



Asociación de fibrosis hepática determinada mediante elastografía por shear wave 2D y score APRI.

Ciclo Metodología Científica II - 2022 - Grupo 82

Equipo de Trabajo

- Br Ferrando, Nicolas
- Br Morales, Ma Laura
- Br Morales, Ricardo
- Br Nuñez, Joaquin
- Br Poñachik, Lucia
- Br Scarone, Gastón

Tutores

- | | |
|----------------|--------------------------|
| Prof. Agregada | Dra. Mercedes Perendones |
| Asistente | Dr. Gastón Nieto |

Número de Registro CNEI: 7165836

Clínica Médica 2 Hospital Pasteur
Facultad de Medicina, UdelaR

RESUMEN	2
ABSTRACT	4
ANTECEDENTES Y JUSTIFICACIÓN	5
Introducción	5
Enfermedad hepática avanzada	5
Fisiopatología	6
Biopsia y Anatomía patológica	6
Métodos no invasivos y comparación con la Biopsia hepática	8
Antecedentes	10
OBJETIVOS	12
Objetivo general	12
Objetivos específicos:	12
METODOLOGÍA	13
Definiciones Operacionales	15
RESULTADOS	16
DISCUSIÓN	21
CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS	24
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	25
ANEXOS	27
1. Consentimiento Informado	27
2. Tabla de recolección de datos	28

RESUMEN

Introducción: Las hepatopatías son un problema prevalente a nivel mundial. En Uruguay no contamos con datos epidemiológicos ciertos acerca de estas. Para la valoración de estas se introdujo recientemente en nuestro medio la elastografía por onda de cizallamiento con imagen biplanar (2D-SWE), lo que implica una curva de aprendizaje por parte de los técnicos, siendo de interés compararla con un método validado como es el score APRI.

Objetivo: Valorar la asociación de los grados de fibrosis hepática determinado mediante elastografía por onda de cizallamiento con imagen biplanar (2D-SWE) y el score APRI en pacientes portadores de enfermedad hepática atendidos en la Unidad de Hepatología del Hospital Pasteur comprendidos en el periodo entre 01/10/21 y 31/08/22.

Metodología: Se consideró como población de estudio a los usuarios de ASSE atendidos en la unidad de hepatología del Hospital Pasteur desde el 01/10/21 al 31/08/22, mayores de 15 años, de ambos sexos con diagnóstico de enfermedad hepática de cualquier etiología, y que han sido valorados con elastografía por onda de cizallamiento con imagen biplanar (2D-SWE) y analítica sanguínea realizado por el equipo médico del servicio mencionado.

Resultados: Se incluyeron en el estudio 158 pacientes. Se encontró mayor prevalencia de enfermedad hepática en mujeres, con predominio de la etiología de enfermedad por hígado graso no alcohólico (EHGNA) e infección por virus de hepatitis C (VHC). Se evidenció asociación positiva entre la elastografía (2D-SWE) y el score APRI para el diagnóstico o exclusión de enfermedad hepática avanzada, sin diferencia estadísticamente significativa entre ambos técnicos.

Conclusiones: Existe asociación entre la elastografía por SWE y el score APRI para el diagnóstico o exclusión de enfermedad hepática avanzada. Se plantea continuar la línea de investigación, comparando los resultados con otros métodos imagenológicos como la resonancia magnética.

Palabras clave: Enfermedad hepática avanzada, score APRI, elastografía por onda de cizallamiento con imagen biplanar, 2D-SWE, escala METAVIR.

ABSTRACT

Introduction: Liver disease represents a global prevalent health issue. In Uruguay, we do not have an accurate epidemiology record of it. Shear wave elastography has recently been introduced in our healthcare system to diagnose liver disease and its stages. This implies a learning process for the physicians that perform it so we aim to compare the technic results with a well-validated method such as the APRI score.

Objective: Evaluate the association of liver fibrosis degree measured by shear wave elastography and by APRI score in patients who have hepatopathy and are being treated in the hepatology unit of Pasteur Hospital from 10/01/21 to 08/31/22.

Methodology: We include all patients treated in ASSE in the Hepatology Unit of the Pasteur Hospital from 01/10/21 to 31/08/22, older than 15 years old, both male and female with a documented liver disease evaluated with shear wave elastography and blood test.

Results: The study included 158 patients. We found a greater prevalence of liver disease among women, with the predominance of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and Hepatitis C infection (HCV). We found a positive association between shear wave elastography and the APRI score for the diagnosis or exclusion of advanced liver disease. There were no significant statistical variations between both technicians performing the measurements .

Conclusions: There is a positive association between shear wave elastography and APRI score for the diagnosis or exclusion of advanced liver disease. We propose to continue this line of inquiry by comparing shear wave elastography with other imaging techniques such as magnetic resonance.

Key Words: Adveanced Liver disease, APRI score, shear wave elastography, 2D-SWE, METAVIR score.

ANTECEDENTES Y JUSTIFICACIÓN

Introducción

Las enfermedades hepáticas representan un problema prevalente a nivel mundial. En éstas, se observa fibrosis progresiva del parénquima hepático, determinando de manera progresiva disfunción hepática e hipertensión portal con sus complicaciones.

El gold standard diagnóstico para la fibrosis hepática es la biopsia, siendo esta un método invasivo, costoso y que conlleva riesgos para el paciente. A su vez, sólo se logra estudiar una porción muy reducida del órgano y no es asequible utilizarla como método de monitoreo de la evolución de la enfermedad.

Tras el advenimiento de los métodos de diagnóstico no invasivos de fibrosis hepática, la biopsia está cayendo en desuso, siendo su práctica cada vez menos frecuente.

Dentro de los métodos no invasivos se encuentran aquellos que utilizan fórmulas matemáticas basados en pruebas de analítica sanguínea (scores) y otros basados en técnicas de imagen, ya sea por ultrasonografía o resonancia magnética.

Los métodos imagenológicos muestran una mayor sensibilidad y especificidad a la hora de realizar diagnóstico de fibrosis y su estadificación, respecto a los otros métodos no invasivos.

Enfermedad hepática avanzada

La enfermedad hepática avanzada se caracteriza por una fibrosis progresiva, que conduce a la cirrosis. Esta se subdivide histológicamente acorde a la escala METAVIR (1), en: ausencia de fibrosis (F0), cicatrización mínima o fibrosis leve (F1), fibrosis significativa (F2), fibrosis grave (F3), y finalmente, etapa de cirrosis (F4). Las etapas iniciales hasta F2 son potencialmente reversibles, si se aborda el tratamiento de la etiología causal.

La enfermedad hepática es un problema de salud a nivel mundial, siendo sus principales etiologías la enfermedad por hígado graso no alcohólico (EHGNA), enfermedades autoinmunes, enfermedades colestásicas, alcohólica, virus hepatitis C (VHC), virus hepatitis B (VHB) y enfermedades de depósito (hemocromatosis y enfermedad de Wilson), entre otras.

El aumento de la obesidad y diabetes mellitus ha convertido a la EHGNA en la principal causa de hepatopatía avanzada en países occidentales, siendo la segunda causa de trasplante hepático en EEUU.

En Uruguay no se cuenta con datos certeros epidemiológicos. Los datos principales surgen del Programa Nacional de Trasplante (2), que informan que el 59% de los trasplantes es por cirrosis, siendo las principales causas: alcohólica (29%), autoinmune (25%), enfermedades colestásicas (21%), EHGNA (13%), VHC (9%), VHB (2%) y déficit de alfa-1-antitripsina (1%). El 41% de los trasplantes es por hepatocarcinoma, una complicación frecuente de los pacientes con cirrosis hepática.

Fisiopatología

Como ya se ha mencionado, la enfermedad hepática avanzada está caracterizada por una fibrosis progresiva, cuyo estadio final es la cirrosis, que determina una pérdida de la función hepática (insuficiencia hepática) y desarrollo de hipertensión portal por aumento de las resistencias vasculares intrahepáticas.

Es importante mencionar, que independientemente de la noxa subyacente de la enfermedad, todas siguen una vía común hacia la fibrosis. En esta, se produce una activación de las células de Ito, usualmente responsables del almacenamiento de vitamina A, que responden liberando la misma y sufriendo un cambio fenotípico con su consiguiente transformación a miofibroblastos.

Los miofibroblastos, estimulados por diversas citocinas inflamatorias, son los responsables de sintetizar y liberar colágeno a nivel del lobulillo hepático rodeando las venas centrolobulillares, determinando la formación de canales vasculares con el espacio porta.

El depósito sostenido de colágeno genera la pérdida de fenestraciones endoteliales a nivel de los capilares hepáticos, imposibilitando la secreción de moléculas de síntesis hepática como la albúmina, los factores de coagulación y las lipoproteínas, entre otros. A su vez, habrá un aumento del estrés oxidativo, que en conjunto con lo mencionado anteriormente conducirá a la pérdida progresiva de la función hepatocítica (3).

Biopsia y Anatomía patológica

La biopsia hepática representa hasta el día de hoy el gold standard para el diagnóstico de fibrosis a nivel hepático. Esta es una prueba invasiva, donde se obtiene mediante punción percutánea o transyugular, un cilindro de parénquima hepático para su valoración histológica.

Usualmente se realiza la punción percutánea guiada por imagen, utilizando ya sea, una aguja Tru-Cut® (obtiene cilindro de tejido por corte) o un sistema de Menghini® (obtiene cilindro de tejido por aspiración) (4).

La muestra obtenida será estudiada microscópicamente con tinciones específicas para realizar la estadificación del grado de fibrosis.

La cirrosis se caracteriza histológicamente por una transformación difusa del parénquima hepático que presenta nódulos de regeneración rodeados por bandas fibrosas y un grado variable de comunicación vascular entre el espacio porta y las venas centrolobulillares (5).

Es importante mencionar, que cada etiología subyacente de la enfermedad hepática presenta ciertas particularidades histológicas que orientan a dicha etiología, sin embargo, en los estadios de fibrosis avanzada no siempre es posible constatar las mismas.

La cirrosis representa un equilibrio entre fenómenos de progresión y regresión de fibrosis, sobre todo en los estadios iniciales de la enfermedad. La dirección de este se encuentra regulado por la etiología subyacente a la hepatopatía.

La biopsia hepática, es un procedimiento diagnóstico que tiene las siguientes desventajas:

1. Obtención de muestra no significativa del parénquima hepático, que puede conducir a diagnósticos erróneos y estadificaciones inadecuadas.
2. Complicaciones asociadas al procedimiento potencialmente graves, como: dolor, sangrado de sitio no compresible, perforación de víscera, peritonitis biliar, entre otras.
3. Necesidad de internación en sala de cuidados moderados al menos 6 horas posteriores a realizada la biopsia por riesgo de complicaciones posteriores al procedimiento.
4. Variabilidad interobservador que se estima llega al 20%.

Visto las desventajas mencionadas, y el desarrollo de nuevos métodos no invasivos de diagnóstico de fibrosis hepática, su práctica es cada vez menos frecuente, aunque sigue siendo de gran utilidad para valorar complicaciones asociadas al trasplante, como el rechazo.

Métodos no invasivos y comparación con la Biopsia hepática

Las posibles complicaciones generadas por la biopsia hepática motivaron la utilización de métodos no invasivos para determinar el grado de fibrosis hepática, los cuales han logrado una mejor relación costo-efectiva.

Estos métodos abarcan dos grupos diferentes, los realizados a partir de la cuantificación de biomarcadores séricos, y aquellos que miden la rigidez hepática mediante técnicas imagenológicas.

Los métodos que cuantifican biomarcadores utilizan tanto parámetros clínicos como séricos, los cuales se basan en valores obtenidos en pruebas de laboratorio altamente disponibles.

La utilidad de estos scores reside en que son fácilmente reproducibles, son aplicables en la mayoría de las etiologías, y la obtención de sus parámetros suele ser sencilla. Sin embargo, los parámetros utilizados no son específicos del hígado, encontrándose múltiples variables que influyen en sus valores (6).

Dentro de estos se encuentran scores matemáticos, algunos de ellos son el índice de Forns, FIB-4 y APRI, siendo este último el que será considerado en este estudio.

El score APRI toma en cuenta dos parámetros, siendo éstos la concentración sérica de una enzima hepática, la aspartato aminotransferasa (AST), y el nivel de plaquetas. Estos se ven afectados de forma inversa entre sí, a medida que progresa la fibrosis hepática (7).

En la figura 1 se muestra la ecuación del score APRI. Permite obtener valores cuantitativos, que son contrastados con una escala con puntos de corte estandarizados, correspondientes para cada grado de fibrosis en las distintas etiologías.

$$APRI = \frac{\frac{[AST]}{Ls\ AST}}{[Plaquetas] \times 10^9 / uL} \times 100$$

Fig. 1

El principal método imagenológico es la elastografía, la cual puede realizarse mediante resonancia magnética, o por ultrasonido. Esta última puede darse por ondas de compresión o por ondas de cizalla (Shear Wave Elastography, SWE).

La SWE basa su principio en la relación que existe entre la rigidez del tejido hepático y el grado de fibrosis de dicho órgano.

Dentro de estas se encuentran tres técnicas: la elastografía de transición (ET) que fue la primera en desarrollarse y es monoplanar; la Point-SWE que utiliza un impulso de radiación acústica para generar la onda de cizallamiento, la cual finalmente es medida por ultrasonido; y por último la 2D-SWE, siendo esta la utilizada en este estudio (8).

El dispositivo 2D-SWE produce una deformación local, por presión de radiación acústica a diferentes profundidades, la cual genera una onda de cizalla mayor a la obtenida por las otras técnicas. La medición de la velocidad de propagación de esta onda, por ultrasonido, permite inferir la rigidez del tejido.

Dentro de las ventajas que otorga este modelo se encuentran: dar una correlación cuantitativa; una imagen elástica bidimensional, que se superpone a la obtenida en la ecografía; y permitir que esta visualización sea en tiempo real.

Obtener una imagen en tiempo real posibilita mediciones más precisas y en menos tiempo, gracias a que la toma de estas es guiada por ecografía.

Cabe destacar que la elastografía (2D-SWE) podría eliminar ciertas limitaciones que se encontraban en la ET, como su uso en pacientes con obesidad o ascitis (8).

En Uruguay desde 2016 se ha incursionado en las técnicas imagenológicas para determinar la fibrosis hepática, inicialmente con el ET y desde 2019 con 2D-SWE.

La unidad de hepatología del Hospital Pasteur cuenta desde octubre del 2021 con una equipo 2D-SWE, por lo que es de interés comparar su rendimiento diagnóstico con otra técnica no invasiva, bien establecida y validada con otros métodos, como es el score APRI.

Antecedentes

Zhuang Y y cols publicaron en 2017 (9) un estudio en el cual investigaron la 2D-SWE en la evaluación de la fibrosis hepática en pacientes con VHB crónica y compararon el rendimiento diagnóstico con el de los índices de fibrosis hepática. Concluyeron que tanto la 2D-SWE como el APRI, FIB-4 y King's evidenciaron una correlación significativa con los estadios de fibrosis hepática, siendo la 2D-SWE notablemente más precisa que los scores utilizados para el diagnóstico de los estadios de fibrosis.

Shereen M. Galal y cols publicaron en el año 2020 (10), un estudio cuyo objetivo fue determinar la eficacia de SWE y APRI versus la biopsia hepática para la evaluación de la fibrosis hepática en niños con infección crónica por VHC. Concluyeron, que en la evaluación clínica de los niños, la puntuación APRI y SWE pueden ayudar a diferenciar entre pacientes con ausencia de fibrosis o fibrosis leve y fibrosis significativa. El uso rutinario de SWE y APRI puede ayudar a disminuir el número de biopsias hepáticas realizadas.

Liaqat M y cols publicaron en el año 2021 (11), un estudio que logró proporcionar puntos de corte óptimos para los diferentes estadios de fibrosis valorados mediante APRI y FIB-4, tomando como referencia la estadificación de fibrosis medidos por SWE. También concluyeron que la precisión del Score FIB-4 para predecir fibrosis hepática resultó ser igual o superior al APRI en todos los estadios.

Zhou y cols., publicaron un estudio en marzo del 2022 (12) cuyos objetivos eran evaluar la precisión de la 2D-SWE en el diagnóstico de esteatosis hepática no alcohólica (NASH) y el grado de fibrosis, en pacientes diagnosticados con EHGNA por biopsia hepática, y además compararlo con cuatro scores no invasivos (NFS, FIB-4, BARD y APRI).

Obtuvieron como resultado que la elastografía (2D-SWE) es un excelente método diagnóstico tanto para esteatosis, como para los diferentes grados de fibrosis en pacientes con EHGNA. Siendo significativamente superior a los cuatro scores comparados.

Acorde a los estudios mencionados, el rendimiento diagnóstico de la elastografía (2D-SWE) en el diagnóstico y estadificación de fibrosis hepática fue significativamente mayor al de los scores basados en resultados de analítica sanguínea.

OBJETIVOS

Objetivo general

Valorar la asociación de los grados de fibrosis hepática determinado mediante elastografía por onda de cizalla 2D y el score APRI en pacientes portadores de enfermedad hepática atendidos en la Unidad de Hepatología del Hospital Pasteur comprendidos en el periodo entre 01/10/21 y 31/08/22.

Objetivos específicos:

- 1- Determinar las características de la población en estudio según las variables epidemiológicas y etiológicas.
- 2- Correlacionar los estadios de fibrosis mediante 2D-SWE con los valores obtenidos en el score APRI.
- 3- Correlacionar si el valor obtenido mediante el score APRI en las distintas etiologías, se condice con el estadio de fibrosis en la 2D-SWE.

METODOLOGÍA

Se realizó un estudio observacional, analítico de tipo transversal en el período comprendido entre el 01/10/21 al 31/08/22.

Se consideró como población de estudio a los usuarios de ASSE atendidos en la unidad de hepatología del Hospital Pasteur, mayores de 15 años, de ambos sexos con diagnóstico de enfermedad hepática de cualquier etiología, y que han sido valorados con elastografía por onda de cizallamiento con imagen biplanar (2D-SWE) y analítica sanguínea realizado por el equipo médico del servicio mencionado.

Se excluyeron aquellos pacientes que no consintieron su inclusión en el estudio, pacientes que presentaron una diferencia mayor a 6 meses entre la realización del 2D-SWE y la analítica sanguínea, o que por diferentes razones, no se pudo realizar la 2D-SWE.

Las variables a utilizar para definir resultados fueron el grado de fibrosis hepática cuantificada por elastografía (2D-SWE) y el grado de fibrosis estimado por score APRI.

Los pacientes fueron captados y estudiados en el Hospital Pasteur en el servicio de hepatología, con los equipos médicos del mismo.

Los estudios que se utilizaron para este trabajo son los habituales para el control de paciente.

Dichas medidas se obtuvieron de la siguiente manera:

- **Obtención de medidas por 2D-SWE:** El procedimiento fue realizado por el Dr. Nieto y Dr. Núñez, ambos médicos hepatólogos familiarizados con la técnica utilizando el ecógrafo General Electric Logiq P9. Las mediciones fueron realizadas con el paciente en posición de decúbito dorsal, con el brazo elevado por encima de la cabeza para ampliar la ventana intercostal, manteniendo una respiración sostenida, con apneas al final de la inspiración y espiración, para evitar artefactos de movimiento y el aumento de congestión hepática venosa que aumentaría la rigidez hepática. Se colocó el traductor en el espacio intercostal correspondiente al lóbulo derecho del hígado, asegurando una correcta ventana acústica eliminando cualquier tipo de artefacto causado por los latidos cardíacos. Se estableció la región de interés a 2 cm de la cápsula hepática, evaluando un área cilíndrica de 2x2 en el parénquima hepático, evitando estructuras vasculares, del árbol biliar y tumoraciones intrahepáticas. Las velocidades medidas se transformaron posteriormente para medir rigidez en Kilopascales (Kpa) utilizando dos constantes, módulo de Young y densidad de tejido (13). A cada paciente se le realizó un total de 10 medidas de velocidad y cada examen tomó de 10 a 15 minutos para su realización, sin ser necesaria la utilización de sedación, con ayuno previo de 6 horas.
- **Obtención de muestra de sangre:** Se obtuvieron 2 muestras de sangre venosa, una en tubo con anticoagulante EDTA y otra en tubo de obtención de suero, con previo ayuno de 6 a 8

horas. Se realizó el análisis de las mismas por el laboratorio de la institución de acuerdo a técnicas estandarizadas del mismo. A partir de los resultados de laboratorio se realizó el cálculo del score APRI.

Se relevaron las siguientes variables a partir de la historia clínica, con previo consentimiento del paciente (**Anexo 1**): sexo, edad, etiología de la hepatopatía, grado de fibrosis cuantificado por elastografía (2D-SWE) correlacionado con los estadios de fibrosis de la escala METAVIR (acorde a la guía de interpretación de resultados MyFibroScan® desarrollado por la empresa ECHOSENS), valores del funcional y enzimograma hepático, así como el recuento plaquetario. Las variables relevadas no tuvieron una diferencia mayor a 6 meses en su obtención.

Las variables sexo y etiología fueron catalogadas como variables cualitativas medidas en escala nominal, mientras que la fibrosis hepática determinada por elastografía (2D-SWE) y la estimada mediante score APRI se consideraron como variables cualitativas ordinales.

Operacionalización de las variables

- Etiología: Variable cualitativa nominal.
- Edad: Variable cuantitativa continua en escala de razón.
- Sexo: Variable cualitativa nominal.
- Grados de fibrosis estimados mediante elastografía (2D-SWE): Variable cualitativa ordinal, describiéndose como F0 (ausencia de fibrosis), F1 (cicatrización mínima o fibrosis leve), F2 (fibrosis significativa), F3 (fibrosis grave) y F4 (cirrosis), utilizando la correlación de la medida obtenida por elastografía (2D-SWE) con la escala METAVIR disponible en el apartado de definiciones operacionales.
- Grados de fibrosis estimados mediante score APRI: Variable cualitativa ordinal describiéndose como F0 (ausencia de fibrosis, valor obtenido por APRI < 0.5), F2 (fibrosis significativa, valor obtenido por APRI 1.5 - 2.0) y F4 (cirrosis, valor obtenido por APRI > 2.0).

Análisis Estadístico

La interpretación de los datos obtenidos se realizó mediante una descripción inicial, que en el caso de las variables cuantitativas fue mediante el cálculo de la media y desvío estándar de los datos, mientras que para las cualitativas se describieron la frecuencia absoluta y proporciones.

Se valoró la asociación de los grados de fibrosis estimados por elastografía (2D-SWE) y los estimados por el score APRI confeccionando tablas de doble entrada, tanto para la muestra global, como para la muestra subdividida por etiología, mediante el test de Chi Cuadrado, considerándose para dichos cálculos un nivel de significación del valor $P < 0.05$.

Se utilizó Microsoft Excel® para la generación de estadísticas siendo este universalmente disponible y de acceso pago.

Se confeccionó una base de datos anonimizada con datos irreversiblemente disociados utilizando Microsoft Office Excel 2021® (**Anexo 2**), en cumplimiento con las leyes nacionales, asegurando la protección de los datos personales.

El proyecto de investigación fue presentado al comité de ética de la Facultad de Medicina, UdelaR el 14/07/2022, en cumplimiento con el decreto N°158/019.

Definiciones Operacionales

- Alcoholista: consumo mayor a 20 gramos diarios de etanol en mujeres o 40 gramos diarios en hombres (14).
- Hepatitis autoinmune: dilución mayor a 1/60 de alguno de los siguientes marcadores autoinmunes: ANA, AML, LKM-1, así como anti-LC1 y anti-SLA/LP (15).
- EHGNA: presencia de esteatosis hepática confirmada con evidencia de daño hepático activo y cierto grado de fibrosis (16).
- Enfermedad colestásica: aumento de fosfatasa alcalina y gamma GT con o sin elevación de la bilirrubina (17).
- Hepatitis C: PCR positivo para VHC (18).
- Hepatitis B: anticuerpo anti-core, antígeno de superficie, y PCR positivo para VHB. La actividad de la enfermedad se valora con la presencia del anticuerpo anti-e positivo (19).
- VIH: 2 pruebas inmunocromatográficas consecutivas reactivas para VIH, y/o PCR positivo para VIH, y/o antígeno VIH reactivo con Western Blot positivo (20).
- Correlación medida 2D-SWE con Escala METAVIR:

	F0-F1	F2	F3	F4
Hepatitis B	2 a 7 kPa	8 a 9 kPa	8 a 11 kPa	18 kPa o mayor
Hepatitis C	2 a 7 kPa	8 a 9 kPa	9 a 14 kPa	14 kPa o mayor
VIH/VHC Coinfección	2 a 7 kPa	7 a 11 kPa	11 a 14 kPa	14 kPa o mayor
Enfermedad Colestásica	2 a 7 kPa	7 a 9 kPa	9 a 17 kPa	17 kPa o mayor
EHGNA	2 a 7 kPa	7-5 a 10 kPa	10 a 14 kPa	14 kPa o mayor
Hepatopatía Alcohólica	2 a 7 kPa	7 a 11 kPa	11 a 19 kPa	19 kPa o mayor

Extraído de: Memorial Sloan Kettering Cancer Center. [Información sobre sus resultados de FibroScan®]. Clin Bull. 2021 Abril. New York, Estados Unidos

- Score APRI. Ver figura 1.

RESULTADOS

Del total de 231 pacientes captados en la Unidad de Hepatología del Hospital Pasteur con diagnóstico de enfermedad hepática, que se controlaron durante el período de estudio, se debieron excluir 73 pacientes por no cumplir con los criterios de inclusión y/o contar con criterios de exclusión, por lo que la muestra final para el presente estudio fue de 158 pacientes.

Del total de 158 pacientes incluidos, 96 son de sexo femenino y 62 masculino.

En la tabla 1 se presentan las características epidemiológicas por edad y sexo.

Sexo	Frec Absoluta	Media Etaria	Rango Etario
Femenino	96	57.3	[31 - 80]
Masculino	62	55.3	[21 - 86]
Total	158		

Tabla 1. Características epidemiológicas por edad y sexo (n = 158)

En el gráfico 1 se presentan las etiologías encontradas.

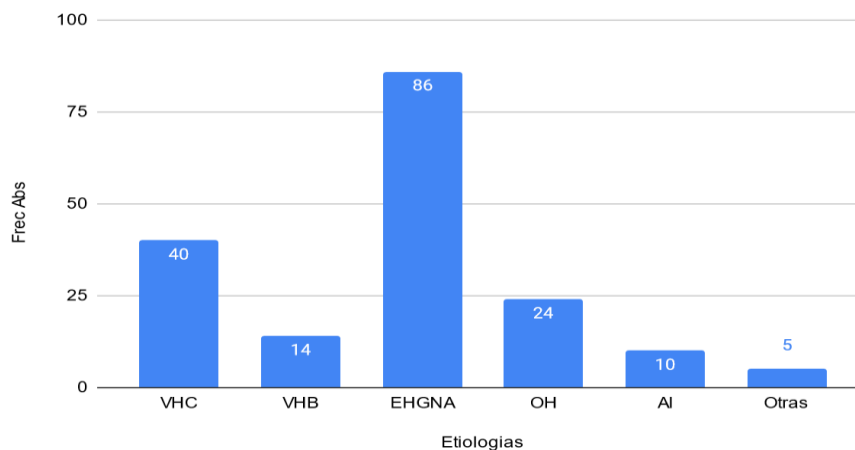


Gráfico 1. Etiologías encontradas

En el Gráfico 2 se presentan las etiologías desglosadas por sexo. Cabe destacar que el predominio femenino se mantiene para todas las etiologías, excepto para las etiologías VHB y OH donde se observa un predominio masculino.

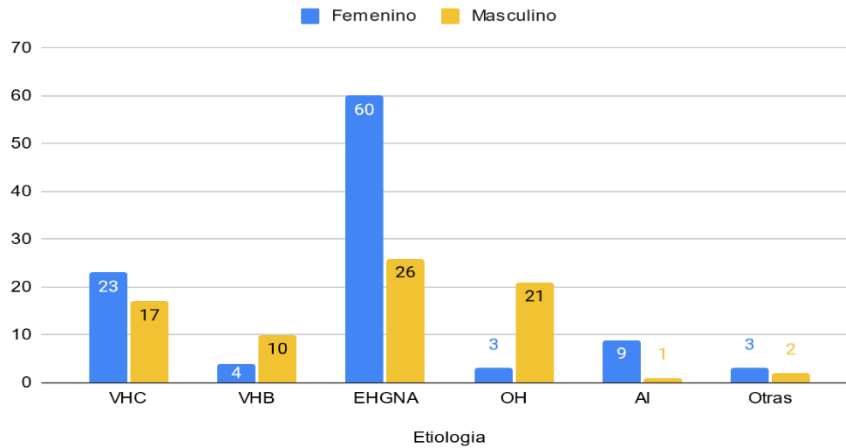


Grafico 2 - Etiologías presentadas por sexo.

En la tabla 2 se presenta la asociación de los resultados para el total de pacientes según elastografía (2D-SWE) y score APRI. 41/158 pacientes tienen un valor de elastografía (2D-SWE) que corresponden a un resultado F3-F4 de METAVIR y 8/158 pacientes tienen un valor de APRI que corresponden a un resultado F3-F4 de METAVIR, con un valor de $p = 0.966$, sin significación estadística.

		APRI		Total
		NO F3 F4	F3 - F4	
Elastografía (2D-SWE)	NO F3 F4	111	6	117
	F3 - F4	39	2	41
		150	8	158

Tabla 2. Asociación de los resultados elastografía y APRI para el total de los pacientes (n = 158)

En la tabla 3 se presenta la asociación de los resultados de elastografía (2D-SWE) y APRI para los pacientes con EHGNA. 21/86 pacientes tienen un valor de elastografía (2D-SWE) que corresponden a un resultado F3-F4 de METAVIR y 1/86 pacientes tienen un valor de APRI que corresponden a un resultado F3-F4 de METAVIR, con un valor de $p = 1$ sin significación estadística.

EHGNA				
		APRI		
		NO F3 F4	F3 F4	Total
Elastografía	NO F3 F4	64	1	65
	F3 F4	21	0	21
		85	1	86

Tabla 3. Asociación de los resultados elastografía y APRI para EHGNA (n = 86)

En la tabla 4 se presenta la asociación de los resultados de elastografía (2D-SWE) y APRI para los pacientes con VHC. 12/40 pacientes tienen un valor de elastografía (2D-SWE) que corresponden a un resultado F3-F4 de METAVIR y 5/40 pacientes tienen un valor de APRI que corresponden a un resultado F3-F4 de METAVIR, con un valor de $p = 0.2721$ sin significación estadística.

VHC				
		APRI		
		NO F3 F4	F3 - F4	Totales
Elastografía	NO F3 F4	25	3	28
	F3 - F4	10	2	12
		35	5	40

Tabla 4. Asociación de los resultados elastografía y APRI para EHGNA (n = 40)

En la tabla 5 se presenta la asociación de los resultados de elastografía (2D-SWE) y APRI para los pacientes con enfermedad hepática alcohólica. 5/24 pacientes tienen un valor de elastografía (2D-SWE) que corresponden a un resultado F3-F4 de METAVIR y 2/24 pacientes tienen un valor de APRI que corresponden a un resultado F3-F4 de METAVIR, con un valor de $p = 0.3804$ sin significación estadística.

OH				
		APRI		
		NO F3 F4	F3 F4	Total
Elastografía	NO F3 F4	18	1	19
	F3 F4	4	1	5
		22	2	24

Tabla 5. Asociación de los resultados elastografía y APRI para enfermedad alcohólica (n = 24)

En la tabla 6 se presenta la asociación de los resultados de elastografía (2D-SWE) y APRI para los pacientes con VHB. 2/14 pacientes tienen un valor de elastografía (2D-SWE) que corresponden a un resultado F3-F4 de METAVIR y 2/14 pacientes tienen un valor de APRI que corresponden a un resultado F3-F4 de METAVIR, con un valor de $p = 1$ sin significación estadística.

VHB				
		APRI		
		NO F3 F4	F3 F4	Total
Elastografía	NO F3 F4	10	2	12
	F3 F4	2	0	2
		12	2	14

Tabla 6. Asociación de los resultados elastografía y APRI para VHB (n = 14)

En la tabla 7 se presenta la asociación de los resultados de elastografía (2D-SWE) y APRI para los pacientes con hepatitis autoinmune. 4/10 pacientes tienen un valor de elastografía (2D-SWE) que corresponden a un resultado F3-F4 de METAVIR y 1/10 pacientes tienen un valor de APRI que corresponden a un resultado F3-F4 de METAVIR, con un valor de $p = 1$ sin significación estadística.

AI				
		APRI		
		NO F3 F4	F3 F4	Total
Elastografía	NO F3 F4	5	1	6

	F3 F4	4	0	4
		9	1	10

Tabla 7. Asociación de los resultados elastografía y APRI para HAI (n = 10)

En el caso de las etiologías catalogadas como otras, 1/5 pacientes tienen un valor de elastografía (2D-SWE) que corresponden a un resultado F3-F4 de METAVIR y ningún paciente tiene un valor de APRI que corresponda a un resultado F3-F4 de METAVIR, con un valor de $p = 1$ sin significación estadística.

No se encuentran diferencias estadísticamente significativas entre los operadores que llevaron a cabo la elastografía (2D-SWE) cuando se analiza la población general, ni en las principales etiologías (EHGNA, VHC, enfermedad alcohólica).

DISCUSIÓN

El estudio incluyó un total de 158 pacientes con predominio del sexo femenino representando un 60,7% de la muestra. La edad media muestral fue $53.8 \pm 11,5$ años y las etiologías que prevalecieron fueron la EHGNA (54,4%) y VHC (25,3%). Del total de pacientes estudiados 28 (17,7%) presentaron VIH, siendo 23/28 pacientes portadores de coinfecciones con VHC y/o VHB.

Los hallazgos del predominio del sexo femenino tienen clara vinculación con la principal etiología encontrada, como analizaremos más adelante, y es similar a reportes internacionales. En cuanto a la edad media se trata de una población relativamente joven, que de tener una enfermedad en etapa de cirrosis ve disminuida su expectativa de vida en 10 a 15 años en comparación con la muestra poblacional de igual rango etario. A lo que se agrega un incremento de las morbilidades vinculadas directamente a las complicaciones de la cirrosis.

En cuanto a las etiologías encontradas, la más prevalente fue la EHGNA (54,4%). Estos hallazgos se asemejan a los encontrados en los países desarrollados; hecho que está asociado a un cambio en los estilos de vida con un incremento en la prevalencia de enfermedades como la obesidad y la diabetes mellitus, las cuales están directamente relacionadas con dicha etiología. Debemos recordar que actualmente, la EHGNA constituye uno de los pilares diagnósticos del síndrome metabólico y está vinculado a la insulino-resistencia (21). En nuestro país, extrapolar los datos de hipertensión arterial, diabetes/prediabetes, obesidad se estima una prevalencia de 600.000 pacientes con la misma.

En cuanto al VHC, la prevalencia nacional sería de 18.000 pacientes, si se consideran los datos regionales del registro The Polaris Observatory HCV (22) que estima una prevalencia en la zona de América Latina sur entre 0.6 - 0.7% de la población. En nuestro caso constituyó la segunda etiología encontrada (25,3%) lo que puede estar en relación por ser el Hospital Pasteur un centro de referencia de enfermedad hepática.

Determinar la presencia de fibrosis hepática (F3-F4 METAVIR) en esta población es fundamental, ya que esta situación condiciona el tiempo de tratamiento antiviral (cobertura fondo nacional de recursos - FNR). En el caso de estadios F3-F4 el tiempo de tratamiento es 24 semanas, en contraposición a 12 semanas en los pacientes con estadios menores.

La tercera etiología más prevalente encontrada fue la alcohólica (15,1%). Debemos pensar si esto, es consecuencia de la “disminución real” de esta etiología o se trata de una disminución vinculada al incremento de las otras etiologías. En base a los datos de la séptima encuesta nacional sobre consumo de drogas en la población general de Uruguay del 2019, que informa un aumento en el consumo de alcohol, en concordancia con los datos de la OMS que lo sitúan como el país con el consumo per cápita más alto de la región de las Américas, que incluso supera a algunos países europeos, planteamos como causa de la misma, el segundo supuesto.

Determinar la presencia de fibrosis avanzada (F3-F4 METAVIR) es fundamental en los pacientes que tienen una enfermedad hepática crónica, este grupo de pacientes deben ser evaluados por médicos especializados en el tema, deberán realizarse controles clínicos y paraclínicos a efectos de evaluar la severidad de su enfermedad, así como la presencia de complicaciones, como es la hipertensión portal y el hepatocarcinoma.

Contar con estrategias diagnósticas de fácil acceso, no invasivas, confiables, reproducibles y que permitan el control evolutivo, es sin duda el objetivo de todo equipo asistencial dedicado a esta temática. De los scores matemáticos, se eligió el APRI por su fácil acceso, amplia validación y ser el utilizado por el FNR; y se buscó la existencia de asociación con la elastografía (2D-SWE), técnica de reciente introducción en nuestro país, que requiere una curva de aprendizaje por parte de los técnicos que la realizan.

La hipótesis nula planteada fue que ambas técnicas eran similares en la detección de estadios de fibrosis.

En el análisis de la población general, como en las distintas etiologías, se encontró que no existió una diferencia estadísticamente significativa entre ambas técnicas, apoyando la hipótesis nula planteada.

Estos resultados son similares a los reportados en los trabajos internacionales de Zhuang Y y cols, y Liaqat M y cols, que compararon los scores matemáticos con la elastografía (2D-SWE), así como Shereen M. Galal, y Zhaou y cols que compararon esta técnica con la biopsia hepática como técnica gold standard, reportando alta sensibilidad y especificidad de la elastografía (2D-SWE).

Se analizaron los resultados de la población general para cada técnico que realizó la ecografía encontrando los mismos resultados, lo que permite plantear que los técnicos que realizan este

procedimiento en el Hospital Pasteur tienen resultados similares y están describiendo la misma curva de aprendizaje de la técnica antes mencionada.

CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS

- Predominio de la enfermedad hepática en el sexo femenino, con una edad media de 57.3 ± 10.8 años.
- Las etiologías más prevalentes en nuestra población muestral son la EHGNA, VHC y alcohólica.
- Existe asociación entre el score APRI y la elastografía (2D-SWE) realizado en la Unidad de Hepatología del Hospital Pasteur para detección de estadios de fibrosis.
- Se plantea continuar esta línea de investigación, incorporando mayor número de pacientes, así como comparar estos resultados con otros scores, otros métodos imagenológicos a efectos de poder calcular la sensibilidad y especificidad en el uso de elastografía (2D-SWE) en la Unidad de Hepatología del Hospital Pasteur.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Chowdhury AB, Mehta KJ. Liver biopsy for assessment of chronic liver diseases: a synopsis. Clin Exp Med [Internet]. 2022 Feb 22 [cited 2022 May 26]; Available from: <https://link.springer.com/10.1007/s10238-022-00799-z>
2. Mainardi V, Mendez JM, Valverde M, San Martin G, Prieto J, Noceti O. Resultados del Programa Nacional de Trasplante Hepático del Uruguay a 10 años de su inicio. Rev MEDICA Urug [Internet]. 2020 Nov 11 [cited 2022 May 26];36(1). Available from: <https://revista.rmu.org.uy/ojsrmu311/index.php/rmu/article/view/639/651>
3. Boggia J, Hurtado J, López A, Malacrida L, Angulo M, Seija M, et al. Fisiopatología: Mecanismos de las Disfunciones Orgánicas. Segunda Ed. Montevideo, Uruguay: BiblioMedica; 2019. 574 p.
4. Casado M, Carreño R, Lázaro M. LA BIOPSIA HEPÁTICA: INDICACIONES, TÉCNICA Y COMPLICACIONES. 2009;32:5.
5. Kumar V, Abbas A, Aster J. Robbins y Cotran: Patología Estructural Y Funcional. Novena Ed. Barcelona, España; 2015.
6. European Association for the Study of the Liver. Guía de práctica clínica EASL-ALEH: Pruebas no invasivas para la evaluación del pronóstico y severidad de la enfermedad hepática. J Hepatol. 2015;63:237–64.
7. Wai CT, Greenon J, Fontana R, Kalbfleisch J, Marrero J, Conjeevaram H, et al. A Simple Noninvasive Index Can Predict Both Significant Fibrosis and Cirrhosis in Patients With Chronic Hepatitis C. Hepatology. 2003;38(2):9.
8. Servente L, Avondet F, Milans S, Benech N, Negreira C, Brum J. Elastografía por ultrasonido: Revisión de aspectos técnicos y aplicaciones clínicas. Parte 1. 2021;12.
9. Zhuang Y, Ding H, Zhang Y, Sun H, Xu C, Wang W. Two-dimensional Shear-Wave Elastography Performance in the Noninvasive Evaluation of Liver Fibrosis in Patients with Chronic Hepatitis B: Comparison with Serum Fibrosis Indexes. Radiology. 2017 Jun;283(3):873–82.
10. Galal SM, Soror SM, Hussien O, Moustafa EF, Hassany SM. Noninvasive assessment of liver fibrosis in children with chronic hepatitis C: Shear wave elastography and APRI versus liver biopsy. Arab J Gastroenterol Off Publ Pan-Arab Assoc Gastroenterol. 2020 Dec;21(4):253–9.
11. Liaqat M, Siddique K, Yousaf I, Bacha R, Farooq SMY, Gilani SA. Comparison between shear wave elastography and serological findings for the evaluation of fibrosis in chronic liver disease. J Ultrason. 2021 Aug 16;21(86):e186–93.
12. Zhou J, Yan F, Xu J, Lu Q, Zhu X, Gao B, et al. Diagnosis of steatohepatitis and fibrosis in biopsy-proven nonalcoholic fatty liver diseases: including two-dimension real-time shear wave elastography and noninvasive fibrotic biomarker scores. Quant Imaging Med Surg. 2022

- Mar;12(3):1800–14.
13. Yoon JH, Lee JM, Joo I, Lee ES, Sohn JY, Jang SK, et al. Hepatic Fibrosis: Prospective Comparison of MR Elastography and US Shear-Wave Elastography for Evaluation. *Radiology*. 2014 Dec;273(3):772–82.
 14. Baja percepción del riesgo en el consumo de alcohol [Internet]. Ministerio de Salud Pública. [cited 2022 May 26]. Available from: <https://www.gub.uy/ministerio-salud-publica/comunicacion/noticias/baja-percepcion-del-riesgo-consumo-alcohol>
 15. Fábrega E, Arias-Loste MT, Llerena S, Iruzubieta P, García JC. Hepatitis autoinmune. *Med - Programa Form Médica Contin Acreditado*. 2016 Apr;12(9):494–504.
 16. Burgos-Santamaría D, Sánchez-Aldehuelo R, Figueroa-Tubío A, Mateos Muñoz B. Enfermedad hepática grasa no alcohólica. *Med - Programa Form Médica Contin Acreditado*. 2020 Mar 1;13(4):173–81.
 17. Moreno Borque A, González Moreno L, Mendoza-Jiménez J, García-Buey L, Moreno Otero R. Utilidad de los parámetros analíticos en el diagnóstico de las enfermedades hepáticas. *An Med Interna*. 2007 Jan;24(1):38–46.
 18. Lozano Mérida JA. Hepatitis C crónica. Vías de transmisión, diagnóstico, clínica y tratamiento. *Offarm*. 2004 Mar 1;23(3):104–9.
 19. Diagnóstico de la hepatitis B [Internet]. [cited 2022 May 26]. Available from: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-99572009000500004#:~:text=El%20ant%C3%ADgeno%20de%20superficie%20
 20. Arteta Z, Chiparelli H, Dutra A, Mansilla M. Infección por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH): Pautas para diagnóstico, monitorización y tratamiento antirretroviral. *Minist Salud Publica*. 2014;81.
 21. Barb D, Repetto EM, Stokes ME, Shankar SS, Cusi K. Type 2 diabetes mellitus increases the risk of hepatic fibrosis in individuals with obesity and nonalcoholic fatty liver disease. *Obesity*. 2021 Nov;29(11):1950–60.
 22. Blach S, Zeuzem S, Manns M, Altraif I, Duberg AS, Muljono DH, et al. Global prevalence and genotype distribution of hepatitis C virus infection in 2015: a modelling study. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2017 Mar;2(3):161–76.

ANEXOS

1. Consentimiento Informado

Asociación del grado de fibrosis hepática determinada mediante elastografía por shear wave 2D y score APRI en pacientes mayores a 15 años, atendidos en la Unidad de Hepatología del Hospital Pasteur entre el periodo 01/10/21 y 31/08/22.

INSTITUCIÓN E INVESTIGADOR PRINCIPAL

La investigación se realizará en la Clínica Médica 2 del Hospital Pasteur y será conducida por

- Dra. Perendones Mercedes
- Dr. Nieto Gastón
- Br. Ferrando Nicolas
- Br. Morales María Laura
- Br. Morales Ricardo
- Br. Núñez Joaquín
- Br. Poñachik Lucía
- Br. Scarone Gastón

Vía de comunicación

Email: investigacion820@gmail.com

Le estamos invitando a participar en nuestro proyecto de investigación. Solicitamos que lea detenidamente este documento, donde se le ofrece toda la información necesaria para familiarizarse con la misma. Puede tomarse el tiempo que crea necesario para decidir su participación y aclarar todas sus dudas, realizando preguntas hacia los investigadores u otras personas a las que considere de utilidad.

Una vez que haya comprendido en su totalidad la finalidad de la investigación, lo invitamos a firmar este consentimiento que implica su participación en el proyecto.

Tiene la libertad de aceptar o rechazar su participación en esta investigación, dicha decisión será respetada y no tendrá consecuencias.

El objetivo de la investigación es valorar los grados de fibrosis diagnosticados con elastografía de transición (ecografía) y el score APRI en pacientes con enfermedad hepática avanzada.

Las enfermedades hepáticas son un problema prevalente a nivel mundial. Hasta la fecha, la biopsia es el método diagnóstico de elección para valorar el grado de fibrosis, siendo esta un estudio invasivo, por lo que conlleva mayores riesgos, es más costoso y estudia un sector muy reducido del hígado. Para sortear estas desventajas, han surgido métodos no invasivos, en los que se basará este estudio, tales como el score APRI y la elastografía de transición. El score antes mencionado, relaciona valores sanguíneos de una enzima hepática con los niveles de plaquetas.

La elastografía de transición evalúa el grado de fibrosis mediante medidas ecográficas hepáticas, logrando estudiar un volumen 100 veces superior al de la biopsia.

Participarán en este estudio, pacientes asistidos en ASSE, mayores de 15 años, que estén en estudio por una enfermedad hepática, y que se hayan realizado los estudios antes mencionados (ecografía y exámenes de sangre).

Para el estudio recabaremos de su historia clínica la causa de su enfermedad hepática, los valores sanguíneos de plaquetas, y aspartato aminotransferasa (enzima hepática), así como los valores de la elastografía.

La información obtenida por los investigadores para este estudio, permanecerá en secreto y no será proporcionada a ninguna persona diferente a usted bajo ninguna circunstancia. A su historia clínica se le asignará un código, de tal forma que nadie ajeno al grupo de investigación conozca su identidad ni institución donde se asiste.

Los resultados de ésta investigación, pueden ser publicados en revistas científicas, o ser presentados en reuniones, pero la identidad suya nunca será divulgada.

Este estudio no representa riesgos para su salud ni afectará la calidad de su asistencia. No se le brindará ninguna retribución económica por participar. Usted puede retirarse del estudio en cualquier momento del mismo, sin necesidad de explicaciones.

La información puede ser revisada por el Comité de Bioética de la Facultad de Medicina, UDELAR, que realizará la revisión independiente de la investigación, según los requisitos que regulan las mismas.

Declaro, que he recibido voluntariamente la información adecuada, suficiente y clara acerca de la investigación; he leído la hoja informativa que me han entregado; y he tenido oportunidad de efectuar preguntas sobre el estudio, recibiendo respuestas satisfactorias. Se me ha proporcionado el nombre de un investigador que puede ser fácilmente contactado usando el nombre y los medios de comunicación que me ha dado esa persona.

Vía 1 – para el paciente

Equipo investigador.....

Firma

Vía 2 – para el investigador

Paciente

CI

Firma

En caso de familiar/ tutor legal - Nombre/ CI / firma
.....

Montevideo,

2. Tabla de recolección de datos

			Etiología											
No	Sexo	Edad	VHC	VHB	EHGNA	OH	AI	OTRAS	VIH	Recuento Plaquetario	Valor AST/TGO	Metavir por APRI	Metavir SWE	Operador
1	1	64	1	0	0	0	0	0	0	167	22	F0-F1	F3	A
2	1	44	0	0	1	0	0	0	0	245	25	F0-F1	F4	A
3	0	50	0	1	0	0	0	0	0	183	17	F0-F1	F0-F1	A
4	0	37	0	0	0	0	0	1	0	316	53	F0-F1	F0	A
5	0	51	1	0	0	0	0	0	1	250	25	F0-F1	F2	A
6	0	47	0	0	1	0	0	0	0	211	23	F0-F1	F2	A
7	0	48	0	0	1	0	0	0	1	202	24	F0-F1	F0-F1	A
8	0	46	0	0	1	0	0	0	0	200	123	F2	F3	A
9	1	58	0	0	1	0	0	0	0	202	21	F0-F1	F4	A
10	1	74	0	0	1	0	0	0	0	182	95	F?	F3	A
11	1	53	1	0	0	1	0	0	0	87	59	F2	F4	A
12	1	73	0	1	1	0	0	0	0	215	22	F0-F1	F3	A
13	1	77	1	0	0	0	0	0	0	134	40	F?	F4	A
14	1	79	1	0	0	0	0	0	0	136	25	F0-F1	F4	A
15	1	71	0	0	1	0	0	0	0	383	33	F0-F1	F0-F1	A
16	0	21	1	0	0	0	0	0	1	142	43	F?	F2	A
17	1	78	0	0	0	0	1	0	0	213	37	F0-F1	F0-F1	A
18	1	79	1	0	0	0	0	0	0	201	21	F0-F1	F3	A
19	1	65	0	0	0	0	1	0	0	239	18	F0-F1	F0-F1	A
20	0	57	1	0	0	1	0	0	0	169	56	F?	F2	A
21	0	48	1	0	0	0	0	0	1	298	46	F0-F1	F2	A
22	0	69	0	1	1	1	0	0	0	169	56	F?	F2	A
23	1	59	0	0	1	0	0	0	0	329	86	F?	F3	A
24	1	40	1	0	0	0	0	0	1	296	21	F0-F1	F0	A
25	1	62	0	0	1	0	0	0	0	191	16	F0-F1	F2	A
26	0	66	0	0	0	1	0	0	0	126	57	F?	F4	A
27	1	70	0	0	1	0	0	0	0	167	18	F0-F1	F3	A
28	1	59	0	0	1	0	0	0	0	265	33	F0-F1	F0-1	A
29	0	51	1	0	0	0	0	0	0	231	43	F0-F1	F0-F1	A

No	Sexo	Edad	Etiología						O T R A S	VIH	Recuento Plaquetario	Valor AST/TGO	Metavir por APRI	Metavir SWE	Operador
			VHC	VHB	EHGNA	OH	AI								
30	1	56	1	0	0	0	0	0	0	181	57	F?	F2	A	
31	0	60	0	0	1	0	0	0	0	269	25	F0-F1	F1	A	
32	0	52	1	0	0	0	0	0	0	63	30	F?	F3	A	
33	1	45	0	0	1	0	0	0	0	231	39	F0-F1	F4	A	
34	1	48	1	0	0	0	0	0	1	107	21	F0-F1	F2	A	
35	1	57	0	0	0	0	1	0	0	187	30	F0-F1	F3	A	
36	1	67	0	1	0	0	0	0	0	230	21	F0-F1	F0-F1	A	
37	1	59	1	0	0	0	0	0	1	120	156	F4	F4	A	
38	1	66	0	0	1	0	0	0	0	183	24	F0-F1	F0-F1	A	
39	0	54	0	0	1	0	0	0	0	714	21	F0-F1	F4	A	
40	1	61	0	0	1	0	0	0	0	253	20	F0-F1	F0-F1	A	
41	0	61	0	0	0	1	0	0	0	233	27	F0-F1	F0	A	
42	1	61	0	0	1	0	0	0	0	255	17	F0-F1	F3	A	
43	0	44	0	0	1	0	0	0	0	232	53	F?	F0-F1	A	
44	0	79	0	0	0	0	1	0	0	262	49	F0-F1	F3	A	
45	0	59	0	0	1	1	0	0	0	228	28	F0-F1	F0-F1	A	
46	1	55	1	0	0	0	0	0	1	350	19	F0-F1	F0-F1	A	
47	0	47	0	0	1	1	0	0	0	283	11	F0-F1	F0-F1	A	
48	1	66	0	0	1	0	0	0	0	242	19	F0-F1	F0-F1	A	
49	1	59	0	0	0	0	1	0	0	357	93	F?	F4	A	
50	0	42	1	0	0	0	0	0	0	217	102	F?	F3	A	
51	1	48	0	0	1	0	0	0	0	326	12	F0-F1	F0-F1	A	
52	0	61	0	0	1	0	0	0	0	208	16	F0-F1	F0-F1	A	
53	1	31	0	0	1	0	0	0	0	175	16	F0-F1	F0-F1	A	
54	0	40	0	0	1	0	0	0	0	126	66	F?	F2	A	
55	0	68	0	0	1	0	0	0	0	233	25	F0-F1	F2	A	
56	1	48	0	0	1	0	0	0	0	226	43	F0-F1	F0-F1	A	
57	1	59	0	0	1	0	0	0	0	269	29	F0-F1	F0-F1	A	
58	1	42	1	0	0	0	0	0	1	309	29	F0-F1	F0-F1	A	

No	Sexo	Edad	Etiología						OTRAS	VIH	Recuento Plaquetario	Valor AST/TGO	Metavir por APRI	Metavir SWE	Operador
			VHC	VHB	EHGNA	OH	AI								
59	0	62	0	1	0	0	0	0	0	108	19	F0-F1	F2	A	
60	1	45	1	0	0	0	0	0	1	205	33	F0-F1	F0-F1	A	
61	0	55	0	0	0	1	0	0	0	336	14	F0-F1	F1	A	
62	1	53	0	0	1	0	0	0	1	218	27	F0-F1	F4	B	
63	1	56	1	0	0	0	0	0	1	272	72	F?	F0-F1	B	
64	0	49	0	0	1	0	0	0	0	264	22	F0-F1	F0-F1	B	
65	1	67	0	0	1	0	0	0	0	253	18	F0-F1	F0-F1	B	
66	1	34	0	0	1	0	0	0	0	269	14	F0-F1	F0	B	
67	1	50	0	0	1	0	0	0	0	61	25	F?	F3	B	
68	1	67	0	0	1	1	0	0	0	117	30	F?	F1	B	
69	1	71	0	0	0	0	0	0	1	292	19	F0-F1	F1	B	
70	0	55	1	1	0	0	0	0	1	129	103	F2	F2	B	
71	0	63	0	0	1	0	0	0	0	253	16	F0-F1	F0-F1	B	
72	1	55	1	0	1	0	0	0	0	261	50	F0-F1	F2	B	
73	0	59	0	1	0	0	0	0	0	240	19	F0-F1	F0-F1	B	
74	1	65	0	0	1	0	0	0	0	136	20	F0-F1	F2	B	
75	1	53	0	0	1	0	0	0	0	297	50	F0-F1	F0-F1	B	
76	0	62	0	0	0	1	0	0	0	294	76	F?	F0	B	
77	0	51	1	1	0	0	0	0	1	140	119	F4	F0-F1	B	
78	1	60	1	0	0	0	0	0	0	128	29	F?	F4	B	
79	1	61	0	0	1	0	0	0	0	147	61	F?	F0-F1	B	
80	1	55	0	0	1	0	0	0	0	297	18	F0-F1	F0-F1	B	
81	1	57	0	0	1	0	0	0	0	194	19	F0-F1	F0-F1	B	
82	0	57	1	0	0	1	0	0	1	75	78	F4	F3	B	
83	0	69	0	0	1	0	0	0	0	178	31	F0-F1	F0-F1	B	
84	0	60	0	0	0	1	0	0	0	41	67	F4	F0-F1	B	
85	1	66	0	0	1	0	0	0	0	339	21	F0-F1	F0-F1	B	
86	1	55	0	0	1	0	0	0	0	194	21	F0-F1	F3	B	
87	1	65	0	0	1	0	0	0	0	135	45	F?	F0-F1	B	

No	Sexo	Edad	Etiología						O T R A S	VIH	Recuento Plaquetario	Valor AST/TGO	Metavir por APRI	Metavir SWE	Operador
			VHC	VHB	EHGNA	OH	AI								
88	1	31	0	0	1	0	0	0	0	273	45	F0-F1	F0-F1	B	
89	1	59	0	0	1	0	0	0	0	207	22	F0-F1	F0-F1	B	
90	1	60	0	0	1	0	0	0	0	222	20	F0-F1	F0-F1	B	
91	0	73	0	0	1	1	0	0	0	234	19	F0-F1	F0-F1	B	
92	0	45	1	0	0	0	0	0	1	215	54	F?	F0-F1	B	
93	1	50	0	0	0	0	1	0	0	361	13	F0-F1	F0-F1	B	
94	1	44	0	0	0	0	1	0	0	85	99	F4	F2	B	
95	1	80	0	0	1	0	0	0	0	280	20	F0-F1	F0-F1	B	
96	1	43	1	0	0	0	0	0	1	309	29	F0-F1	F0-F1	B	
97	1	61	0	0	1	0	0	0	0	274	18	F0-F1	F0-F1	B	
98	0	68	0	1	1	0	0	0	0	253	17	F0-F1	F0-F1	B	
99	0	75	1	0	0	0	0	0	0	490	60	F0-F1	F0-F1	B	
100	1	57	1	0	0	0	0	0	0	88	25	F?	F2	B	
101	0	86	0	0	0	1	0	0	0	103	21	F?	F1	B	
102	0	64	0	0	1	0	0	0	0	222	31	F0-F1	F0-F1	B	
103	1	59	1	0	0	0	0	0	1	327	60	F0-F1	F2	B	
104	0	59	0	0	0	1	0	0	0	216	107	F?	F0-F1	B	
105	1	70	0	0	1	0	0	0	0	289	33	F0-F1	F0-F1	B	
106	0	39	0	0	1	1	0	0	0	226	37	F0-F1	F0-F1	B	
107	1	52	0	0	1	0	0	0	0	291	43	F0-F1	F0-F1	B	
108	0	72	0	0	0	1	0	0	0	144	45	F?	F1	B	
109	1	64	0	0	1	0	0	0	0	276	17	F0-F1	F0-F1	B	
110	1	65	0	0	1	0	0	0	0	22	39	F4	F0-F1	B	
111	1	71	0	0	0	0	0	1	0	207	14	F0-F1	F0-F1	B	
112	1	62	0	0	1	0	0	0	1	318	35	F0-F1	F0-F1	B	
113	0	47	1	0	0	1	0	0	1	345	136	F?	F2	B	
114	0	55	0	0	0	1	0	0	0	194	39	F?	F3-F3	B	
115	1	56	0	0	1	0	0	0	0	243	70	F?	F0-F1	B	
116	1	53	0	0	0	0	1	0	0	176	34	F0-F1	F2	B	

No	Sexo	Edad	Etiología						VIH	Recuento Plaquetario	Valor AST/TGO	Metavir por APRI	Metavir SWE	Operador
			VHC	VHB	EHGNA	OH	AI	OTRAS						
117	1	60	0	0	1	0	0	0	0	358	24	F0-F1	F2	B
118	0	27	0	0	1	0	0	0	0	380	20	F0-F1	F0-F1	B
119	1	58	0	0	1	0	0	0	0	292	86	F?	F1	B
120	0	70	0	0	0	0	0	1	0	182	18	F0-F1	F0-F1	B
121	1	68	0	1	0	0	0	0	0	198	21	F0-F1	F0-F1	B
122	1	57	1	0	0	1	0	0	0	186	97	F0-F1	F2	B
123	1	60	0	0	0	0	1	0	0	266	34	F0-F1	F4	B
124	1	38	0	0	1	0	0	0	0	349	24	F0-F1	F3-F4	B
125	1	62	0	0	1	0	0	0	0	71	35	F?	F0-F1	B
126	1	62	0	0	1	0	0	0	0	237	16	F0-F1	F0-F1	B
127	0	57	0	0	0	1	0	0	0	111	37	F?	F2	B
128	0	48	0	0	1	0	0	0	0	232	26	F0-F1	F0-F1	B
129	1	67	1	1	1	0	0	0	0	82	60	F2	F4	B
130	1	56	0	0	0	0	0	1	0	61	29	F?	F4	B
131	1	50	0	0	1	0	0	0	0	223	19	F0-F1	F0-F1	B
132	1	52	0	0	1	0	0	0	0	305	19	F0-F1	F2	B
133	0	70	0	0	0	1	0	0	0	292	12	F0-F1	F0-F1	B
134	1	43	1	0	0	0	0	0	1	103	154	F4	F2	B
135	1	41	1	0	0	0	0	0	1	309	94	F?	F2	B
136	1	60	0	0	0	0	1	0	0	136	22	F0-F1	F2	B
137	1	53	0	0	1	0	0	0	0	336	19	F0-F1	F4	B
138	1	46	0	0	1	0	0	0	0	268	27	F0-F1	F3	B
139	0	44	0	0	1	0	0	0	1	327	26	F0-F1	F2	B
140	1	73	0	0	1	0	0	0	0	324	38	F0-F1	F2	B
141	0	54	1	1	0	0	0	0	1	144	125	F4	F2	B
142	0	63	0	0	0	1	0	0	0	222	24	F0-F1	F2	B
143	1	48	0	0	1	0	0	0	0	451	15	F0-F1	F3	B
144	1	45	0	0	1	0	0	0	0	284	19	F0-F1	F2	B
145	1	62	1	0	0	0	0	0	1	194	16	F0-F1	F2	B

No	Sexo	Edad	Etiología						VIH	Recuento Plaquetario	Valor AST/TGO	Metavir por APRI	Metavir SWE	Operador
			VHC	VHB	EHGNA	OH	AI	O T R A S						
146	0	31	1	1	0	0	0	0	1	263	28	F0-F1	F0-F1	B
147	0	51	1	0	0	0	0	0	0	152	41	F?	F3	B
148	0	45	0	1	1	0	0	0	0	231	33	F0-F1	F0-F1	B
149	1	35	0	0	1	0	0	0	0	306	27	F0-F1	F3	B
150	0	58	0	0	0	1	0	0	0	79	47	F?	F3	B
151	0	56	1	0	0	0	0	0	1	186	57	F?	F2	B
152	1	55	0	0	1	0	0	0	0	440	36	F0-F1	F0-F1	B
153	0	49	0	0	1	0	0	0	0	185	20	F0-F1	F3	A
154	1	41	0	0	1	0	0	0	0	249	19	F0-F1	F0-F1	B
155	0	48	0	0	1	0	0	0	0	281	21	F0-F1	F0-F1	B
156	1	48	0	0	0	0	0	1	0	85	29	F?	F2	B
157	1	55	0	0	1	0	0	0	0	209	19	F0-F1	F0-F1	B
158	0	76	0	0	1	0	0	0	0	114	30	F?	F3	B

VHC: Virus hepatitis C; VHB: Virus hepatitis B; EHGNA: Enfermedad hígado graso no alcohólico; OH: Alcoholismo; AI: Autoinmune. VIH: Virus de la Inmunodeficiencia Humana. AST/TGO: Aspartato Aminotransferasa. Recuento plaquetario x10⁹