AO

gen Revista de la Sociedad Venezolana de Gastroenterología

Volumen 60 N° 2 Abril - Junio 2006

DETERMINACIÓN DE LA FIBROSIS Y CIRROSIS HEPÁTICA A TRAVÉS DE UN SIMPLE ÍNDICE NO INVASIVO EN PACIENTES CON HEPATITIS CRÓNICA POR VIRUS C.

Dres. Rosela Páez*, Carmen Zuramay**, Gerka Tremont ***, Lloeznaly Ochoa****, Julio Vargas****, Román Chacón****
*Gastroenterólogo Adjunto Ad-honorem de la Consulta de Hepatología del Hospital IVSS Dr. Miguel Pérez Carreño.
**Gastroenterólogo Adjunto del Servicio de Gastroenterología del Hospital IVSS Dr. Miguel Pérez Carreño.
***Gastroenterólogo egresado del Hospital IVSS Dr. Miguel Pérez Carreño.
****Residentes de Primer año de Postgrado del Servicio de Gastroenterología del Hospital IVSS Dr. Miguel Pérez Carreño.

Resumen

Objetivo: utilizar el índice APRI para la determinación de fibrosis significativa y cirrosis hepática en pacientes con hepatitis crónica por virus C. Pacientes y métodos: se realizó un estudio retrospectivo con 54 pacientes con hepatitis crónica por virus C, el diagnóstico fue establecido por ARN del virus C y parámetros bioquímicos y biopsia hepática. Resultados: de los 54 pacientes el 57% perteneció al sexo femenino, el promedio de edad fue de 41,7 años para el total de la muestra. La fibrosis leve (F1) predominó en un 28% siendo más frecuente en el sexo femenino. El índice APRI, reveló en nuestra muestra una sensibilidad de 52% y una especificidad de 17%, con un valor predictivo positivo de 54% y un valor predictivo negativo de 15% para la fibrosis significativa, y una sensibilidad de 29% con una especificidad de 17%, un valor predictivo positivo de 33% y un valor predictivo negativo de 14% para la cirrosis. Conclusión: el índice APRI fue más sensible para detectar la fibrosis pero con una baja especificidad, mientras que para la cirrosis es poco sensible y específico.

Palabras claves: Fibrosis, Cirrosis, Índice APRI, Hepatitis crónica, Virus C.

Summary

Objetive: to use APRI index for predicting significant hepatic fibrosis and cirrosis in patients with chronic hepatitis C infection.Patients and methods: a retrospective study was done with 54 patients who chronic hepatitis infection, the diagnosis was established by the presence of hepatitis C virus RNA, biochemical and liver biopsy parameters. Results: of 54 patients, 57% were female, the mean age was 41,7 years old. Mild fibrosis (F1) was more frequent with 28% in women. APRI index in our study had a sensitivity of 52% and specificity of 17%, positive predictive value of 54% and negative predictive value of 15% for significative fibrosis and a sensitivity of 29%, specificity of 17%, positive predictive value of 33% and negative predictive value of 14% for cirrosis. Conclusion: APRI index was more sensitivity for predicting fibrosis but with a low specificity whereas for cirrosis was less.

Key words: Fibrosis, Cirrosis, APRI index, Chronic hepatitis, Virus C.

INTRODUCCIÓN

La fibrosis hepática es el resultado de un proceso dinámico en el cual la acumulación de matriz extracelular fibrilar está asociada con su degradación y remodelación, en un proceso balanceado y puede resultar en un estado avanzado definido como "cirrosis" o bien revertirse para restaurar la estructura hepática normal y por lo tanto su función. La cirrosis se caracteriza por la formación de nódulos de regeneración del parénquima que son separados por una cápsula de tejido conectivo en septos fibrosos y está asociado con cambios angio-estructurales. A la luz de éste importante cambio estructural, el tejido hepático cirrótico puede ser "remodelado" en respuesta a la remoción de la causa primaria que ocasiona el daño cualquiera sea su etiología. Esto no significa que la cirrosis en su completa expresión sea reversible, aunque éste punto es materia de especulación. 1

La fibrosis y cirrosis representa la consecuencia de una cicatrización de una herida en respuesta a una variedad de causas: viral, inducida por drogas, autoinmune, colestasis y enfermedades metabólicas. Las manifestaciones clínicas de la cirrosis varían ampliamente desde asintomático a la falla hepática y está determinada por la severidad y naturaleza de la enfermedad hepática, así como a la extensión de la fibrosis hepática. 2,3

La biopsia hepática analizada con coloración del tejido conectivo ha sido considerada como la "prueba de oro" para confirmar el diagnóstico clínico y evaluar el tejido hepático desde la severidad de la actividad de la enfermedad, fibrosis hepática, sirve además de guía para el tratamiento a seguir, además de evaluar posibles enfermedades concomitantes. Sin embargo, está asociada con un potencial riesgo de morbilidad y mortalidad. Igualmente tiene varias limitaciones como son: error de muestreo, el cual es posible cuando la muestra es muy pequeña, variabilidad interobservador de aproximadamente 20% en categorizar el grado de fibrosis. La distribución no homogénea de la necroinflamación y fibrosis hepática de las enfermedades hepáticas crónicas tales como la hepatitis C, frecuentemente impide la interpretación correcta de la biopsia hepática, particularmente cuando se necesita ser comparada con otras biopsias obtenidas en un mismo paciente. Finalmente, la biopsia hepática proporciona solamente datos estáticos, siendo imposible evaluar el balance entre la producción y degradación de la matriz extracelular y no revela suficientemente los mecanismos patogénicos subyacentes. 1,2

De acuerdo a los hallazgos de Poynard y colaboradores 4 la hepatitis C es una enfermedad fibrótica progresiva y no una hepatitis de carácter inflamatoria. Por lo tanto hay una necesidad de disponer de una herramienta no invasiva que sea rápida que sirva como marcador de fibrosis hepática que sea confiable y reproducible y para monitorizar la progresión de la fibrosis sin la necesidad de biopsias repetidas en las enfermedades crónicas hepáticas y en particular en las enfermedades hepáticas que sean sometidas a tratamiento. El marcador serológico ideal de fibrosis hepática debe tener los siguientes requisitos: especificidad hepática, sensibilidad tanto para fibrogénesis como para fibrólisis, vida media conocida, ruta de excreción conocida, sintetizada por una fuente celular identificada, que sea reproducible y de rápida metodología. Existen marcadores indirectos que reflejan alteraciones de la función hepática pero no del metabolismo de la matriz extracelular (parámetros bioquímicos) como son: Índice PGA (Tiempo de protrombina, GGT y Apolipoproteína) , Induce PGAA que incluye además de las anteriores a la Alfa 2 macroglobulina, Induce de Forn y el Índice APRI y marcadores directos relacionados con modificaciones de la matriz celular durante la fibrogénesis, producto de la síntesis y degradación de la matriz extracelular. 1

El propósito de éste estudio fue utilizar un índice ya validado: Índice APRI, que consiste en la relación AST/Contaje plaquetario para la determinación de fibrosis significativa y cirrosis hepática en pacientes con hepatitis crónica por virus C.

MATERIALES Y MÉTODOS

El siguiente es un estudio retrospectivo en el cual se evaluaron 142 casos con infección crónica por virus C detectado por Anticuerpos para Virus C, tomados de la base de datos provenientes de la consulta de hepatología del Hospital del IVSS Dr. Miguel Pérez Carreño del período 1999 a 2005. Se seleccionó 54 casos quienes cumplieron los criterios de inclusión: presencia de Anti-HCV positivo y confirmado por PCR cualitativo (ARN del VHC), biopsia hepática, ecosonograma abdominal, ausencia de otras enfermedades hepáticas como: coinfección con otros virus, enfermedades autoinmunes, enfermedades metabólicas, por alcohol, tumores hepáticos primarios o metastásicos.

Se aplicó el Indice APRI con valores de corte para ausencia de fibrosis < 0,5 y presencia de fibrosis valores > 1,5. Para cirrosis se utilizó valores de corte para ausencia de cirrosis < 1 y presencia de cirrosis > 2. El análisis estadístico se realizó utilizando valores absolutos, promedios, Prueba Chi, Sensibilidad, Especificidad, Valor Predictivo Positivo y Valor Predictivo Negativo.

RESULTADOS

La muestra quedó constituida por 54 casos de los cuales el sexo femenino predominó en un 57% (n=31). Grafico 1

GRAFICO 1

Frecuencia según sexo de la muestra estudiada.

El promedio de edad para el total de la muestra fue de 41,7 años. Según el grado de fibrosis el F1 predominó con 28 % (n=15). Tabla 1

TABLA 1

Frecuencia según el grado de fibrosis de la muestra estudiada.

FIBROSIS	N	PORCENTAJE
F0	13	24
F1	15	28
F2	8	15
F3	11	20
F4	7	13
TOTAL	54	100

Según sexo y grado de fibrosis, la fibrosis significativa (F3 y F4) predominó en el sexo femenino, aunque no hubo diferencias significativas, Chi 0,94 GL 1. Tabla 2

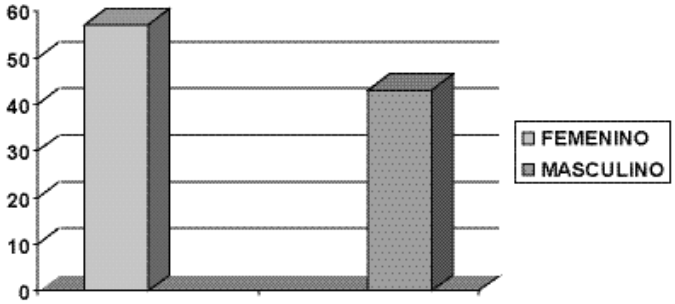

TABLA 2

Frecuencia de grados de fibrosis según sexo de la muestra estudiada

GRADO DE FIBROSIS	**FEMENINO**	***MASCULINO***
	N (%)	N (%)
F0-F2	19 (61)	17 (74)
F3-F4	12(39)	6(26)
TOTAL	31(100)	23(100)

El 46% de los pacientes con cirrosis presentaron contaje plaquetario < 150000 mm3 Tabla3

TABLA 3

Frecuencia de contaje plaquetario según el grado de fibrosis.

GRADO DE FIBROSIS	**N**	**PORCENTAJE**
F0	2	18
F1	2	18
F2	1	9
F3	1	9
F4	5	46
TOTAL	11	100

La sensibilidad del índice APRI en nuestra muestra para la fibrosis fue de 52% con una especificidad de 17%, con un Valor Predictivo Positivo de 54% y un Valor Predictivo Negativo de 15%. Mediante éstos resultados se puede interpretar que existe un 45% de probabilidad de que el paciente no presente la patología a pesar de que la prueba sea positiva y un 84% de que el paciente presente la patología a pesar de que la prueba de negativa. Esto quiere decir que tiene una muy baja especificidad.

La sensibilidad del índice APRI en nuestra muestra para la cirrosis fue de 29% con una especificidad de 17%, con un Valor Predictivo Positivo de 33% y un Valor Predictivo Negativo de 14%. Esto nos permite deducir que existe un 66% de probabilidad que el paciente no presente la cirrosis aún cuando la prueba sea positiva y un 85% de probabilidad que tenga cirrosis aún cuando la prueba resulte negativa.

Por lo tanto el índice APRI es más sensible para detectar fibrosis con una baja especificidad, mientras que es poco sensible y especifico para detectar la cirrosis.

DISCUSIÓN

Conocer el estadio exacto de la fibrosis es crucial para la decisión terapéutica y para la evaluación pronostica de la enfermedad hepática crónica por virus C, siendo la biopsia hepática "la prueba de oro" para estudiar la fibrosis. Sin embargo, existen estudios que fueron desarrollados con la finalidad de ofrecer un método no invasivo, sencillo para detectar la fibrosis y cirrosis, las cuales estarían indicadas en caso de contraindicación de la biopsia hepática, rechazo al procedimiento, además permite evaluar respuesta al tratamiento antiviral y su impacto sobre el tejido hepático.

Pohl y colaboradores 5 desarrollaron un método no invasivo y sencillo para predecir de forma exacta el grado de fibrosis hepática de sus pacientes con infección crónica por virus C utilizando la relación AST/ALT mayor de 1 y contaje plaquetario < 150.000 mm3 pudiéndose detectar a través de éste método los pacientes con fibrosis severa (F3 y F4) con una alta especificidad (99,1%) y un Valor Predictivo Positivo de 93,1%, Sin embargo, por su baja sensibilidad los pacientes con relación AST/ALT < 1 y contaje plaquetario > 150.000 mm3 debieron ser sometidos a biopsia hepática ya que dichos parámetros no pudieron predecir en estos casos el estadio de la fibrosis hepática..

Por su parte Imber-Bismut y colaboradores 6 a diferencia de estudio previo utilizó 6 marcadores bioquímicos con un alto Valor Predictivo Positivo y Valor Predictivo Negativo (> 90% de ausencia de F2, F3 y F4). Se utilizaron los siguientes parámetros: Alfa 2 macroglobulina, Haptoglobina, GGT, Gammaglobulina, Bilirrubina total y Apolipoproteína A1. Por lo que de éste estudio se obtiene como conclusión que se requiere la combinación de varios marcadores séricos, los cuales pueden detectar la mayoría de los pacientes con actividad histológica moderada y severa pero no los casos con fibrosis clínicamente significativa. Estos parámetros: Alfa 2 macroglobulina y Haptoglobina, no son de fácil disponibilidad y están relacionados con la activación de las células esteladas, y no con el estadio de fibrosis.

Forns y colaboradores 7 utilizó un simple modelo predictivo para discriminar pacientes con fibrosis de aquellos sin fibrosis significativa, a través de un análisis de multivarianza donde se evaluó edad, GGT, colesterol, contaje plaquetario y Tiempo de protrombina. El modelo identificó alrededor de la mitad de los pacientes sin fibrosis o fibrosis portal (F0 y F1) con un alto Valor Predictivo a través de la combinación de pocas variables clínicas, bioquímicas y hematológicas. Sin embargo, se determina a través de una fórmula algo complicada no siendo útil en la práctica diaria.

Wai y colaboradores 8 proponen un modelo más sencillo, el cual no es un concepto nuevo ya que anteriormente se había observado que se podía predecir la fibrosis con dos parámetros y con datos de laboratorio rápidamente disponible y con un carácter objetivo como son: los valores de AST y contaje plaquetario, 9 para confirmar dicha premisa se realizó un índice (Relación AST/Contaje plaquetario) o APRI que permitiera predecir tanto la fibrosis significativa como la cirrosis in pacientes con hepatitis crónica por virus C. El APRI fue exacto en detectar tanto la fibrosis significativa como la cirrosis en el 81% de los casos con cirrosis y en el 51% de los pacientes con

fibrosis significativa. En nuestro estudio, la sensibilidad del índice APRI para la fibrosis fue de 52% con una especificidad de 17%, mientras que la sensibilidad del índice APRI para la cirrosis fue de 29% con una especificidad de 17%. Por lo tanto el índice APRI es más sensible para detectar fibrosis pero con una baja especificidad, mientras que es poco sensible y específico para detectar la cirrosis, tal como se observó en el modelo propuesto por Wai y colaboradores.

Recientemente Iacobellis y colaboradores 10 en su publicación validó todos los índices que hasta la fecha han sido propuestos como marcadores de fibrosis. Utilizó una serie de 1252 casos, ya que en los estudios previos eran menores de 200 pacientes. El valor Predictivo fue aceptable en algunos índices con rangos > de 82% para acertar la fibrosis significativa no así para diagnosticar la cirrosis. El contaje plaquetario con valores de corte < 140000 mm3 sólo o en combinación con la relación Albúmina/Globulina o AST/ALT > 1, resultó ser significativo. En éste estudio el contaje plaquetario en su distribución individual entre los estados diferentes de fibrosis se encontró valores bajos en pacientes con ausencia de fibrosis o fibrosis leve y valores altos en aquellos con fibrosis severa o cirrosis. Esto pudiera explicarse: en la primera situación, y pudiera ser explicado como secundario al aclaramiento de complejos inmunes o un incremento del secuestro plaquetario por la respuesta inmune antigeno-anticuerpo inducido por el virus de la hepatitis C. La segunda sdebida a error de muestreo o variación intraobservador, o bien por deficiencia inherente al índice. Nuestro trabajo revela hallazgos similares.

Muchas series han creado modelos matemáticos a fin de evaluar la exactitud diagnóstica de los marcadores clínicos y bioquímicos en pacientes con hepatitis crónica por virus C desde simples parámetros como AST, contaje plaquetarios, relación AST/ALT, Tiempo de protrombina, colesterol, GGT, Gammaglobulina o bilirrubina, los cuales han demostrado ser predictores significativos de fibrosis y cirrosis, hasta marcadores directos de fibrosis como Acido hialurónico, Colágeno sérico Tipo IV, Procolágeno Tipo III N péptido Terminal, Inhibidor fibrilar de Metaloproteinasa 1 y Metaloproteinasa 2 y Matriz Metaloproteinasa 1, los cuales son difíciles de obtener en la práctica clínica. 11

Las limitaciones de nuestro estudio es el tamaño de la muestra, ya que no todos los casos pudieron ser biopsiados, a diferencia de los trabajos anteriores, las muestras histológicas no fueron evaluadas por un mismo patólogo en su mayoría por ser un trabajo retrospectivo.

Concluimos que nuestros resultados no logró demostrar el alto valor predictivo reportado en otras series para el diagnostico de fibrosis significativa ni cirrosis, utilizando un modelo ya validado (Indice APRI). Sin embargo, insistimos en la necesidad de evaluar de manera prospectiva utilizando parámetros clínicos y bioquímicos de fácil disponibilidad para la evaluación posterior al tratamiento, evitar biopsias innecesarias en los casos de fibrosis mínima o ausente, igualmente en los casos donde estén contraindicados o rehúsen al procedimiento. Se requiere la evaluación histológica por un patólogo experto para disminuir la variabilidad intraobservador dada la importancia de su resultado para la decisión del tratamiento a instaurar.

REFERENCIAS BIBLIOGRAF CAS

1.-Pinzani M., Rombouts K., Colagrande S. Fibrosis in chronic liver diseases: diagnosis and management. J Hepatol 2005; 42: S22-S36.

2.-Friedman S. Liver fibrosis-from bench to bedside. J Hepatol 2003; 38: S38-S53.

3.-Friedman S. Evaluation of fibrosis and hepatitis C. Am J Med 1999;107(6B):27S-30S.

4.-Poynard T., Bedossa P., Opolon P., Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. Lancet 1997;349:825-832.

5.-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; 96:3142-3146.

6.-Imbert-Bismut F., Ratziu V., Pieroni L., Charlotte F., Benhamou Y., Poynard T. Biochemical markers of liver fibrosis in patients with hepatitis C virus infection: a prospective study. Lancet 2001;357:1069-1075.

7.-Forns X., Ampurdanês S., Llovet J., Aponte J., Quintó Ll., Martínez-Bauer E., y col. Identification of chronic hepatitis C patients without hepatic fibrosis by a simple predictive model. Hepatology 2002;36:986-992.

8.-Wai Ch., Greenson J., Fontana R., Kalbfleisch J., Marrero J., Conjeevaram and Lok A. A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. Hepatology 2003; 38:518-526.

9.-Williams A., Hoofnagle J. Ration of serum aspartate to alanine aminotransferase in chronic hepatitis. Relationship to cirrhosis. Gastroenterology 1988;95:734-739.

10.-Iacobellis A., Mangia A., Leandro G., Clemente R., Festa V., Attino V., y col. External validation of biochemical indices for noninvasive evaluation of liver fibrosis in HCV chronic hepatitis. Am J Gastroenterol 2005; 100:868-873

11.-Benlloch S., Berenguer M., Prieto M., Rayón J., Aguilera V Berenguer J. Prediction of fibrosis in HCV-infected liver transplant recipients with a simple noninvasive index. Liver Transpl 2005; 11:456-462.

Para cualquier información o separata contactar a la:
Dra. Rosela Páez. Gastroenterólogo Adjunto Ad-honorem de la Consulta de Hepatología del Hospital IVSS Dr. Miguel Pérez Carreño.
E-mail: rpaezc@cantv.net
Fecha de Recepción Sep. 2005- Fecha de Revisión Feb. 2006- Fecha de Aprobación. Abr. 2006