Bottari S, Trocme C, Sturm N, Hilleret MN *et al.* Circulating matrix metalloproteinases 1, 2, 9 and their inhibitors TIMP-1 and TIMP-2 as serum markers of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C: comparison with PIIINP and hyaluronic acid. *Am J Gastroenterol.* 2004 Feb; 99(2):271-279.
- Lichtinghagen R, Pietsch D, Bantel H, Manns MP, Brand K, Bahr MJ. The Enhanced Liver Fibrosis (ELF) score: normal values, influence factors and proposed cut-off values. *J Hepatol.* 2013 Aug; 59(2):236-242.
- Lok AS, Ghany MG, Goodman ZD, Wright EC, Everson GT, Sterling RK *et al.* Predicting cirrhosis in patients with hepatitis C based on standard laboratory tests: results of the HALT-C cohort. *Hepatology.* 2005 Aug; 42(2):282-292.
- Luo JC, Hwang SJ, Chang FY, Chu CW, Lai CR, Wang YJ *et al.* Simple blood tests can predict compensated liver cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatogastroenterology.* 2002 Mar-Apr; 49(44):478-481.
- Macías J, Girón-González JA, González-Serrano M, Merino D, Cano P, Mira JA *et al.* Prediction of liver fibrosis in human immunodeficiency virus/hepatitis C virus coinfecting patients by simple non-invasive indexes. *Gut.* 2006 Mar; 55(3):409-414.
- Manning DS, Afdhal NH. Diagnosis and quantitation of fibrosis. *Gastroenterology.* 2008 May; 134(6):1670-1681.
- Mares J, Stejskal D, Vavroušková J, Urbánek K, Herzig R, Hlustík P. Use of cystatin C determination in clinical diagnosis. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.*

2003 Dec; 147(2):177-180.

- Masuzaki R, Tateishi R, Yoshida H, Goto E, Sato T, Ohki T *et al.* Prospective risk assessment for hepatocellular carcinoma development in patients with chronic hepatitis C by transient elastography. *Hepatology*. 2009 Jun; 49(6):1954-1961.
- Mazzola G, Adamoli L, Calvaruso V, Macaluso FS, Colletti P, Mazzola S *et al.* Suboptimal performance of APRI and FIB-4 in ruling out significant fibrosis and confirming cirrhosis in HIV/HCV co-infected and HCV mono-infected patients. *Infection*. 2018 Dec 5.
- McCuskey RS. The hepatic microvascular system in health and its response to toxicants. *Anat Rec (Hoboken)*. 2008 Jun; 291(6):661-671.
- Mederacke I, Wursthorn K, Kirschner J, Rifai K, Manns MP, Wedemeyer H *et al.* Food intake increases liver stiffness in patients with chronic or resolved hepatitis C virus infection. *Liver Int*. 2009 Nov; 29(10):1500-1506.
- Mehta SH, Lau B, Afdhal NH, Thomas DL. Exceeding the limits of liver histology markers. *J Hepatol*. 2009 Jan; 50(1):36-41.
- Menghini G. One-second needle biopsy of the liver. *Gastroenterology*. 1958 Aug; 35(2):190-199.
- Micallef JM, Kaldor JM, Dore GJ. Spontaneous viral clearance following acute hepatitis C infection: a systematic review of longitudinal studies. *J Viral Hepat*. 2006 Jan; 13(1):34-41.
- Millonig G, Reimann FM, Friedrich S, Fonouni H, Mehrabi A, Büchler MW *et al.* Extrahepatic cholestasis increases liver stiffness (fibroScan) irrespective of fibrosis. *Hepatology*. 2008 Nov; 48(5):1718-1723.
- Missiha SB, Ostrowski M, Heathcote EJ. Disease progression in chronic hepatitis C: modifiable and nonmodifiable factors. *Gastroenterology*. 2008 May; 134(6):1699-1714.
- Mobarak L, Nabeel MM, Hassan E, Omran D, Zakaria Z. Real-time elastography as a noninvasive assessment of liver fibrosis in chronic hepatitis C Egyptian patients: a prospective study. *Ann Gastroenterol* 2016; 29:358-362.
- Moreira VF, Garrido E. Elastografía hepática (FibroScan®) en hepatología. *Rev Esp Enferm Dig*. 2013 Abr; 105(4):235.
- 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 Nov; 24(11):661-670.
- Nakagawa H, Ikeda H, Nakamura K, Ohkawa R, Masuzaki R, Tateishi R *et al.* Autotaxin as a novel serum marker of liver fibrosis. *Clin Chim Acta*. 2011 Jun; 412(13-14):1201-1206.
- Nakamura K, Igarashi K, Ide K, Ohkawa R, Okubo S, Yokota H *et al.* Validation of an autotaxin enzyme immunoassay in human serum samples and its application to hypoalbuminemia differentiation. *Clin Chim Acta*. 2008 Feb; 388(1-2):51-58.
- Nakamura K, Ohkawa R, Okubo S *et al.* Measurement of lysophospholipase D/autotaxin activity in human serum samples. *Clin Biochem*. 2007; 40: 274-7.
- Nakanaga K, Hama K, Aoki J. Autotaxin--an LPA producing enzyme with diverse functions. *J Biochem*. 2010 Jul; 148(1):13-24.

- Nascimbeni F, Lebray P, Fedchuk L, Oliveira CP, Alvares-da-Silva MR, Varault A *et al.* Significant variations in elastometry measurements made within short-term in patients with chronic liver diseases. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2015 Apr; 13(4):763-771.
- Obrador BD, Prades MG, Gómez MV, Domingo JP, Cueto RB, Rué M *et al.* A predictive index for the diagnosis of cirrhosis in hepatitis C based on clinical, laboratory, and ultrasound findings. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2006 Jan; 18(1):57-62.
- Ohta T, Sakaguchi K, Fujiwara A, Fujioka S, Iwasaki Y, Makino Y *et al.* Simple surrogate index of the fibrosis stage in chronic hepatitis C patients using platelet count and serum albumin level. *Acta Med Okayama.* 2006 Apr; 60(2):77-84.
- Okudaira S, Yukiura H, Aoki J. Biological roles of lysophosphatidic acid signaling through its production by autotaxin. *Biochimie.* 2010 Jun; 92(6):698-706.
- Omran D, Zayed RA, Nabeel MM, Mobarak L, Zakaria Z, Farid A *et al.* Evaluating Diagnostic Accuracy of Noninvasive Tests in Assessment of Significant Liver Fibrosis in Chronic Hepatitis C Egyptian Patients. *Viral Immunol.* 2018 May; 31(4):315-320.
- Omran MM, Farid K, Emran TM, Attallah AA. Fibro- $\alpha$  score as a simple and useful non-invasive test for predicting significant liver fibrosis in chronic hepatitis C patients. *Arab J Gastroenterol.* 2011 Jun; 12(2):74-79.
- Organización Mundial de la Salud. Hepatitis C, datos y cifras. 2018 [Consultado el 10 Ene 2019]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-c>.
- Pacifico L, Ferraro F, Bonci E, Anania C, Romaggioli S, Chiesa C. Upper limit of normal for alanine aminotransferase: quo vadis? *Clin Chim Acta.* 2013 Jun; 422:29-39.
- Palmeri ML, Wang MH, Dahl JJ, Frinkley KD, Nightingale KR. Quantifying hepatic shear modulus in vivo using acoustic radiation force. *Ultrasound Med Biol.* 2008 Apr; 34(4):546-558.
- Palmeri ML, Wang MH, Rouze NC, Abdelmalek MF, Guy CD, Moser B *et al.* Noninvasive evaluation of hepatic fibrosis using acoustic radiation force-based shear stiffness in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *J Hepatol.* 2011 Sep; 55(3):666-672.
- Park GJ, Lin BP, Ngu MC, Jones DB, Katelaris PH. Aspartate aminotransferase: alanine aminotransferase ratio in chronic hepatitis C infection: is it a useful predictor of cirrhosis? *J Gastroenterol Hepatol.* 2000 Apr; 15(4):386-390.
- Parker J, Guha I N, Roderick P, Rosenberg W. Performance of serum marker panels for liver fibrosis in chronic hepatitis C. *J Hepatol.* 2006 Mar; 44(3):462-474.
- Patel K, Nelson DR, Rockey DC, Afdhal NH, Smith KM, Oh E *et al.* Correlation of FIBROSpect II with histologic and morphometric evaluation of liver fibrosis in chronic hepatitis C. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2008 Feb; 6(2):242-247.
- Perazzo H, Fernandes FF, Gomes A, Terra C, Perez RM, Figueiredo FA. Figueiredo. Interobserver variability in transient elastography analysis of patients with chronic hepatitis C. *Liver Int.* 2015 May; 35(5):1533-1539.
- Perazzo H, Fernandes FF, Soares JC, Fittipaldi J, Cardoso SW, Grinsztejn B *et al.* Learning curve and intra/interobserver agreement of transient elastography in chronic hepatitis C patients with or without HIV co-infection. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2016 Feb; 40(1):73-82.

- Perlemuter G, Sabile A, Letteron P, Vona G, Topilco A, Chrétien Y et al. Hepatitis C virus core protein inhibits microsomal triglyceride transfer protein activity and very low density lipoprotein secretion: a model of viral-related steatosis. *FASEB J*. 2002 Feb; 16(2):185-194.
- Petit JM, Jooste V, Duvillard L, Minello A, Texier V, Galland F et al. Apolipoprotein-AII concentrations are associated with liver steatosis in patients with chronic hepatitis C. *Dig Dis Sci*. 2007 Dec; 52(12):3431-3434.
- Petta S, Maida M, Macaluso FS, Di Marco V, Cammà C, Cabibi D et al. The severity of steatosis influences liver stiffness measurement in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2015 Oct; 62(4):1101-1110.
- Phillips PA, McCarroll JA, Park S, Wu MJ, Pirola R, Korsten M et al. Rat pancreatic stellate cells secrete matrix metalloproteinases: implications for extracellular matrix turnover. *Gut*. 2003 Feb; 52(2):275-282.
- Pileri P, Uematsu Y, Campagnoli S, Galli G, Falugi F, Petracca R et al. Binding of hepatitis C virus to CD81. *Science*. 1998 Oct 30; 282(5390):938-941.
- Pleli T, Martin D, Kronenberger B, Brunner F, Köberle V, Grammatikos G et al. Serum autotaxin is a parameter for the severity of liver cirrhosis and overall survival in patients with liver cirrhosis-a prospective cohort study. *PLoS One*. 2014 Jul; 9(7):e103532.
- Pohl A, Behling C, Oliver D, Kilani M, Monson P, Hassanein T. Serum aminotransferase levels and platelet counts as predictors of degree of fibrosis in chronic hepatitis C virus infection. *Am J Gastroenterol*. 2001 Nov; 96(11):3142-3146.
- Poynard T, Bedossa P, Opolon P. Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. The OBSVIRC, METAVIR, CLINIVIR, and DOSVIRC groups. *Lancet*. 1997 Mar; 349(9055):825-832.
- Poynard T, Bedossa P. Age and platelet count: a simple index for predicting the presence of histological lesions in patients with antibodies to hepatitis C virus. METAVIR and CLINIVIR Cooperative Study Groups. *J Viral Hepat*. 1997 May; 4(3):199-208.
- Poynard T, de Ledinghen V, Zarski JP, Stanciu C, Munteanu M, Vergniol J et al. FibroTest and Fibroscan performances revisited in patients with chronic hepatitis C. Impact of the spectrum effect and the applicability rate. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2011 Nov; 35(11):720-730.
- Poynard T, Munteanu M, Ngo Y, Castera L, Halfon P, Ratziu V et al. ActiTest accuracy for the assessment of histological activity grades in patients with chronic hepatitis C, an overview using Obuchowski measure. *Gastroenterol Clin Biol*. 2010 Aug-Sep; 34(6-7):388-396.
- Poynard T, Muntenau M, Morra R, Ngo Y, Imbert-Bismut F, Thabut D et al. Methodological aspects of the interpretation or non invasive biomarkers of liver fibrosis: a 2008 update. *Gastroenterol Clin Biol*. 2008 Sep; 32(6 Suppl 1):8-21.
- Poynard T, Ngo Y, Perazzo H, Munteanu M, Lebray P, Moussalli J et al. Prognostic value of liver fibrosis biomarkers: a meta-analysis. *Gastroenterol Hepatol* 2011; 7(7):445-454.
- Poynard T, Yuen MF, Ratziu V, Lai CL. Viral hepatitis C. *Lancet* 2003; 362(9401):2095-2100.
- Rachakonda VP, Reeves VL, Aljammal J, Wills RC, Trybula JS, DeLany JP et al. Serum autotaxin is

- independently associated with hepatic steatosis in women with severe obesity. *Obesity* (Silver Spring). 2015 May; 23(5):965-972.
- Ragazzo TG, Paranagua-Vezozzo D, Lima FR, de Campos Mazo DF, Pessoa MG, Oliveira CP *et al.* Accuracy of transient elastography-FibroScan®, acoustic radiation force impulse (ARFI) imaging, the enhanced liver fibrosis (ELF) test, APRI, and the FIB-4 index compared with liver biopsy in patients with chronic hepatitis C. *Clinics (Sao Paulo)*. 2017 Oct; 72(9):516-525.
- Reed KE, Grakoui A, Rice CM. Hepatitis C virus-encoded NS2-3 protease: cleavage-site mutagenesis and requirements for bimolecular cleavage. *J Virol*. 1995 Jul; 69(7):4127-4136.
- Reedy DW, Loo AT, Levine RA. AST/ALT ratio  $\geq 1$  is not diagnostic of cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. *Dig Dis Sci*. 1998 Sep; 43(9):2156-2159.
- Remková A, Remko M. Homocysteine and endothelial markers are increased in patients with chronic liver diseases. *Eur J Intern Med*. 2009 Sep; 20(5):482-486.
- Resino S, Bellón JM, Asensio C, Micheloud D, Miralles P, Vargas A *et al.* Can serum hyaluronic acid replace simple non-invasive indexes to predict liver fibrosis in HIV/Hepatitis C coinfecting patients? *BMC Infect Dis*. 2010; 10:244.
- Resino S, Micheloud D, Miralles P, Bellón JM, Vargas A, Catalán P *et al.* Diagnosis of advanced fibrosis in HIV and hepatitis C virus-coinfecting patients via a new noninvasive index: the HGM-3 index. *HIV Med*. 2010 Jan; 11(1):64-73.
- Rizzo L, Calvaruso V, Cacopardo B, Alessi N, Attanasio M, Petta S *et al.* Comparison of Transient Elastography and Acoustic Radiation Force Impulse for Non-Invasive Staging of Liver Fibrosis in Patients With Chronic Hepatitis C. *Am J Gastroenterol*. 2011 Dec; 106(12):2112-2120.
- Roca B, Resino E, Torres V, Herrero E, Penades M. Interobserver discrepancy in liver fibrosis using transient elastography. *J Viral Hepat*. 2012; 19(10):711-715.
- Rockey DC, Caldwell SH, Goodman ZD, Nelson RC, Smith AD. Liver biopsy. *Hepatology*. 2009 Mar; 49(3):1017-1044.
- Roos JF, Doust J, Tett SE, Kirkpatrick CM. Diagnostic accuracy of cystatin C compared to serum creatinine for the estimation of renal dysfunction in adults and children - a meta-analysis. *Clin Biochem*. 2007 Mar; 40(5-6):383-91.
- Roulot D, Czernichow S, Le Clesiau H, Costes JL, Vergnaud AC, Beaugrand M. Liver stiffness values in apparently healthy subjects: influence of gender and metabolic syndrome. *J Hepatol*. 2008 Apr; 48(4):606-613.
- Rouvière O, Yin M, Dresner MA, Rossman PJ, Burgart LJ, Fidler JL *et al.* MR elastography of the liver: preliminary results. *Radiology*. 2006 Aug; 240(2):440-448.
- Sakai A, Claire MS, Faulk K, Govindarajan S, Emerson SU, Purcell RH *et al.* The p7 polypeptide of hepatitis C virus is critical for infectivity and contains functionally important genotype-specific sequences. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003 Sep 30; 100(20):11646-11651.
- Sakaida I, Hironaka K, Kimura T, Terai S, Yamasaki T, Okita K. Herbal medicine Sho-saiko-to (TJ-9) increases expression matrix metalloproteinases (MMPs) with reduced expression of tissue inhibitor of metalloproteinases (TIMPs) in rat stellate cell. *Life Sci*. 2004 Mar; 74(18):2251-2263.

- Sánchez-Conde M, Montes-Ramírez ML, Miralles P, Alvarez JM, Bellón JM, Ramírez M et al. Comparison of transient elastography and liver biopsy for the assessment of liver fibrosis in HIV/hepatitis C virus-coinfected patients and correlation with noninvasive serum markers. *J Viral Hepat.* 2010 Apr; 17(4):280-286.
- Sarem M, Znaidak R, Macías M, Rey R. Las células estrelladas del hígado: su importancia en condiciones normales y patológicas. *Gastroenterol Hepatol.* 2006; 29(2):63-111.
- Scarselli E, Ansuini H, Cerino R, Roccasecca RM, Acali S, Filocamo G et al. The human scavenger receptor class B type I is a novel candidate receptor for the hepatitis C virus. *EMBO J.* 2002 Oct 1; 21(19):5017-5025.
- Scheuer PJ. Classification of chronic viral hepatitis: a need for reassessment. *J Hepatol.* 1991 Nov; 13(3):372-374.
- Schulze-Krebs A, Preimel D, Popov Y, Bartenschlager R, Lohmann V, Pinzani M et al. Hepatitis C virus-replicating hepatocytes induce fibrogenic activation of hepatic stellate cells. *Gastroenterology.* 2005 Jul; 129(1):246-258.
- Schuppan D, Gressner AM. Function and metabolism of collagens and other extracellular matrix proteins. En: Bircher J, Benhamou JP, McIntyre N, Rizzetto M and Rodés J (eds). *Oxford Textbook of Clinical Hepatology.* 2(2.15). Oxford, Oxford Medical Publications; 1999; 381-407.
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Management of hepatitis C. A national clinical guideline 2013; 7.
- Sebastiani G, Castera L, Halfon P, Pol S, Mangia A, Di Marco V et al. The impact of liver disease aetiology and the stages of hepatic fibrosis on the performance of non-invasive fibrosis biomarkers: an international study of 2411 cases. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011 Nov; 34(10): 1202-1216.
- Sebastiani G, Halfon P, Castera L, Pol S, Thomas DL, Mangia A et al. SAFE biopsy: a validated method for large-scale staging of liver fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology.* 2009 Jun; 49(6):1821-1827.
- Sebastiani G, Vario A, Guido M, Alberti A. Performance of noninvasive markers for liver fibrosis is reduced in chronic hepatitis C with normal transaminases. *J Viral Hepat.* 2008 Mar; 15(3):212-218.
- Shah DP, Grimes CZ, Brown E, Hwang LY. Demographics, socio-behavioral factors, and drug use patterns: what matters in spontaneous HCV clearance? *J Med Virol.* 2012 Feb; 84(2):235-241.
- Shaheen A, Myers R. Systematic Review and Meta-Analysis of the Diagnostic Accuracy of Fibrosis Marker Panels in Patients with HIV/Hepatitis C Coinfection. *HIV Clin Trials.* 2008 Jan-Feb; 9(1):43-51.
- Shan R, Yin H, Yang W, Li J, Zhang M, Zhao M et al. Influencing factors of transient elastography in detecting liver stiffness. *Exp Ther Med.* 2016 Oct; 12(4):2302-2306.
- Sheth SG, Flamm SL, Gordon FD, Chopra S. AST/ALT ratio predicts cirrhosis in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Am J Gastroenterol.* 1998 Jan; 93(1):44-48.
- Shiffman ML, Di Bisceglie AM, Lindsay KL, Morishima C, Wright EC, Everson GT et al. Peginterferon alfa-2a and ribavirin in patients with chronic hepatitis C who have failed prior

- treatment. *Gastroenterology*. 2004 Apr; 126(4):1015-1023; discussion 947.
- Shimotohno K, Tanji Y, Hirowatari Y, Komoda Y, Kato N, Hijikata M. Processing of the hepatitis C virus precursor protein. *J Hepatol*. 1995; 22 (1 suppl):87-92.
- Smith DB, Bukh J, Kuiken C, Muerhoff AS, Rice CM, Stapleton JT *et al*. Expanded Classification of Hepatitis C Virus Into 7 Genotypes and 67 Subtypes: Updated Criteria and Genotype Assignment Web Resource. *Hepatology*. 2014 Jan; 59(1):318-327.
- Steinmann E, Penin F, Kallis S, Patel AH, Bartenschlager R, Pietschmann T. Hepatitis C virus p7 protein is crucial for assembly and release of infectious virions. *PLoS Pathog*. 2007 Jul; 3(7):e103.
- Sterling RK, Lissen E, Clumeck N, Sola R, Correa MC, Montaner J *et al*. Development of a simple noninvasive index to predict significant fibrosis in patients with HIV/HCV coinfection. *Hepatology*. 2006 Jun; 43(6):1317-1325.
- Stracke ML, Clair T, Liotta LA. Autotaxin, tumor motility-stimulating exophosphodiesterase. *Adv Enzyme Regul*. 1997; 37:1355-144.
- Stracke ML, Krutzsch HC, Unsworth EJ, Arestad A, Cioce V, Schiffmann E *et al*. Identification, purification, and partial sequence analysis of autotaxin, a novel motility-stimulating protein. *J Biol Chem*. 1992 Mar; 267(4):2524-2529.
- Sud A, Hui JM, Farrell GC, Bandara P, Kench JG, Fung C *et al*. Improved prediction of fibrosis in chronic hepatitis C using measures of insulin resistance in a probability index. *Hepatology*. 2004 May; 39(5):1239-1247.
- Takahara T, Furui K, Yata Y, Jin B, Zhang LP, Nambu S *et al*. Dual expression of matrix metalloproteinase-2 and membrane-type 1-matrix metalloproteinase in fibrotic human livers. *Hepatology*. 1997 Dec; 26(6):1521-1529.
- Tanaka M, Okudaira S, Kishi Y, Ohkawa R, Iseki S, Ota M *et al*. Autotaxin stabilizes blood vessels and is required for embryonic vasculature by producing lysophosphatidic acid. *J Biol Chem*. 2006 Sep; 281(35):25822-25830.
- Targett-Adams P, Hope G, Boulant S, McLauchlan J. Maturation of hepatitis C virus core protein by signal peptide peptidase is required for virus production. *J Biol Chem*. 2008 Jun 13; 283(24):16850-16859.
- Tarigan E, Dairy LB, Sembiring J, Sihombing M, Siregar GA, Zain LH. S-index and APRI Score to Predict Liver Fibrosis Chronic in Hepatitis B and C Patients. *The Indonesian journal of Gastroenterology Hepatology and Digestive Endoscopy*. 2013; 14(2):64-68.
- Thandassery RB, Al Kaabi S, Soofi ME, Mohiuddin SA, John AK, Al Mohannadi M *et al*. Mean platelet volume, red cell distribution width to platelet count ratio, globulin platelet index, and 16 other indirect noninvasive fibrosis scores: how much do routine blood tests tell about liver fibrosis in chronic hepatitis C? *J Clin Gastroenterol*. 2016 Jul; 50(6):518-523.
- Thein HH, Yi Q, Dore GJ, Krahn MD. Estimation of stage-specific fibrosis progression rates in chronic hepatitis C virus infection: a meta-analysis and meta-regression. *Hepatology*. 2008 Aug; 48(2):418-431.
- Tobkes AI, Nord HJ. Liver biopsy: review of methodology and complications. *Dig Dis*. 1995 Sep-

Oct; 13(5):267-274.

- Tokumura A, Majima E, Kariya Y, Tominaga K, Kogure K, Yasuda K *et al.* Identification of human plasma lysophospholipase D, a lysophosphatidic acid-producing enzyme, as autotaxin, a multifunctional phosphodiesterase. *J Biol Chem.* 2002 Oct; 277(42):39436-39442.
- Trifan A, Sfarti C, Cojocariu C, Dimache M, Cretu M, Hutanasu C *et al.* Increased liver stiffness in extrahepatic cholestasis caused by choledocholithiasis. *Hepatitis Monthly.* 2011; 11(5):372-375.
- Tsamandas AC, Syrokosta I, Thomopoulos K, Zolota V, Dimitropoulou D, Liava A *et al.* Potential role of hepatic progenitor cells expression in cases of chronic hepatitis C and their relation to response to therapy: a clinicopathologic study. *Liver Int.* 2006 Sep; 26(7):817-826.
- Tseng PL, Wang JH, Hung CH, Tung HD, Chen TM, Huang WS *et al.* Comparisons of noninvasive indices based on daily practice parameters for predicting liver cirrhosis in chronic hepatitis B and hepatitis C patients in hospital and community populations. *Kaohsiung J Med Sci.* 2013 Jul; 29(7):385-395.
- Valladares Alvarez G. Risk factors for the progression of chronic hepatitis C virus infection. *Rev Gastroenterol Peru.* 2003 Apr-Jun; 23(2):126-133.
- Vallet-Pichard A, Mallet V, Nalpas B, Verkarre V, Nalpas A, Dhalluin-Venier V *et al.* FIB-4: an inexpensive and accurate marker of fibrosis in HCV infection. comparison with liver biopsy and fibrotest. *Hepatology.* 2007 Jul; 46(1):32-36.
- Van Meeteren LA, Ruurs P, Stortelers C, Bouwman P, van Rooijen MA, Pradère JP *et al.* Autotaxin, a secreted lysophospholipase D, is essential for blood vessel formation during development. *Mol Cell Biol.* 2006 Jul; 26(13):5015-5022.
- Vassiliadis E, Vang Larsen D, Clausen RE, Veidal SS, Barascuk N, Larse L *et al.* Measurement of CO3-610, a potential liver biomarker derived from matrix metalloproteinase-9 degradation of collagen type III, in a rat model of reversible carbon-tetrachloride-induced fibrosis. *Biomark Insights.* 2011a; 6:49-58.
- Vassiliadis E, Veidal SS, Barascuk N, Mullick JB, Clausen RE, Larsen L *et al.* Measurement of matrix metalloproteinase 9-mediated collagen type III degradation fragment as a marker of skin fibrosis. *BMC Dermatol.* 2011b Mar; 11:6.
- Veidal SS, Vassiliadis E, Bay-Jensen AC, Tougas G, Vainer B, Karsdal MA. Procollagen type I N-terminal propeptide (PINP) is a marker for fibrogenesis in bile duct ligation-induced fibrosis in rats. *Fibrogenesis Tissue Repair.* 2010 Apr; 3(1):5.
- Ventura P, Rosa MC, Abbati G, Marchini S, Grandone E, Vergura P *et al.* Hyperhomocysteinaemia in chronic liver diseases: role of disease stage, vitamin status and methylenetetrahydrofolate reductase genetics. *Liver Int.* 2005 Feb; 25(1):49-56.
- Vergniol J, Foucher J, Terrebonne E, Bernard PH, le Bail B, Merrouche W *et al.* Noninvasive tests for fibrosis and liver stiffness predict 5-year outcomes of patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology.* 2011 Jun; 140(7):1970-1979, 1979.e1-3.
- Wai CT, Greenon JK, Fontana RJ, Kalbfleisch JD, Marrero JA, Conjeevaram HS *et al.* A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology.* 2003 Aug; 38(2):518-526.

- Wake K. "Sternzellen" in the liver: perisinusoidal cells with special reference to storage of vitamin A. *Am J Anat.* 1971 Dec; 132(4):429-462.
- Wang HW, Peng CY, Lai HC, Su WP, Lin CH, Chuang PH *et al.* New noninvasive index for predicting liver fibrosis in Asian patients with chronic viral hepatitis. *Sci Rep.* 2017 Jun 12; 7(1):3259.
- Watanabe N, Ikeda H, Nakamura K, Ohkawa R, Kume Y, Aoki J *et al.* Both plasma lysophosphatidic acid and serum autotaxin levels are increased in chronic hepatitis C. *J Clin Gastroenterol.* 2007 Jul; 41(6):616-623.
- Watt K, Uhanova J, Gong Y, Kaita K, Doucette K, Pettigrew N *et al.* Serum immunoglobulins predict the extent of hepatic fibrosis in patients with chronic hepatitis C virus infection. *J Viral Hepat.* 2004 May; 11(3):251-256.
- Wong S, Huynh D, Zhang F, Nguyen NQ. Use of aspartate aminotransferase to platelet ratio to reduce the need for FibroScan in the evaluation of liver fibrosis. *World J Hepatol.* 2017 Jun 18; 9(17):791-796.
- Wu J, Zern MA. Hepatic stellate cells: a target for the treatment of liver fibrosis. *J Gastroenterol.* 2000; 35(9):665-672.
- Yamazaki T, Joshita S, Umemura T, Usami Y, Sugiura A, Fujimori N *et al.* Association of Serum Autotaxin Levels with Liver Fibrosis in Patients with Chronic Hepatitis C. *Sci Rep.* 2017 Apr 20; 7:46705.
- Yanase M, Ikeda H, Matsui A, Maekawa H, Noiri E, Tomiya T *et al.* Lysophosphatidic acid enhances collagen gel contraction by hepatic stellate cells: association with rho-kinase. *Biochem Biophys Res Commun.* 2000; 277(1):72-78.
- Yanase M, Ikeda H, Ogata I, Matsui A, Noiri E, Tomiya T *et al.* Functional diversity between Rho-kinase-and MLCK-mediated cytoskeletal actions in a myofibroblast-like hepatic stellate cell line. *Biochem Biophys Res Commun* 2003 May; 305(2):223-228.
- Yoneda M, Suzuki K, Kato S, Fujita K, Nozaki Y, Hosono K *et al.* Nonalcoholic fatty liver disease: US-based acoustic radiation force impulse elastography. *Radiology.* 2010 Aug; 256(2):640-647.
- Younis Y, Baiomy H, El-Shawaf I, Said EM, Eisa A. The Fibrosis-Cirrhosis Index (FCI) for Staging of Liver Fibrosis in Chronic Hepatitis C. *Afro-Egypt J Infect Endem Dis* 2016; 6(1):7-15.
- Zhong W, Uss AS, Ferrari E, Lau JY, Hong Z. De novo initiation of RNA synthesis by hepatitis C virus nonstructural protein 5B polymerase. *J Virol.* 2000 Feb; 74(4):2017-2022.
- Zhou K, Gao CF, Zhao YP, Liu HL, Zheng RD, Xian JC *et al.* Simpler score of routine laboratory tests predicts liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B. *J Gastroenterol Hepatol.* 2010 Sep; 25(9):1569-1577.
- Zois CD, Balltayiannis GH, Karayiannis P, Tsianos EV. Systematic review: hepatic fibrosis-regression with therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 2008 Nov; 28(10): 1175-1187.



# Anexos

---



Dña. María González Hinjos, Secretaria del CEIC Aragón (CEICA)

**CERTIFICA**

**1º.** Que el CEIC Aragón (CEICA) en su reunión del día 06/05/2015, Acta Nº 09/2015 ha evaluado la propuesta del investigador referida al estudio:

**Título: Métodos diagnósticos no invasivos de fibrosis hepática en pacientes con VHC.**

**Investigador Principal: Trinidad Serrano. HCU Lozano Blesa**

**Versión protocolo: 1.0\_20Abr2015**

**Versión hoja de información y consentimiento informado: 1.0\_20Abr2015**

**2º.** Considera que

- El proyecto se plantea siguiendo los requisitos de la Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación Biomédica y su realización es pertinente.
- Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.
- Son adecuados tanto el procedimiento para obtener el consentimiento informado como la compensación prevista para los sujetos por daños que pudieran derivarse de su participación en el estudio.
- El alcance de las compensaciones económicas previstas no interfiere con el respeto a los postulados éticos.
- La capacidad de los Investigadores y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.

**3º.** Por lo que este CEIC emite **DICTAMEN FAVORABLE a la realización del proyecto.**

Lo que firmo en Zaragoza, a 06 de mayo de 2015

Fdo:

  
Dña. María González Hinjos  
Secretaria del CEIC Aragón (CEICA)

## Anexo II. Hoja de información al paciente

### HOJA DE INFORMACION AL PACIENTE

El Servicio de Aparato Digestivo del Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa de Zaragoza, está llevando a cabo un proyecto de investigación que tiene como finalidad la detección de parámetros analíticos que puedan relacionarse con la fibrosis hepática.

Se determinan una serie de marcadores en suero para valorar su asociación con el estadio de la fibrosis hepática y se realiza la prueba de Fibroscan® según practica clínica habitual. Para ello se extrae una muestra de sangre adicional en el día en el que se realiza el Fibroscan® programado. Además, consultaremos los datos de su historia clínica, los resultados de las analíticas y el resultado del Fibroscan®. El riesgo que se considera por la extracción de sangre es mínimo por lo que no se ha considerado la contratación de un seguro.

Se considera que en un futuro, los beneficios del estudio podrían suponer conocer el grado de fibrosis mediante métodos no invasivos hacia el paciente y sin la necesidad de Fibroscan®.

El uso de los datos derivados de la investigación, se utilizaran únicamente con fines científicos.

Su participación en el estudio es totalmente voluntaria, por lo que puede retirarse en cualquier momento sin que ello suponga ninguna repercusión sobre su atención médica. Los datos obtenidos en el análisis del estudio, así como los datos clínicos que se manejen sobre usted, serán mantenidos en absoluta confidencialidad.

Cada muestra obtenida será codificada y en ningún momento dicho código aparecerá juntos con datos que puedan identificarle. Para la garantía de este anonimato, se usará un código conocido únicamente por el investigador.

Según la Ley Orgánica 15/99 de Protección de datos de Carácter Personal y a la Ley 41/02 de Autonomía del Paciente, el acceso a los datos del paciente únicamente es posible con el consentimiento expreso y revocable del mismo. Por este motivo se le solicita que de forma expresa conste en la hoja que firma que da su consentimiento para que personas diferentes a su médico habitual tengan acceso a sus datos, de igual manera que conste que dicho consentimiento es revocable.

Por supuesto, si usted no está seguro y desea consultar esta información, así como la participación en el estudio con sus familiares o con su médico habitual, se encuentra en pleno derecho. En cualquier momento y sin tener que dar explicaciones, puede retirarse del estudio.

Las personas encargadas de dicho estudio de investigación, estarán a su disposición para cualquier duda o problema que pueda surgir. Ellas son la enfermera de consultas de Digestivo Jesica Montero, cuyo teléfono es: 976.76.57.00 extensión 164116 y la Dra. Trinidad Serrano, hepatóloga del Servicio de Digestivo, que podemos encontrar en la misma extensión.

Zaragoza a ..... de ..... 20...

Consentimiento informado estudio .....

Versión ....., fecha .....

### Anexo III. Consentimiento informado a pacientes

#### CONSENTIMIENTO INFORMADO A PACIENTES

Título del PROYECTO: MÉTODOS DIAGNÓSTICOS NO INVASIVOS DE FIBROSIS HEPÁTICA EN PACIENTES CON VHC

Yo, ..... (nombre y apellidos del paciente)

He leído la hoja de información al paciente que se me ha entregado.

He podido preguntar cualquier duda al respecto y he recibido la suficiente información sobre el mismo.

He hablado con: ..... (nombre del investigador)

Comprendo que mi participación en el estudio es voluntaria.

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

- Cuando quiera
- Sin tener que dar explicaciones
- Sin que esto tenga repercusiones en mi asistencia médica.

Doy mi conformidad libremente para participar en el estudio.

Deseo ser informado sobre los resultados del estudio: SI NO (marque lo que desee)

Acepto que las muestras derivadas de este estudio puedan ser utilizadas en estudios de investigación futuros, siempre relacionados con éste: SI NO (marque lo que desee)

Doy mi consentimiento para que mis datos clínicos puedan ser revisados por personal ajeno al centro para fines únicamente del estudio, y soy consciente de que este consentimiento es revocable en cualquier momento.

He recibido una copia firmada de este Consentimiento Informado.

Firma del paciente:

Firma del investigador:

Fecha: .....

Consentimiento Informado del Proyecto: Métodos diagnósticos no invasivos de Fibrosis Hepática en pacientes con VHC  
Versión 1.0\_20Abr2015

**HOJA DE RECOGIDA DE DATOS**

**Nombre del paciente:** .....

**Número de historia:** .....

**ID paciente:** .....

Fecha: .....

Edad: .....

Sexo: .....

Raza: .....

Tabaco: .....

Alcohol: .....

Peso: .....

Talla: .....

Tratada VHC: .....

Resultado Fibroscan: .....

IQR: .....

IQR/E: .....

HTA: .....

Diabetes: .....

Tratamiento habitual:

.....  
.....  
.....

Analítica: Impresa adjunta