

**UTILIDAD DE LA ELASTOGRAFÍA
HEPÁTICA (FIBROSCAN®) EN LA
CARACTERIZACIÓN Y SEGUIMIENTO DE
PACIENTES CON HEPATITIS CRÓNICA B.**

Autor: Álvaro Mena de Cea

Tese de Doutoramento UDC / 2015

Directores:

Dr José Domingo Pedreira Andrade

Dra. María Ángeles Castro Iglesias

Departamento de Medicina



UNIVERSIDADE DA CORUÑA

D. José Domingo Pedreira Andrade, Doctor en Medicina y Cirugía, Jefe del Servicio de Medicina Interna del Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña, Catedrático de Escuela Universitaria del Departamento de Medicina de la Facultad de Fisioterapia de la Universidad de A Coruña, y

Dña. María Ángeles Castro Iglesias, Doctora en Medicina y Cirugía, y Médico Facultativo de área del Servicio de Medicina Interna del Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña, Titular de Universidad del departamento de Medicina de la Facultad de Ciencias de la Salud de la Universidad de A Coruña.

Hacemos constar

Como Directores de la Tesis Doctoral que lleva por título **“UTILIDAD DE LA ELASTOGRAFÍA HEPÁTICA (FIBROSCAN®) EN LA CARACTERIZACIÓN Y SEGUIMIENTO DE PACIENTES CON HEPATITIS CRÓNICA B”**, presentada por el Licenciado en Medicina y Cirugía, **D. Álvaro Mena de Cea**, que la mencionada Tesis Doctoral cumple todos los requisitos para ser presentada y defendida ante el tribunal correspondiente para optar al grado de doctor por la Universidad de La Coruña.

Y para que así conste firmamos el presente informe en La Coruña, a 2 de julio de 2015.

**Prof. Dr. José Domingo
Pedreira Andrade**

**Prof. Dra. M^a Ángeles
Castro Iglesias**

*A ti, que sonríes cuando
lees esto.*

AGRADECIMIENTOS

Lejos de escribir mi epitafio como investigador y hablar sobre la extenuante labor que ha supuesto desarrollar el presente trabajo, preferiría mostrar mi satisfacción por el mismo, no por lo concluyente sino por lo concluido, y reconocer la motivación para continuar con los proyectos en marcha.

Solo puedo tener palabras de agradecimiento para el Dr. Pedreira, codirector de esta tesis y al que considero mi mentor, él ha sabido ser todos estos años maestro, jefe, compañero y amigo. El Dr. Ramón y Cajal ya le describía al hablar de los grandes iniciadores científicos: “¡Qué gran tónico sería para el novel observador el que su maestro, en vez de asombrarlo y desalentarlo con la sublimidad de las grandes empresas acabadas, le expusiera la génesis de cada invención científica, la serie de errores y titubeos que la precedieron, constitutivos, desde el punto de vista humano, de la verdadera explicación de cada descubrimiento!”. Le agradezco sus respuestas y, sobre todo, sus preguntas.

A la Dra. Castro, madre de este proyecto, compañera ideal, trabajadora infatigable y un ejemplo de orden y entrega. Escribía el Dr. Ramón y Cajal “no hay cuestiones agotadas, sino hombres agotados en las cuestiones”, y ella, diariamente, me lo ha inculcado.

A la Dra. Poveda, Jefa del Grupo de Virología Clínica, por canalizar y ordenar nuestras inquietudes científicas y contagiarnos de las suyas, por aportar calidad y rigor, y por sacar lo mejor de nosotros cada día. A todo el Grupo de Virología Clínica del INIBIC-XXIAC, es apasionante poder trabajar juntos los clínicos, farmacéuticos y biólogos con objetivos comunes, un sueño perseguido y hecho realidad.

Al Servicio de Medicina Interna y al Hospital Universitario de A Coruña, gracias a ellos puedo decir con orgullo que soy internista y que lo soy, en un gran hospital. Es justo reconocer que, a pesar de las limitaciones, desde el Servicio y el Hospital siempre han escuchado, valorado y apoyado nuestras propuestas.

A Iria y a Héctor, por su sonrisa diaria, entrega, respeto y paciencia. Su capacidad para ilusionar e ilusionarse ha convertido en fugaces muchas jornadas de trabajo interminables, ¡y las que nos quedan!. A Fina, nuestra enfermera, pieza imprescindible del grupo, un ejemplo de profesionalidad, humildad y vitalidad; gracias por enseñarme a trabajar con pasión con nuestros pacientes, por cuidarles y por cuidar de mi cada día.

A Asun, Javier y Javi, mi familia y a todos mis amigos. En palabras del Dr. Ramón y Cajal, “las cualidades indispensables al cultivador de la investigación son: la independencia mental, la curiosidad intelectual, la perseverancia en el trabajo, la religión de la patria y el amor a la gloria”. Ellos han hecho de mi un investigador de la vida y son mi patria y gloria.

A Bea, por todo... ¡por más!

Por último, me gustaría agradecer a todos nuestros pacientes, gracias a ellos la rutina diaria es oficio y profesión. Sin ellos no habría preocupaciones, satisfacciones, preguntas, respuestas ni lagunas en el camino de la Investigación Clínica.

ÍNDICE

RESUMEN	11
1.- INTRODUCCIÓN.....	19
1.1 EPIDEMIOLOGÍA DE LA INFECCIÓN POR VHB	21
1.1.1 <i>INCIDENCIA.</i>	23
1.1.2 <i>PREVALENCIA.</i>	24
1.2 INDICACIONES DE TRATAMIENTO DE LA HCB	25
1.2.1 <i>PACIENTES MONOINFECTADOS POR EL VHB</i>	25
1.2.2 <i>PACIENTES COINFECTADOS VIH/VHB</i>	29
1.3 FIBROSIS HEPÁTICA.....	30
1.4 MÉTODOS DE EVALUACIÓN DE LA FIBROSIS HEPÁTICA	33
1.4.1 <i>BIOPSIA HEPÁTICA</i>	33
1.4.2 <i>MÉTODOS NO INVASIVOS.</i>	37
1.4.2.1 <i>MARCADORES SEROLÓGICOS</i>	37
1.4.2.1.1 <i>DIRECTOS</i>	37
1.4.2.1.2 <i>INDIRECTOS</i>	39
1.4.2.2 <i>MÉTODOS FÍSICOS</i>	42
1.4.2.2.1 <i>Ecografía, TC y RMN</i>	42
1.4.2.3 <i>ELASTOGRAFÍA HEPÁTICA.</i>	43
1.4.2.3.1 <i>TÉCNICA.</i>	43
1.4.2.3.2 <i>ELASTOGRAFÍA HEPÁTICA EN LA INFECCIÓN POR VHB.</i> .	47
1.4.2.3.3 <i>ELASTOGRAFÍA HEPÁTICA: OTRAS APLICACIONES.</i>	51
2.- HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	53
2.1 <i>HIPÓTESIS</i>	55
2.2 <i>OBJETIVOS</i>	57
3.- PACIENTES Y MÉTODOS.....	59
3.1 <i>DISEÑO.</i>	61
3.1.1 <i>TIPO DE ESTUDIO.</i>	61

3.1.2	ÁMBITO Y PERIODO DE ESTUDIO.....	61
3.2	VARIABLES ANALIZADAS.....	61
3.2.1	VARIABLES DEMOGRÁFICAS Y ANTROPOMÉTRICAS	61
3.2.2	VARIABLES ANALÍTICAS.....	62
3.2.3	CÁLCULO DE LOS TESTS SEROLÓGICOS.....	62
3.2.4	PACIENTES VIH+.....	63
3.3	ELASTOGRAFÍA HEPÁTICA (FIBROSCAN®).....	63
3.3.1	PUNTOS DE CORTE DEL FIBROSCAN®.....	64
3.4	ESTUDIO ESTADÍSTICO	64
3.4.1	ESTUDIO DESCRIPTIVO	64
3.4.2	FACTORES ASOCIADOS A FIBROSIS SIGNIFICATIVA Y PROBABLE CIRROSIS.....	65
3.4.3	PROGRESIÓN Y REGRESIÓN DE LA FIBROSIS DURANTE EL SEGUIMIENTO	65
3.4.4	CORRELACIÓN Y CONCORDANCIA ENTRE EL FIBROSCAN Y LOS TESTS SEROLÓGICOS	66
3.5	CONSIDERACIONES ÉTICAS Y LEGALES	66
4.-	RESULTADOS.....	69
4.1	BASALES.....	71
4.1.1	PORTADORES INACTIVOS.....	71
4.1.2	PACIENTES VHB MONOINFECTADOS NO PORTADORES INACTIVOS	76
4.1.3	PACIENTES COINFECTADOS POR EL VIH.....	82
4.2	PROGRESIÓN Y REGRESIÓN.....	86
4.2.1	PORTADORES INACTIVOS.....	86
4.2.2	PACIENTES NO PORTADORES INACTIVOS SIN TRATAMIENTO ANTIVIRAL	87
4.2.3	PACIENTES MONOINFECTADOS CON TRATAMIENTO ANTIVIRAL....	88
4.2.4	PACIENTES COINFECTADOS POR VIH.	89
4.3	MARCADORES SEROLÓGICOS.....	90
5.-	DISCUSIÓN.....	97

5.1 FACTORES ASOCIADOS A FIBROSIS AVANZADA Y A POSIBLE CIRROSIS.....	99
5.1.1 PORTADORES INACTIVOS.....	100
5.1.2 PACIENTES NO PORTADORES INACTIVOS.....	103
5.1.3 PACIENTES INFECTADOS POR EL VIH.....	105
5.2 PROGRESIÓN Y REGRESIÓN DE LA FIBROSIS HEPÁTICA.....	108
5.3 MARCADORES SEROLÓGICOS.....	109
5.4 LIMITACIONES	111
6.-CONCLUSIONES.....	115
7.-BIBLIOGRAFÍA.....	121
8.-DIFUSIÓN DE RESULTADOS.....	149
9.-ANEXO	157

ÍNDICE DE TABLAS

TABLA 1. PRINCIPALES ESTUDIOS EPIDEMIOLÓGICOS DE PREVALENCIA DE INFECCIÓN POR VHB EN POBLACIÓN GENERAL ESPAÑOLA.....	24
TABLA 2. SISTEMA METAVIR.....	37
TABLA 3. MARCADORES INDIRECTOS DE FIBROSIS HEPÁTICA.	39
TABLA 4. CAPACIDAD DIAGNÓSTICA DE LOS MARCADORES NO INVASIVOS INDIRECTOS PARA LA DETECCIÓN/EXCLUSIÓN DE CIRROSIS HEPÁTICA.	41
TABLA 5. CAPACIDAD DE LA EH PARA DETECTAR FIBROSIS SIGNIFICATIVA (\geq F2) Y CIRROSIS (F4) EN PACIENTES CON HCB.....	49
TABLA 6. CARACTERÍSTICAS BASALES DE LOS PORTADORES INACTIVOS	73
TABLA 7. FACTORES ASOCIADOS A FIBROSIS AVANZADA EN PORTADORES INACTIVOS. ANÁLISIS MULTIVARIANTE.....	74
TABLA 8. PREVALENCIA DE ESTEATOSIS Y FIBROSIS SIGNIFICATIVA SEGÚN EL NÚMERO DE CRITERIOS DE SÍNDROME METABÓLICO PRESENTES.	75
TABLA 9. CARACTERÍSTICAS BASALES DE LOS PACIENTES NO PORTADORES INACTIVOS..	76
TABLA 10. FACTORES ASOCIADOS A FIBROSIS AVANZADA Y PROBABLE CIRROSIS EN PACIENTES NO TRATADOS CON ADN-VHB >2.000 LOG UI/ML	79
TABLA 11. FACTORES ASOCIADOS A FIBROSIS AVANZADA Y PROBABLE CIRROSIS EN PACIENTES CON TRATAMIENTO ANTIVIRAL.....	80
TABLA 12. FACTORES ASOCIADOS A FIBROSIS AVANZADA Y PROBABLE CIRROSIS EN PACIENTES CON TRATAMIENTO ANTIVIRAL. ANÁLISIS MULTIVARIANTE.....	81
TABLA 13. FACTORES ASOCIADOS A FIBROSIS AVANZADA Y PROBABLE CIRROSIS EN PACIENTES VIH+.....	84
TABLA 14. FACTORES ASOCIADOS A FIBROSIS AVANZADA Y PROBABLE CIRROSIS EN PACIENTES VIH+. ANÁLISIS MULTIVARIANTE.....	85
TABLA 15. MEDIANA DE LOS TEST DE APRI Y FIB4 EN LAS MEDICIONES REALIZADAS EN PACIENTES CON INFECCIÓN CRÓNICA POR VHB SIN COINFECCIÓN VIH Y COINFECTADOS POR EL VIH	91
TABLA 16. COEFICIENTE DE CORRELACIÓN ENTRE EL VALOR DE LOS TEST SEROLÓGICOS Y EL VALOR DE LA EH	91
TABLA 17. CONCORDANCIA DIAGNÓSTICA ENTRE LA EH Y EL ÍNDICE DE APRI.....	94
TABLA 18. CONCORDANCIA DIAGNÓSTICA ENTRE LA EH Y EL ÍNDICE FIB-4	95

ÍNDICE DE FIGURAS

FIGURA 1. DISTRIBUCIÓN GEOGRÁFICA DE LA HEPATITIS B EN EL MUNDO, 2006.....	22
FIGURA 2. ALGORITMO PARA EL MANEJO CLÍNICO DE PACIENTES CON HCB, AGHBE NEGATIVO Y TRANSAMINASAS PERSISTENTEMENTE NORMALES.	27
FIGURA 3. LA ACTIVACIÓN DE LA CÉLULA ESTRELLADA HEPÁTICA, PIEZA CLAVE DE LA FIBROGÉNESIS.....	32
FIGURA 4. SISTEMA FIBROSCAN® (ECHOSENS, PARIS, FRANCIA)	44
FIGURA 5. VOLUMEN EXPLORADO POR ELASTOGRAFÍA HEPÁTICA	45
FIGURA 6. DISTRIBUCIÓN GENOTÍPICA DE LOS PACIENTES PORTADORES INACTIVOS.....	74
FIGURA 7 PREVALENCIA DE SÍNDROME METABÓLICO EN LOS PORTADORES INACTIVOS SEGÚN LA EDAD.....	75
FIGURA 8. DISTRIBUCIÓN GENOTÍPICA DE LOS PACIENTES NO PORTADORES INACTIVOS ..	77
FIGURA 9. DISTRIBUCIÓN GENOTÍPICA DE LOS PACIENTES COINFECTADOS POR EL VIH... 82	
FIGURA 10. CAMBIOS EN LA DUREZA HEPÁTICA EN 91 PACIENTES PORTADORES INACTIVOS.....	86
FIGURA 11. CAMBIOS EN LA DUREZA HEPÁTICA EN 18 PACIENTES SIN TRATAMIENTO INICIAL.....	87
FIGURA 12. CAMBIOS EN LA DUREZA HEPÁTICA EN 44 PACIENTES VIH- CON TRATAMIENTO ANTIVIRAL	88
FIGURA 13. CAMBIOS EN LA DUREZA HEPÁTICA EN 52 PACIENTES COINFECTADOS POR VHB Y VIH	89
FIGURA 14. DIAGRAMA DE DISPERSIÓN ENTRE LOS VALORES DE LA EH EN KPA Y EL ÍNDICE DE APRI EN PACIENTES VIH- Y VIH+	92
FIGURA 15. DIAGRAMA DE DISPERSIÓN ENTRE LOS VALORES DE LA EH EN KPA Y EL ÍNDICE FIB-4 EN PACIENTES VIH- Y VIH+	93

ABREVIATURAS

- AASLD: American Association for the Study of Liver Diseases**
- AcHBe: anticuerpos contra el antígeno “e” del virus de la hepatitis B**
- AcVHD: anticuerpos contra el virus de la hepatitis D.**
- AgHBe: antígeno “e” del virus de la hepatitis B**
- AcHBs: anticuerpos contra el antígeno de superficie del virus de la hepatitis B**
- AgHBs: antígeno de superficie del virus de la hepatitis B**
- ADN: ácido desoxirribonucleico**
- Alb: albúmina**
- ALT: alanino aminotransferasa**
- AST: aspartato aminotransferasa**
- Br: bilirrubina**
- c-HDL: lipoproteínas de alta densidad**
- c-LDL: lipoproteínas de baja densidad**
- Cr: creatinina**
- EH: elastografía hepática**
- EASL: European Association for the Study of the Liver**
- FA: fosfatasa alcalina**
- FS: FibroScan®**
- GGT: gamma-glutamil transferasa**
- HCB: hepatitis crónica B**
- HCC: hepatitis crónica C**

- IMC: índice de masa corporal**
- MEC: matriz extracelular**
- OMS: Organización Mundial de la Salud**
- PegIFN: interferón pegilado**
- TG: triglicéridos**
- VHB: virus de la hepatitis B**
- VHC: virus de la hepatitis C**
- VHD: virus de la hepatitis delta**
- VIH: virus de la inmunodeficiencia humana**

RESUMEN

RESUMEN

Objetivos: el objetivo principal del presente estudio es determinar la prevalencia de fibrosis avanzada y definir los factores asociados a la misma, medida mediante EH, en pacientes con HCB clasificados como portadores inactivos, no portadores inactivos (en tratamiento o no) y coinfectados por VIH. Como objetivos secundarios se encuentran: evaluar el efecto del tratamiento antiviral en la fibrosis hepática, valorar la progresión de la fibrosis hepática en las distintas fases de la HCB y comparar la EH para evaluar la fibrosis hepática con los test serológicos de APRI y FIB-4 en pacientes mono infectados por el VHB y coinfectados por el VIH.

Método: estudio prospectivo, observacional, abierto que incluye 221 pacientes con HCB seguidos en el Hospital Universitario de A Coruña entre mayo de 2010 y junio de 2014. Se realizó EH a todos los pacientes de manera basal y durante el seguimiento. Se recogieron en una base de datos unificada todas las variables clínicas, epidemiológicas y de laboratorio. Se realizaron análisis univariantes y de regresión logística con objeto de determinar los factores asociados a fibrosis avanzada y a probable cirrosis. Se realizó un estudio de correlación y concordancia diagnóstica entre la EH y los tests de APRI y FIB-4.

Resultados: la prevalencia de fibrosis avanzada en portadores inactivos fue 25,0%, en pacientes con HCB no tratada no portadores inactivos 44,4%, en pacientes tratados 47,7 % y en coinfectados por el VIH 57,4%. En portadores inactivos, los factores metabólicos se han relacionado con la presencia de fibrosis avanzada y posible cirrosis. En pacientes no tratados con ADN VHB >2.000UI/mL, la carga viral y el aumento de transaminasas fueron los factores asociados. En los pacientes con tratamiento antiviral, tanto mono como VIH coinfectados, los factores metabólicos, la persistencia del AgHBe y la coinfección por VHD fueron los factores asociados.

Tras 24 meses de seguimiento, el 6,6% de los portadores inactivos y el 22,2% de los pacientes no tratados presentan progresión de la fibrosis, mientras que el 14,3% de los pacientes mono infectados tratados y el 9,6% de los coinfectados presentan regresión.

El coeficiente de correlación entre el índice de APRI y la EH fue $r=0,614$, y entre el FIB-4 y la EH $r=0,642$.

Conclusiones: la EH se ha mostrado eficaz para la caracterización y monitorización de la fibrosis en pacientes con HCB, así como en los coinfectados por el VIH. Además de los factores dependientes de la propia HCB, el perfil metabólico juega un papel importante en el desarrollo de fibrosis hepática.

RESUMO

Obxectivos: O obxectivo principal do presente estudo é determinar a prevalencia de fibrose avanzada e definir os factores de risco asociados á mesma, medida mediante EH, en doentes con HCB clasificados como portadores inactivos, non portadores inactivos (en tratamento ou non) e coinfectados por VIH. Como obxectivos secundarios atópanse: avaliar o efecto do tratamento antiviral na fibrose hepática, valorar a progresión da fibrose hepática nas distintas fases da HCB e comparar a EH para avaliar a fibrose hepática con test serolóxicos de APRI e FIB-4 en doentes mono infectados por VHB e coinfectados por VIH.

Método: Estudo prospectivo, observacional, aberto que inclúe 221 pacientes con HCB seguidos no Hospital Universitario da Coruña entre maio de 2010 e xuño de 2014. Realizouse EH a todos os doentes de maneira basal e durante o seguemento. Recolléronse nunha base de datos unificada todas as variables clínicas, epidemiolóxicas e de laboratorio. Realizáronse análises univariantes e de regresión loxística con obxecto de determinar os factores de risco asociados á fibrose avanzada e a probable cirrose. Realizouse un estudo de correlación e concordancia diagnóstica entre a EH e os test de APRI e FIB-4.

Resultados: A prevalencia de fibrose avanzada en portadores inactivos foi de 25%, en doentes con HCB non tratada non portadores inactivos 44%, en doentes tratados 47,7% e en coinfectados polo VIH 57,4%. Nos portadores inactivos, os factores metabólicos relacionáronse coa presenza de fibrose avanzada e posible cirrose. Nos doentes non tratados con ADN VHB >2000UI/mL, a carga viral e o aumento de transaminasas foron os factores asociados. Nos doentes con tratamento antiviral, tanto mono como VIH

coinfectados, os factores metabólicos, a persistencia de AgHBe e a coinfección por VHD foron os factores asociados.

Tras 24 meses de seguemento, o 6,6% dos portadores inactivos e o 22,2% dos doentes non tratados presentan progresión da fibrose, mentres que o 14,3% dos doentes monoinfectados tratados e o 9,6% dos coinfectados presentan regresión. O coeficiente de correlación entre o índice de APRI e a EH foi $r=0,614$ e entre o FIB-4 e a EH $r=0,642$.

Conclusiones: A EH mostrouse eficaz para a caracterización e monitorización da fibrose en doentes con HCB, así como nos coinfectados polo VIH. Ademais dos factores dependentes da propia HCB, o perfil metabólico xoga un papel importante no desenvolvemento da fibrose hepática.

ABSTRACT

Objectives: the main objective of this study is to determinate the prevalence of significant fibrosis and probable cirrhosis measured by hepatic elastometry (HE), and to analyze the factors associated with fibrosis development. It has been carried in chronic HBV (CHB) infected patients classified as inactive carriers, non inactive carriers (treated or not) and HIV-coinfected. Secondary objectives were: evaluate the effect of antiviral treatment in liver fibrosis, analyze the fibrosis progression and compare the utility of HE with APRI and FIB-4 index to determinate the liver fibrosis in CHB infected patients mono and HIV-coinfected.

Method: observational, prospective, open study including 221 patients with CHB followed in the University Hospital of A Coruña between May-2010 and June-2014. Basal HE was performed and during the follow up. Epidemiological and laboratory parameters were collected in a database. Univariate and multivariate adjusted logistic regression analyses were performed to explore factors associated with significant fibrosis and probable cirrhosis. A correlation and concordance analyses were used to compare HE with APRI and FIB-4.

Results: the prevalence of significant fibrosis in inactive carriers was 25.0%, in untreated CHB (non inactive carriers) 44.4%, treated HCV patients 47.7% and HIV-coinfected 57.4%. In inactive carriers, metabolic factors were related with significant fibrosis and probable cirrhosis. In untreated patients with DNA-HBV >2,000UI/mL, HBV viral load and elevated transaminases were the related factors. In HBV treated patients and HIV-coinfected, metabolic factors, presence of HBeAg⁺ and HDV coinfection were the associated factors.

After 24 months of follow-up, the fibrosis progressed in 6.6% of inactive carriers and 22.2% of untreated patients. Regression of fibrosis was observed in 14.3% of CHB treated patients and 9.6% of treated HIV-coinfected patients.

Correlation coefficient was $r=0.614$ between HE and APRI and $r=0.642$ between HE and FIB-4.

Conclusions: HE has proved useful to characterize and to measure the fibrosis in CHB infected patients mono and HIV-coinfected. In addition to viral factors associated with fibrosis development, metabolic profile has an important role too.

1.- INTRODUCCIÓN

1.1 EPIDEMIOLOGÍA DE LA INFECCIÓN POR VHB

El virus de la hepatitis B (VHB) es un virus ADN,¹ hepatotropo (aunque no infecta únicamente hepatocitos), no citopático, capaz de dañar el parénquima hepático. Se trata de un virus de la categoría *Hepadnaviridae* que infecta sólo a humanos y es altamente contagioso, más incluso que el virus de la hepatitis C (VHC) o el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). El virión completo, conocido como partícula de Dane, tiene un diámetro aproximado de 42 nm, y se compone de una envuelta (formada por los antígenos de superficie y moléculas lipídicas) y el core (compuesto por las proteínas de la nucleocápside, el genoma viral y un complejo polimerasa).

El VHB fue descubierto en 1963 por el Dr. Blumberg, publicándose en 1967 la vinculación del antígeno Australia (posteriormente AgHBs) con la hepatitis B; estos descubrimientos le valieron el Premio Nobel de Medicina en 1976.

Desde el año 1981 se dispone para uso comercial de vacuna contra el VHB. La vacunación infantil universal en una buena parte de los países (alrededor de 180 países), ha disminuido la incidencia y la prevalencia de la infección por VHB en las últimas décadas, la cobertura se estima en el 65% de la población mundial, superando el 90% en Europa y América, y en torno al 70% en África y el 30% en el Sudeste Asiático. A pesar de ello, la infección por el VHB continúa siendo un problema de salud pública a nivel mundial; la OMS estima que 400 millones de personas son portadoras del virus (aproximadamente 5% de la población mundial).² De ellos entre 500.000 y 1.000.000 fallecerán cada año por causas directamente implicadas con la infección (hepatitis aguda, cirrosis o hepatocarcinoma). El VHB es causa del 30% de las cirrosis y del 53% de los hepatocarcinomas en todo el mundo.³

INTRODUCCIÓN

Alrededor del 45% de la población mundial vive en áreas de prevalencia mayor del 8% y el 43% donde se sitúa entre el 2% y el 7%.⁴ La distribución en el mundo es variable, como se indica en la Figura 1. La edad de la primoinfección está inversamente relacionada con el riesgo de cronificación; así pues, la tasa de cronificación de una infección aguda perinatal es del 90%, siendo <5% en adultos, lo que condiciona las distintas prevalencias.⁵

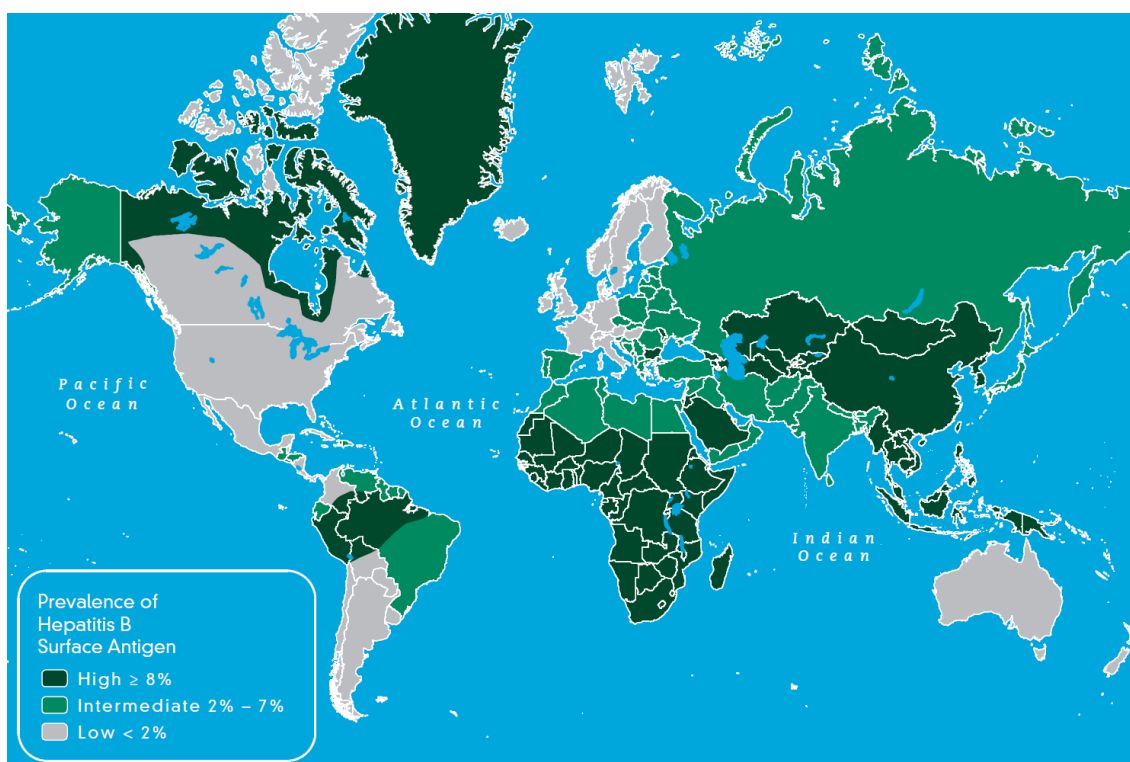


Figura 1. Distribución geográfica de la hepatitis B en el mundo, 2006. (Datos del Center for Disease Control. Travelers health: yellow book. Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services, CDC; 2008. Disponible en <http://wwwnc.cdc.gov/travel/yellowbook/2012/chapter-3-infectious-diseases-related-to-travel/hepatitis-b.htm>).

1.1.1 INCIDENCIA

La incidencia de la infección por VHB ha descendido en España con medidas como el cribado en bancos de sangre y en embarazadas, las campañas específicas dirigidas a los usuarios de drogas por vía parenteral y fundamentalmente con la vacunación, que inicialmente estuvo dirigida a los grupos de riesgo de contagio y se fue implantando en el calendario vacunal de recién nacidos y adolescentes a partir de 1992, con cobertura prácticamente total en todas las comunidades autónomas a partir de 2002. A pesar de ello, los últimos años se ha documentado un ligero aumento en la incidencia de infección aguda por VHB, posiblemente de causa multifactorial, en relación con los flujos migratorios (personas que provienen de países con mayor prevalencia y/o no vacunados) y a un aumento de infecciones en colectivos de hombres que tienen relaciones sexuales con hombres (HSH), en ocasiones asociadas a otras enfermedades de transmisión sexual y al VIH. En cuanto a la infección crónica, posiblemente esté infradiagnosticada e infradeclarada en España.⁶⁻⁸

En el periodo 1997-2010 se registraron en el Sistema de Enfermedades de Declaración Obligatoria de España 12.420 casos de hepatitis B, con una media anual de 887 casos.

El 65% de los casos fueron confirmados como nuevas infecciones (IgM AntiHBc positivo). Con estos datos, se estima una incidencia media para el periodo 1997-2010 de 2,4 casos/ 100.000 habitantes-año. El 71% fueron varones, y las edades comprendidas entre los 25 y los 45 años fueron las de mayor incidencia.

Las infecciones agudas por el VHB no han disminuido en España en los últimos años, e incluso parece que hay un ligero ascenso de las mismas.

1.1.2 PREVALENCIA

En España es difícil conocer con exactitud la prevalencia de infección por VHB, ya que, aunque se trata de una enfermedad de declaración obligatoria, y por tanto deben de documentarse todos los nuevos casos, existen algunas limitaciones del registro, dada la gran variabilidad en los sistemas de vigilancia epidemiológica (tipo de vigilancia, codificación de las notificaciones, tipo de información recogida, etc) además de que no existe un registro nacional, por lo que la mayoría de las aportaciones provienen de estudios locales o regionales. Los principales estudios epidemiológicos se muestran en la Tabla 1. Todos ellos muestran una prevalencia de AgHBs+ entre el 0,7% y el 1,7%.⁶⁻⁹

Tabla 1. Principales estudios epidemiológicos de prevalencia de infección por VHB en población general española.

Estudio	Años	Lugar	Población	Nº casos	HBsAg+
Salleras 1992	1989	Cataluña	Adulta	661	1,5% (1,0-2,1)
García-Fulgueiras 1996 ⁶	1992-93	Murcia	18-65 años	2203	0,9% (0,7-1,2)
Solá 2002 ⁷	1994-96	Gerona	25-65 años	2194	1,69% (1,62-1,76)
Pachón 1998	1996	España	General	3932	0,8%
Domínguez 2000 ⁸	1996	Cataluña	General	2142	1,2% (0,7-1,7)
Salleras 2007	2002	Cataluña	General	2620	0,7% (0,4-1,0)
López-Izquierdo 2007 ⁹	2003	Valladolid	General	364	0,3

En la mayoría de estos estudios no se encontraron diferencias en la prevalencia entre sexos,^{7,8} o en variables como el nivel sociocultural; aunque si se consideraron factores de riesgo el vivir en medio rural vs urbano (probablemente en relación con

cierto grado de endemicidad), el uso de drogas por vía parenteral y abuso de alcohol, los ingresos hospitalarios, las manipulaciones sanitarias o de otro tipo (tatuajes, p ej.), haber ingresado en un centro penitenciario, así como haber realizado el servicio militar obligatorio.

1.2 INDICACIONES DE TRATAMIENTO DE LA HCB

1.2.1 PACIENTES MONOINFECTADOS POR EL VHB

Para establecer las indicaciones de tratamiento de la HCB, tanto la European Association for the Study of the Liver (EASL)¹⁰ como la American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD)¹¹ analizan la historia natural de la HCB, distinguiendo cinco fases:

-Inmunotolerante: son pacientes AgHBe+, con altos niveles de ADN del VHB y transaminasas normales o discretamente elevadas. Esta fase es frecuente en transmisiones perinatales y, dada la alta carga viral, los pacientes en esta fase son muy contagiosos.

-Inmunoreactivación AgHBe+: son pacientes AgHBe+, con niveles de viremia más bajos que en la fase inmunotolerante y niveles de transaminasas superiores a ésta. Presentan moderada o severa actividad necroinflamatoria lo que conlleva un más rápida progresión de la fibrosis hepática.

-Portadores inactivos: son pacientes AgHBe negativos, AgHBs+ durante más de un año, con ADN del VHB indetectable o con baja carga viral (habitualmente <2.000

UI/ml y siempre <20.000 UI/ml). Deben presentar transaminasas persistentemente normales. Tras un reciente metanálisis publicado por la EASL,¹² se define que los valores persistentemente normales de ALT exige que se realicen al menos tres determinaciones de ALT con diferencia entre ellas >2 meses durante al menos un año, donde el valor de ALT debe estar siempre por debajo del rango superior de normalidad (40 UI/L).

-Fase de HCB AgHBe negativo: normalmente tras la seroconversión de AgHBe+ a AcHBe+, o tras décadas de evolución en portadores inactivos. Presentan reactivaciones fluctuantes con aumento de la viremia y de las transaminasas. En ocasiones es difícil distinguir esta fase de los portadores inactivos.

-Fase AgHBs negativo: se trata de pacientes con AgHBs negativo y ADN del VHB detectable en el hígado y, habitualmente, indetectable en suero. El mayor riesgo en estos pacientes es la reactivación en el contexto de algún tratamiento inmunosupresor. Además, su riesgo de hepatocarcinoma nunca llega a equipararse a la población general.

El mayor problema suele ser clasificar aquellos pacientes AgHBe negativos con niveles bajos/intermedios de viremia (entre 2.000 UI/ML y 20.000 UI/ml) y transaminasas normales o ligeramente elevadas. La estimación de la fibrosis hepática por métodos no invasivos o la biopsia hepática pueden ayudar a clasificar a estos pacientes como portadores inactivos o en fase de HCB AgHBe negativo, lo cual tiene implicaciones pronósticas, y en el seguimiento e indicación de tratamiento de los pacientes. Para ello la EASL ha diseñado un algoritmo clínico para el manejo de

pacientes según los niveles de viremia, transaminasas y fibrosis hepática que se detalla en la Figura 2.¹²

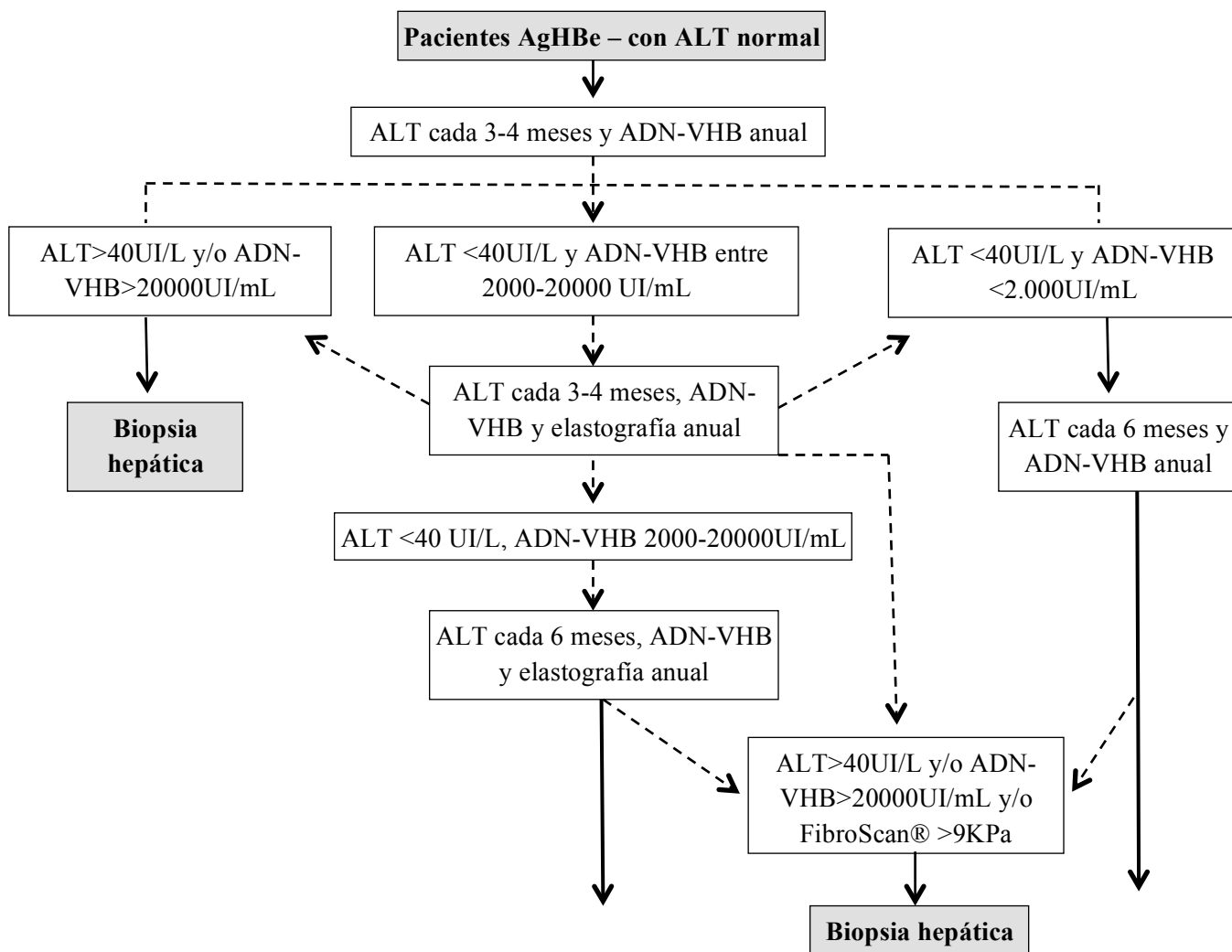


Figura 2. Algoritmo para el manejo clínico de pacientes con HCV, AgHBe negativo y transaminasas persistentemente normales. Adaptado de EASL.¹²

Los objetivos del tratamiento del VHB son:

-La pérdida del AgHBs con seroconversión a AchBs+. La tasa de pérdida del AgHBs en pacientes AgHBe+ es del 3-7% tras 12 meses de tratamiento con PegIFN^{13,14} y entre 2-3% con el tratamiento con entecavir o tenofovir.^{15,16} Esto es aún más infrecuente en los pacientes con HCB AgHBe-, donde con PegIFN^{14,17} alcanzan la seroconversión del AgHBs el 3% tras 12 meses de terapia mientras que <1% lo hacen con entecavir o tenofovir.¹⁸

-En pacientes AgHBe+ la seroconversión a AchBe+ se consigue en el 29-32% de los pacientes tratados con PegIFN ($\alpha 2a$ o $\alpha 2b$)^{13, 19} y en el 20% de los pacientes tratados con análogos de nucleósidos/nucleótidos.^{15,18, 20-23} La duración de la seroconversión de los pacientes AgHBe+ es menor tras la interrupción del tratamiento con análogos de los nucleós(t)idos que del PegIFN, si bien es cierto, existen pocos datos con los análogos más eficaces (tenofovir y entecavir).^{15,18,24,25}

-Mantener la supresión viral, en aquellos pacientes en que la seroconversión AgHBe y/o AgHBs no se consigue.

Por tanto, las indicaciones establecidas actualmente en el tratamiento de la HCB tienen en consideración tres factores fundamentales: los niveles de transaminasas, la carga viral del VHB y la severidad del daño hepático. Por tanto, existe indicación de tratamiento en los pacientes con ADN-VHB >2.000 UI/mL, transaminasas por encima del límite superior de la normalidad y actividad necroinflamatoria moderada/severa con, al menos, fibrosis moderada; pero en cualquier caso, se deben tener en cuenta la edad, comorbilidades, manifestaciones extrahepáticas y la historia de hepatocarcinoma.¹¹ Por tanto, y si no se tienen en cuenta los métodos no invasivos para estimar la fibrosis, en un

grupo importante de pacientes sería necesario realizar una biopsia hepática para estratificar el daño hepático y establecer la indicación de tratamiento.

1.2.2 PACIENTES COINFECTADOS VIH/VHB

Los pacientes con HCB coinfectados por VIH presentan algunas peculiaridades:

-En principio, las indicaciones de tratamiento del VHB son las mismas que en pacientes monoinfectados, pero la infección por VHB es criterio actualmente de tratamiento antiviral contra el VIH. La coinfección por el VIH y su tratamiento en pacientes con HCB modifica el curso natural de la enfermedad, provocando frecuentes picos de replicación viral del VHB si el tratamiento contra el VIH utilizado no incluye fármacos contra el VHB.²⁶⁻²⁸ Por tanto, la mayoría de los pacientes coinfectados VHB/VIH van a recibir tratamiento contra ambos virus, independientemente de la indicación de tratamiento contra el VHB *per se*, está indicado el tratamiento (salvo contraindicación) con tenofovir más emtricitabina o lamivudina y un tercer fármaco contra el VIH en estos pacientes.

-Los pacientes coinfectados con el VIH van a presentar mayor grado de fibrosis, de desarrollo de cirrosis y hepatocarcinoma que los monoinfectados.²⁹⁻³¹ El adecuado control de la infección por VIH y la recuperación inmunológica redundan en una mejoría en el control del VHB.^{32,33}

-Es más frecuente la aparición de resistencias a los tratamientos contra el VHB en pacientes VIH+ que en VIH-, así pues, el 25-50% de los pacientes VHB monoinfectados tratados con lamivudina desarrollan resistencias a la misma tras 5 años

de tratamiento,^{34,35} mientras que en pacientes coinfectados las desarrollan el 20% de los pacientes cada año.^{36,37}

1.3 FIBROSIS HEPÁTICA

El desarrollo de fibrosis hepática es el resultado del daño crónico de los hepatocitos por causas virales (fundamentalmente virus hepatotropos), metabólicas (como el síndrome metabólico), tóxicas (alcohol), inmunes o enfermedades de depósito. Aunque existen diferencias citológicas y bioquímicas en la fibrogénesis según los distintos agentes causales, en todos los casos existe un aumento en la producción de matriz extracelular.³⁸

La fibrogénesis es un proceso dinámico (que incluye tanto la formación de MEC, fibrogénesis, como su degradación) en el que se produce la transcripción de diferentes genes y la síntesis y degradación de diferentes componentes de la MEC. La fibrosis hepática es, por tanto, el resultado de la respuesta reparadora del hígado a un daño repetido.³⁹ En el caso de un daño agudo, las células del parénquima hepático van a regenerar y sustituir a las células apoptóticas, produciendo una respuesta inflamatoria y un depósito limitado de MEC. Ahora bien, si el daño se perpetúa, la regeneración hepática comienza a fallar, sustituyéndose los hepatocitos dañados por MEC incluyendo colágeno fibrilar. La distribución de este material fibrilar va a depender del tipo de daño hepático; así, en el caso de las hepatitis virales o los trastornos colestásicos crónicos, este depósito se localiza principalmente alrededor de tractos portales. En el caso del daño producido por alcohol, el acúmulo se produce principalmente en las áreas pericentral y perisinusoidal.⁴⁰

La fibrosis hepática se asocia a anomalías cuantitativas y cualitativas de la MEC. En estados avanzados se encuentra hasta 6 veces más MEC de lo normal, incluyendo distintos tipos de colágeno (tipo I, III y IV), fibronectina, laminina, ácido hialurónico y proteoglicanos. Esta acumulación es el resultado de una síntesis aumentada, pero también de una degradación disminuida, provocada principalmente por una expresión incrementada de los inhibidores específicos de las metaloproteasas (TIMPs).^{38,40} La célula principal en este proceso es la célula estrellada hepática. En el hígado sano, las células estrelladas se localizan en el espacio de Disse. Tras un daño hepático mantenido, las células estrelladas son activadas y se diferencian en miofibroblastos, adquiriendo propiedades contráctiles, proinflamatorias y fibrogénicas. La célula estrellada activada va a migrar y se va a producir un acúmulo de MEC en aquellas zonas de reparación tisular y regulando la degradación de la misma.³⁸ (Figura 3)

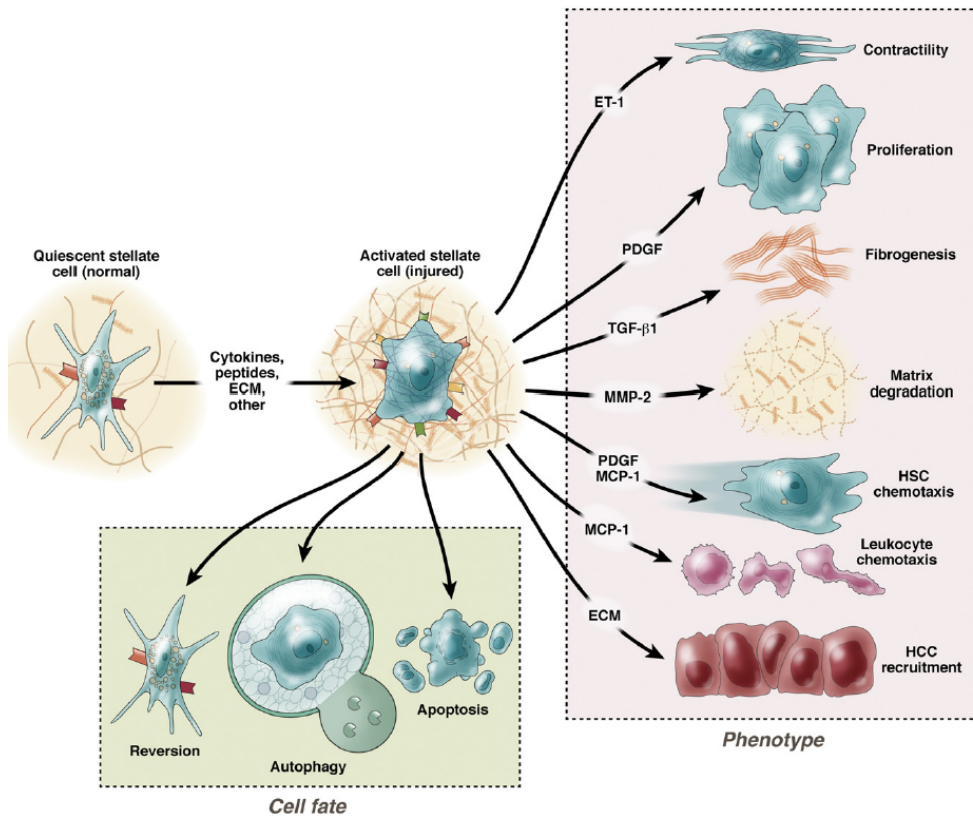


Figura 3. La activación de la célula estrellada hepática, pieza clave de la fibrogénesis, es un proceso complejo. Adaptado de Rokey DC.³⁸

A su vez, la degradación de la MEC es un proceso complejo; en estudios experimentales se ha podido comprobar que el número de células estrelladas activadas decrece mientras la integridad estructural es restituida. Existen al menos dos explicaciones para este fenómeno: bien por una reversión de su estado activado o bien por la apoptosis selectiva de las células en estado activo.³⁹

Reversión: En la actualidad se sabe que las células estrelladas pueden revertir su estado activado in vitro, pero no se conoce si este mismo proceso puede producirse in vivo.

Apoptosis: Las células estrelladas van a expresar diferentes receptores y ligandos, como el Fas, que conducirán a la apoptosis. De igual manera, la MEC va a proporcionar

diferentes moléculas que a su vez van a regular la supervivencia de estas células.^{39,41} Se ha demostrado la reversibilidad de la fibrosis a través de la inducción de la apoptosis, mediante giotoxina (una toxina fúngica) en cultivos de células estrelladas, lo que convierte a la apoptosis en un claro blanco para distintas estrategias de tratamiento antifibrogénico.^{42,43}

A grandes rasgos, existen dos tipos de degradación de la MEC. La primera provoca una alteración de la matriz de baja densidad del parénquima normal (es lo que se denomina degradación patológica), que va a causar un empeoramiento en el desarrollo de la enfermedad. El segundo es una degradación del exceso de tejido cicatricial, lo que va a contribuir a restaurar la arquitectura del parénquima enfermo.

1.4 MÉTODOS DE EVALUACIÓN DE LA FIBROSIS HEPÁTICA

1.4.1 BIOPSIA HEPÁTICA

Ya desde principios de los años 80 la biopsia hepática está considerada como la prueba Gold standard para el estudio de la afectación inflamatoria y del grado de necrosis hepática, así como para la evaluación del grado de fibrosis en pacientes infectados por VHB.⁴⁴ Sin embargo, se trata de un método invasivo no bien tolerado por los pacientes que dada la dificultad, el elevado coste y las molestias que genera su realización no es una técnica que pueda ser utilizada de forma seriada para el seguimiento de pacientes crónicos. Puede tener una importante comorbilidad asociada (dolor, sangrado, neumotórax, hemotórax, peritonitis biliar, infecciones, punciones de

órganos adyacentes) y entre el 0,6 y el 5% de los pacientes que se someten a una biopsia hepática desarrollan complicaciones que incluso pueden desembocar en la muerte.⁴⁴⁻⁴⁹

Este método tiene además otras limitaciones ya que el examen se realiza sobre una muestra que representa el 1/50000 del total de la masa hepática,⁴⁵ teniendo además una variabilidad intra e interobservador significativa.⁴⁴ A pesar de que el uso de sistemas estandarizados de evaluación de biopsias hepáticas ha reducido la variabilidad interobservador, la variación en el estadiaje de las muestras sigue siendo un problema importante, e incluso en aquellos casos en los que un profesional experimentado realiza la biopsia hepática y un patólogo experto interpreta los resultados la tasa de diferencia en el estadiaje puede llegar a ser hasta del 20%.⁵⁰ En un trabajo realizado por Regey y cols se evidenció que en la evaluación de biopsias realizadas en diferentes lóbulos hepáticos del mismo hígado, el estadiaje puede diferir en un tercio de los pacientes con infección crónica por VHC tras ser valoradas por el mismo observador.⁵¹ Asimismo, Siddique y colaboradores, demostraron que en el 45% de los pacientes existía una diferencia de al menos un estadio de fibrosis tras la evaluación de dos muestras hepáticas valorables obtenidas en el mismo lugar de punción.⁵² Aunque había sido aceptada una longitud igual o superior a 1.5 cm, como tamaño adecuado de los fragmentos para la interpretación de una biopsia percutánea,⁵³ en un estudio con análisis por imagen, Bedossa y cols señalaron que las biopsias hepáticas deberían tener una longitud de al menos 2.5 cm para poder emitir un diagnóstico de seguridad en el 80% de los casos.⁵⁴ Finalmente, Colloredo y cols, han observado que se produce una infravaloración del grado de FH a medida que el tamaño de la biopsia disminuye y que ello podría minimizarse obteniendo una muestra de mayores dimensiones o bien, dos muestras de tejido hepático.⁵⁵

Los hallazgos anatomopatológicos muestran por un lado el grado de actividad necroinflamatoria y de fibrosis así como la evolución de los cambios arquitecturales y la presencia de cirrosis. De este modo, se han desarrollado numerosos sistemas de estadiaje o gradación anatomopatológicas de las lesiones para valorar la evolución del grado de fibrosis y de la enfermedad hepática. Cada sistema de estadiaje asigna una puntuación numérica a cada una de las tres principales alteraciones encontradas en la hepatitis crónica viral:

- Inflamación de los tractos portales
- Necrosis y apoptosis del parénquima
- Fibrosis hepática

Se crea así un sistema por el que los resultados de diferentes biopsias pueden ser comparados de forma rápida. Sin embargo, existen varios problemas asociados a la asignación de una puntuación histológica. Por un lado, algunos sistemas de puntuación no diferencian el grado de inflamación del de fibrosis pudiendo ser la puntuación total de dos biopsias la misma pero no así el grado de lesión hepática.

Además, se trata de una técnica que presenta variabilidad interobservador pudiendo modificarse el resultado dependiendo del patólogo que analice la muestra.

Por otro lado, el resultado de la puntuación recae en la valoración de un pequeño fragmento de tejido que puede no ser representativo del estado del resto del órgano. Además, el pronóstico global de la enfermedad no debe basarse exclusivamente en la gravedad del daño hepático ya que existen muchos otros factores (duración de la

infección, consumo de alcohol, mayor grado de inmunosupresión...) que pueden modificar el curso de la enfermedad.

Los sistemas de puntuación de los hallazgos anatomopatológicos en la biopsia hepática más importantes y más usados de la literatura son:

- La puntuación HAI (Histology Activity Index) o Índice de Knodell, que es la puntuación combinada para necrosis, inflamación y fibrosis.

- La puntuación HAI (Histology Activity Index) modificada (también llamada Índice Ishak),⁵⁶ que evalúa la gradación de la puntuación necroinflamatoria y estadiaje de la fibrosis por separado.

- Finalmente, en 1996 se desarrolló un nuevo sistema llevado a cabo en Francia por el grupo cooperativo METAVIR.^{57,58} Tras la revisión retrospectiva de series de biopsias de pacientes con HCC, desarrollaron el sistema del mismo nombre. Un sistema más simple que los anteriores, fácil de usar y que en la actualidad es ampliamente utilizado por patólogos e investigadores en numerosos ensayos clínicos (Tabla 2). Evalúa la fibrosis y actividad histológica de manera independiente.

Tabla 2. Sistema METAVIR.^{57,58}

Grado (actividad necroinflamatoria)	
A0	No actividad
A1	Mínima
A2	Moderada
A3	Grave
Estadio (fibrosis)	
F0	No fibrosis
F1	Fibrosis portal sin septos
F2	Fibrosis portal con algún septo
F3	Fibrosis septal sin cirrosis
F4	Cirrosis

1.4.2 MÉTODOS NO INVASIVOS

1.4.2.1 MARCADORES SEROLÓGICOS

1.4.2.1.1 DIRECTOS

Son los marcadores serológicos relacionados con el proceso de fibrogénesis. La fibrosis produce un aumento en el depósito de MEC, por lo que la detección precoz de un aumento de proteínas de MEC permite obtener una aproximación al proceso de fibrogénesis. Existen múltiples aproximaciones, midiendo niveles de colágeno circulante o sus productos de degradación, así como otras proteínas como el ácido hialurónico o metaloproteasas, y sus inhibidores, implicadas en el proceso de degradación de la MEC.

El marcador más estudiado es el ácido hialurónico (AH), especialmente en la infección por el VHC, VHB y hepatopatía alcohólica. Su principal ventaja radica en la discriminación entre fibrosis significativa y ausencia de fibrosis con áreas bajo la curva (AUROC) entre 0,78 a 0,98 para la HCB. También merece alguna mención el estudio del colágeno tipo IV, el principal componente de la membrana basal, y en especial el estudio del dominio 7s. Al igual que el AH, su principal ventaja radica en la detección de fibrosis significativa, con resultados levemente superiores en el caso del dominio 7s.

Las colagenasas y sus inhibidores también han sido utilizados como marcadores de fibrosis, principalmente en la infección por el VHC. Otras sustancias implicadas en el proceso de fibrogénesis también han sido estudiadas, como la detección de citocinas (TGF- β o el TNF- β 84), si bien su efectividad parece ser menor que aquellos marcadores de producción o degradación de MEC.

Aparte del uso individual de estos marcadores se han desarrollado múltiples escalas con varios marcadores de fibrosis, en un intento de aumentar la eficacia diagnóstica.^{59,60} En conjunto, la utilización de marcadores directos parece permitir la detección de dos estadios separados, fibrosis significativa vs. no fibrosis o especialmente, cirrosis de no cirrosis, sin que hasta el momento sean capaces de distinguir entre estadios intermedios de fibrosis. Los “test” multiparamétricos parecen aumentar la tasa de efectividad, pero dadas las limitaciones metodológicas de los estudios publicados hasta el momento ninguno puede ser recomendado en sustitución de la biopsia hepática.

1.4.2.1.2 INDIRECTOS

Una de las principales limitaciones de los marcadores directos de fibrosis hepática es la dificultad para su utilización en la práctica clínica diaria. Los marcadores indirectos son distintos parámetros analíticos, generalmente fácilmente obtenibles en un análisis rutinario, que permiten estimar de manera indirecta el estadio de fibrosis hepática. En la Tabla 3 se resumen algunos de los principales marcadores indirectos.

El primer marcador indirecto de fibrosis hepática sería los niveles de transaminasas; especialmente la razón AST/ALT. Su mayor ventaja es su simplicidad, si bien su efectividad va a ser muy variable, sobre todo en la HCB donde coexiste una muy variable actividad necroinflamatoria con el desarrollo de fibrosis.

Tabla 3. Marcadores indirectos de fibrosis hepática.

TEST	Parámetros que utiliza
APRI	AST, plaquetas
Forns	Edad, plaquetas, GGT, colesterol
FIB-4	Edad, AST, ALT, plaquetas
FibroTest®	$\alpha 2$ macroglobulina, haptoglobina, GGT, bilirrubina, ApoA1.
Yui <i>et al</i>	IMC, Br, Alb y plaquetas
Zeng Score	edad, GGT, ácido hialurónico y $\alpha 2$ -macroglobulina

Sucesivamente se han ido desarrollando un creciente número de índices, la Tabla 4 resume la capacidad diagnóstica de los mismos. El APRI (“AST to platelet ratio index”), desarrollado, especialmente en HCC,⁶¹ posee una buena efectividad diagnóstica

en la detección de cirrosis; sin embargo presenta una utilidad mucho más limitada para detectar fibrosis avanzada (AUROC 0,785) o cirrosis (AUROC 0,754) en HCB.⁶²

El índice de Forns⁶³ permite diferenciar especialmente fibrosis significativa (>F2) en pacientes infectados por el VHC, pero existen muy pocos datos de este índice en HCB.

El FIB-4 es otra herramienta de aplicación sencilla, utiliza parámetros solicitados en el seguimiento convencional de los pacientes (AST, ALT y plaquetas). Se ha mostrado útil sobre todo para discriminar pacientes con mínima fibrosis y con cirrosis, pero, al igual que los anteriores clasifica mal el grado de fibrosis.⁶⁴

El Fibrotest® (Europa) o Fibrosure® (EEUU) es quizá el test más utilizado y evolucionado. Su mayor ventaja es la de evaluar distintos estadios de fibrosis sin dejar pacientes sin clasificar. Utiliza una combinación de diferentes parámetros (a2-macroglobulina, apolipoproteína A1, bilirrubina, gammaGT y haptoglobina), pero el algoritmo no ha sido publicado.⁶⁵ Es por lo tanto un “test de pago”, sólo realizado en una serie de laboratorios adscritos a la empresa que lo desarrolló, lo que dificulta su utilización. Los resultados encontrados en los estudios iniciales, sin embargo, no han podido ser completamente validados en otros estudios posteriores en población infectada por el VHB⁶⁶ y presenta pocos datos en VHB/VIH coinfectados.

En el año 2005 se publicaron dos modelos matemáticos específicos para HCB, ambos en China y que no han sido validados posteriormente en población occidental. El publicado por Yui *et al*⁶⁷ incluye parámetros analíticos de la práctica clínica diaria (IMC, Br, Alb y plaquetas), mientras que el Zeng Score⁶⁸ utiliza parámetros no

habituales lo que limita su aplicabilidad (edad, GGT, ácido hialurónico y α 2-macroglobulina).

Tabla 4. Capacidad diagnóstica de los marcadores no invasivos indirectos para la detección/exclusión de cirrosis hepática.

TEST	Sensibilidad	Especificidad	AUROC
APRI	61%	75%	0,746
FIB-4	45%	86%	0,868
FibroTest®	84%	82%	0,897
Yui <i>et al</i>	75%	53%	0,803
Zeng Score	62%	90%	0,846

Recientemente se ha publicado un metaanálisis⁶⁹ donde se comparan los datos de los principales biomarcadores indirectos para la detección de fibrosis significativa y cirrosis. Los autores concluyen que el FibroTest es el que obtiene mejores resultados para estimar la fibrosis avanzada y la cirrosis, aunque asumiendo las muchas limitaciones de los estudios: no se distingue entre población AgHBe+ y AgHBe-, no se incluyen coinfectados por VHC y/o VIH, la mayoría de los estudios y los pacientes son asiáticos, existiendo pocos datos en población europea. Además, más allá de los estudios transversales, estos marcadores deberán ser validados en estudios longitudinales por lo que, en la actualidad ninguno puede sustituir a la biopsia hepática en el estadiaje de la fibrosis hepática.

1.4.2.2 MÉTODOS FÍSICOS

1.4.2.2.1 ECOGRAFÍA, TC y RMN

Las diversas técnicas de imagen se utilizan para la evaluación periódica de los pacientes con hepatopatía crónica y para la detección de algunas de sus complicaciones. Para la valoración de la fibrosis analizan los cambios morfológicos que se producen en el parénquima hepático en función de la evolución de la enfermedad, no la fibrosis de manera directa. Así se puede evaluar tamaño, nodularidad, morfología y variables indirectas, como la presencia de hipertensión portal, etc.⁷⁰ Además, los aparatos modernos de ecografía con posibilidad de realización de Doppler, van a permitir una mejor evaluación de la fibrosis y en especial de la cirrosis.⁷¹

En diversos estudios se ha evaluado la eficacia de la ecografía abdominal en el diagnóstico de la fibrosis hepática. Su principal utilidad es la detección de fibrosis avanzada/cirrosis, estimándose una eficacia cerca del 80-88%.^{70,72} Si bien su baja reproducibilidad y su baja sensibilidad para la detección de estados iniciales va a limitar su uso; siendo, además, una técnica muy influenciada por la experiencia del operador.⁷²

La TC y la RMN también se han evaluado. Al igual que con la ecografía, su principal ventaja, y a la vez su principal inconveniente es su capacidad de detectar sólo los estadios avanzados de fibrosis. En la evaluación de la efectividad de diversos parámetros de ecografía, TC o RMN,⁷³ se observó que la combinación del diámetro oblicuo mayor del lóbulo hepático derecho, el flujo portal por minuto y la nodularidad del contorno hepático tenía una sensibilidad del 80,36% y una especificidad del 86,6% en el diagnóstico de fibrosis.^{73,74}

Esta limitación para evaluar el desarrollo de fibrosis hasta fases avanzadas junto con algunas peculiaridades de cada una de ellas (como la exposición a radiación en la TC o el alto coste de la RMN) hacen que no sean útiles en el seguimiento de los pacientes para evaluar la fibrosis, sí para evaluar algunas complicaciones, no conviene olvidar que las técnicas de imagen van a permitir el diagnóstico precoz del carcinoma hepatocelular, siendo la pieza fundamental en el “screening” de esta lesión maligna.⁷⁰

1.4.2.3 ELASTOGRAFÍA HEPÁTICA

1.4.2.3.1 TÉCNICA

La elastometría hepática (EH) transitoria (FibroScan® [FS], Echosens, París, Francia) es un procedimiento diagnóstico no invasivo desarrollado en los últimos años para la medición de la rigidez hepática, un parámetro que se relaciona estrechamente con el grado de fibrosis (figura 3).^{75,76} El sistema está compuesto por un transductor de ultrasonidos acoplado sobre el eje de un vibrador. Éste genera una vibración de baja frecuencia y amplitud que provoca una onda elástica de propagación a través de los tejidos. La elasticidad hepática se basa en la evaluación de la velocidad de una onda elástica en el parénquima hepático. La velocidad de esta onda va ser inversamente proporcional a la elasticidad del tejido (en este caso el hígado). De esta forma se puede estimar la fibrosis hepática: a mayor velocidad menor elasticidad y, por lo tanto, mayor fibrosis.



Figura 4. Sistema FibroScan® (Echosens, Paris, Francia).

La onda elástica tiene una velocidad aproximada de 1 m/s, mientras que los pulsos de ultrasonidos tienen una velocidad mayor (1500 m/s), lo que permite la detección de la onda en su propagación. Esto quiere decir que se conoce el espacio recorrido y el tiempo empleado; por lo tanto, se puede estimar la velocidad.

Por otro lado, para hallar la elasticidad, conocida la velocidad de la onda, se emplea la fórmula propuesta por Young. Considerando al hígado un tejido no viscoso y de elasticidad media:

$$E = 3pVS^2$$

Donde E es la elasticidad hepática, Vs es la velocidad de la onda y p es la densidad del tejido sólido (en el caso del parénquima hepático aproximadamente 1.000 Kg/m³).⁷⁷

Las mediciones se obtienen por consenso en el lóbulo hepático derecho. Una vez que se localiza la zona, se realizan las mediciones. El sistema se encuentra calibrado para realizar estas mediciones entre 25 y 45 mm; esto hace que cualquier estructura que se interponga, como un pániculo adiposo grueso, interferirá con la medición. Se estima que la EH valora un cilindro de tejido de 2 cm de longitud por 1 cm de diámetro, lo que es 100 veces mayor que el volumen de una biopsia hepática (figura 3). Se recomienda realizar al menos diez mediciones válidas, si bien en este punto no existe acuerdo entre los autores, encontrando quien considera igualmente válido la realización de cinco mediciones válidas. En estudio publicado por Ketaneh *et al.* se demuestra que 5 mediciones válidas podrían ser igualmente eficaces para el diagnóstico de fibrosis avanzada.⁷⁸ El sistema registra estas mediciones dando como resultado la mediana de dichas mediciones en kilopascales (KPa). Igualmente facilita el rango intercuartílico (IQR) de estas mediciones y la tasa de éxito, expresada como el porcentaje de mediciones válidas entre el total de mediciones realizadas.

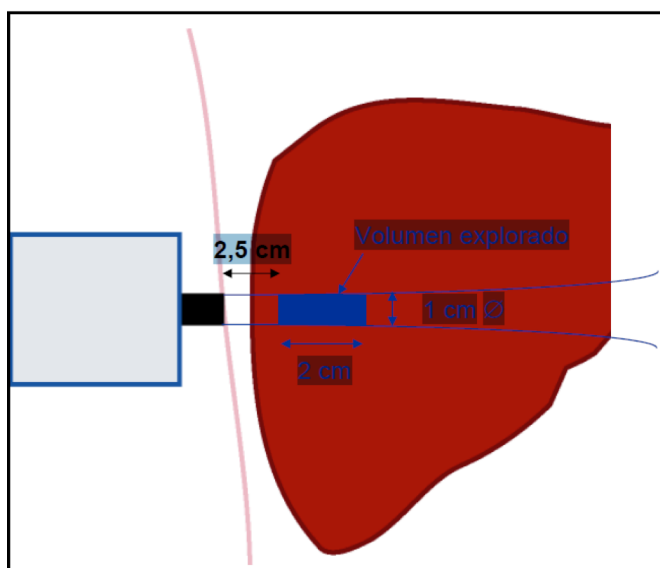


Figura 5. Volumen explorado por elastografía hepática.

La prueba es realizada con el paciente en decúbito supino, el brazo derecho en máxima abducción y colocándonos sobre un espacio intercostal, de manera que podamos realizar las mediciones en el lóbulo hepático derecho. Aunque es necesario que exista al menos 6 cm de parénquima hepático, esto no impide que podamos movernos sobre un espacio intercostal o sobre los contiguos, permitiendo una valoración más precisa al poder valorar una mayor cantidad de tejido hepático. El paciente nota únicamente una mínima “vibración”, no habiéndose registrado efectos secundarios por la utilización del FS.

Algunos autores han intentado analizar los factores implicados en el fallo de la técnica,⁷⁹ es decir, en qué pacientes resulta imposible conseguir mediciones válidas. Tras examinar un total de 2.114 mediciones, de las cuales se falló en un total de 96 pacientes (4,5%), se analizaron varios factores como edad, sexo, índice de masa corporal, niveles de transaminasas o tipo de hepatopatía. En el análisis multivariante sólo se encontró asociación entre el fallo en la medida y un índice de masa corporal (IMC) mayor de 28 Kg/m², sin encontrar asociación entre edad, tipo de hepatopatía, sexo o niveles de transaminasas. Recientemente Echosens ha comercializado una sonda XL para el FS, que minimiza significativamente la tasa de estudios fallidos en pacientes obesos respecto de la sonda estándar (M) (1.1% vs 16%; $P < 0.0001$),⁸⁰ aunque el valor de dureza con la sonda XL es 1,5 KPa inferior al obtenido con la sonda M, por tanto los puntos de corte de las distintas patologías deben ser ajustados y validados para esta sonda.

Además de los pacientes obesos, existen dificultades en la realización de la prueba en los pacientes con espacios intercostales estrechos, y ante la presencia de ascitis. Por

lo tanto, la EH de transición es una técnica segura, rápida y accesible para el 95% de los pacientes.

En cuanto a su reproductibilidad, también se ha demostrado tremendamente efectiva. Fraquelli *et al.*⁸¹ han demostrado una excelente reproductibilidad de la técnica. En dicho estudio se realizaron dos mediciones de EH por dos investigadores distintos, obteniendo una concordancia interobservador de 0.98 (IC 95%; 0.977 a 0,987). El IMC elevado (>25 Kg/m²), la esteatosis, o los estadios bajos de fibrosis (F<2) se asociaron con una disminución de esta concordancia (p<0,05). Por otro lado, la concordancia intraobservador (coeficiente kappa) fue del 0,98 para ambos observadores.

En definitiva, el médico dispone de una técnica, fácil de realizar, completamente exenta de efectos secundarios y con una alta reproductibilidad, lo que ha abierto un nuevo campo en la valoración de la fibrosis hepática.

La EH ha demostrado su utilidad como método para cuantificar el grado de fibrosis hepática en pacientes con hepatopatía crónica de diversas etiologías, ya sea viral (VHB, VHC, VIH, coinfección), alcohólica, sistémica, esteatohepatitis, etc.⁸²⁻⁸⁶

1.4.2.3.2 ELASTOGRAFÍA HEPÁTICA EN LA INFECCIÓN POR VHB

-Establecer el grado de fibrosis hepática:

Es necesario conocer el grado de fibrosis hepática en los pacientes infectados por el VHB tanto para establecer la necesidad de tratamiento como para monitorizar el

mismo. Es importante la detección de la fibrosis significativa (METAVIR \geq F2), ya que establece la necesidad de tratamiento y de cirrosis (METAVIR F4) al modificar el seguimiento y la monitorización de las complicaciones de la hipertensión portal y el desarrollo de hepatocarcinoma.¹⁰

La tabla 5 muestra los principales trabajos publicados donde se ha utilizado de manera pareada la EH junto con biopsias hepáticas para establecer los puntos de corte para fibrosis significativa (\geq F2) y cirrosis (F4).⁸⁷ En líneas generales, los puntos de corte propuestos son valores ligeramente más altos que los propuestos para los pacientes infectados por el VHC.

Tabla 5. Capacidad de la EH para detectar fibrosis significativa (\geq F2) y cirrosis (F4) en pacientes con HCB.⁸⁷

Autor	País	Año	Pacientes (n)	Cut-off \geq F2 (KPa)	Cut-off F4 (KPa)	AUROC	Se (%)	Sp (%)	CC (%)
Coco et al ⁸⁸	Italia	2007	228	8,3		0,93	85	91	87
						14,0	0,96	78	98
Oliveri et al ⁸⁹	Italia	2008	188	7,5		0,97	94	88	90
						11,8	0,97	86	96
Marcellin et al ⁹⁰	Francia	2009	173	7,2		0,81	70	83	76
						11,0	0,93	93	87
Chan et al ⁹¹	Hong Kong	2009	161		12,0	0,93	98	75	85
Kim Do et al ⁹²	Korea Sur	2009	91		10,3	0,80	59	78	64
Wang et al ⁹³	Taiwan	2009	88	8,0		0,86	80	77	
						10,0	0,89	85	88
Degos et al ⁹⁴	Francia	2010	284	5,2		0,78	89	38	59
						12,9	0,85	52	93
Sporea et al ⁹⁵	Rumanía	2010	140	7,0		0,65	59	70	
						13,6	0,97	86	99
Cardoso et al ⁹⁶	Francia	2012	202	7,2		0,87	74	88	82
						11,0	0,93	75	90
Goyal et al ⁹⁷	India	2013	357	6,0		0,84	82	67	
						9,0	0,93	81	90

Se: sensibilidad, Sp: especificidad, CC: correctamente clasificados (verdaderos positivos y verdaderos negativos)

Es importante tener en cuenta que el nivel de transaminasas séricas incrementa el valor en KPa del FS, por tanto, éste estará supraestimado en pacientes con elevación significativa de transaminasas. Algunos autores han propuesto algoritmos corrigiendo el valor de la EH según el nivel de ALT.⁹¹ Esto no sería necesario en pacientes con transaminasas normales o ligeramente elevadas.

Algunos autores han propuesto un punto de corte dual, para la predicción positiva y negativa de fibrosis significativa. En el trabajo de Vigano *et al*,⁹⁸ un valor de EH <6,2 KPa puede excluir con seguridad (87%) la presencia de fibrosis significativa, mientras que un valor >9,4KPa predice con seguridad (92%) la misma, en pacientes con HCB, AgHBe negativos y con transaminasas normales.

-Monitorización del tratamiento:

El tratamiento de la HCB ha demostrado mejorar la situación histológica de los pacientes.^{99,100} Distintos trabajos han evaluado la utilidad de la EH para la monitorización de los pacientes tratado; los datos recientes muestran un descenso en el valor de la EH en pacientes tratados tanto con los tratamientos más clásicos como con entecavir y tenofovir.¹⁰¹⁻¹⁰⁵

-Predecir complicaciones:

En pacientes con HCB la EH se ha mostrado útil para predecir las descompensaciones derivadas de la hipertensión portal y el hepatocarcinoma, con mayor capacidad que la biopsia hepática. Algunos autores han propuesto puntos de corte para el valor de la EH que permiten estratificar el riesgo. Valores de FS >19 KPa se han asociado a un importante aumento del riesgo de descompensación (OR 7,18, IC95% 2,26-22,81) que los valores más bajos.¹⁰⁶ Por otro lado, cuanto más dureza medida por EH, mayor riesgo de hepatocarcinoma; los pacientes con valores \geq 23 KPa tienen un riesgo más de 6 veces mayor que valores más bajos (HR 6.60 IC95%: 1,83-23,84; P = 0,004).¹⁰⁷

1.4.2.3.3 ELASTOGRAFÍA HEPÁTICA: OTRAS APLICACIONES

La EH no se utiliza únicamente para estimar el grado de fibrosis y el riesgo de descompensación en las hepatitis víricas. Desde su introducción, se ha evaluado su utilidad distintas enfermedades hepáticas y sistémicas. Cada vez existen más datos que avalan su uso en la enfermedad hepática por depósito graso,¹⁰⁸ la hemocromatosis,¹⁰⁹ el síndrome metabólico,¹¹⁰ la hepatopatía crónica alcohólica o las hepatopatías inmunes.¹¹¹

Además se ha utilizado para monitorizar el seguimiento y la respuesta al tratamiento en algunas enfermedades sistémicas como la insuficiencia cardíaca o la pancreatitis aguda.^{112,113}

2.- HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

2.1 HIPÓTESIS

La fibrosis hepática es un factor predictor de morbi-mortalidad en los pacientes con HCB; la EH es un método validado para estimar el grado de fibrosis hepática en esta población.

-Según las recomendaciones actuales de manejo de la HCB, tanto la EASL¹⁰ como la AASLD¹¹ recomiendan conocer el grado de fibrosis hepática tanto para definir el estado de portador inactivo, como para establecer la necesidad de tratamiento. La fibrosis tradicionalmente se ha medido mediante biopsia hepática, pero, en ocasiones, existen limitaciones para la realización de la misma, sobre todo, de manera repetida, como se ha expuesto previamente.

-En las pacientes en tratamiento es interesante conocer la respuesta al mismo no solo desde el punto de vista virológico y bioquímico, sino también determinar el impacto del mismo sobre la fibrosis hepática, objetivo principal del tratamiento. Esto es aún más importante en la población VIH/VHB, al tratarse de pacientes heterogéneos en los que, en la mayoría de los casos, está indicado el tratamiento independientemente del estado de la HCB.

-La mayoría de los datos publicados actualmente utilizando la EH para estimar la fibrosis en las distintas fases de la HCB están basados en estudios asiáticos donde la población oriental es la más representativa, con marcadas diferencias epidemiológicas y en las características del VHB.

-En el caso de los pacientes coinfectados por el VIH, la mayoría de los estudios publicados provienen de África Subsahariana, incluyendo habitualmente pacientes con

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

transmisión perinatal del VHB y posterior coinfección por VIH, con importantes diferencias con la población europea.

POR TANTO:

-La EH puede ser útil para estimar la fibrosis hepática y establecer la necesidad de estudios invasivos y/o tratamiento antiviral en pacientes sin indicación previa.

-Conocer los factores asociados a fibrosis avanzada permite actuar sobre los mismos, mejorando el pronóstico de la HCB.

-El uso de la EH de manera longitudinal puede ayudar a detectar la progresión de la fibrosis hepática y a evaluar la respuesta al tratamiento antiviral.

2.2 OBJETIVOS

El objetivo principal del presente estudio es:

-Determinar la prevalencia de fibrosis avanzada y probable cirrosis y definir los factores asociados en pacientes con HCB clasificados como portadores inactivos, no portadores inactivos (en tratamiento o no) y pacientes coinfectados por VIH.

Como objetivos secundarios se encuentran:

-Evaluar el efecto del tratamiento antiviral en la fibrosis hepática en pacientes con HCB mono infectados y coinfectados por el VIH.

-Evaluar la progresión de la fibrosis hepática en las distintas fases de la HCB, medida mediante EH.

-Comparar la EH para evaluar la fibrosis hepática con los test serológicos de APRI y FIB-4 en pacientes mono infectados por el VHB y coinfectados por el VIH.

3.- PACIENTES Y MÉTODOS

3.1 DISEÑO

3.1.1 TIPO DE ESTUDIO

Estudio observacional, longitudinal, prospectivo abierto realizado en el Hospital Universitario de A Coruña.

3.1.2 ÁMBITO Y PERIODO DE ESTUDIO

El estudio se llevó a cabo en el Hospital Universitario de A Coruña durante el periodo comprendido entre mayo de 2010 y junio de 2014. Se trata de un hospital universitario, de tercer nivel, con alrededor de 1.300 camas de hospitalización, que atiende a una población de más de 500.000 habitantes.

3.2 VARIABLES ANALIZADAS

3.2.1 VARIABLES DEMOGRÁFICAS Y ANTROPOMÉTRICAS

Se incluye la edad, raza, sexo, vía de transmisión, enfermedades concomitantes, hábitos tóxicos, talla, peso, perímetro abdominal, tensión arterial. Tratamiento antiviral, otros tratamientos. Descompensaciones clínicas de la hepatopatía.

3.2.2 VARIABLES ANALÍTICAS

-Hemograma: hemoglobina, hematocrito, leucocitos, neutrófilos, plaquetas.

-Coagulación: tiempo de protrombina,, tiempo de tromboplastina parcial activada.

-Bioquímica: ALT, AST, GGT, FA, Cr, urea, Alb, c-LDL, c-HDL, Col-T, TG, glucosa, HbA1c.

-Se utilizó la definición de Síndrome Metabólico (SM) de la International Diabetes Federation, modificada por el National Cholesterol Education Program (Adult Treatment Panel III Guidelines)¹¹⁴ donde se requiere presentar obesidad central (definida como perímetro abdominal ≥ 94 cm en hombres y ≥ 80 cm en mujeres o IMC > 30 Kg/m²), más dos o más de los siguientes: TG > 150 mg/dl, c-HDL < 40 mg/dl (< 50 mg/dl en mujeres), tensión arterial $> 130/85$ mmHg o Glucosa plasmática ≥ 100 mg/dl; o si el paciente está recibiendo tratamiento para alguna de estas alteraciones.

-Microbiología: AgHBs, AcHBs, AcHBc, AgHBe, AcHBe, ADN-VHB (nivel de detección 15 UI/mL), genotipo VHB, AcVHC, ARN-VHC. AcVHD (IgM y total), ARN-VHD.

3.2.3 CÁLCULO DE LOS TESTS SEROLÓGICOS

-APRI: marcador en el que se utilizan los valores de laboratorio de AST y plaquetas según la siguiente fórmula:

APRI: $(AST / \text{Límite superior de la normalidad}) * 100 / \text{Plaquetas (109/L)}$

El resultado obtenido es un valor numérico neto. Una puntuación APRI > 1,5 supone una la probabilidad de presentar F2-F4 del 70%.⁶⁹

-FIB-4: utiliza los valores analíticos de plaquetas, AST y ALT además de la edad del paciente según la siguiente fórmula:

$$\text{FIB-4: Edad (años) x AST(U/L) / (Plaquetas) x (ALT)}^{1/2}$$

El resultado obtenido es un valor numérico neto. Una puntuación inferior a 1,7 en el índice de FIB-4 tiene un valor predictivo negativo para grados avanzados de fibrosis y cirrosis (F2-F4) del 86,2%, mientras que un valor superior a este punto de corte supone una probabilidad de F2-F4 del 72%.¹¹⁵

3.2.4 PACIENTES VIH+

-Fecha de diagnóstico, vía de transmisión, categoría clínica de los Center for Diseases Control (CDC), nadir y recuento de linfocitos CD4+, PCR cuantitativa ARN-VIH (nivel de detección 20 copias/ml), historia terapéutica.

3.3 ELASTOGRAFÍA HEPÁTICA (FIBROSCAN[®])

Las mediciones de EH se realizaron mediante FibroScan[®] (Echosens, Paris, Francia). La técnica se llevó a cabo con el paciente en decúbito supino, con el brazo derecho en máxima abducción, no siendo necesaria preparación previa, salvo un periodo de ayunas desde la cena del día anterior. Las mediciones se hicieron en el lóbulo hepático derecho, a través del 4º o 5º espacios intercostales, en la línea axilar media. La

sonda fue aplicada sobre la piel del paciente, previamente recubierta de una fina capa de gel ecográfico convencional. Gracias a la imagen sonográfica proporcionada por el sistema se localizó y se llevó a cabo la EH.

Se realizaron al menos 10 mediciones válidas. No se consideraron exploraciones adecuadas aquellas que no alcanzaron las 10 mediciones válidas. Se consideró una exploración subóptima siempre que el cociente entre el rango intercuartílico (IQR) y la mediana de elasticidad (IQR/M) sea mayor de 0,3 (30%).

Los resultados se expresan como la mediana de las mediciones obtenidas, expresados en KiloPascuales (KPa), obteniéndose también datos de porcentaje de éxito de la prueba, el IQR y la relación IQR/M.

3.3.1 PUNTOS DE CORTE DEL FIBROSCAN[®]

El punto de corte utilizado para fibrosis avanzada ($\geq F2$) fue EH $>7,5$ KPa y para probable cirrosis $>11,8$ KPa, de acuerdo con los puntos de corte establecidos en los principales trabajos europeos.^{89,90}

3.4 ESTUDIO ESTADÍSTICO

3.4.1 ESTUDIO DESCRIPTIVO

Todos los estudios se realizaron mediante el paquete informático SPSS 18.0 para Windows. Las variables cualitativas se expresan como número de casos (%) y las

cuantitativas como media \pm desviación estándar (SD) o mediana (rango intercuartílico [IQR]), según se indique.

Las variables cuantitativas se compararon mediante t-Student (dos grupos) o ANOVA (más de dos grupos) o el test de Mann-Whitney, según corresponda.

Las variables cualitativas se compararon mediante Chi-cuadrado o el test exacto de Fischer.

3.4.2 FACTORES ASOCIADOS A FIBROSIS SIGNIFICATIVA Y PROBABLE CIRROSIS

Las variables que alcanzaron valores de $p < 0,10$ en el análisis univariante fueron incluidas en los análisis de regresión logística multivariante. Se aceptó una significación estadística para $p < 0,05$ (2 colas).

3.4.3 PROGRESIÓN Y REGRESIÓN DE LA FIBROSIS DURANTE EL SEGUIMIENTO

Se definió progresión de la fibrosis hepática un aumento en el valor de la EH del 20% respecto del estudio basal, siempre que suponga un incremento ≥ 2 KPa. Del mismo modo, se define regresión de la fibrosis una disminución del 20% respecto del estudio basal, siempre que suponga un descenso ≥ 2 KPa. Se incluye la necesidad de un cambio ≥ 2 KPa para evitar clasificar como significativos cambio que no lo son, fundamentalmente en los pacientes con valores bajos de EH.

3.4.4 CORRELACIÓN Y CONCORDANCIA ENTRE EL FIBROSCAN Y LOS TESTS SEROLÓGICOS

Se realiza un estudio de correlación entre el test de APRI y el FIB-4 con la EH, mediante el coeficiente de correlación de Pearson. El test serológico fue calculado con el resultado analítico más próximo a la realización de la EH. Además se estudió la concordancia entre valores de EH $\geq 7,5$ KPa ($\geq F2$) y distintos puntos de corte de los test de APRI y FIB-4.

3.5 CONSIDERACIONES ÉTICAS Y LEGALES

El presente estudio de investigación y tesis doctoral se ha realizado de acuerdo con las normas de Buena Práctica Clínica y ha sido aprobado por el Comité de Ética de Investigación Clínica del Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña.

Todos los pacientes aceptaron de forma voluntaria participar en este estudio, firmando el Consentimiento Informado creado específicamente.

4.- RESULTADOS

4.1 BASALES

En el estudio se incluyen un total de 221 enfermos con HCB, a los que se realiza un total de 502 estudios de EH, de los que 478 (95,2%) fueron válidos. Se realizaron 582 estudios analíticos. El tiempo medio para la realización de la EH fue de 8 ± 5 min.

4.1.1 PORTADORES INACTIVOS

Se incluyen 105 pacientes clasificados como portadores inactivos. Para ello, los pacientes debían estar en seguimiento durante, al menos, dos años, con transaminasas persistentemente normales ($ALT < 40$ UI/L) y ADN-VHB persistentemente < 2.000 UI/mL. No se incluyeron en este grupo pacientes con cargas virales superiores a 2.000 UI/mL.

De ellos, se obtuvo una EH válida en 96 pacientes (91,4%), en el resto: no se realizó el estudio (3 pacientes), no se pudo obtener ningún disparo válido (2 pacientes), el estudio fue subóptimo (4 pacientes).

Acorde con los puntos de corte previamente establecidos, 24 pacientes (25,0%, IC95: 17,4-34,5) presentó fibrosis significativa ($EH > 7,5$ KPa) y 7 (7,3%, IC95%: 3,6-14,3), probable cirrosis. La media (SD) de la EH fue $6,2\pm 2,3$ KPa.

La Tabla 6 resume las principales características de los pacientes y compara las variables entre los pacientes con fibrosis avanzada y cirrosis con los que no las presentan, respectivamente. Los pacientes llevaban en seguimiento por la infección por VHB una mediana de 8,4 años (2,2-13,1). La mayoría de los pacientes en seguimiento

proceden de Europa (77 pacientes, 80%), fundamentalmente de España (74 pacientes), mientras que el 18% procedían de África (el grueso de ellos de Senegal) y el 2% de Asia.

La carga viral del VHB fue indetectable en 15 pacientes (16%) y el análisis genotípico del VHB se llevó a cabo en 60 pacientes, la Figura 6 representa la distribución genotípica. En la Tabla 7 se muestra el análisis multivariante que incluye las variables con $p < 0,10$ en el análisis univariante y el sexo. Como se muestra en la tabla, se encontró asociación de los factores metabólicos con la presencia de fibrosis avanzada en esta población (portadores inactivos). La prevalencia de síndrome metabólico fue 24% de manera global (23 pacientes) y en aumento con la edad, como se muestra en la Figura 7.

La Tabla 8 muestra la asociación entre el número de factores presentes asociados al síndrome metabólico y la prevalencia de fibrosis avanzada y esteatosis hepática. La prevalencia de fibrosis avanzada entre los pacientes que presentan 3 ó más criterios de síndrome metabólico es del 69,6% y la de esteatosis 65,2%. Por otro lado, entre los pacientes que no presentan ninguno de los factores metabólicos, la prevalencia de fibrosis avanzada es $< 10\%$.

Tabla 6. Características basales de los portadores inactivos.

	Todos	Fibrosis avanzada [†]			Probable cirrosis [‡]		
		Sí	No	P	Sí	No	P
Nº Pacientes	96	24 (25)	72 (75)		7 (7)	89 (93)	
Edad, años	46±14	54±14	43±13	0.001	61±18	45±13	0.004
Varones	64 (67)	18 (72)	46 (65)	0.34	5 (71)	59 (66)	0.66
Fumador activo	15 (16)	4 (17)	11 (15)	0.86	2 (29)	13 (15)	0.30
IMC, kg/m ²	25.4±3.6	27.5±4.5	24.7±3	0.001	28.3±4.9	25.2±3.4	0.03
Perímetro abdominal, cm	85±12	94±12	82±10	<0.001	96±14	84±11	0.009
TA sistólica, mmHg	132±17	138±16	129±15	0.006	148±9	130±16	0.002
TA diastólica, mmHg	73±12	78±12	71±11	0.004	78±7	72±12	0.01
FS, kPa	6.2±2.3	9.3±2.2	5.1±1.2	<0.001	12.5±0.8	5.7±1.6	<0.001
ADN-VHB indetectable (%)	15 (16)	5 (21)	10 (14)	0.51	2 (29)	13 (15)	0.30
ADN-VHB, log UI/mL	2±1	1.8±1.2	2.1±1.0	0.16	1.6±1.0	2.1±1.0	0.15
Genotipo A [§]	21 (35)	5 (33)	16 (35)	0.89	2 (33)	19 (32)	0.70
Genotipo D [§]	28 (47)	6 (48)	22 (47)	0.72	3 (50)	26 (46)	0.66
Ac Anti-VHC+	0	-	-	-	-	-	-
Ac Anti-VHD+	0	-	-	-	-	-	-
Plaquetas, x10 ⁹ /L	226±58	216±42	229±63	0.26	206±52	227±59	0.38
ALT, UI/L	30±9	31±8	29±9	0.61	29±8	30±9	0.87
AST, UI/L	26±8	26±7	26±9	0.99	29±10	26±8	0.16
Albúmina, g/dL	4.4±0.6	4.3±0.6	4.4±0.7	0.68	4.3±0.5	4.5±0.7	0.70
Síndrome metabólico	23 (24)	16 (67)	7 (10)	<0.001	7 (100)	16 (18)	<0.001
Obesidad central	31 (32)	16 (67)	15 (21)	0.002	7 (100)	26 (29)	0.001
Triglicéridos elevados	22 (23)	14 (58)	8 (11)	<0.001	7 (100)	15 (17)	<0.001
HDL-c bajo	19 (20)	10 (42)	9 (12)	0.002	4 (57)	15 (17)	0.027
Hipertensión	37 (38)	15 (62)	22 (31)	0.006	7 (100)	30 (34)	0.001
Glucosa basal alterada	22 (23)	14 (58)	8 (11)	<0.001	6 (86)	16 (18)	<0.001
Esteatosis*	23 (25)	11 (48)	12 (17)	0.007	4 (57)	19 (22)	0.01

[†]FS >7.5 kPa; [‡]FS >11.8 kPa; [§] N= 60 pacientes; * Esteatosis por ultrasonidos (N= 93 pacientes); IMC, índice de masa corporal; TA, tensión arterial; VHB, virus de la hepatitis B; ALT, alanina aminotransferasa; AST, aspartato aminotransferasa; HDL, lipoproteínas de alta densidad; LDL, lipoproteínas de baja densidad.

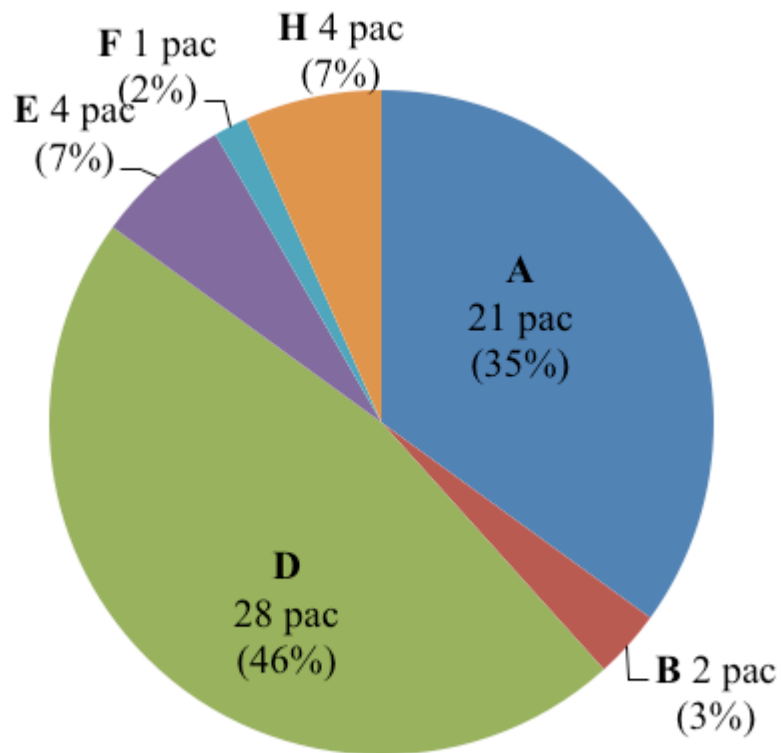


Figura 6. Distribución genotípica de los pacientes portadores inactivos (N=60 pacientes).

Tabla 7. Factores asociados a fibrosis avanzada (EH >7,5 KPa) en portadores inactivos. Análisis multivariante.

Parámetro	OR	95% IC	P
Edad	1,03	0,97-1,11	0,31
Sexo (varón)	1,04	0,23-4,71	0,96
Obesidad central	7,13	1,82-27,87	0,005
Glucosa elevada	4,25	1,25-27,95	0,04
HDL-c bajo	5,22	1,15-23,64	0,03
TG elevados	6,19	1,36-28,25	0,02
HTA	1,85	0,69-6,74	0,20
Esteatosis	2,13	0,82-3,26	0,16
Terapia hipolipemiente	1,95	0,78-2,96	0,19

[†]FS >7,5 kPa. OR, odds ratio. IC, intervalo de confianza.

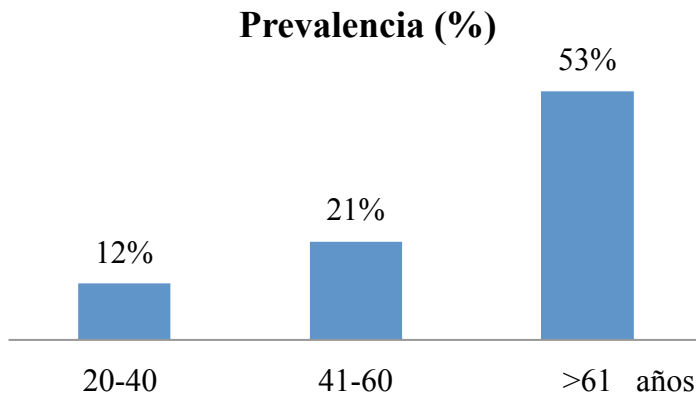


Figura 7 Prevalencia de síndrome metabólico en los portadores inactivos según la edad.

Tabla 8. Prevalencia de esteatosis (cualquier grado) y fibrosis significativa (EH >7,5 KPa) según el número de criterios de síndrome metabólico presentes.

Nº de factores	Prevalencia de esteatosis (%)	Prevalencia de fibrosis significativa (%)
0	14,2	9,2
1	25,3	17,8
2	38,7	36,8
3	59,4	57,3
4	76,6	70,1
5	91,3	78,4
≥3 a 5	65,2	69,6

4.1.2 PACIENTES VHB MONOINFECTADOS NO PORTADORES INACTIVOS

Se incluyen 62 pacientes con un EH válida en el momento del reclutamiento de un total de 73 pacientes, los motivos para no incluir el resto fueron: 7 sin EH realizada, 1 sin disparos válidos y 3 con un estudio subóptimo. Las características basales de los pacientes (con o sin tratamiento) se muestran en la Tabla 9 y la distribución de genotipos en la Figura 8 (N=51).

De ellos, en el momento de la inclusión estaban recibiendo tratamiento antiviral 44 pacientes: 26 con tenofovir, 15 con entecavir y 3 con adefovir.

Tabla 9. Características basales de los pacientes no portadores inactivos.

	Todos	TDF	ETV	ADV	No tratamiento
Nº Pacientes	62	26 (42)	15 (24)	3 (5)	18 (29)
Edad, años	56±13	56±14	58±16	59±19	54±15
Varones	45 (73)	18 (69)	11 (73)	2 (66)	14 (78)
Años de evolución de HCB	12±6	11±7	14±7	15±8	13±6
AgHBe+	7 (11)	4 (15)	2 (13)	0	1 (6)
FS, kPa	7.2±2.0	7.1±2.2	7.0±1.8	7.2±2.8	7.4±1.9
ADN-VHB indetectable (%)	37 (60)	22 (85)	12 (80)	3 (100)	0
ADN-VHB, log UI/mL	4.6±2.4	1.8±1.2	2.1±1.0	-	5.4±2.2
ALT, UI/L	36±9	34±10	36±12	30±9	37±14
AST, UI/L	32±8	31±11	32±10	28±7	34±12

TDF: tenofovir; ETV: entecavir; ADV: adefovir

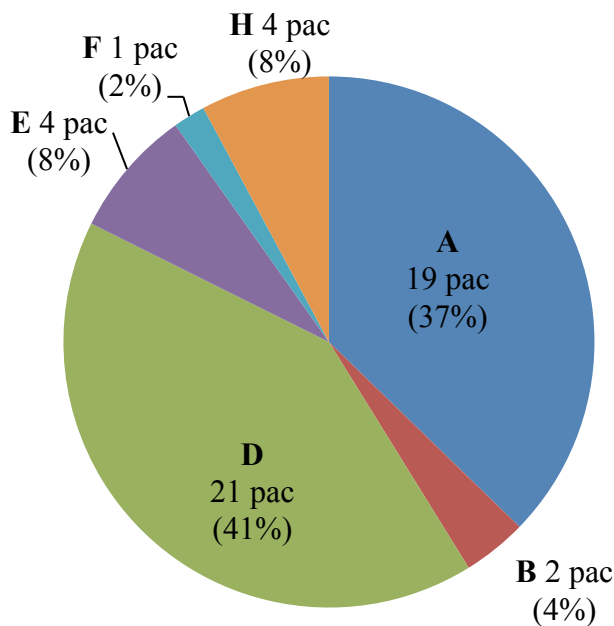


Figura 8. Distribución genotípica de los pacientes no portadores inactivos (N=51 pacientes).

De los 18 pacientes no tratados, 8 (44,4%, IC95%: 24,6-63,6) presentaron fibrosis avanzada y 3 (16,7%, IC95%: 5,8-39,2) probable cirrosis. Los factores asociados a fibrosis avanzada y probable cirrosis se analizan en la Tabla 10. De los 44 pacientes tratados, la prevalencia de fibrosis avanzada fue 47,7% (IC95%: 33,7-62,1) y de probable cirrosis 27,3% (IC95%: 16,3-41,8), los factores asociados se muestran en la Tabla 11.

En el caso de los pacientes no tratados, no se llevó a cabo análisis multivariante, dado el tamaño muestral (18 casos). De ellos, 13 pacientes (72,2%) presentaban entre 2.000 y 20.000 UI/mL, y los otros 5 (27,8%) más de 20.000 UI/mL. Los factores asociados a la presencia de fibrosis significativa fueron el ADN-VHB y las transaminasas. En relación con la carga viral, la presencia de ADN-VHB >4 log UI/mL se asoció con fibrosis significativa con OR (IC95%, p): 3,26 (1,09-6,42, p=0,03), y con probable cirrosis con OR 4,25 (0,96-12,30, p=0,07). Para ALT, valores por encima del

RESULTADOS

límite superior de la normalidad (40 UI/L), se asociaron con mayor riesgo de fibrosis significativa (OR 4,20 [1,80-7,14], $p=0,02$) y de cirrosis (OR 4,60 [1,40-7,85], $p=0,03$); de manera similar ocurre para AST con OR=3,76 (1,66-6,40, $p=0,03$) para fibrosis significativa y OR= 4,04 (1,18-6,90, $p=0,03$) para probable cirrosis.

La Tabla 12 muestra el resultado del análisis multivariante, en el subgrupo de pacientes en tratamiento antiviral, en el que los factores asociados a fibrosis significativa fueron: la presencia de AgHBe+, el IMC elevado, la glucemia basal alterada y la presencia de datos ecográficos de esteatosis. Los factores relacionados con probable cirrosis fueron: la presencia de AgHBe+, las transaminasas elevadas, la glucemia basal alterada y la esteatosis.

Tabla 10. Factores asociados a fibrosis avanzada y probable cirrosis en pacientes no tratados con ADN-VHB >2.000 log UI/mL.

	Todos	Fibrosis avanzada [†]			Probable cirrosis [‡]		
		Sí	No	P	Sí	No	P
Nº Pacientes	18	8 (44)	10 (66)		3 (17)	15 (83)	
Años de evolución de HCB	11±4	13±4	10±5	0.19	16±6	9±5	0.05
Edad, años	54±15	54±14	43±13	0.10	61±18	45±13	0.08
Varones	14 (78)	7 (87)	7 (70)	0.59	3 (100)	11 (73)	0.80
Fumador activo	9 (50)	4 (50)	5 (50)	1.0	2 (66)	7 (47)	0.53
IMC, kg/m ²	26.1±4.6	27.5±4.5	24.7±3	0.13	28.4±5.1	25.2±3.4	0.185
FS, kPa	7.4±1.9	9.3±2.2	5.1±1.2	<0.001	15.2±3.4	6.7±2.6	<0.001
ADN-VHB, log UI/mL	5.4±2.2	6.2±2.3	4.6±2.0	0.03	6.6±2.4	4.9±1.9	0.07
Genotipo A	7 (39)	3 (37)	4 (40)	1.0	1 (33)	6 (40)	0.83
Genotipo D	8 (44)	4 (50)	4 (40)	1.0	1 (33)	7 (47)	0.67
AgHBe+	1 (6)	1 (12)	0	-	1 (33)	0	-
Ac Anti-VHC+	0	-	-	-	-	-	-
Ac Anti-VHD+	0	-	-	-	-	-	-
Plaquetas, x10 ⁹ /L	198±74	194±56	202±68	0.79	190±88	199±46	0.79
ALT, UI/L	39±18	46±20	32±18	0.02	48±22	37±15	0.03
AST, UI/L	37±16	43±18	34±16	0.03	46±18	35±14	0.03
Albúmina, g/dL	4.1±0.7	4.0±0.6	4.2±0.7	0.53	4.1±0.9	4.1±0.7	1.0
Síndrome metabólico	4 (22)	2 (25)	2 (20)	0.78	2 (66)	2 (13)	0.20
Obesidad central	5 (28)	3 (37)	2 (20)	0.76	2 (66)	3 (20)	0.35
Triglicéridos elevados	4 (22)	2 (25)	2 (20)	0.78	1 (33)	3 (20)	0.61
HDL-c bajo	3 (17)	1 (12)	2 (20)	0.67	0 (0)	3 (20)	-
Hipertensión	4 (22)	2 (25)	2 (20)	0.78	1 (33)	3 (20)	0.61
Glucosa basal alterada	3 (17)	2 (25)	1 (10)	0.83	2 (66)	1 (7)	0.06
Esteatosis	5 (28)	3 (37)	2 (20)	0.77	1 (33)	4 (27)	0.81

[†]FS >7.5 kPa; [‡]FS >11.8 kPa; IMC, índice de masa corporal; TA, tensión arterial; VHB, virus de la hepatitis B; ALT, alanina aminotransferasa; AST, aspartato aminotransferasa; HDL, lipoproteínas de alta densidad; LDL, lipoproteínas de baja densidad.

RESULTADOS

Tabla 11. Factores asociados a fibrosis avanzada y probable cirrosis en pacientes con tratamiento antiviral.

	Todos	Fibrosis avanzada [†]			Probable cirrosis [‡]		
		Sí	No	P	Sí	No	P
Nº Pacientes	44	21 (48)	23 (52)		12 (28)	32 (72)	
Años de evolución de HCB	12±6	13±7	10±5	0.03	14±7	9±5	0.02
Edad, años	56±14	58±15	54±16	0.40	59±13	54±12	0.23
Varones	25 (57)	13 (62)	12 (52)	0.36	8 (67)	17 (53)	0.41
Fumador activo	20 (45)	10 (48)	10 (43)	0.51	6 (50)	14 (44)	0.49
IMC, kg/m ²	24.2±3.4	25.0±2.9	23.1±3.1	0.04	25.8±3.0	23.6±3.6	0.07
FS, kPa	7.1±1.8	9.8±2.3	5.7±1.9	<0.001	15.8±3.5	6.9±2.2	<0.001
Tiempo tratamiento (años)	5.2±3.0	5.7±3.0	4.6±3.1	0.05	5.9±3.1	4.4±2.8	0.06
ADN-VHB indetectable	36 (81)	16 (76)	20 (87)	0.45	8 (67)	28 (87)	0.12
ADN-VHB, log UI/mL	2.4±1.8	2.6±2.0	2.3±1.9	0.61	2.7±2.2	2.3±2.0	0.57
Genotipo A*	12 (36)	7 (44)	5 (29)	0.31	5 (56)	7 (29)	0.23
Genotipo D*	13 (39)	6 (37)	7 (41)	0.42	3 (33)	10 (42)	0.42
Plaquetas, x10 ⁹ /L	208±82	202±76	228±80	0.28	180±58	231±66	0.02
AgHBe+	14 (32)	10 (48)	4 (17)	0.02	7 (58)	7 (22)	0.03
Ac Anti-VHC+	1 (2,3)	1 (4,8)	0	-	1 (8,3)	0	-
Ac Anti-VHD+	1 (2,3)	1 (4,8)	0	-	1 (8,3)	0	-
ALT, UI/L	29±19	31±16	26±14	0.14	40±24	26±16	<0.001
AST, UI/L	28±16	30±15	25±12	0.09	38±23	26±14	<0.001
Albúmina, g/dL	4.2±0.6	4.0±0.6	4.4±0.8	0.07	3.8±1.1	4.3±0.7	0.08
Síndrome metabólico	10 (23)	7 (33)	3 (13)	0.10	5 (42)	5 (16)	0.08
Obesidad central	11 (25)	8 (38)	4 (17)	0.11	6 (50)	5 (16)	0.03
Triglicéridos elevados	9 (22)	5 (24)	4 (17)	0.44	3 (25)	6 (19)	0.69
HDL-c bajo	8 (18)	4 (19)	4 (17)	0.60	4 (33)	4 (12)	0.12
Hipertensión	7 (16)	4 (19)	3 (13)	0.45	2 (17)	5 (16)	0.63
Glucosa basal alterada	8 (18)	6 (29)	2 (9)	0.01	5 (42)	3 (9)	0.02
Esteatosis	9 (20)	7 (33)	2 (9)	0.005	5 (42)	4 (12)	0.01

[†]FS >7.5 kPa; [‡]FS >11.8 kPa; IMC, índice de masa corporal; TA, tensión arterial; VHB, virus de la hepatitis B; ALT, alanina aminotransferasa; AST, aspartato aminotransferasa; HDL, lipoproteínas de alta densidad; LDL, lipoproteínas de baja densidad. *N=33

Tabla 12. Factores asociados a fibrosis avanzada (EH >7,5 KPa) y probable cirrosis (EH >11,8 KPa) en pacientes con tratamiento antiviral. Análisis multivariante.

a) Fibrosis avanzada

Parámetro	OR	95% IC	P
Edad	1,23	0,82-2,10	0,26
Sexo (varón)	0,93	0,23-2,70	0,76
Tiempo HCB (años)	1,48	0,76-4,18	0,06
AgHBe+	4,30	1,10-17,16	0,01
IMC elevado (>25 Kg/m²)	3,24	1,90-14,70	0,03
Glucosa elevada (>100mg/dl)	3,50	1,40-16,40	0,02
Esteatosis	2,70	1,22-14,15	0,03

OR, odds ratio. IC, intervalo de confianza.

b) Probable cirrosis

Parámetro	OR	95% IC	P
Edad	2,02	0,94-4,40	0,12
Sexo (varón)	1,22	0,42-3,10	0,80
Tiempo HCB (años)	1,83	0,70-5,06	0,06
AgHBe+	4,50	1,80-17,23	0,005
Plaquetas	1,78	0,96-8,40	0,06
Obesidad central	2,50	0,88-7,90	0,07
ALT (>40 UI/L)	3,10	1,87-9,14	0,01
Glucosa elevada (>100mg/dl)	3,40	1,34-18,60	0,04
Esteatosis	1,80	1,06-7,90	0,04

OR, odds ratio. IC, intervalo de confianza.

4.1.3 PACIENTES COINFECTADOS POR EL VIH

Se incluyen 54 pacientes coinfectados de los 61 en seguimiento. Los motivos para no incluir el resto fueron: 4 sin EH realizada, 1 sin mediciones válidas y 2 con un estudio subóptimo.

Todos los pacientes en el momento de la inclusión estaban recibiendo tratamiento antiviral para el VHB y TARGA para la infección por VIH. La Figura 9 muestra la distribución de genotipos del VHB en pacientes coinfectados por el VIH.

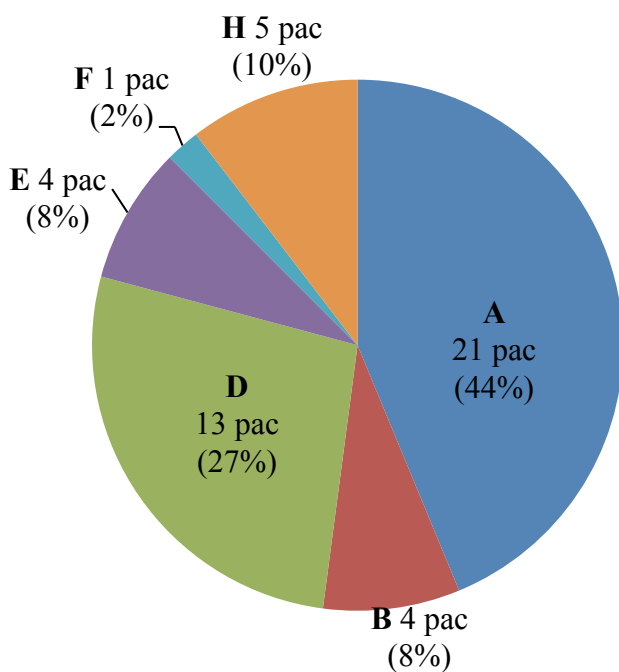


Figura 9. Distribución genotípica de los pacientes coinfectados por el VIH (N=48 pacientes).

En la Tabla 13 se muestran las características basales así como los factores asociados a fibrosis avanzada y probable cirrosis. La prevalencia de fibrosis avanzada fue 57,4% (IC95%: 44,2-69,7) y de probable cirrosis 27,8% (IC95%: 17,6-40,9).

La Tabla 14 recoge el análisis multivariante. Los factores asociados a fibrosis significativa fueron: tiempo de evolución de la infección VHB, la presencia del AgHBe, la coinfección por VHD y el síndrome metabólico. En el caso de la probable cirrosis, los factores asociados fueron: la presencia de AgHBe+, la coinfección VHD y el tiempo de evolución de la infección VHB.

RESULTADOS

Tabla 13. Factores asociados a fibrosis avanzada y probable cirrosis en pacientes VIH+.

	Todos	Fibrosis avanzada [†]			Probable cirrosis [‡]		
		Sí	No	P	Sí	No	P
Nº Pacientes	54	31 (57)	23 (43)		15 (28)	39 (72)	
T evolución HCB	13±5	15±6	11±6	<0.001	16±4	11±5	<0.001
Edad, años	46±9	48±8	42±7	0.02	50±9	44±8	0.03
Varones	39 (72)	24 (77)	15 (65)	0.25	12 (80)	27 (69)	0.33
Fumador activo	37 (69)	21 (68)	16 (70)	0.56	11 (73)	26 (67)	0.45
IMC, kg/m ²	24.1±2.8	25.0±3.0	23.6±3.2	0.37	25.1±3.3	23.4±2.7	0.42
FS, kPa	8.8±4.7	14.0±7.0	4.8±1.5	<0.001	16.1±4.4	5.9±2.0	<0.001
Estadío C (CDC) (%)	22 (41)	14 (45)	8 (35)	0.31	7 (47)	15 (39)	0.40
T tratamiento	9.8±5.8	10.0±5.9	9.7±5.7	0.70	10.1±6.0	9.7±5.5	0.75
ARN-VIH indetectable	52 (96)	30 (97)	22 (96)	0.90	14 (93)	38 (97)	0.48
ARN-VIH log cop/mL	3.4±1.2	-	-		-	-	
CD4 (cél/μL)	594±210	578±202	642±188	0.19	510±210	650±244	0.24
Nadir CD4 (cél/μL)	240±170	230±164	249±190	0.12	228±180	252±116	0.08
ADN-VHB indetectable	52 (96)	30 (97)	22 (96)	0.90	15 (94)	37 (97)	0.90
ADN-VHB, log UI/mL	2.6±0.8	-	-		-	-	
Genotipo A*	21 (44)	11 (41)	10 (48)	0.84	7 (44)	14 (39)	0.54
Genotipo D*	13 (27)	8 (30)	5 (24)	0.60	4 (27)	9 (26)	0.58
AgHBe+	25 (46)	19 (61)	6 (26)	0.01	12 (80)	13 (33)	0.002
Ac Anti-VHC+	15 (27,8)	12 (39)	3 (13)	0.04	9 (60)	6 (15)	0.002
Ac Anti-VHD+	11 (20,3)	10 (32)	1 (4)	0.01	8 (53)	3 (8)	0.001
Plaquetas, x10 ⁹ /L	180±72	176±70	202±50	0.15	154±74	212±54	0.10
ALT, UI/L	46±22	53±24	40±20	0.22	54±24	41±18	0.18
AST, UI/L	44±20	52±22	36±16	0.20	53±21	38±16	0.12
Albúmina, g/dL	4.1±1.6	3.7±1.8	4.2±1.6	0.08	3.5±1.6	4.4±1.8	0.07
Síndrome metabólico	16 (29)	13 (42)	3 (13)	0.03	7 (47)	9 (23)	0.11
Obesidad central	14 (26)	10 (32)	4 (17)	0.14	5 (33)	9 (23)	0.49
Triglicéridos elevados	16 (29)	11 (35)	5 (22)	0.37	7 (47)	9 (23)	0.11
HDL-c bajo	15 (28)	11 (35)	4 (17)	0.22	5 (33)	10 (26)	0.58
Hipertensión	14 (26)	9 (29)	5 (22)	0.54	5 (33)	9 (23)	0.49
Glucosa basal alterada	15 (28)	12 (39)	3 (13)	0.04	6 (40)	9 (23)	0.31
Esteatosis	15 (28)	12 (39)	3 (13)	0.04	7 (47)	8 (21)	0.06

[†]FS >7.5 kPa; [‡]FS >11.8 kPa; T, tiempo (años); IMC, índice de masa corporal; HTA, hipertensión arterial; VHB, virus de la hepatitis B; ALT, alanina aminotransferasa; AST, aspartato aminotransferasa; HDL, lipoproteínas de alta densidad; LDL, lipoproteínas de baja densidad. *N=48

Tabla 14. Factores asociados a fibrosis avanzada (EH >7,5 KPa) y probable cirrosis (EH >11,8 KPa) en pacientes VIH+. Análisis multivariante.

a) Fibrosis avanzada

Parámetro	OR	95% IC	P
Edad	1,65	0,78-2,60	0,32
Sexo (varón)	1,14	0,73-3,20	0,68
Tiempo HCB	2,10	1,10-4,60	0,04
AgHBe+	4,04	1,0-17,16	0,01
AcVHC+	2,40	0,84-7,60	0,08
AcVHD+	4,88	1,90-15,76	0,01
Síndrome metabólico	3,35	1,20-11,44	0,04
Esteatosis	2,80	0,90-6,10	0,07

OR, odds ratio. IC, intervalo de confianza. HCB, hepatitis crónica B

b) Probable cirrosis

Parámetro	OR	95% IC	P
Edad	2,68	0,90-4,12	0,24
Sexo (varón)	1,35	0,54-2,50	0,72
Tiempo HCB (años)	1,95	1,25-6,14	0,02
AgHBe+	3,30	1,6-9,25	0,009
AcVHC+	2,20	0,90-6,20	0,07
AcVHD+	4,42	2,12-14,40	0,002

OR, odds ratio. IC, intervalo de confianza.

4.2 PROGRESIÓN Y REGRESIÓN

De los 212 pacientes con una EH basal realizado, se dispone de datos de EH de seguimiento de 202 pacientes, de ellos 184 con datos >24 meses tras el estudio basal.

4.2.1 PORTADORES INACTIVOS

El valor medio de la EH basal es $6,2 \pm 2,3$ KPa y el de la final $6,3 \pm 2,5$ KPa tras un seguimiento de 26 ± 8 meses en 91 pacientes (95%). De ellos 6 (6,6%, IC95%: 3,1-13,6) pacientes cumplen criterios de progresión y uno (1,1%) de regresión. La incidencia anual de progresión en este grupo fue 3,1%. La Figura 10 ilustra la progresión y regresión en el grupo de portadores inactivos.

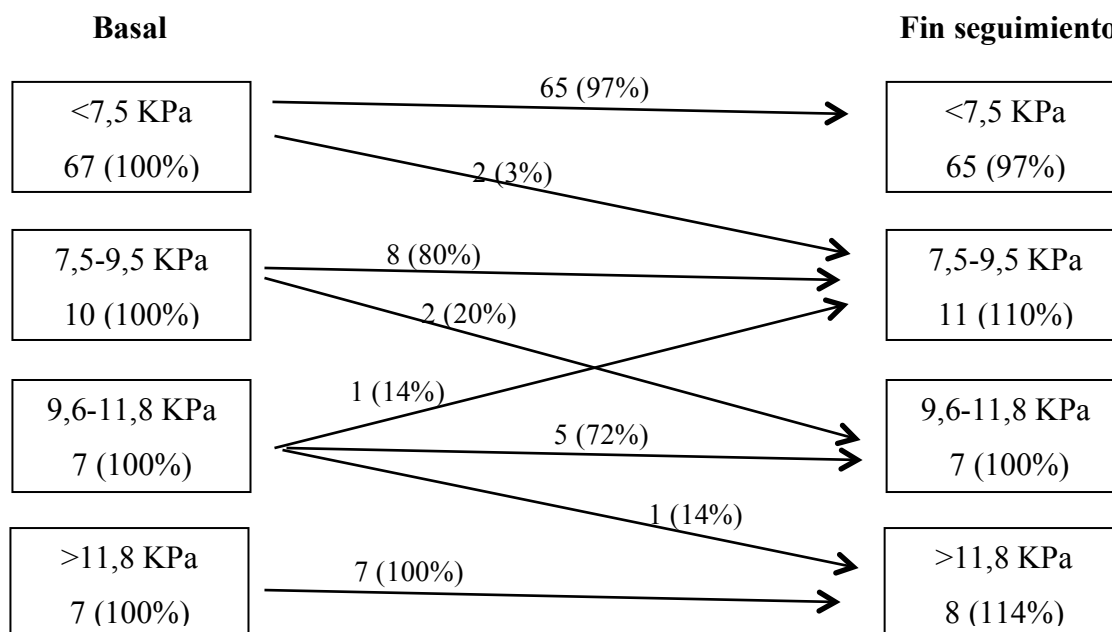


Figura 10. Cambios en la dureza hepática en 91 pacientes portadores inactivos.

4.2.2 PACIENTES NO PORTADORES INACTIVOS SIN TRATAMIENTO ANTIVIRAL

Se incluyen datos de los 18 pacientes no caracterizados como portadores inactivos, de ellos, dos iniciaron tratamiento (tenofovir) durante el seguimiento, uno en el mes 4 y otro en mes 7. Los otros 16 pacientes no reciben tratamiento. El valor medio de la EH basal es $7,4 \pm 1,9$ KPa y la final $8,2 \pm 2,1$ KPa tras un seguimiento de 24 ± 4 meses. Progresan 4 pacientes (22,2%, IC95%: 9,0-45,2), con una incidencia anual de progresión de 12%, de ellos un paciente inicia tratamiento (mes 7). Dos de los pacientes que progresan pertenecen al subgrupo de pacientes con ADN-VHB entre 2.000 y 20.000 UI/mL (15,4%) y los otros dos al de pacientes con más de 20.000 UI/mL (40%).

Unicamente el paciente que inicia tratamiento en mes 4 cumple criterios de regresión tras el periodo de seguimiento. La Figura 11 muestra la progresión y regresión en este grupo.

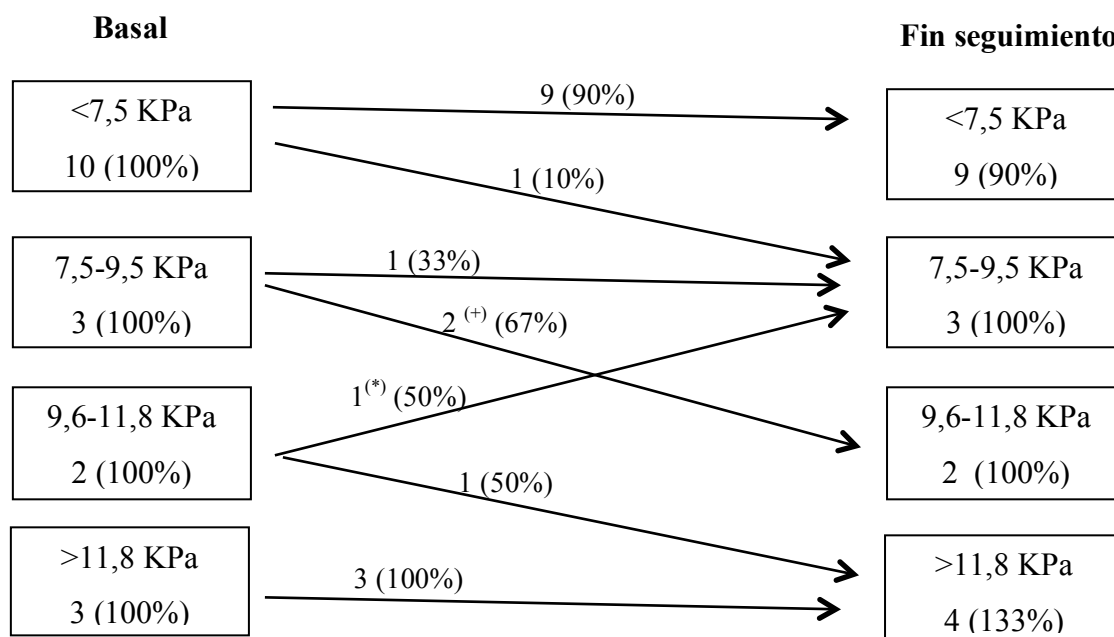


Figura 11. Cambios en la dureza hepática en 18 pacientes sin tratamiento inicial. Dos de ellos (+) (*) inician tratamiento durante el seguimiento.

4.2.3 PACIENTES MONOINFECTADOS CON TRATAMIENTO ANTIVIRAL

De los 44 pacientes VHB no infectados por el VIH en tratamiento antiviral se dispone de datos de al menos una segunda EH en 42 (95,4%) tras un seguimiento medio de 26±3 meses. El valor medio de la EH basal es 7,1±1,8 KPa y la final 6,7±1,6 KPa. Cumple criterios de progresión un paciente (2,4%) y de regresión 6 pacientes (14,3%, IC95%: 6,7-27,8). La Figura 12 detalla la progresión y la regresión en este grupo de pacientes.

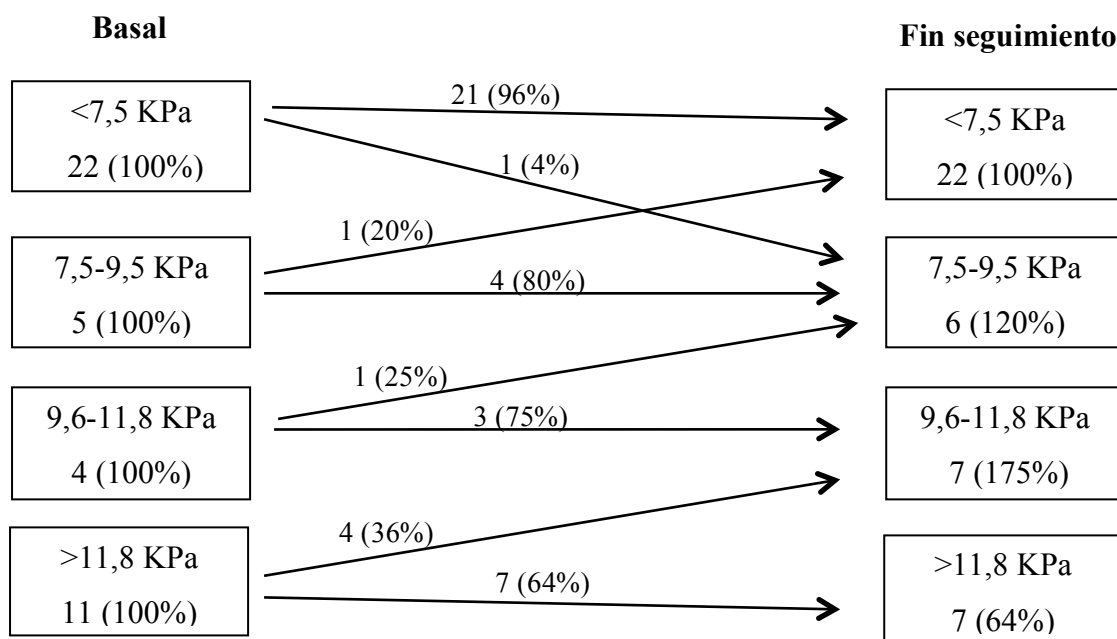


Figura 12. Cambios en la dureza hepática en 44 pacientes VIH- con tratamiento antiviral.

4.2.4 PACIENTES COINFECTADOS POR VIH

Se incluyen datos de 52 (96,3%) pacientes en seguimiento de los 54 con medición basal de la dureza hepática. Cumplen criterio de progresión 3 pacientes (5,8%, IC95%: 2,0-15,6) y otros 5 de regresión (9,6%, IC95%: 4,2-20,6), como se detalla en la Figura 13.

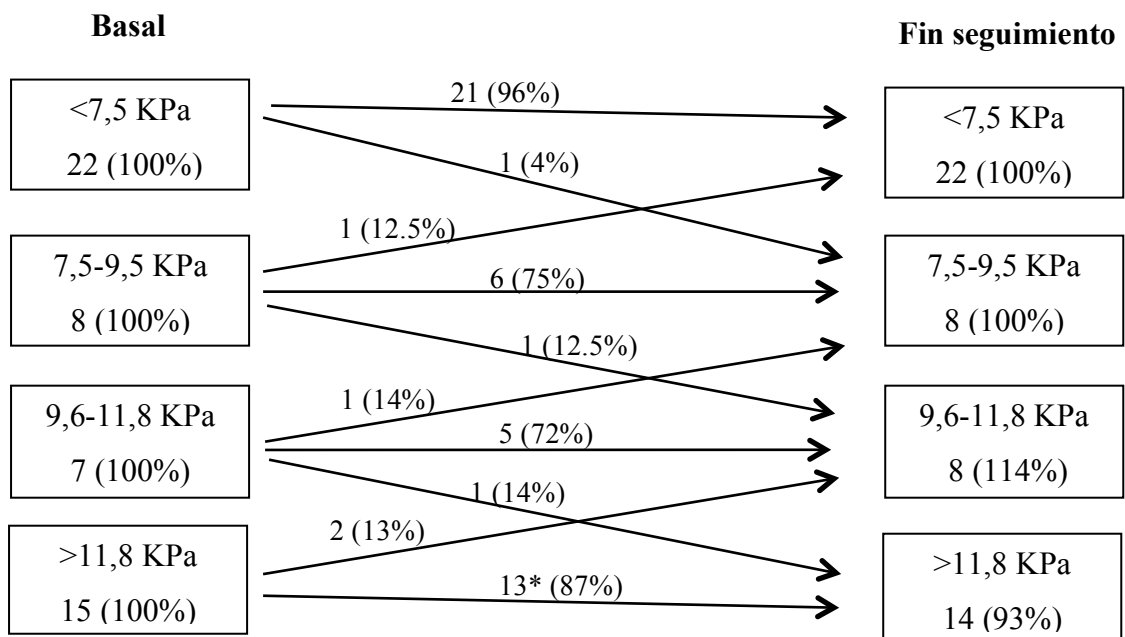


Figura 13. Cambios en la dureza hepática en 52 pacientes coinfectados por VHB y VIH.

*Un paciente cumple criterio de regresión.

4.3 MARCADORES SEROLÓGICOS

Se calcularon los marcadores serológicos con la analítica realizada más cercana a los 478 estudios de EH realizados. En 308 casos (64,4%) la analítica se realizó el mismo día de la EH, en el resto, se realizó el análisis de sangre 9 (2-16) días antes que la EH y la recogida de datos antropométricos.

La Tabla 15 muestra los valores de APRI y FIB4 en pacientes coinfectados por el VIH y no coinfectados. Se calcularon las correlaciones entre ambos test serológicos y el valor de dureza hepática obtenida por EH en ambos grupos de pacientes, así como su significación estadística, que se muestra en la Tabla 16. La Figura 14 muestra los diagramas de dispersión entre el valor de la EH y el APRI tanto en VIH- (372 estudios: 63 pacientes con 3 estudios, 88 con 2 y 7 con 1) como en VIH+ (106 estudios: 52 pacientes con 2 estudios y 2 pacientes con uno) y en la Figura 15 se recogen los mismos entre el valor de la EH y el FIB-4.

Tabla 15. Mediana de los test de APRI y FIB4 en las mediciones realizadas en pacientes con infección crónica por VHB sin coinfección VIH y coinfectados por el VIH.

	VIH- (372 estudios)	VIH+ (106 estudios)
APRI	0,4 (0,3-0,7)	0,6 (0,3-1,4)
FIB4	1,1 (0,8-1,9)	1,2 (0,8-2,1)

Tabla 16. Coeficiente de correlación entre el valor de los test serológicos y el valor de la EH en 478 estudios realizados.

	Todos (478 estudios)	VIH- (372 estudios)	VIH+ (106 estudios)
EH-APRI	0,614 (p<0,001)	0,638(p<0,001)	0,580 (p<0,001)
EH-FIB4	0,642 (p<0,001)	0,654(p<0,001)	0,616 (p<0,001)

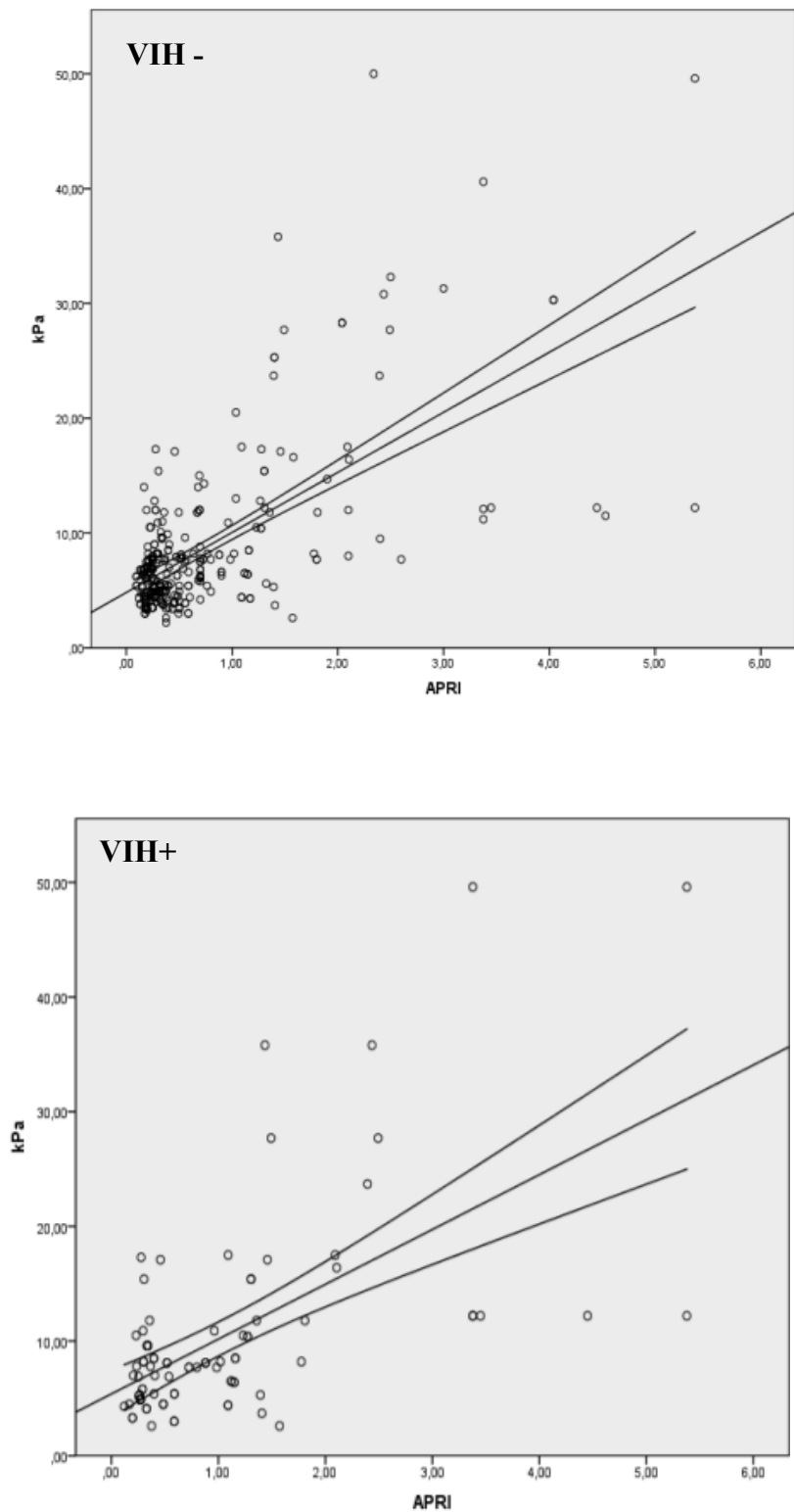


Figura 14. Diagrama de dispersión entre los valores de la EH en KPa y el índice de APRI en pacientes VIH- (372 estudios) y VIH+ (106 estudios).

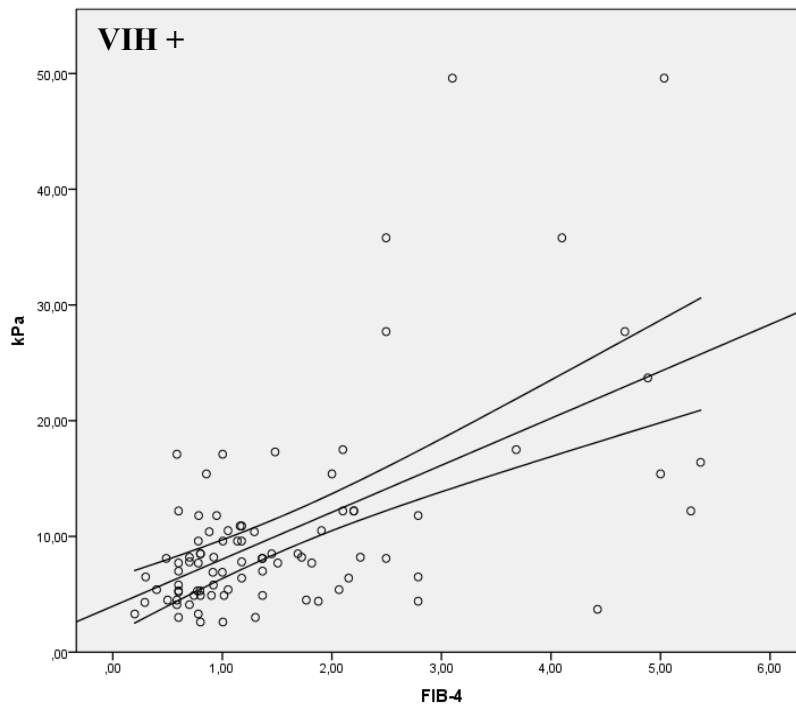
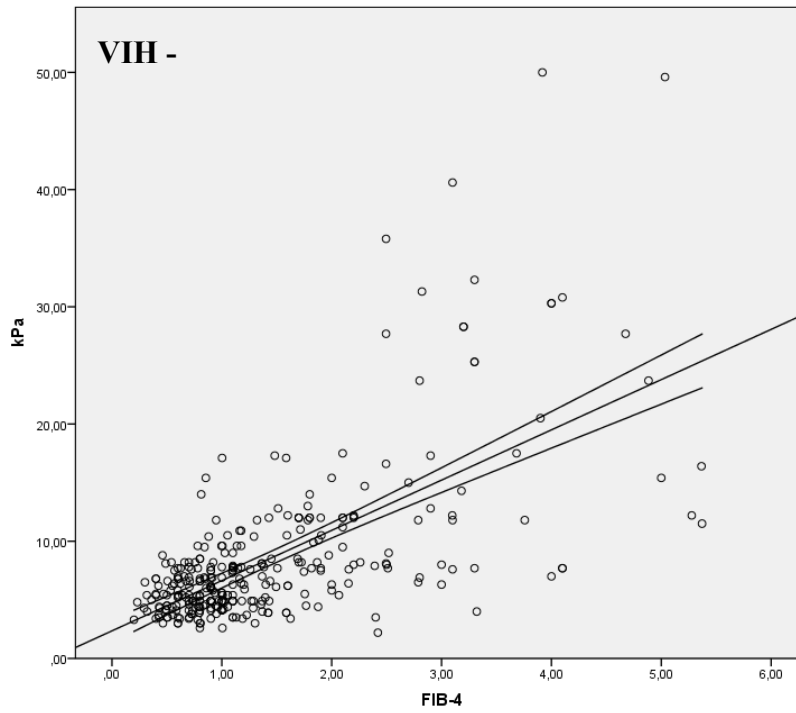


Figura 15. Diagrama de dispersión entre los valores de la EH en KPa y el índice FIB-4 en pacientes VIH- (372 estudios) y VIH+ (106 estudios).

RESULTADOS

Estableciendo un punto de corte de 7,5 KPa en el valor de la EH para fibrosis $\geq F2$ se analiza en la Tabla 17 la concordancia de dos puntos de corte en el APRI (0,5 y 1,5) en ambas poblaciones (infectados y no infectados por el VIH). De la misma manera se analiza la concordancia respecto al FIB-4 como se muestra en la Tabla 18.

Tabla 17. Concordancia diagnóstica (fibrosis $\geq F2$) entre la EH y el índice de APRI.

a) VIH-

		FIBROSCAN		Kappa (IC 95%)
		<7,5 KPa	$\geq 7,5$ KPa	
APRI	<0,5	201 (83%)	20 (16%)	0,65 \pm 0,05
	$\geq 0,5$	42 (17%)	109(84%)	(0,55-0,75)
	<1,5	240 (99%)	92 (71%)	0,33 \pm 0,04
	$\geq 1,5$	3 (1%)	37 (29%)	(0,25-0,41)
		243 (100%)	129 (100%)	

b) VIH+

		FIBROSCAN		Kappa (IC 95%)
		<7,5 KPa	$\geq 7,5$ KPa	
APRI	<0,5	37 (82%)	10 (16%)	0,65 \pm 0,10
	$\geq 0,5$	8 (18%)	51(84%)	(0,46-0,84)
	<1,5	44 (98%)	43 (70%)	0,24 \pm 0,07
	$\geq 1,5$	1 (2%)	18 (30%)	(0,11-0,37)
		45 (100%)	61 (100%)	

Tabla 18. Concordancia diagnóstica (fibrosis \geq F2) entre la EH y el índice FIB-4.

a) VIH-

		FIBROSCAN		Kappa (IC 95%)
		<7,5 KPa	\geq 7,5 KPa	
FIB-4	<0,7	218 (90%)	18 (14%)	0,75 \pm 0,05
	\geq 0,7	25 (10%)	111 (86%)	(0,65-0,85)
	<1,7	241 (99%)	88 (68%)	0,37 \pm 0,04
	\geq 1,7	2 (1%)	41 (32%)	(0,29-0,45)
		243	129	

b) VIH+

		FIBROSCAN		Kappa (IC 95%)
		<7,5 KPa	\geq 7,5 KPa	
FIB-4	<0,7	38 (84%)	8 (13%)	0,71 \pm 0,10
	\geq 0,7	7 (16%)	53 (87%)	(0,52-0,90)
	<1,7	44 (98%)	40 (66%)	0,29 \pm 0,07
	\geq 1,7	1 (2%)	21 (44%)	(0,15-0,43)
		45 (100%)	61 (100%)	

5.-DISCUSIÓN

La EH ha demostrado ser una herramienta de gran utilidad en el manejo del paciente con hepatopatía crónica. Es eficaz como método para cuantificar el grado de fibrosis hepática en pacientes con hepatopatía crónica de diversas etiologías (viral, alcohólica, inmune, esteatohepatitis, etc)^{75-79,82-86} así como herramienta para el diagnóstico precoz de cirrosis hepática.^{78, 86, 87}

En este estudio se pretende evaluar de manera longitudinal el uso de la EH en la evaluación de los pacientes con HCB, tanto para estimar el grado de fibrosis como para evaluar la posible progresión o regresión de la fibrosis hepática.

Ya en estudios previos, controlados con biopsia hepática como referencia, se ha establecido la capacidad de la EH en los pacientes con HCB para detectar o excluir fibrosis \geq F2 y F4 con AUROC entre 0,81 y 0,97, según los distintos estudios.⁸⁷ Además, Vigano *et al*, establecieron la utilidad de un punto de corte dual en el valor de la EH para excluir o predecir fibrosis significativa (\geq F2), en pacientes con HCB, AgHBe negativos y con transaminasas normales.⁹⁸

5.1 FACTORES ASOCIADOS A FIBROSIS AVANZADA Y A POSIBLE CIRROSIS

Se han analizado los factores asociados a presentar un valor de EH compatible con fibrosis avanzada (EH >7,5 KPa) y los asociados a posible cirrosis (EH >11,8KPa), en los distintos subgrupos de pacientes. Estos puntos de corte han demostrado previamente un buen valor predictivo positivo (77% par fibrosis avanzada y 86% para

posible cirrosis) y negativo (97% y 96% respectivamente), en una población de pacientes similar a la cohorte expuesta.⁸⁹

5.1.1 PORTADORES INACTIVOS

En nuestro estudio, el 7% de los portadores inactivos presentan probable cirrosis y el 25% fibrosis avanzada, con los puntos de corte utilizados (Oliveri *et al*).⁸⁹ Cuando se utiliza el punto de corte dual propuesto por Viganò *et al*,⁹⁸ la prevalencia de fibrosis significativa es similar (20%). Hasta el momento, hay pocos datos de EH en portadores inactivos que cumplan la definición estricta en cuestiones de replicación viral y transaminasas.^{10,11} Se trata, además, del primer estudio que analiza la influencia del síndrome metabólico en el desarrollo de fibrosis hepática. Un estudio francés que incluye 58 portadores inactivos, encontró que el 9% presentaba fibrosis >F2 en muestras histológicas.¹¹⁶ Otro estudio llevado a cabo en la India, mostró que el 21% de los portadores inactivos presentaba actividad histológica y el 13,8% fibrosis significativa.¹¹⁷ Recientemente se han publicado datos de portadores inactivos de Egipto, donde el 20% de los pacientes presentaba fibrosis \geq F2 en muestras histológicas.¹¹⁸

En la serie de Oliveri se incluyen 68 portadores inactivos, evidenciando mayor dureza hepática en los pacientes con mal perfil metabólico (6,9 vs 4,3 KPa, $P < 0.001$).⁸⁹ Un estudio realizado que incluye datos con más de 1000 pacientes con HCB procedentes de Asia, muestra una prevalencia de posible cirrosis (definido como EH >8,4 KPa) del 32%, encontrando que el sexo masculino (OR 1,8), la edad mayor de 40 años (OR 1,8), el IMC >25 Kg/m² (OR 1,4), la hipoalbuminemia (OR 4,29), la elevación de ALT (OR 2,8), la FA elevada (OR 2,4) y el síndrome metabólico (OR 2,8) fueron los

factores independientemente asociados a la presencia de posible cirrosis. En este trabajo asiático, la presencia de ADN-VHB $>2\log$ UI/mL no alcanzó significación estadística (OR 1,1, $P=0,65$) a pesar que la carga viral media fue 5,0 log UI/mL.¹¹⁹ Nuestros resultados se encuentran en la misma línea; en los portadores inactivos incluidos, los diferentes componentes del síndrome metabólico se asocian a la presencia de fibrosis significativa, sin encontrar influencia de los factores virales o hepáticos (como los niveles de ALT o albúmina). En nuestra serie, el 16% de los portadores inactivos se encuentran avirémicos, tampoco encontramos impacto del genotipo en la presencia de fibrosis, aunque se realizó estudio genotípico solo el 62% de los pacientes (por carga viral indetectable o falta de amplificación); en cualquier caso, la mayoría de nuestros pacientes son genotipo A y D, por tanto, no es posible evaluar el impacto de los distintos genotipos, algunos de los cuales, como el genotipo C (característico del Sudeste Asiático, China y Japón), se han asociado a un mayor desarrollo de fibrosis y cirrosis, pero son poco frecuentes en población nativa española.

Nuestra hipótesis es que la HCB, en pacientes portadores inactivos reales (ADN-VHB <2.000 UI/mL y transaminasas persistentemente normales), influye menos en el desarrollo de fibrosis que los trastornos metabólicos. No encontramos asociación tampoco en las cuestiones epidemiológicas. En el análisis univariante, la edad se asocia con el desarrollo de fibrosis, pero parece ser un factor de confusión cuando se incorpora en el análisis multivariante. La presencia de esteatosis no se asocia con la fibrosis significativa en el análisis multivariante, probablemente por la alta prevalencia de esteatosis hepática en pacientes con síndrome metabólico ($>90\%$).¹²⁰ Un estudio reciente publicado en Grecia, encuentra que el único factor asociado a fibrosis avanzada (definida como EH $>6,5$ KPa) en el análisis multivariante es la edad, pero este estudio

no incorpora otros parámetros metabólicos, salvo el IMC.¹²¹ En nuestro estudio, la prevalencia de síndrome metabólico aumenta con la edad, siendo >50% en los mayores de 60 años.

Wong *et al* estimaron que la prevalencia de síndrome metabólico era del 11% en los pacientes con HCB frente al 20% de los controles.¹²² Nosotros encontramos una prevalencia de síndrome metabólico del 24%. Esta mayor frecuencia responde a diferentes razones, principalmente la población en estudio; la prevalencia de síndrome metabólico en la población española es 15-34%, dependiendo de los criterios utilizados, muy superior a los países asiáticos.¹²³ Por tanto, la prevalencia de síndrome metabólico en nuestros portadores inactivos es similar a la de la población general en los países occidentales.¹²⁴ En población general, el valor de la EH es más elevado en personas con síndrome metabólico ($6,5 \pm 1,6$ KPa vs $5,3 \pm 1,5$ KPa, $P < 0,001$).¹²⁵ Recientemente se ha publicado un trabajo Indio, donde se establece la utilidad de la EH para estimar la fibrosis hepática en pacientes con NAFLD no infectados por virus hepatotropos, en el que un valor de EH de 15,0 KPa presentó un AUROC 0,91 y buena sensibilidad (0,9) y especificidad (0,8) para predecir la presencia de fibrosis $\geq F3$.¹²⁶ Los puntos de corte obtenidos en este trabajo son superiores a los establecidos previamente y usados en el presente estudio; probablemente en relación con la hipertransaminasemia (presente en más del 50% de los enfermos), que tiende a supraestimar la fibrosis cuando se mide por EH.

5.1.2 PACIENTES NO PORTADORES INACTIVOS

Existen diferencias en los factores asociados a fibrosis avanzada y cirrosis en los pacientes con y sin tratamiento.

El tamaño muestral de la población de pacientes no tratados (18 casos) limita la capacidad del estudio para realizar estudios multivariantes. En el análisis univariante, la carga viral del VHB y el nivel de transaminasas se han mostrado asociados a la presencia de fibrosis avanzada y, en el caso de las transaminasas, también de probable cirrosis. De estos pacientes no caracterizados inicialmente como portadores inactivos (por ADN-VHB >2.000 cop/mL y/o transaminasas elevadas) el 44% (8 casos) presenta EH compatible con fibrosis avanzada y el 17% (3 pacientes) con probable cirrosis. No encontramos impacto del perfil metabólico en el desarrollo de fibrosis en este subgrupo, probablemente por limitaciones de la muestra.

En los pacientes con cargas virales entre 2.000 y 20.000 UI/mL es donde la caracterización de los pacientes como portadores inactivos o no, adquiere mayor trascendencia. En el estudio de Papatheodoris *et al*, controlado con muestras histológicas, se evalúa la utilidad de la EH en este grupo, encontrándose una buena correlación con el grado de actividad necroinflamatoria ($r=0,662$) y el grado de fibrosis ($r=0,863$) y una aceptable capacidad para predecir fibrosis moderada (AUROC=0,752); y aunque por si solo no se consideró un buen método para diferenciar entre portadores inactivos y no, los pacientes en este grupo de viremia con EH $>6,5$ KPa presentaban un 50% de mayor riesgo de fibrosis al menos moderada en la biopsia.¹²¹ Por tanto, estos pacientes conocidos como “zona gris” deben conocerse y evaluarse de manera adecuada.

Los resultados obtenidos muestran que, en pacientes con carga viral por encima de 2.000 cop/mL, la replicación viral y la actividad necroinflamatoria pueden estar involucradas en el desarrollo de fibrosis y, por tanto, debe considerarse el tratamiento de este subgrupo de pacientes, sobre todo en aquellos con mayor dureza hepática, dadas las altas posibilidades de regresión del daño hepático, como se comentará más adelante. En los pacientes con carga viral comprendida entre 2.000 y 20.000 UI/mL, aunque una EH <7,5 KPa no descarta la presencia de fibrosis moderada, sí la hace altamente improbable y posiblemente aquellos en esta situación de manera prolongada y con transaminasas persistentemente normales, puedan considerarse portadores inactivos, sin embargo, los pacientes con dureza >7,5 KPa deben ser evaluados de manera invasiva y/o tratados, dadas las altas probabilidades de encontrar actividad necroinflamatoria y fibrosis, al menos, moderadas.

En cuanto a los pacientes en terapia antiviral, en el momento de su inclusión, la presencia del AgHBe+ y el perfil metabólico parecen ser los factores asociados al desarrollo de fibrosis. El papel del AgHBe+ es conocido, los pacientes que no son capaces de conseguir la seroconversión a AchBe+, presentan mayor progresión de la fibrosis hepática, independientemente del control de la replicación viral y la normalización de las transaminasas; incluso se ha postulado la utilidad de la cuantificación del AgHBs para predecir el desarrollo de fibrosis en pacientes AgHBe+, donde parece que títulos bajos de AgHBs se asocian a mayor fibrosis;^{127, 128} aunque su determinación con este fin es, en la actualidad, controvertida. Títulos bajos de AgHBs se han asociado también a menor probabilidad de aclarar el AgHBe y el AgHBs. En el presente trabajo no se ha incluido la determinación cuantitativa del AgHBs.

La glucemia alterada, la obesidad y la esteatosis se relacionan de manera independiente con la presencia de fibrosis avanzada en los pacientes con tratamiento antiviral. La resistencia a la insulina y la esteatosis se asocian con el desarrollo de fibrosis hepática, tanto en los pacientes infectados por el VHC como por el VHB, a pesar de que la prevalencia de ambas es casi el doble en los pacientes con infección crónica por VHC.¹²⁹ Un importante trabajo llevado a cabo en China, liderado por GL Wong, muestra que el perfil metabólico tiene un importante impacto en la progresión de la fibrosis hepática, tanto en pacientes no tratados como en tratamiento (OR=2,0, IC95%: 1,1-3,5%, P=0,015).¹³⁰ Nuestros resultados son acordes a esta línea, lo que permite formular la hipótesis de que, una vez se controlan los factores virales, el perfil metabólico presenta un efecto negativo sobre el desarrollo de fibrosis, al igual que ocurre en los portadores inactivos.

5.1.3 PACIENTES INFECTADOS POR EL VIH

La EH se ha mostrado eficaz para estimar la fibrosis avanzada en los pacientes coinfectados VIH/VHB,¹³¹ pero existen pocos datos publicados en población europea, la mayoría de ellos son de países subsaharianos y asiáticos.

En un estudio realizado en Nigeria, utilizando la EH en 93 pacientes VIH/VHB coinfectados y comparándolos con 232 VIH monoinfectados, encontraron una prevalencia de fibrosis avanzada (EH >9,3KPa) de 22,6% en coinfectados vs 4,7% en VIH monoinfectados.¹³² En nuestra cohorte, el 57,4% de los pacientes VIH/VHB presentan EH >7,5 KPa, aplicando un punto de corte de 9,3KPa, el 46,2% presentarían fibrosis avanzadas. Estas diferencias se pueden explicar porque el trabajo nigeriano

analiza pacientes con menor prevalencia de AgHBe+ (20,4% vs 46,3%), sin coinfección por VHD y/o VHC y los pacientes se incluyen en el estudio en el momento del diagnóstico de VIH, todos ellos naive para tratamiento antiviral. En un importante trabajo francés, con una cohorte de 148 pacientes VIH/VHB, de características similares a nuestra población (61,5% AgHBe+, 12,8% VHC+ y 8,1% VHD+), la prevalencia de fibrosis significativa fue 56,1%.¹³³ Por otro lado, en pacientes VIH+ no infectados por virus hepatotropos, se han documentado prevalencias de fibrosis avanzada (medida por EH) hasta del 40-50%, según el punto de corte utilizado en la EH.¹³⁴

La coinfección por VHD (OR=4,88) y la presencia de AgHBe+ (OR=4,04) son los factores con mayor asociación a presencia de fibrosis avanzada en los pacientes coinfectados. La coinfección VHD en los pacientes VIH/VHB ya se ha relacionado previamente con el desarrollo de cirrosis, así como con incrementar el riesgo de presentar descompensaciones hepáticas y muerte de causa hepática.¹³⁵⁻¹³⁷ La coinfección VHC, aunque parece asociarse a fibrosis avanzada en el análisis univariante, no se encuentra asociada en el multivariante, posiblemente se trata de un factor de confusión, en pacientes VIH/VHB, la coinfección por VHC suele estar asociada a la infección múltiple VIH/VHB/VHC/VHD y, como es sabido, en esta situación con frecuencia existe ARN del VHC indetectable o, cuando se detecta, presenta bajas tasas de replicación.¹³⁷⁻¹³⁹

El AgHBe+ también se ha asociado previamente con un mayor riesgo de cirrosis, descompensación y muerte en VIH/VHB coinfectados, como ocurría en pacientes con HCB mono infectados.¹⁴⁰⁻¹⁴²

El desarrollo de fibrosis hepática en pacientes coinfectados por el VIH es una cuestión especialmente compleja e importante. Aunque se han establecido los factores

asociados y el peso de cada uno de ellos en los distintos análisis multivariantes, no está claramente establecido el motivo por el cual, la velocidad de desarrollo de fibrosis no es igual en pacientes que acumulan similares factores de riesgo, probablemente debido a variabilidad genética y factores exposicionales aun no esclarecidos. Esta circunstancia no es exclusiva de los pacientes coinfectados por el VIH, pero sí que adquiere en ellos especial complejidad, entre otras cuestiones por el papel del propio VIH en procesos inflamatorios e inmunes y el envejecimiento precoz. Por tanto, la monitorización periódica de la fibrosis hepática es especialmente útil en estos pacientes, necesariamente con métodos no invasivos en la mayoría de los casos.

En líneas generales, el perfil metabólico tiene un papel determinante en el desarrollo de fibrosis hepática, tanto al analizar variables clínicas y analíticas que conforman el síndrome metabólico como al registrar los datos ecográficos compatibles con esteatosis hepática. Quizás el peso del mismo se hace más evidente en los portadores inactivos (son pacientes con menor actividad y daño hepático por el VHB) y en los coinfectados por VIH, donde la prevalencia de síndrome metabólico es más alta. En los pacientes con mayor replicación del VHB (en tratamiento o no), tanto monoinfectados como coinfectados VIH, adquieren mayor protagonismo los factores asociados al VHB (tiempo de evolución, niveles de ADN-VHB, AgHBe+) así como la coinfección por otros virus hepatotropos (fundamentalmente el VHD).

5.2 PROGRESIÓN Y REGRESIÓN DE LA FIBROSIS HEPÁTICA

En los últimos años se han presentado importantes estudios donde se analiza la evolución de la fibrosis hepática en pacientes tratados con distintas terapias; evidenciándose regresión de la misma, incluso en pacientes con cirrosis hepática.¹⁴³ Lamivudina, el primer agente oral aprobado para el tratamiento del VHB ya mostró mejoría de la fibrosis hepática (medida en muestras histológicas) cuando conseguía controlar la replicación viral, así como mejoría de la hipertensión portal en estudios aleatorizados y prospectivos.^{144,145} Los fármacos posteriores, más potentes, sobre todo entecavir y tenofovir han conseguido controlar la replicación viral durante muchos años y, por tanto, disponer de experiencia de uso prolongada, en la que evaluar su impacto sobre la fibrosis hepática. Datos de la fase abierta de los ensayos de registro de tenofovir, han mostrado que, tras cinco años, el 87% de los pacientes tratados con tenofovir presentan mejoría histológica, el 51% regresión de la fibrosis y el 74% de los cirróticos (Ishak score 5 ó 6) mejoran al menos 1 punto en el score, mientras que el 1,2% de los pacientes progresan a cirrosis.¹⁴⁶ Entecavir ha mostrado también un efecto beneficioso sobre la actividad necroinflamatoria y la regresión de la fibrosis y cirrosis cuando se utiliza de manera prolongada.^{147,148} Nuestros resultados, estimando la fibrosis hepática por medio de la EH, van en esta misma línea. El 13,6% de los pacientes en tratamiento antiviral encontramos regresión en el valor de la EH, pero lo que es más importante, el 36,4% de los pacientes probablemente cirróticos pasan a presentar valores de EH compatibles con F3, tras dos años de seguimiento. El impacto del tratamiento sobre la regresión de la fibrosis, a priori, parece inferior al mostrado en los ensayos clínicos, posiblemente en relación con que se trata de pacientes, en la mayoría

de los casos, ya en tratamiento cuando se inicia el estudio y por el menor tiempo de seguimiento de nuestro registro.

Por otro lado, el 22,2% de los pacientes sin tratamiento antiviral, no catalogados como portadores inactivos (el 72,2% se adaptarían a la definición de “zona gris”), presentan progresión de la fibrosis hepática tras 2 años de seguimiento, frente al 6,6% de los portadores inactivos (RR: 3,4, IC95%: 1,1-10,7). En este sentido, es fundamental la adecuada caracterización de los portadores inactivos, por su repercusión en el desarrollo de fibrosis y complicaciones. La EH se ha mostrado útil en la caracterización y monitorización de esta población.

En cuanto a los pacientes coinfectados por el VIH, un trabajo publicado recientemente en Ghana, evalúa mediante EH la progresión y regresión de la fibrosis, analizando los factores asociados a las mismas. Los pacientes que presentaron una regresión significativa fueron los AgHBe+ y los que inician tratamiento con ADN-VHB >20.000 UI/mL, sobre todo si presentaban valores de EH basal >7,6 KPa.¹⁴⁹ Nuestros resultados van en la misma línea, el 9,6% presentan regresión, aunque el impacto es menor que en el trabajo de Ghana, probablemente en relación con que la mayor parte de nuestros pacientes presentan ADN-VHB indetectable ya en la determinación basal y el tiempo de seguimiento puede ser corto para encontrar mayor impacto.

5.3 MARCADORES SEROLÓGICOS

Es conocida la utilidad limitada de los marcadores serológicos en la HCB,⁶⁹ pero existen pocos datos en la literatura comparativos con la EH en esta población y aun menos en pacientes coinfectados con el VIH y/o múltiples hepatitis víricas.

Recientemente se ha publicado un metanálisis en el que se analiza la utilidad de tres marcadores serológicos (APRI, FIB-4 y FibroTest), para predecir o excluir la presencia de fibrosis avanzada y cirrosis, en pacientes con HCB.⁶⁹ De los tres, el FibroTest es el que ha mostrado mayor precisión para la detección de fibrosis avanzada y cirrosis, pero se trata de un test poco aplicable en la práctica clínica, al incluir en su fórmula parámetros no analizados en los estudios de rutina (como la haptoglobina, la α 2-macroglobulina o la Apo A1).

La correlación en VIH/VHB entre la EH y el APRI y FIB-4, en nuestra cohorte, es mejor que la publicada previamente en VIH+ ($r=0,586$ vs $r=0,134$ para el APRI y $r=0,616$ vs $r=0,340$ para el FIB-4).¹⁵⁰ En esta cohorte, que es un subestudio del START trial (Strategic Timing of Antiretroviral Treatment), se incluyeron 230 pacientes con baja prevalencia de coinfección VHC (6,1%) y VHB (5,4%), y reciente diagnóstico de la infección por VIH, con muy buena situación inmunológica (554 CD4/ μ l [471-654]) y con un nivel de transaminasas de aproximadamente la mitad que en nuestra población (ALT 46 UI/L vs 24 UI/L, AST 44 UI/L vs 24 UI/L). La población evaluada en este subestudio del START trial no representa a los pacientes con infección crónica por VIH y, aun menos, a los pacientes crónicamente coinfectados por VIH/VHB en nuestro medio.

5.4 LIMITACIONES

El presente trabajo presenta una serie de limitaciones que es necesario mencionar:

-En primer lugar, no se presentan resultados de EH de manera controlada con resultados histológicos obtenidos con biopsias hepáticas simultáneas, que es el Gold estándar para estimar la fibrosis hepática. Alrededor del 90% de los enfermos incluidos estaban considerados portadores inactivos o recibían tratamiento antiviral o presentaban coinfección por VIH con indicación de tratamiento, por lo que, aunque deseable, es difícil el control mediante biopsias hepáticas repetidas en pacientes que, en muchos casos, no presentaban una indicación establecida para su realización. Por otro lado, existen suficientes datos de EH en poblaciones europeas similares a la presentada, controlados con histología y con puntos de corte para fibrosis avanzada o probable cirrosis, adecuadamente establecidos.⁸⁷

-Existen situaciones (obesidad, líquido libre abdominal) en las que no es posible realizar una EH válida, situaciones que, en ocasiones, se asocian a enfermedad evolucionada (cirrosis) o a un mayor riesgo de desarrollo de fibrosis (obesidad) lo que podría conllevar la pérdida en el seguimiento de pacientes más graves. Si bien esto es cierto y común a todos los trabajos en que se utiliza la EH, la tasa de estudios no válidos en el presente estudio es inferior al 5%, por debajo de lo publicado en otras series, disminuyendo el impacto de los estudios no válidos en pacientes de mayor riesgo.

-El valor de la EH puede supraestimar la fibrosis hepática en pacientes con HCB, sobre todo cuando existe elevación de las transaminasas. Más del 90% de los pacientes VHB monoinfectados presentan valores de transaminasas por debajo del límite superior

de la normalidad y pocos pacientes están por encima de 200 UI/L, punto de corte a partir del cual este efecto es más patente.

-Se han excluido los pacientes con hepatitis inmune, hemocromatosis o consumo reconocido de alcohol >60gr/día, lo que puede disminuir el número de pacientes incluidos y no permite evaluar el impacto de estas enfermedades, pero facilita el análisis e identificación de los factores asociados a fibrosis avanzada en pacientes con HCB mono y coinfectados.

-Se ha asumido el valor de ALT normal si ésta está por debajo del límite superior de la normalidad (ALT <40 UI/L), valor que parece ser demasiado elevado para considerarlo el límite de normalidad, sobre todo en mujeres, pero de uso vigente en la mayor parte de los trabajos. No existe en el momento actual una recomendación clara de reducción de dicho punto de corte. Asumir límites más estrictos podría modificar el número de casos considerados con transaminasas normales.

6.-CONCLUSIONES

1. La EH se ha mostrado eficaz para estimar la fibrosis hepática en pacientes con HCB en distintas fases, así como en pacientes coinfectados por VIH. Ha sido aplicable en más del 95% de los pacientes, con un tiempo medio empleado en cada enfermo inferior a 10 minutos.
2. La prevalencia de fibrosis avanzada ($\geq F2$) en portadores inactivos fue 25,0%, en no portadores inactivos sin tratamiento antiviral 44,4%, de los pacientes con HCB monoinfectados con tratamiento antiviral 47,7% y en los pacientes coinfectados por VIH 57,4%.
3. La carga viral del VHB y el nivel de transaminasas fueron los factores asociados a fibrosis avanzada en los pacientes con ADN-VHB >2.000 UI/mL.
4. La persistencia del AgHBe y, en mayor medida, la coinfección por VHD se han asociado con fuerza al desarrollo de fibrosis avanzada y probable cirrosis. Estos factores son más prevalentes en pacientes coinfectados por el VIH.
5. Las alteraciones metabólicas y la esteatosis hepática se han relacionado con la presencia de fibrosis avanzada en los pacientes con HCB y buen control de la replicación viral, tanto portadores inactivos como en tratamiento (con y sin infección por VIH).
6. La EH permite un control longitudinal de la fibrosis hepática, mediante un método sencillo e inocuo, con utilidad en distintas fases de la HCB.

7. La EH mostró en nuestra cohorte, tras dos años de seguimiento:
 - a) El 22,2% de los pacientes no tratados con ADN-VHB >2.000 UI/mL presenta progresión de la fibrosis hepática medida mediante EH. En este grupo solo un paciente presentó regresión.
 - b) El 13,6% de los pacientes con HCB en tratamiento antiviral presentan regresión de la fibrosis. En este grupo, el 36,4% de los pacientes clasificados como probable cirrosis regresan a valores de F3.

8. Los test serológicos sencillos son aplicables en la práctica clínica diaria pero su utilidad es limitada, mostrando una correlación y concordancia diagnóstica moderadas con la EH, ligeramente mejor en el caso del FIB-4 que el APRI.

7.-BIBLIOGRAFÍA

1. Longo D, Fauci A, Kasper D. Harrison's Principles of Internal Medicine. 18th ed. New York: McGraw-Hill 2011.
2. Lavanchi D. Hepatitis B virus epidemiology, disease burden, treatment and current and emerging prevention and control measures. *J Viral Hepat* 2004;11:97-107.
3. Perez JF, Armstrong GL, Farrington LA, Hutin YJ, Bell BP. The contributions of hepatitis B virus and hepatitis C virus infections to cirrhosis and primary liver cancer worldwide. *J Hepatol* 2006;45:529-38.
4. CDC. Epidemiology and prevention of vaccine-preventable diseases (The pink book). 10th edition. Waldorf (MD): Public Health Foundation; 2008.
5. Ganem D, Prince AM. Hepatitis B virus infection, natural history and clinical consequences. *N Eng J Med* 2004;350:1118-29.
6. Garcia-Filgueiras A, Tormo MJ, Rodriguez T, Perez-Flores D, Chirlaque D, Navarro C. Prevalence of hepatitis B and C markers in the south-east of Spain: an unlinked community-based serosurvey of 2203 adults. *Scan J Infect Dis* 1996;28:17-20.
7. Solá R, Cruz De Castro E, Hombrados M, Planas R, Coll S, Jardí R, *et al.* Prevalence of hepatitis B and hepatitis C viruses in different counties of Catalonia, Spain: cross-sectional study. *Med Clin* 2002;119:90-5.

8. Dominguez A, Bruguera M, Vidal J, Plans P, Salleras L. Changes in the seroepidemiology of hepatitis B infection in Catalonia 1989-1996. *Vaccine* 2000;18:2345-50.
9. López-Izquierdo R, Udaondo MA, Zarzosa P, García-Ramón E, Garcinuño S, Bratos MA, *et al.* Seroprevalence of viral hepatitis in a representative general population of an urban public health area in Castilla y León (Spain). *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2007;25:317-23.
10. European Association for the Study of the Liver. Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. *Journal of Hepatology* 2012; 57: 167–185.
11. Lok AS, McMahon BJ. Chronic Hepatitis B: Update 2009. *Hepatology* 2009;50:661-662.
12. Papatheodoridis GV, Manolakopoulos S, Liaw YF, Lok A. Follow-up and indications for liver biopsy in HBeAg-negative chronic hepatitis B virus infection with persistently normal ALT: A systematic review. *Journal of Hepatology* 2012; 57:196–202.
13. Van Zonneveld M, Honkoop P, Hansen BE, Niesters HG, Murad SD, de Man RA, *et al.* Long-term follow-up of alpha-interferon treatment of patients with chronic hepatitis B. *Hepatology* 2004;39:804–810.

14. Wong VW, Wong GL, Yan KK, Chim AM, Chan HY, Tse CH, *et al.* Durability of peginterferon alfa-2b treatment at 5 years in patients with hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *Hepatology* 2010;51:1945–1953.
15. Chang TT, Lai CL, Kew YS, Lee SS, Coelho HS, Carrilho FJ, *et al.* Entecavir treatment for up to 5 years in patients with hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *Hepatology* 2010;51:422–430.
16. Reijnders JG, Perquin MJ, Zhang N, Hansen BE, Janssen HL. Nucleos(t)ide analogues only induce temporary hepatitis B e antigen seroconversion in most patients with chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2010;139:491–498.
17. Buster EH, Flink HJ, Simsek H, Heathcote EJ, Sharmila S, Kitis GE, *et al.* Early HBeAg loss during peginterferon alpha-2b therapy predicts HBsAg loss: results of a long-term follow-up study in chronic hepatitis B patients. *Am J Gastroenterol* 2009;104:2449–2457.
18. Heathcote EJ, Marcellin P, Buti M, Gane E, de Man RA, Krastev Z, *et al.* Three year efficacy and safety of tenofovir disoproxil fumarate treatment for chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2011;140:132–143.
19. Lau GK, Piratvisuth T, Luo KX, Marcellin P, Thongsawat S, Cooksley G, *et al.* Peginterferon Alfa-2a, lamivudine, and the combination for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2005;352:2682–2695.

20. Liaw Y-F, Leung NWY, Chang T-T, Guan R, Tai D-I, Ng K-Y, *et al.* Effects of extended lamivudine therapy in Asian patients with chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2000;119:172–180.
21. Lok AS, Lai CL, Leung N, Yao GB, Cui ZY, Schiff ER, *et al.* Long-term safety of lamivudine treatment in patients with chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2003;125:1714–1722.
22. Leung NW, Lai CL, Chang TT, Guan R, Lee CM, Ni YH, *et al.* Extended lamivudine treatment in patients with chronic hepatitis B enhances hepatitis B e antigen seroconversion rates: results after 3 years of therapy. *Hepatology* 2001;33:1527–1532.
23. Marcellin P, Chang TT, Lim SG, Sievert W, Tong M, Arterburn S, *et al.* Long-term efficacy and safety of adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *Hepatology* 2008;48:750–758.
24. Marcellin P, Buti M, Gane EJ, Krastev Z, Flisiak R, Germanidis G, *et al.* Five years of treatment with tenofovir DF (TDF) for chronic hepatitis B (CHB) infection is associated with sustained viral suppression and significant regression of histological fibrosis and cirrhosis. *Hepatology* 2011;54:1011A.
25. Yuen MF, Seto WK, Fung J, Wong DK, Yuen JC, Lai CL. Three years of continuous entecavir therapy in treatment-naive chronic hepatitis B patients: viral suppression, viral resistance, and clinical safety. *Am J Gastroenterol* 2011;106:1264–1271.

26. Soriano V, Puoti M, Bonacini M, Brook G, Cargnel A, Rockstroh J, *et al.* Care of patients with chronic hepatitis B and HIV co-infection: recommendations from an HIV–HBV International Panel. *Aids* 2005;19:221–240.
27. Alberti A, Clumeck N, Collins S, Gerlich W, Lundgren J, Palu G, *et al.* Short statement of the first European Consensus Conference on the treatment of chronic hepatitis B and C in HIV co-infected patients. *J Hepatol* 2005;42:615–624.
28. Rockstroh JK, Bhagani S, Benhamou Y, Bruno R, Mauss S, Peters L, *et al.* European AIDS Clinical Society (EACS) guidelines for the clinical management and treatment of chronic hepatitis B and C coinfection in HIVinfected adults. *HIV Med* 2008;9:82–88.
29. Thio C, Seaberg E, Skolasky R, Phair J, Visscher B, Muñoz A, *et al.* HIV-1, hepatitis B virus, and risk of liver-related mortality in the Multicenter AIDS Cohort study (MACS). *Lancet* 2002;360:1921–1926.
30. Martin-Carbonero L, Poveda E. Hepatitis B virus and HIV infection. *Semin Liver Dis* 2012; 32:114–119.
31. Tuma P, Medrano J, Resino S, Vispo E, Madejon A, Sanchez-Piedra C, *et al.* Incidence of liver cirrhosis in HIV-infected patients with chronic hepatitis B or C in the era of highly active antiretroviral therapy. *Antivir Ther* 2010;15:881–886.
32. Miaillhes P, Trabaud M-A, Pradat P, Lebouche´ B, Chevallier M, Chevallier P, *et al.* Impact of highly active antiretroviral therapy (HAART) on the natural history

- of hepatitis B virus (HBV) and HIV coinfection: relationship between prolonged efficacy of HAART and HBV surface and early antigen seroconversion. *Clin Infect Dis* 2007; 45:624–632.
33. Dore G, Soriano V, Rockstroh J, Kupfer B, Tedaldi E, Peters L, *et al.* Frequent hepatitis B virus rebound among HIV-hepatitis B virus-coinfected patients following antiretroviral therapy interruption. *AIDS* 2010; 24:857–865.
34. Lai C, Ratziu V, Yuen M-F, Poynard T. Viral hepatitis B. *Lancet* 2003; 362:2089–2094.
35. Shaw T, Batholomeusz A, Locarnini S. HBV drug resistance: mechanisms, detection and interpretation. *J Hepatol* 2006; 44:593–606.
36. Benhamou Y, Bochet M, Thibault V, Di Martino V, Caumes E, Bricaire F, *et al.* Long-term incidence of hepatitis B virus resistance to lamivudine in HIV-infected patients. *Hepatology* 1999; 30:1302–1306.
37. Wolters LM, Niesters HG, Hansen BE, van der Ende ME, Kroon FP, Richter C, *et al.* Development of hepatitis B virus resistance for lamivudine in chronic hepatitis B patients co-infected with the human immunodeficiency virus in a Dutch cohort. *J Clin Virol* 2002;24:173-181.
38. Rockey DC. Translating an understanding of the pathogenesis of hepatic fibrosis to novel therapies. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013;11:224-231.

39. Friedman SL. Liver fibrosis -- from bench to bedside. *J Hepatol* 2003;38:Suppl 1(S38-53).
40. Bataller R, Brenner DA. Liver fibrosis. *J Clin Invest* 2005; 115(2): 209-18.
41. Issa R, Williams E, Trim N, Kendall T, Arthur MJ, Reichen J, *et al.* Apoptosis of hepatic stellate cells: involvement in resolution of biliary fibrosis and regulation by soluble growth factors. *Gut* 2001;48:548-57.
42. Benyon RC, Arthur MJ. Extracellular matrix degradation and the role of hepatic stellate cells. *Semin Liver Dis* 2001;21:373-384.
43. Smart DE, Vincent KJ, Arthur MJ, Eickelberg O, Castellazzi M, Mann J, *et al.* JunD regulates transcription of the tissue inhibitor of metalloproteinases-1 and interleukin-6 genes in activated hepatic stellate cells. *J Biol Chem* 2001;276: 24414-24421.
44. Van Thiel DH, Gavalier JS, Wright H, Tzakis A. Liver biopsy. Its safety and complications as seen at a liver transplant center. *Transplantation*, 1993. 55:1087-1090.
45. Bravo AA, Sheth SG, Chopra S. Liver biopsy. *N Engl J Med* 2001;344:495-500.
46. Strader DB, Wright T, Thomas DL, Seeff LB; American Association for the Study of Liver Diseases. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C. *Hepatology* 2004;39:1147-1171.

47. Cadranet JF, Rufat P, Degos F. Practices of liver biopsy in France: results of a prospective nationwide survey. For the Group of Epidemiology of the French Association for the Study of the Liver (AFEFL). *Hepatology*, 2000;32:477-481.
48. Saadeh S, Cammell G, Carey WD, Younossi Z, Barnes D, Easley K. The role of liver biopsy in chronic hepatitis C. *Hepatology*, 2001;33:196-200.
49. Poynard T, Ratziu V, Bedossa P. Appropriateness of liver biopsy. *Can J Gastroenterol* 2000;14: 543-548.
50. Maharaj B, Maharaj RJ, Leary WP, Cooppan RM, Naran AD, Pirie D, Pudifin DJ. Sampling variability and its influence on the diagnostic yield of percutaneous needle biopsy of the liver. *Lancet* 1986; 1(8480):523-525.
51. Regev A, Berho M, Jeffers LJ, Milikowski C, Molina EG, Pylsopoulos NT, *et al.* Sampling error and intraobserver variation in liver biopsy in patients with chronic HCV infection. *Am J Gastroenterol*, 2002 97: 2614-2618.
52. Siddique I, *et al.*, Sampling variability on percutaneous liver biopsy in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Scand J Gastroenterol* 2003;38: 427-432.
53. Afdhal NH, Nunes D. Evaluation of liver fibrosis: a concise review. *Am J Gastroenterol* 2004;99:1160-1174.
54. Bedossa P, Dargere D, Paradis V, Sampling variability of liver fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2003;38:1449-1457.

55. Colloredo G, Guido M, Sonzogni A, Leandro G. Impact of liver biopsy size on histological evaluation of chronic viral hepatitis: the smaller the sample, the milder the disease. *J Hepatol* 2003;39:239-244.
56. 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;22:696-699.
57. Intraobserver and interobserver variations in liver biopsy interpretation in patients with chronic hepatitis C. The French METAVIR Cooperative Study Group. *Hepatology* 1994; 20:15-20.
58. Bedossa P, Poynard T. An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C. The METAVIR Cooperative Study Group. *Hepatology* 1996; 24:289-293.
59. Patel K, Gordon SC, Jacobson I, Hezode C, Oh E, Smith KM, *et al.* Evaluation of a panel of non-invasive serum markers to differentiate mild from moderate-to-advanced liver fibrosis in chronic hepatitis C patients. *J Hepatol* 2004; 41: 935-942.
60. 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; 99:271-279.

61. Wai CT, Greenson 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;38:518-26.
62. Jin W, Lin Z, Xin Y, Jiang X, Dong Q, Xuan S. Diagnostic accuracy of the aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index for the prediction of hepatitis B-related fibrosis: a leading meta-analysis. *BMC Gastroenterology* 2012 Feb 14;12:14.
63. Forns X, Ampurdanes S, Llovet JM, Aponte J, Quinto L, Martinez-Bauer E, *et al.* Identification of chronic hepatitis C patients without hepatic fibrosis by a simple predictive model. *Hepatology* 2002;36:986-992.
64. Liu XD, Wu JL, Liang J, Zhang T, Sheng QS. Globulin-platelet model predicts minimal fibrosis and cirrhosis in chronic hepatitis B virus infected patients. *World J Gastroenterol* 2012;18:2784-2792
65. Imbert-Bismut F, Ratziu V, Pieroni L, Charlotte F, Benhamou Y, Poinard T. Biochemical markers of liver fibrosis in patients with hepatitis C virus infection: a prospective study. *Lancet* 2001;357:1069-1075.
66. Park MS, Kim BK, Cheong JY, Kim DJ, Park JY, Kim do Y, *et al.* Discordance between liver biopsy and FibroTest in assessing liver fibrosis in chronic hepatitis B. *PLoS One*. 2013;8(2):e55759.

67. Yui A, Lik-Yuen H, Wai-Sun V, Liew CT, Mei-Ling A, Ka-Leung F, *et al.*
Identification of chronic hepatitis B patients without significant liver fibrosis by a simple noninvasive predictive model. *Am J Gastroenterol.* 2005;100:616-623.
68. Zeng MD, Lu LG, Mao YM, Qiu DK, Li JQ, Wan MB, *et al.* Prediction of significant fibrosis in HBeAg-positive patients with chronic hepatitis B by a noninvasive model. *Hepatology* 2005;42:1437-1445.
69. Xu X-Y, Kong H, Song R-X, Zhai Y-H, Wu X-F, *et al.* The Effectiveness of Noninvasive Biomarkers to Predict Hepatitis B-Related Significant Fibrosis and Cirrhosis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Diagnostic Test Accuracy. *PloS One* 2014 Jun 25;9(6):e100182.
70. Colli A, Fraquelli M, Andreoletti M, Marino B, Zuccoli E, Conte D. Severe liver fibrosis or cirrhosis: accuracy of US for detection--analysis of 300 cases. *Radiology* 2003; 227:89-94.
71. Colli A, Cocciolo M, Riva C, Martinez E, Prisco A, Pirola M, *et al.*
Abnormalities of Doppler waveform of the hepatic veins in patients with chronic liver disease: correlation with histologic findings. *AJR Am J Roentgenol* 1994;162:833-837.
72. Mathiesen UL, Franzen LE, Aselius H, Resjo M, Jacobsson L, Foberg U, *et al.*
Increased liver echogenicity at ultrasound examination reflects degree of steatosis but not of fibrosis in asymptomatic patients with mild/moderate abnormalities of liver transaminases. *Dig Liver Dis* 2002; 34: 516-522.

73. Lu LG, Zeng MD, Wan MB, Li CZ, Mao YM, Li JQ, et al. Grading and staging of hepatic fibrosis, and its relationship with noninvasive diagnostic parameters. *World J Gastroenterol* 2003;9:2574-2578.
74. Saygili OB, Tarhan NC, Yildirim T, Serin E, Ozer B, Agildere AM. Value of computed tomography and magnetic resonance imaging for assessing severity of liver cirrhosis secondary to viral hepatitis. *Eur J Radiol* 2005;54:400-407.
75. Foucher J, Chanteloup E, Vergniol J, Castéra L, Le Bail B, Adhoute X, *et al.* Diagnosis of cirrhosis by transient elastography (FibroScan): a prospective study. *Gut* 2006;55:403-408.
76. Pineda, JA, Recio E, Camacho A, Macías J, Almodóvar C, González-Serrano M *et al.* Liver stiffness as a predictor of esophageal varices requiring therapy in HIV/hepatitis C virus-coinfected patients with cirrhosis. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2009; 51:445-449.
77. Sandrin L, Fourquet B, Hasquenoph JM, Yon S, Fournier C, Mal F, et al. Transient elastography: a new noninvasive method for assessment of hepatic fibrosis. *Ultrasound Med Biol* 2003;29:1705-1713.
78. Kettaneh A, Marcellin P, Douvin C, Poupon R, Ziol M, Beaugrand M, et al. Features associated with success rate and performance of fibroscan measurements for the diagnosis of cirrhosis in HCV patients: A prospective study of 935 patients. *J Hepatol* 2007;46:628-634.

79. Foucher J, Castera L, Bernard PH, Adhoute X, Laharie D, Bertet J, et al. Prevalence and factors associated with failure of liver stiffness measurement using FibroScan in a prospective study of 21 14 examinations. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2006;18:411-412.
80. Myers RP, Pomier-Layrargues G, Kirsch R, Pollett A, Duarte-Rojo A, Wong D, et al. Feasibility and diagnostic performance of the FibroScan XL probe for liver stiffness measurement in overweight and obese patients. *Hepatology* 2012;55:199–208.
81. Fraquelli M, Rigamonti C, Casazza G, Conte D, Donato MF, Ronchi G, *et al.* Reproducibility of transient elastography in the evaluation of liver fibrosis in patients with chronic liver disease. *Gut* 2007; 56:968-73.
82. de Franchis R. Evolving consensus in portal hypertension. Report of the Baveno IV consensus workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension. *J Hepatol* 2005;43:167-176.
83. Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2005; 42:1208-1236.
84. Prieto M, Clemente G, Casafont F, Cuende N, Cuervas-Mons V, Figueras J, *et al.* Consensus document on indications for liver transplantation. 2002. *Gastroenterol Hepatol* 2003;26:355-375.

85. Sandrin L, Fourquet B, Hasquenoph JM, Yon S, Fournier C, Mal F, *et al.*
Transient elastography: a new noninvasive method for assessment of hepatic fibrosis. *Ultrasound Med Biol* 2003; 29:1705-1713.
86. Colletta C, Smirne C, Fabris C, Toniutto P, Rapetti R, Minisini R, *et al.* Value of two noninvasive methods to detect progression of fibrosis among HCV carriers with normal aminotransferases. *Hepatology* 2005; 42: 838-845.
87. Castera L. Hepatitis B: are non-invasive markers of liver fibrosis reliable? *Liver Int.* 2014;34 Suppl 1:91-96.
88. Coco B, Oliveri F, Maina AM, Ciccorossi P, Sacco R, Colombatto P, *et al.*
Transient elastography: a new surrogate marker of liver fibrosis influenced by major changes of transaminases. *J Viral Hepat* 2007;14:360–369.
89. Oliveri F, Coco B, Ciccorossi P, Colombatto P, Romagnoli V, Cherubini B, *et al.*
Liver stiffness in the hepatitis B virus carrier: a non-invasive marker of liver disease influenced by the pattern of transaminases. *World J Gastroenterol* 2008; 14:6154–6162.
90. Marcellin P, Zioli M, Bedossa P, Douvin C, Poupon R, de Ledinghen V, Beaugrand M. Non-invasive assessment of liver fibrosis by stiffness measurement in patients with chronic hepatitis B. *Liver Int* 2009;29:242–247.
91. Chan HL, Wong GL, Choi PC, Chan AW, Chim AM, Yiu KK, *et al.* Alanine aminotransferase-based algorithms of liver stiffness measurement by transient

- elastography (Fibroscan) for liver fibrosis in chronic hepatitis B. *J Viral Hepat* 2009;16:36–44.
92. Kim do Y, Kim SU, Ahn SH, Park JY, Lee JM, Park YN, *et al.* Usefulness of FibroScan for detection of early compensated liver cirrhosis in chronic hepatitis B. *Dig Dis Sci* 2009;54:1758–1763.
93. Wang JH, Changchien CS, Hung CH, Eng HL, Tung WC, Kee KM, *et al.* FibroScan and ultrasonography in the prediction of hepatic fibrosis in patients with chronic viral hepatitis. *J Gastroenterol* 2009;44: 439–446.
94. 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;53:1013–1021.
95. Sporea I, Sirli R, Deleanu A, Tudora A, Popescu A, Curescu M, Bota S. Liver stiffness measurements in patients with HBV vs HCV chronic hepatitis: comparative study. *World J Gastroenterol* 2010;16:4832–4837.
96. Cardoso AC, Carvalho-Filho RJ, Stern C, Dipumpo A, Giuily N, Ripault MP, Asselah T, *et al.* Direct comparison of diagnostic performance of transient elastography in patients with chronic hepatitis B and chronic hepatitis C. *Liver Int* 2012;32:612–621.

97. Goyal R, Mallick SR, Mahanta M, Kedia S, Shalimar, Dhingra R, *et al.*
Fibroscan can avoid liver biopsy in Indian patients with Chronic Hepatitis B. *J Gastroenterol Hepatol* 2013; 28: 1738–1745.
98. Viganò M, Paggi S, Lampertico P, Fraquelli M, Massironi S, Ronchi G, *et al.*
Dual cut-off transient elastography to assess liver fibrosis in chronic hepatitis B: a cohort study with internal validation. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;34:353–362.
99. Marcellin P, Gane E, Buti M, Afdhal N, Sievert W, Jacobson IM, *et al.*
Regression of cirrhosis during treatment with tenofovir disoproxil fumarate for chronic hepatitis B: a 5-year open-label follow-up study. *Lancet* 2013;381:468–475.
100. Marcellin P, Asselah T. Long-term therapy for chronic hepatitis B: hepatitis B virus DNA suppression leading to cirrhosis reversal. *J Gastroenterol Hepatol* 2013;28:912–23.
101. Poynard T, Zoulim F, Ratziu V, Degos F, Imbert-Bismut F, Deny P, *et al.*
Longitudinal assessment of histology surrogate markers (FibroTest-ActiTest) during lamivudine therapy in patients with chronic hepatitis B infection. *Am J Gastroenterol* 2005;100:1970–1980.
102. Poynard T, Ngo Y, Marcellin P, Hadziyannis S, Ratziu V, Benhamou Y, *et al.*
Impact of adefovir dipivoxil on liver fibrosis and activity assessed with biochemical markers (FibroTest-ActiTest) in patients infected by hepatitis B virus. *J Viral Hepat* 2009;16:203–213.

103. Wong GL, Wong VW, Choi PC, Chan AW, Chim AM, Yiu KK, *et al.* On-treatment monitoring of liver fibrosis with transient elastography in chronic hepatitis B patients. *Antivir Ther* 2011; 16:165–172.
104. Fung J, Lai CL, Wong DK, Seto WK, Hung I, Yuen MF. Significant changes in liver stiffness measurements in patients with chronic hepatitis B: 3-year follow-up study. *J Viral Hepat* 2011; 18:e200–205.
105. Lim SG, Cho SW, Lee YC, Jeon SJ, Lee MH, Cho YJ, *et al.* Changes in liver stiffness measurement during antiviral therapy in patients with chronic hepatitis B. *Hepatogastroenterology* 2011;58:539–545.
106. Kim SU, Lee JH, Kim do Y, Ahn SH, Jung KS, Choi EH, *et al.* Prediction of Liver-Related Events Using Fibroscan in Chronic Hepatitis B Patients Showing Advanced Liver Fibrosis. *PLoS One*. 2012;7:e36676.
107. Jung KS, Kim SU, Ahn SH, Park YN, Kim do Y, Park JY, *et al.* Risk assessment of hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma development using liver stiffness measurement (FibroScan). *Hepatology* 2011;53:885-894.
108. Musso G, Gambino R, Cassader M, Pagano G. Meta-analysis: natural history of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and diagnostic accuracy of non-invasive tests for liver disease severity. *Ann Med*. 2011;43:617-649.
109. Castiella A, Zapata E, Alústiza JM. Non-invasive methods for liver fibrosis prediction in hemochromatosis: One step beyond. *World J Hepatol*. 2010;2: 251-255.

110. Wong VW, Chu WC, Wong GL, Chan RS, Chim AM, Ong A, *et al.* Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease and advanced fibrosis in Hong Kong Chinese: a population study using proton-magnetic resonance spectroscopy and transient elastography. *Gut* 2012;61:409-415.
111. Del Poggio P, Colombo S. Is transient elastography a useful tool for screening liver disease? *World J Gastroenterol* 2009;15:1409-1414.
112. Taniguchi T, Sakata Y, Ohtani T, Mizote I, Takeda Y, Asano Y, *et al.* Usefulness of transient elastography for noninvasive and reliable estimation of right-sided filling pressure in heart failure. *Am J Cardiol.* 2014;113:552-558.
113. Hietanen D, Rätty S, Sand J, Mäkelä T, Laukkarinen J, Collin P. Liver stiffness measured by transient elastography in patients with acute pancreatitis. *Pancreatology.* 2014;14:91-94.
114. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, *et al.* Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation* 2009;120:1640-1645.
115. Zhu X, Wang LC, Chen EQ, Chen XB, Chen LY, Liu L, *et al.* Prospective Evaluation of FibroScan for the Diagnosis of Hepatic Fibrosis Compared with Liver Biopsy/AST Platelet Ratio Index and FIB-4 in Patients with Chronic HBV Infection. *Dig Dis Sci* 2011;56:2742-2749.

116. Martinot-Peignoux M, Boyer N, Colombat M, Akremi R, Pham BN, Ollivier S, *et al.* Serum hepatitis B virus DNA levels and liver histology in inactive HBsAg carriers. *J Hepatol* 2002; 36: 543–546.
117. Kumar M, Sarin SK, Hissar S, Pande C, Sakhuja P, Sharma BC, *et al.* Virologic and histologic features of chronic hepatitis B virus-infected asymptomatic patients with persistently normal ALT. *Gastroenterology* 2008;134:1376–1384.
118. Fateen AA, Shahin RY, Farres MN, Eldeeb MA, Amer HA. Assessment of hepatic fibrosis and necroinflammation among inactive HBsAg carriers in Egypt. *Ann Hepatol* 2012;11:464–470.
119. Wong GL, Wong VW, Choi PC, Chan AW, Chim AM, Yiu KK, *et al.* Metabolic syndrome increases the risk of liver cirrhosis in chronic hepatitis B. *Gut* 2009;58:111–117.
120. Smits MM, Ioannou GN, Boyko EJ, Utzschneider KM. Non-alcoholic fatty liver disease as an independent manifestation of the metabolic syndrome: results of a US national survey in three ethnic groups. *J. Gastroenterol. Hepatol* 2013;28: 664–670.
121. Papatheodoridis GV, Manolakopoulos S, Margariti A, Papageorgiou MV, Kranidioti H, Katoglou A, *et al.* The usefulness of transient elastography in the assessment of patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B virus infection. *J Viral Hepat.* 2014;21:517-524.

122. Wong VW, Wong GL, Chu WC, Chim AM, Ong A, Yeung DK, *et al.* Hepatitis B virus infection and fatty liver in the general population. *J Hepatol* 2012; 56:533–540.
123. Caballeria L, Pera G, Rodríguez L, Auladell MA, Bernad J, Canut S, *et al.* Metabolic syndrome and nonalcoholic fatty liver disease in a Spanish population: influence of the diagnostic criteria used. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2012;24:1007–1011.
124. Luksiene DI, Beceviene M, Tamosiunas A, Cerniauskiene LR, Margeviciene L, Reklaitiene R. Prevalence of the metabolic syndrome diagnosed using three different definitions and risk of ischemic heart disease among Kaunas adult population. *Medicina (Kaunas)* 2010;46:61–69.
125. 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;48:606–613.
126. Pathik P, Ravindra S, Ajay C, Prasad B, Jatin P, Prabha S. Fibroscan versus simple noninvasive screening tools in predicting fibrosis in high-risk nonalcoholic fatty liver disease patients from Western India. *Ann Gastroenterol* 2015;28:281-286.
127. Seto WK, Wong DK, Fung J, Ip PP, Yuen JC, Hung IF, *et al.* High hepatitis B surface antigen levels predict insignificant fibrosis in hepatitis B e antigen positive chronic hepatitis B. *PLoS One* 2012;7:e43087.

128. Martinot-Peignoux M, Carvalho-Filho R, Lapalus M, Netto-Cardoso AC, Lada O, Batrla R, *et al.* Hepatitis B surface antigen serum level is associated with fibrosis severity in treatment-naïve, e antigen-positive patients. *J Hepatol* 2013;58:1089-1095.
129. Zampino R, Coppola N, Cirillo G, Boemio A, Minichini C, Marrone A, *et al.* Insulin resistance and steatosis in HBV-HCV co-infected patients: Role of PNPLA3 polymorphisms and impact on liver fibrosis progression. *World J Hepatol* 2014;6:677-684.
130. Wong GL1, Chan HL, Yu Z, Chan AW, Choi PC, Chim AM, *et al.* Coincidental metabolic syndrome increases the risk of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis B--a prospective cohort study with paired transient elastography examinations. *Aliment Pharmacol Ther* 2014;39:883-893.
131. Miaillhes P, Pradat P, Chevallier M, Lacombe K, Bailly F, Cotte L, *et al.* Proficiency of transient elastography compared to liver biopsy for the assessment of fibrosis in HIV/HBV-coinfected patients. *J Viral Hepat* 2011;18:61-69.
132. Hawkins C1, Agbaji O, Ugoagwu P, Thio CL, Auwal MM, Ani C, *et al.* Assessment of liver fibrosis by transient elastography in patients with HIV and hepatitis B virus coinfection in Nigeria. *Clin Infect Dis* 2013;57:e189-192.
133. Boyd A, Lasnier E, Molina JM, Lascoux-Combe C, Bonnard P, Miaillhes P, *et al.* Liver fibrosis changes in HIV-HBV-coinfected patients: clinical, biochemical

- and histological effect of long-term tenofovir disoproxil fumarate use. *Antivir Ther* 2010;15:963-974.
134. Han SH, Kim SU, Kim CO, Jeong SJ, Park JY, Choi JY, *et al.* Abnormal liver stiffness assessed using transient elastography (Fibroscan®) in HIV-infected patients without HBV/HCV coinfection receiving combined antiretroviral treatment. *PLoS One* 2013;8(1):e52720.
135. Fernández-Montero JV, Vispo E, Barreiro P, Sierra-Enguita R, de Mendoza C, Labarga P, Soriano V. Hepatitis delta is a major determinant of liver decompensation events and death in HIV-infected patients. *Clin Infect Dis* 2014;58:1549-553.
136. Lacombe K, Boyd A, Desvarieux M, Serfaty L, Bonnord P, Gozlan J, *et al.* Impact of chronic hepatitis C and/or D on liver fibrosis severity in patients co-infected with HIV and hepatitis B virus. *AIDS* 2007;21:2546–2549.
137. Boyd A, Lacombe K, Miailhes P, Gozlan J, Bonnard P, Molina JM, Lascoux-Combe C, *et al.* Longitudinal evaluation of viral interactions in treated HIV-hepatitis B co-infected patients with additional hepatitis C and D virus. *J Viral Hepat* 2010;17:65-76.
138. Raimondo G, Brunetto MR, Pontisso P, Smedile A, Maina AM, Saitta C, *et al.* Longitudinal evaluation reveals a complex spectrum of virological profiles in hepatitis B virus/hepatitis C virus-coinfected patients. *Hepatology* 2006;43:100–107.

139. Filippini P, Coppola N, Pisapia R, Martini S, Marrocco C, Di Martino F, *et al.* Virological and clinical aspects of HBV-HCV coinfection in HIV positive patients. *J Med Virol* 2007;79:1679–1685.
140. Wong GL1, Chan HL, Yu Z, Chan HY, Tse CH, Wong VW. Liver fibrosis progression in chronic hepatitis B patients positive for hepatitis B e antigen: a prospective cohort study with paired transient elastography examination. *J Gastroenterol Hepatol* 2013;28:1762-1769.
141. Lai M, Hyatt BJ, Nasser I, Curry M, Afdhal NH. The clinical significance of persistently normal ALT in chronic hepatitis B infection. *J. Hepatol* 2007;47:760–767.
142. Konopnicki D, Mocroft A, de Wit S, Antunes F, Ledergerber B, Katlama C, *et al.* Hepatitis B and HIV: prevalence, AIDS progression, response to highly active antiretroviral therapy and increased mortality in the EuroSIDA cohort. *AIDS* 2005;19:593–601.
143. Calvaruso V, Craxì A. Regression of fibrosis after HBV antiviral therapy. Is cirrhosis reversible?. *Liver Int* 2014;34 Suppl 1:85-90.
144. Liaw YF, Sung JJ, Chow WC, Farrell G, Lee CZ, Yuen H, *et al.* Lamivudine for patients with chronic hepatitis B and advanced liver disease. *N Engl J Med* 2004;351:1521–1531.
145. Manolakopoulos S, Triantos C, Theodoropoulos J, Vlachogiannakos J, Kougioumtzan A, Papatheodoridis G, *et al.* Antiviral therapy reduces portal

- pressure in patients with cirrhosis due to HBeAg-negative chronic hepatitis B and significant portal hypertension. *J Hepatol* 2009;51:468–474.
146. Marcellin P, Gane E, Buti M, Afdhal N, Sievert W, Jacobson IM, *et al.*
Regression of cirrhosis during treatment with tenofovir disoproxil fumarate for chronic hepatitis B: a 5-year open-label follow-up study. *Lancet* 2013;381:468–475.
147. Chang TT, Liaw YF, Wu SS, Schiff E, Han KH, Lai CL, *et al.* Long-term entecavir therapy results in the reversal of fibrosis/cirrhosis and continued histological improvement in patients with chronic hepatitis B. *Hepatology* 2010;52:886–893.
148. Zoutendijk R, Reijnders JG, Zoulim F, Brown A, Mutimer DJ, Deterding K, *et al.* Virological response to entecavir is associated with a better clinical outcome in chronic hepatitis B patients with cirrhosis. *Gut* 2013;62:760–765.
149. Stockdale AJ, Phillips RO, Beloukas A, Appiah LT, Chadwick D, Bhagani S, *et al.* Liver fibrosis by transient elastography and virologic outcomes after introduction of tenofovir in lamivudine-experienced adults with HIV and Hepatitis B Virus coinfection in Ghana. *Clin Infect Dis.* 2015 May 28. Epub ahead of print.
150. Matthews G, Neuhaus J, Bhagani S, Mehta Sh, Vlahakis E, Doroana M, *et al.* Baseline prevalence and predictors of liver fibrosis among HIV-positive individuals: a substudy of the INSIGHT Strategic Timing of AntiRetroviral Treatment (START) trial. *HIV Med.* 2015;16 Suppl 1:129-136.

8.-DIFUSIÓN DE RESULTADOS

PUBLICACIONES EN REVISTAS CIENTÍFICAS

1. RELATED FACTORS TO ADVANCED LIVER FIBROSIS IN HIV/HBV COINFECTED PATIENTS ON ANTIVIRAL THERAPY. Mena A, Rodríguez-Osorio I, Mejjide H, Poveda E, Baliñas J, Castro-Iglesias A and Pedreira J. En prensa.
2. METABOLIC SYNDROME ASSOCIATION WITH FIBROSIS DEVELOPMENT IN CHRONIC HEPATITIS B VIRUS INACTIVE CARRIERS. Mena Á, Pedreira JD, Castro Á, López S, Vázquez P, Poveda E. J Gastroenterol Hepatol. 2014;29:173-178.
3. INFLUENCE OF HIV INFECTION ON RESPONSE TO TENOFOVIR IN PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS B. Plaza Z, Aguilera A, Mena A, Vispo E, Sierra-Enguita R, Tomé S, Pedreira J, Rodríguez C, Barreiro P, Del Romero J, Soriano V, Poveda E. AIDS 2013;27:2219-2224.
4. PREVALENCIA DE VIH, HEPATITIS, SÍFIIS Y TUBERCULOSIS EN LA POBLACIÓN INMIGRANTE DEL ÁREA SANITARIA DE A CORUÑA SOMETIDA A UN EXAMEN DE SALUD. Mejjide H, Wiersma D, Castro Iglesias A, Cabanela D, Álvarez N, Mena A, Baliñas J, Pedreira JD. Galicia Clin 2011;72:159-163.

COMUNICACIONES EN CONGRESOS INTERNACIONALES

1. TRENDS IN THE SEROPREVALENCE OF HEPATITIS B AND C IN A LARGE COHORT OF PATIENTS ATTENDING AT A REFERENCE MEDICAL AREA IN SPAIN OVER THE LAST FIVE-YEARS. A Mena, L Moldes, A Castro-Iglesias, A Cañizares, H Meijide, J Pedreira, G Bou, and E Poveda. The Liver Meeting AASLD, Boston, November 7-11 2014.
2. METABOLIC SYNDROME IS ASSOCIATED WITH FIBROSIS DEVELOPMENT IN CHRONIC HEPATITIS B VIRUS INACTIVE CARRIERS. A Mena, E Poveda, A Castro, S López, P Vázquez, Z Plaza, J Pedreira. 3rd International Conference on Viral Hepatitis, March 25-26 2013, New York (USA).
3. IMPACT OF LONG-TERM TENOFOVIR THERAPY ON CHRONIC HEPATITIS B – COMPARISON BETWEEN HBV-MONOINFECTED AND HIV-HBV COINFECTED PATIENTS. Z Plaza, P Barreiro, A Aguilera, A Mena, E Vispo, S Tomé, J Pedreira, C Rodríguez, V Soriano and E Poveda. 3rd International Conference on Viral Hepatitis, March 25-26 2013, New York (USA).
4. CORRELATION OF TRANSIENT ELASTOGRAPHY WITH APRI, FIB-4 AND FORNS INDEXES IN HIV/HCV CO-INFECTED PATIENTS. Mena A, Vares M, Pernas B, Castro A, López S, Vázquez P, Morano L, Baliñas J, Pedreira JD. 7th IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention, Kuala Lumpur 2013. Comunicación WEPE487.

5. TREATMENT OF HEPATITIS DELTA WITH TENOFOVIR +/- LAMIVUDINE/EMTRICITABINE IN HIV PATIENTS - EFFECT ON HDV-RNA, HBSAG, TRANSAMINASES AND LIVER FIBROSIS. R Sierra-Enguita, Z Plaza, V Soriano, MM Gonzalez, JM Benito, A Aguilera, A Mena, J Pedreira, L Martin-Carbonero, E Poveda. 20th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, March 3-6, 2013; Atlanta (USA). Poster 160.

6. RESPONSE TO TENOFOVIR IN CHRONIC HBV-MONO-INFECTED VS HIV/HBV-CO-INFECTED PATIENTS. Z. Plaza, A Aguilera, A Mena, L Martin-Carbonero, E Vispo, S Tomé, J Pedreira, C Rodríguez, V Soriano, E Poveda. 19th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, March 5-8, 2012; Seattle (USA). Poster 795.

COMUNICACIONES EN CONGRESOS NACIONALES

1. HEPATITIS DELTA INFECTION NOWADAYS. MAIN CHARACTERISTICS AND DIFFERENCES AMONG HIV POSITIVE AND NEGATIVE PATIENTS. Martín-Carbonero L, Poveda E, Aguilera A, Mena A, García-Samaniego J, Pedreira J, Rick F, Plaza Z, Vispo E, Madejón A and Soriano V. Comunicado en 8th International Workshop on HIV & Hepatitis co-infection. 30 May-1 June 2012, Madrid (Spain). *Reviews in Antiviral Therapy & Infectious Diseases* 2012;5:14.

2. MEASUREMENT OF SERUM HBsAg IN HIV/HBV COINFECTED PATIENTS PREDICTS HBsAg CLEARANCE DURING LONG-TERM EXPOSURE TO TENOFOVIR. Z Plaza, A Aguilera, A Mena, L Martín-Carbonero, E Vispo, S Tomé, J Pedreira, C Rodríguez, V Soriano and E Poveda. Comunicado en 8th International Workshop on HIV & Hepatitis co-infection. 30 May-1 June 2012, Madrid (Spain). *Reviews in Antiviral Therapy & Infectious Diseases* 2012;5:13.

3. HEPATITIS VIRUS COINFECTION IN HIV+ PATIENTS IS ASSOCIATED WITH A HIGHER MEAN PLATELET VOLUME. A. Mena, P. Vázquez, L. Bello, S. López, Á. Castro, R. Villar, P Estévez, L. Castelo, J. Baliñas, J. Pedreira. II Congress of GESIDA. P-O12. *Med Clin Infect Dis* 2010; 28, Special Congress November 30, 2010.

9.-ANEXO