

## **GRADACIÓN Y ESTADIAMIENTO DE LESIONES HISTOPATOLÓGICAS EN LA VALORACIÓN DE LA TERAPÉUTICA EN LA HEPATITIS CRÓNICA: EXPERIENCIA CUBANA**

**Dr. C. Bienvenido Gra Oramas**  
**Instituto Nacional de Gastroenterología**

La biopsia hepática y las alteraciones histopatológicas observadas en ella, constituyen el método diagnóstico esencial de la hepatitis crónica y a pesar del desarrollo de otras técnicas modernas de imagenología y biología molecular, no se puede diagnosticar una hepatitis crónica sino es mediante la biopsia hepática; no solamente su utilidad es para establecer un diagnóstico, sino también para la determinación del grado de actividad necroinflamatoria de la enfermedad o el estadiamiento de la fibrosis, para la evaluación de un tratamiento y por último para la detección o exclusión de otras lesiones.(1,8)

Las principales lesiones histológicas que se observan en la hepatitis crónica, están representados por el proceso necroinflamatorio de los espacios porta y los hepatocitos situados a su alrededor; constituyendo la necrosis de los hepatocitos vecinos al espacio porta la lesión fundamental para valorar el daño histológico en la hepatitis crónica, conociéndose indistintamente esta lesión como necrosis periportal, necrosis de la lámina limitante y más recientemente como necrosis de la interfase del tejido conectivo del espacio porta y los hepatocitos. (9-22)

A partir de 1981 con una publicación donde se planteaba el modo de realizar una evaluación cuantitativa de las alteraciones histológicas de la hepatitis crónica, se comenzó a usar este método conocido como el índice de actividad histológica de Knodell (23) como criterio de gradación de las lesiones en los trabajos de evaluación de determinada terapéutica,

En años recientes, se ha planteado numerosas críticas al modo de evaluar las alteraciones histológicas, según el índice de Knodell y se han propuesto diferentes formas de evaluación tanto a lesiones necroinflamatorias, la fibrosis o de lesiones adicionales como daño de conductillos, formación de folículos linfoides, presencia de grasa en hepatocitos y otras. También se ha planteado valorar por separado la fibrosis de las otras alteraciones y utilizar la nueva clasificación histológica de la hepatitis crónica y de esa forma tener una mejor evaluación de los medicamentos utilizados, al comparar las biopsias iniciales y posteriores al tratamiento. (23-45)

En la literatura revisada no se utiliza una variante a nuestro juicio de gran importancia, que sería no sólo la intensidad de la respuesta necroinflamatoria de espacios porta, sino, el número de espacios porta lesionados, ya que estas lesiones están diseminadas en la glándula hepática, pero no son homogéneas y con una biopsia representativa con 6 espacios porta como mínimo y alrededor de 20 cortes de la muestra de tejido, sería un aspecto más cuali-cuantitativo en la valoración de la hepatitis crónica mediante la cuantificación del número de espacios porta lesionados o no y la magnitud de sus lesiones necroinflamatorias.

La evolución de las alteraciones histológicas, después de someter a diferentes tratamientos a pacientes con hepatitis crónica B y C, se han utilizado como uno de los principales métodos de evaluación de la efectividad de los fármacos empleados y se han relacionado estas alteraciones histológicas con la evolución enzimática de los

pacientes, o con la variación del DNA o RNA viral y con la clasificación de los enfermos en respondedores o no respondedores.(46-59)

La utilización de la Ribavirina en el tratamiento de la hepatitis crónica B ha sido poco estudiado, a pesar de haberse reportado que inhibe la replicación de un amplio rango de virus DNA y RNA y tener efecto inmunomodulador. Nuestro grupo de trabajo ha publicado los resultados obtenidos en tres grupos de pacientes con hepatitis crónica B y C tratados con Ribavirina (60-65) La utilización del Interferón Alfa Recombinante en el tratamiento de las hepatitis crónicas a virus B y C ha sido ampliamente usado. En nuestro país se utiliza este medicamento producido por nuestra industria farmacéutica en diferentes protocolos de tratamiento, combinado o no con otros antivirales (66-68).

El objetivo de este trabajo es estudiar mediante métodos cuantitativos las alteraciones histopatológicas hepáticas de 200 pacientes de hepatitis crónica B o C, correspondientes a diferentes ensayos clínicos y asociar la evolución de estas alteraciones con los resultados del tratamiento. En esta información se brindan los resultados de las biopsias hepáticas realizadas antes y después del tratamiento; con el propósito de analizar la importancia del estudio detallado de las lesiones hepáticas y su posible asociación de los hallazgos bioquímicos en los diferentes pacientes, utilizando un nuevo método de cuantificación de las lesiones, con la inclusión de nuevas histológicas a evaluar.

## **MATERIAL Y MÉTODO**

Se estudiaron 400 biopsias procedentes de 200 pacientes, que fueron fijados en formol neutro al 10% y procesados con la técnica habitual de parafina, cortados seriadamente en micrótopo vertical a 5 micras de grosor y coloreadas con hematoxilina-eosina, tricrónica de Mallony, PAS y retículo; después del diagnóstico habitual de tipo asistencial, fueron evaluadas la intensidad de las alteraciones histopatológicas a ciegas, sin conocer si correspondía a la primera o segunda biopsia o a qué paciente pertenecía; en cada biopsia se evaluaron 5 cortes histológico (cortes 3,5,10, 13 y 15) se promediaron los resultados de las diferentes lesiones y después se ordenaron los resultados de la primera y segunda biopsia de cada enfermo y se compararon las alteraciones entre ellas.

La biopsia hepática inicial fue realizada entre 0 y 6 meses antes de empezar el tratamiento y la segunda 24 semanas después de terminado; se clasificaron histológicamente en hepatitis crónica mínima, leve, moderada y severa, o sea una evaluación cualitativa (28) y en la evaluación cuantitativa de la necrosis periportal o de interfase, la inflamación portal y la lesión lobulillar se utilizó la valoración de 0 a 4 según Ishak (29), y la fibrosis de 0 a 4 según Scheuer (26); además se evaluaron las lesiones de conductillos biliares en espacios porta y la presencia de cuerpos acidófilos de 0 a 3 según Kage (32).

Se utilizaron dos variables histológicas que consideramos de importancia para la evaluación más completa de la actividad necroinflamatoria como son el número de espacios porta lesionados (inflamación portal y la necrosis periportal) y la necrosis en puente que la estudiamos separada de la necrosis periportal, estas variables fueron evaluadas de 0 a 4 de la siguiente forma, correspondiendo en ambas variables el 0, la no presencia de alteraciones, 1 hasta el 25% de espacios porta lesionados y hasta el

25% de espacios porta que presentan necrosis en puente, 2 del 25 al 50%, 13 del 50 al 75% y 4 más del 75% de espacios porta lesionados o en los que se observe necrosis en puente.

Las variables histológicas y su escala de valores que se utilizaron fue la siguiente:

- Necrosis periportal	0 – 4 (29)
- Inflamación portal	0 – 4 (29)
- Lesión lobulillar	0 – 4 (29)
- Lesión de conductillos	0 – 3 (32)
- Cuerpos acidófilos	0 – 3 (32)
- Espacios porta lesionados	0 – 4
- Necrosis en puente	0 – 4

En el análisis de los resultados se denominó índice de actividad necroinflamatoria total (IANIT) a la suma de las 7 variables histológicas antes mencionadas; se comparó el IANIT, la necrosis periportal y la clasificación histológica en ambas biopsias de cada paciente en mejor (M), igual (I) y peor (P), según mejorara, permaneciera igual o empeorara la intensidad de las lesiones histológicas.

Para la evaluación de la fibrosis se utilizó la siguiente metodología:

Fibrosis 0 – 4 (modificado de 26)

- 0 ausente
- 1 leve agrandamiento estrellado de espacios porta, sin formación de septos
- 2 moderado agrandamiento de espacios porta con escasos y cortos septos que comienzan a extenderse al lobulillo
- 3 formación de septos de la mayoría de espacios porta que distorsionan el lobulillo sin formación de nódulos
- 4 cirrosis

Los resultados del índice de actividad necroinflamatoria total (M I P) se compararon con la respuesta final de la ALAT (RC, RI, NR) de cada caso, para evaluar la asociación entre ambos resultados. Se compararon los resultados de la necrosis periportal, inflamación portal y lesión lobulillar del método propuesto en este trabajo, con la respuesta final ALAT, se agruparon los casos de respuestas incompleta con los no respondedores, considerándolos como no respuesta (NR), al estudiarlos en cada grupo de estudio.

Se utilizó el test de Chi cuadrado para la evaluación de la asociación entre la histología y la ALAT y el test de Student para la comparación de los resultados del valor de las medias del IANIT, entre ambas biopsias. La significación estadística fue alcanzada cuando se obtuvo un valor de  $\alpha=0.05$ . Todos los valores de P fueron de dos colas. Se realizó la comparación de ambos métodos de evaluación de las alteraciones histológicas, mediante el test de pruebas diagnósticas, que calcula la sensibilidad, especificidad, índice de precisión, valor predictivo positivo y negativo, razón de verosimilitud positiva y negativa y el índice de Youden, relacionados con las cifras

finales de ALAT; tomado como criterio de la verdad o prueba de oro, los resultados histológicos de ambos métodos según el siguiente planteamiento:

		HISTOLOGÍA	
		NORMAL	ANORMAL
MEJOR	ALAT	A=VP	B=FP
PEOR O IGUAL		C=FN	D=VN

Donde A = verdadero positivo(VP)  
C = falso negativo(FN)

B = falso positivo(FP)  
D = verdadero negativo(VN)

La sensibilidad sería  $\frac{A}{A+C}$

La especificidad sería  $\frac{B}{B+D}$

También se calculó el valor predictivo positivo y negativo según las fórmulas:

Valor Predictivo Positivo:  $\frac{VP}{VP+FP}$  o  $\frac{A}{A+B}$

Valor Predictivo Negativo:  $\frac{VN}{VN+FN}$  o  $\frac{D}{D+C}$

Se calculó la razón de verosimilitud positiva y negativa y la concordancia entre los resultados histológicos de ambos métodos, mediante la prueba del acuerdo observado o índice de concordancia de Kappa. Todos estos resultados calculados para un intervalo de confianza del 95 %.

El motivo de la investigación no fue evaluar la efectividad de cada terapéutica, por lo que no se señalan más detalles de cada tipo de terapéutica empleadas en los grupos

Los grupos de estudio estuvieron constituidos de la siguiente forma:

Grupo 1 n=24 Virus C, tratados con Interferón y Ribavirina (24 semanas)

Grupo 2 n=26 Virus C, tratados con Interferón (24 semanas)

Grupo 3 n=25 Virus B, tratados con Interferón y Ribavirina (24 semanas)

Grupo 4 n=45 Virus B, tratados con Ribavirina (24 semanas)

Grupo 5 n=30 Virus B, tratados con Interferón (48 semanas)

Grupo 6 n=50 Virus B, no tratados, biopsia al año de evolución

Todos los pacientes tenían entre 20 y 60 años, la mayoría provenían de donantes voluntarios de sangre, tenían la ALAT dos y media veces más alta que las cifras normales, no se incluyó ningún enfermo que presentara cirrosis, se descartaron otros tipos de lesiones hepáticas como hepatitis autoinmune, enfermedad hepática por depósito de grasas, enfermedad de Wilson, lesiones hepáticas por alcohol y no hubo ningún paciente drogadicto.

Las cifras de las alanino aminotransfribrosis se evaluaron cuando se hizo la segunda biopsia, evaluándose como respuesta completa (RC) si eran normales, respuesta incompleta (RI) si descendía de la inicial en más del 50% sin llegar a la normalidad y no respuesta (NR) si ascendían o se mantenían similar a la inicial. Los resultados de las diferentes variables histológicas se analizaron y compararon con los resultados de la ALAT en sangre.

## RESULTADOS

Al comparar el diagnóstico entre la primera y segunda biopsia, utilizando el método tradicional de evaluar las alteraciones (evaluación cualitativa) y realizar una clasificación de cada biopsia o cuantificando las diferentes alteraciones histopatológicas para tener un índice de actividad necroinflamatoria y según una escala de puntos realizar la clasificación, se han comparado los dos métodos buscados la concordancia con las cifras de ALAT al tiempo de la biopsia, según se clasifique como respuesta completa, incompleta o no respuesta, se obtuvieron los siguientes resultados:

### % DE CONCORDANCIA HISTOLÓGICA - ALAT

	CUALITATIVO	CUANTITATIVO
Grupo 1 Cn=24	66%	88%
Grupo 2 Cn=26	57%	84%
Grupo 3 Bn=25	72%	80%
Grupo 4 Bn=45	55%	75%
Grupo 5 Bn=30	70%	87%
Grupo 6 Bn=50	56%	68%

Se observa que hubo un mayor porcentaje de concordancia en la clasificación cuantitativa de las alteraciones histológicas, con las cifras de AlAt, que con el método cualitativo tradicional, lo que traduce una mayor certeza en la evaluación de las alteraciones histológicas del método cuantitativo utilizado.

La clasificación cualitativa de los dos grupos de hepatitis crónica C fue la siguiente:

	GRUPO 1		GRUPO 2	
	1ra	2da	1ra	2da
Normal	0	0	0	2
H.C. mínima	5	9	3	10
H.C. leve	5	8	7	7
H.C. moderada	12	7	14	3
H.C. severa	2	0	2	4

En ambos grupos de hepatitis crónica C, se observa que en la segunda biopsia hay un predominio en la clasificación de las hepatitis crónica de bajo grado de actividad, pues de 20 biopsias de bajo grado de lesión en la primera biopsia, se elevaron a 34 después

de tratamiento; mientras que las de alto grado de lesión de 30 en la primera biopsia, en la segunda fue de 14 solamente.

En relación a como se comportó la clasificación entre la primera y la segunda biopsia, se agruparon en mejor (M), igual (I) y peor (P), según si la segunda biopsia, disminuía, permanecía igual o ascendía en la clasificación cualitativa, los resultados en la hepatitis crónica C según la evolución histológica fue la siguiente:

	<b>GRUPO 1</b>	<b>GRUPO 2</b>
<b>Mejor</b>	<b>14</b>	<b>13</b>
<b>Igual</b>	<b>7</b>	<b>6</b>
<b>Peor</b>	<b>3</b>	<b>7</b>

Se observa que en ambos grupos de tratamiento, la mayoría de los pacientes tuvieron una mejoría histológica o no hubo empeoramiento, al permanecer igual la clasificación histológica, con solo 10 biopsias de 50 con empeoramiento histológico

En los grupos B la clasificación fue la siguiente:

	<b>GRUPO 3</b>		<b>GRUPO 4</b>		<b>GRUPO 5</b>		<b>GRUPO 6</b>	
	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>1</b>	<b>2</b>
<b>Normal</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>2</b>	<b>1</b>	<b>1</b>
<b>H.C. mínima</b>	<b>2</b>	<b>5</b>	<b>2</b>	<b>5</b>	<b>3</b>	<b>9</b>	<b>8</b>	<b>6</b>
<b>H.C. leve</b>	<b>8</b>	<b>9</b>	<b>11</b>	<b>13</b>	<b>9</b>	<b>14</b>	<b>17</b>	<b>15</b>
<b>H.C. moderada</b>	<b>8</b>	<b>7</b>	<b>19</b>	<b>15</b>	<b>15</b>	<b>5</b>	<b>19</b>	<b>23</b>
<b>H.C. severa</b>	<b>7</b>	<b>4</b>	<b>13</b>	<b>12</b>	<b>3</b>	<b>0</b>	<b>5</b>	<b>5</b>

A excepción del grupo 6, que no recibió tratamiento ninguno, en los otros grupos en la segunda biopsia aumentaron los casos con grados menores en la clasificación, tanto los de menor o mayor grado de lesión histológica en la primera biopsia.

Se presenta a continuación cómo varió la clasificación entre la primera y segunda biopsia:

	<b>GRUPO 3</b>	<b>GRUPO 4</b>	<b>GRUPO 5</b>	<b>GRUPO 6</b>
<b>Mejor</b>	<b>11</b>	<b>20</b>	<b>19</b>	<b>14</b>
<b>Igual</b>	<b>7</b>	<b>14</b>	<b>9</b>	<b>18</b>
<b>Peor</b>	<b>7</b>	<b>11</b>	<b>2</b>	<b>18</b>

Se observa que solo en el grupo 6, un mayor número de casos permaneció igual o empeoró, mientras que en los otros grupos, un mayor número de casos en la segunda biopsia mejoró en la clasificación histológica, después del tratamiento.

El comportamiento entre el resultado de la primera biopsia y la respuesta completa de ALAT se presenta en los siguientes resultados:

### RESPUESTA COMPLETA %

CLASIFICACION	G I	G II	G III	G IV	G V
H.C. mínima	60	-	100	-	33
H.C. leve	100	100	37	36	55
H.C. moderada	83	50	75	48	60
H.C. severa	50	50	86	54	67

En general en la hepatitis crónica C, a menor lesión histológica en la primera biopsia se corresponde un mayor número de pacientes con respuesta completa; mientras que en la crónica B, es al contrario mientras más lesión histológica mejor respuesta bioquímica.

El índice de actividad necroinflamatoria (IANIT), propuesto en este trabajo representa la suma de todas las lesiones necroinflamatorias y consideramos que brinda una información real del daño celular y la respuesta inflamatoria, de esa forma se evalúan 7 lesiones, sin contemplar la fibrosis. Los resultados de la media del índice de actividad histológica total del método propuesto (IANIT); de las 200 primeras biopsias y las 200 segundas, de ambos sistemas presentaron los siguientes resultados:

Resultados del Índice de Actividad Histológica Total (IANIT):

	1ra biopsia		2da biopsia
Sist. Propuesto (IANIT)	10,00	P menor	0,05 8,58

Este resultado entre el IANIT de las primeras y segundas biopsias, muestra una diferencia significativa en el valor de sus medias, los resultados del IANIT entre las dos biopsias de los diferentes grupos de presentan a continuación,

Resultados del índice de actividad histológica (IANIT) por grupos de tratamiento.

<u>Grupos</u>	<u>n</u>	1ra biopsia		2da biopsia
I	24	9,78	*	6,17
II	26	10,23	*	7,00
III	25	11,28	*	9,28
IV	45	11,33	ns	10,33
V	30	9,83	*	7,33
VI	50	9,00	ns	9,06

\* p menor de 0,05

ns no significativo

Los resultados del IANIT en los diferentes grupos, muestra una diferencia significativa entre los grupos de tratamiento I,II III y IV, entre los primeros y segundos grupos de biopsias, el resultado del VI es esperado al no recibir tratamiento este grupo y evolucionar de forma natural; mientras que en el grupo IV a pesar de ser menor el valor de la media de las segundas biopsias, el resultado estadístico no es significativo, es de señalar que el tratamiento empleado fue de solo 24 semanas.

La utilización de los cambios que se producen en el índice de actividad histológica, después de una terapéutica determinada, sea cual fuere el método de cuantificar las lesiones, se emplea como indicador de la eficacia de un tratamiento, mediante la comparación de los resultados de la media aritmética del índice entre la primera y la segunda biopsia, observándose en los resultados anteriores que el método propuesto tiene una buena precisión en la detección de estos cambios histológicos.

Los resultados del índice de actividad necroinflamatoria total entre la primera y segunda biopsia permite conocer si ha existido o no, un cambio en los valores de la intensidad de las lesiones necroinflamatorias y se pueden clasificar como una mejoría histológica (M), empeoramiento (P) al aumentar esta suma o sin cambio (I), al permanecer igual la cifra obtenida, estos resultados se presentan a continuación.

### Resultados del índice de actividad histológica según grupos de tratamiento

Grupo Tto.	No.	M	I	P
I y I C	50	37	2	11
I, IV y V B	100	63	3	34
VI B	50	20	2	28
<b>Todos</b>	<b>200</b>	<b>120</b>	<b>7</b>	<b>73</b>

M Mejor P Peor I Igual

Fuente. Resultados de esta investigación

Se observó un mayor número de casos con mejoría histológica, en los grupos del 1 al 5, que fueron los grupos tratados, y un empeoramiento del grupo VI que no recibió tratamiento, con el sistema propuesto, se obtiene una buena diferenciación entre los casos con mejoría o empeoramiento histológico, pues al disminuir el número de biopsias con igual puntuación en cada grupo estudiado, pues permitió una mayor diferenciación entre los valores del IANIT entre la primera y la segunda biopsia al tener solo el 6,5% de biopsias sin cambios histológicos, con una mejor precisión o certeza en la determinación de los cambios histológicos. El IANIT es un estudio más detallado de las alteraciones histológicas, con la inclusión de nuevas lesiones histológicas a evaluar, lo cual permite se clasifiquen un mayor número de biopsias con cambios histológicos.

Las pruebas de concordancia, permiten medir cuanto un procedimiento es preciso en su aplicación, el acuerdo observado o índice de concordancia, expresa el porcentaje de acuerdo de los resultados. Una forma de evaluar la precisión o certeza de los resultados de un método diagnóstico, es compararlo con los resultados de un método similar ya conocido, que es usado como prueba de oro. En esta investigación, mediante

la comparación de los resultados de la denominada actividad histológica del método de Knodell con los resultados del IANIT del método propuesto, hemos calculado la sensibilidad, la especificidad, valores predictivos y demás componentes del test estadístico, con un índice de confianza del 95%, con los siguientes resultados:

<b>Variable estadística</b>	<b>Resultado</b>	<b>I.C.95%</b>
<b>Sensibilidad</b>	<b>98,12%</b>	<b>93,53%-99,52%</b>
<b>Especificidad</b>	<b>61, 82%</b>	<b>70,57%-81,04%</b>
<b>Valor predictivo positivo</b>	<b>84,17%</b>	<b>76,82%-79,56%</b>
<b>Valor predictivo negativo</b>	<b>96,22%</b>	<b>87,25%-99,06%</b>
<b>Índice de Validez (Precisión)</b>	<b>87,76%</b>	<b>82,18%-91,73%</b>
<b>Índice de Youden</b>	<b>0,74</b>	
<b>Razón de Verosimilitud Positiva</b>	<b>3,48</b>	<b>2,40-5,06</b>
<b>Razón de Verosimilitud Negativa</b>	<b>0,03</b>	<b>0,01-0,10</b>

**n=200**

Los resultados de esta comparación demuestran la certeza del método propuesto, para la correcta evaluación en los cambios de las alteraciones histológicas, al obtener altas cifras en la sensibilidad, valores predictivos, precisión, índice de Youden y razón de verosimilitud positiva. También el cálculo de falsos positivos fue adecuado para este tipo de prueba diagnóstica con un 28,24% y el de falsos negativos fue excelente con 1,96%. Los resultados presentados demuestran la utilidad del método propuesto, en la muestra de biopsias hepáticas estudiadas y su mayor precisión en la determinación de los cambios histológicos, que el método de Knodell, lo que se considera por una mejor metodología de evaluación de la lesiones histológicas y la introducción de nuevas lesiones a evaluar.

Por otra parte, la evaluación de la ALAT es la señal esencial de la necrosis de los hepatocitos en la hepatitis crónica viral y su utilización en el diagnóstico y evolución de la enfermedad, se asocia en diferentes trabajos con las alteraciones histológicas, por lo que el estudio detallado de la biopsia hepática es imprescindible principalmente para la valoración de la biopsia diagnóstica inicial y en la evaluación de un ensayo clínico.

Se presentan los resultados del por ciento de la asociación de los resultados del índice de actividad necroinflamatoria y la ALAT final.

### Asociación de los resultados del índice en (M I P) y ALAT final (RC y RI-NR)

Grupo de Tto. N S. Propuesto.

I y I C = 50 41-82 %

I, IV,V B = 100 84-84 %

VI B = 50 38-76 %

Todos = 200 163-81,5 % .

IANIT Índice de actividad necroinflamatoria total M Mejor I Igual P Peor

Fuente: resultados de esta investigación

Estos resultados demuestran, que el sistema propuesto tiene una mayor asociación tanto en los casos tratados, como no tratados, entre la respuesta enzimática con la respuesta histológica, se observa que en el método propuesto el 81,5% de los casos se presenta una asociación enzimática-histológica; lo que es igual por grupos de tratamiento, de modo que el sistema propuesto permite una mejor categorización de los cambios histológicos, al realizar con una mayor precisión la determinación de estos cambios, entre la primera y segunda biopsia de cada paciente.

Los resultados obtenidos por el propuesto, mostró una buena asociación con las cifras de ALAT de los casos estudiados, siendo superior. El comportamiento similar de la evolución del índice de actividad necroinflamatorias y la respuesta ALAT final en los diferentes grupos de tratamiento, del método propuesto, sí existía un mejoramiento histológico con una respuesta completa enzimática y un empeoramiento histológico con una respuesta incompleta o no respuesta, demuestra la utilidad de este método, lo cual también se observó en los resultados numéricos del índice de actividad necroinflamatoria total .Se ha demostrado la utilidad de estos resultados, en la evaluación de ensayos clínicos de hepatitis crónica B y C, en el Instituto de Gastroenterología en publicaciones (63-68), al igual lo que ha sido reportado en numerosas publicaciones (72-76).

Los resultados de ambos métodos de evaluación de las lesiones histológicas, con los resultados finales de la ALAT, se analizan mediante tests de comparación de pruebas diagnósticas, utilizando los resultados histológicas o como prueba de oro.

#### Sistema Propuesto

<b>Sensibilidad</b>	<b>78,00%</b>
<b>Especificidad</b>	<b>88,00%</b>
<b>Índice de validez (Precisión)</b>	<b>81,33%</b>
<b>Valor predictivo positivo</b>	<b>92,86%</b>
<b>Valor predictivo negativo</b>	<b>66,67%</b>
<b>Índice de Youden</b>	<b>0,66</b>
<b>Razón de verosimilitud positiva</b>	<b>6,50</b>
<b>Razón de verosimilitud negativa</b>	<b>0,25</b>

n =150

En los resultados presentados de la comparación de la ALAT final, con los resultados histológicos en los 150 pacientes que recibieron tratamiento, se observa que en todos los indicadores evaluados el sistema propuesto mostró buenos resultados, al obtener en todos la ALAT altos por cientos de asociación con los resultados histológicos; en el estudio realizado añadiendo los 50 pacientes que no recibieron tratamiento, los resultados también fueron certeros en el método propuesto. Estas pruebas de comparación de métodos diagnósticos permite conocer la precisión o certeza de una prueba con relación a otra, demostrando estos resultados que el método propuesto es efectivo.

El estudio y cuantificación de las lesiones histopatológicas en la hepatitis crónica, permite valorar la efectividad de una terapéutica y entre ellos el denominado índice de actividad necroinflamatoria como ejemplo de la unión de todas las lesiones, menos la fibrosis, nos permite conocer cómo se comporta en los casos respondedores y en los no respondedores o con respuesta incompleta unidos en un solo grupo. En los siguientes resultados se presentan los valores promedios de las diferentes alteraciones histológicas y del índice de actividad necroinflamatoria total (IANT), según la respuesta al tratamiento en respondedores y no respondedores (R.+ N.R.).

	<b>INDICE DE ACTIVIDAD NECROINFLAMATORIA TOTAL</b>								
	<b>Respondedores</b>				<b>No Respondedores</b>				
		X	S	X	S	X	S	X	S
Grupo 1 (2.50)	n=19 *	9,78	(3,06)	5,00	(3,92)	n=s	9,80	(5,06)	10,60
Grupo 2 (4.65)	n=15 *	10,40	(2,84)	5,20	(3,91)	n=11	10,00	(4,07)	9,45
Grupo 3 (1.96)	n=17 *	12,05	(3,93)	8,23	(4,21)	n=8	9,75	(2,72)	10,07
Grupo 4 (3.17)	n=20 *	12,00	(3,71)	8,35	(4,17)	n=25 *	10,84	(3,55)	12,76
Grupo 5 (2.90)	n=17 *	10,23	(2,53)	5,58	(2,85)	n=13	9,30	(2,52)	9,61
Grupo 6 (3.52)	n=13	9,84	(3,93)	7,84	(3,41)	n=37 *	9,87	(3,45)	10,31

Los resultados del índice de actividad necroinflamatoria total, propuesto en nuestro trabajo, demuestran la utilidad del mismo, al observarse como disminuye su valor en todos los pacientes que fueron respondedores al tratamiento utilizado, inclusive con una diferencia significativa (\*), al utilizar el test de Student para las diferencias de las medias. En los pacientes no respondedores se observa un aumento del valor del índice en la segunda biopsia, a excepción del grupo 2, en que hubo una disminución.

Con el método propuesto, se pueden utilizar los valores de los principales lesiones histopatológicas comparando ambas biopsias y analizando la respuesta enzimática en respondedores y no respondedores según los resultados de la ALAT final.

Resultados de la media de los valores de lesiones histológicas y del IANIT según respuesta al tratamiento en los grupos de estudio. X Media SDesv.Standard

<b>*P menor 0,05</b>	<b>Grupo I n=24</b>				<b>C Inf.+Rib</b>			
	<b>Respondedores n=19</b>		<b>no Respondedores n=5</b>		<b>Respondedores n=19</b>		<b>no Respondedores n=5</b>	
<b>Lesión Histológica</b>	<b>X</b>	<b>S</b>	<b>X</b>	<b>S</b>	<b>X</b>	<b>S</b>	<b>X</b>	<b>S</b>
Necrosis periportal	*1.52(1.17)		0.84(0.83)		2.60(1.51)		2.60(1.67)	
Inflamación portal	*2.78(1.63)		1.47(1.38)		2.60(1.41)		2.60(0.89)	
Lesión Lobulillar	0.68(0.82)		0.31(0.67)		0.80(1.30)		0.60(0.89)	
IANIT	*9.78(3.05)		5.00(3.92)		9.80(5.00)		10.60(2.50)	
Fibrosis	0.84(0.83)		0.84(0.83)		1.60(1.34)		1.20(1.09)	

<b>*P menor 0.05</b>	<b>Grupo II n=19</b>				<b>C Inf. no Respondedores n=7</b>			
	<b>X</b>	<b>S</b>	<b>X</b>	<b>S</b>	<b>X</b>	<b>S</b>	<b>X</b>	<b>S</b>
Necrosis periportal	*2.00 (1.41)		0.93 (1.09)		1.72 (1.19)		1.90 (1.04)	
Inflamación portal	*2.40 (1.05)		1.46 (1.18)		2.63 (0.80)		2.45 (1.21)	
Lesión Lobulillar	0.93 (1.03)		0.33 (.072)		1.00 (1.09)		0.45 (0.52)	
IANIT	*10.40(2.84)		5.20 (3.91)		10.00 (4.07)		9.45 (4.65)	
Fibrosis	1.00(1.00)		0.93 (0.79)		1.27 (1.48)		1.63 (1.50)	

<b>*P Menor 0,05</b>	<b>Grupo III n=25</b>				<b>B Inf. + Rib</b>			
	<b>Respondedores n=17</b>		<b>no Respondedores n=8</b>		<b>Respondedores n=17</b>		<b>no Respondedores n=8</b>	
<b>Lesión Histológica</b>	<b>X</b>	<b>S</b>	<b>X</b>	<b>S</b>	<b>X</b>	<b>S</b>	<b>X</b>	<b>S</b>
Necrosis periportal	*2.88 (1.82)		1.82 (1.51)		2.75 (1.25)		3.12 (1.03)	
Inflamación portal	2.58 (1.03)		2.17 (0.92)		2.12 (1.03)		2.75 (0.80)	
Lesión Lobulillar	*1.53 (1.21)		0.58 (0.94)		1.25 (1.16)		0.87 (0.93)	
IANIT	*12.05 (3.93)		8.23 (4.31)		9.75 (2.72)		10.87 (1.96)	
Fibrosis	1.76 (1.32)		1.41 (1.47)		1.50 (1.83)		1.75 (1.47)	

<b>* P Menor 0,05</b>	<b>Grupo IV n=45</b>				<b>B</b>		<b>Rib.</b>	
	<b>Respondedores n=20</b>				<b>no Respondedores n=25</b>			
	X	S	X	S	X	S	X	S
Necrosis periportal	*3.15 (1.75)		1.70 (1.98)		2.68 (1.17)		3.08 (1.24)	
Inflamación portal	*2.80 (0.65)		1.60 (0.86)		2.36 (1.19)		2.88 (0.36)	
Lesión Lobulillar	*1.15 (1.01)		0.45 (0.40)		1.24 (0.92)		1.84 (0.72)	
IANIT	*12.00 (3.71)		3.35 (4.17)		10.84 (3.55)		12.76 (3.17)	
Fibrosis	1.95 (1.21)		1.80 (1.33)		1.08 (1.00)		1.56 (1.21)	

<b>*P Menor 0.05</b>	<b>Grupo V n=30</b>				<b>B</b>		<b>Inf.</b>	
	<b>Respondedores=17</b>				<b>no Respondedores n=13</b>			
	X	S	X	S	X	S	X	S
Necrosis periportal	*288 (0.99)		1.00 (0.79)		2.07 (1.03)		2.30 (1.18)	
Inflamación portal	*2.41 (0.79)		1.64 (0.99)		2.00 (0.70)		2.23 (0.59)	
Lesión Lobulillar	*0.52 (0.42)		0.05 (0.24)		1.00 (0.91)		1.07 (1.75)	
IANIT	*10,23 (2.53)		5.58 (2.85)		9.30 (2.52)		9.61 (2.90)	
Fibrosis	2.01 (1.32)		1,83 (1.39)		1,87 (1.28)		2.13 (1.41)	

<b>* P Menor 0,05</b>	<b>Grupo VI n=50</b>				<b>B</b>		<b>No Tto.</b>	
	<b>Respondedores n=13</b>				<b>no Respondedores n=37</b>			
	X	S	X	S	X	S	X	S
Necrosis periportal	1.84 (1.40)		1.76 (1.30)		2.29 (1.22)		2.67 (1.15)	
Inflamación portal	2.38 (1.04)		2.23 (1.01)		2.08 (0.98)		2.43 (0.86)	
Lesión Lobulillar	1.00 (1.00)		0.38 (0.50)		0.86 (0.84)		0.91 (0.86)	
IANIT	9.84 (3.93)		7.84 (3.41)		*8.97 (3.45)		10.31 (3.52)	
Fibrosis	1.46 (1.37)		1.69 (1.37)		1.24 (1.18)		1.75 (1.23)	

Los resultados que se observan en los grupos de tratamiento, confirman la utilidad del cálculo del índice necroinflamatorio total propuesto en la metodología de esta investigación, pues existe una diferencia significativa entre el IANIT de la primera y segunda biopsia de todos los grupos en los pacientes respondedores, mientras que en el grupo no tratado, esta diferencia se observa en pacientes sin respuesta enzimática. La necrosis periportal con la modificación propuesta en su evaluación, también muestra una diferencia significativa, en los pacientes respondedores en todos los grupos

tratados; mientras que la inflamación portal y la lesión lobulillar se observa con iguales resultados en cuatro grupos de tratamiento.

Los diferentes tratamientos de las hepatitis crónicas virales B y C, han evolucionado ha medida que se utilizan nuevos medicamentos antivirales (69-71), la efectividad de estos medicamentos, se ha evaluado según la variación de enzimas relacionadas con la muerte celular, durante, al final y en períodos de 6 a 24 meses de terminada la terapéutica (72-75) La desaparición de los virus en sangre, mediante las tecnologías de PCR, es el diagnóstico más certero del criterio de curación de un paciente, con los resultados virales al final del tratamiento y en su evolución por años (76,77 ).

La utilización del estudio de las alteraciones histológicas en biopsias antes y después del tratamiento, es imprescindible para determinar la efectividad del tratamiento utilizado, tanto en relación con la actividad necroinflamatoria como con la evolución de la fibrosis, así como la asociación de la variación de las lesiones histológicas, con los resultados bioquímicos y de la desaparición del virus o no (78-85). La utilización de métodos de cuantificación de estas lesiones es lo utilizado para un diagnóstico más confiable y certero de la magnitud de los cambios histológicos.

En este trabajo con la utilización de la medición de variables histológicas, con métodos ya reconocidos (26,29,32) y la introducción de variables nuevas, como la valoración del número de espacios porta lesionados y la evaluación separada de la necrosis en puente, presentado como un índice de actividad necroinflamatoria total, se han obtenido resultados que demuestran la utilidad de este método, para evaluar histologicamente diferentes terapéuticas en la hepatitis crónicas virales B y C, su asociación con los resultados enzimáticos.

Estos resultados mostrados en este trabajo, los consideramos de utilidad para evaluar la evaluación histológica de la hepatitis crónica, ya sea en pacientes tratados con diferentes medicamentos y dosis, ya sea en pacientes no tratados con evolución natural de su enfermedad. La utilización de métodos cuali-cuantitativos, para la evaluación de las diferentes lesiones histopatológicas para medir la actividad necroinflamatoria de los pacientes y su asociación con el resultado final enzimáticos, nos permite tener un análisis más efectivo para realizar una correlación histológica entre estas importantes variables de una posible evolución de la enfermedad.

## **BIBLIOGRAFÍA**

- 1- Schlichting P, Holund B, Poulsen H. liver biopsy in chronic aggressive hepatitis. Diagnostic reproducibility in relation to size of specimen. Scand J Gastroenterol. 1983; 18:27-32.
- 2- Czaja AJ, Carpenter HA. Sensitivity, Specificity and Predictability of biopsy interpretations in chronic hepatitis. Gastroenterology 1993; 105:1824-1832.
- 3- Spycher C, Zimmermann A, Reichen J. The diagnostic value of liver biopsy. BMC Gastroenterology 2001, 1:12
- 4- Yussoff I F, Molleson L, Torter L, Olyuka J. Liver biopsy in hepatitis: reassessing its role in 2001. Med J Aust, 2002, Jun; 76 (2): 89-90.

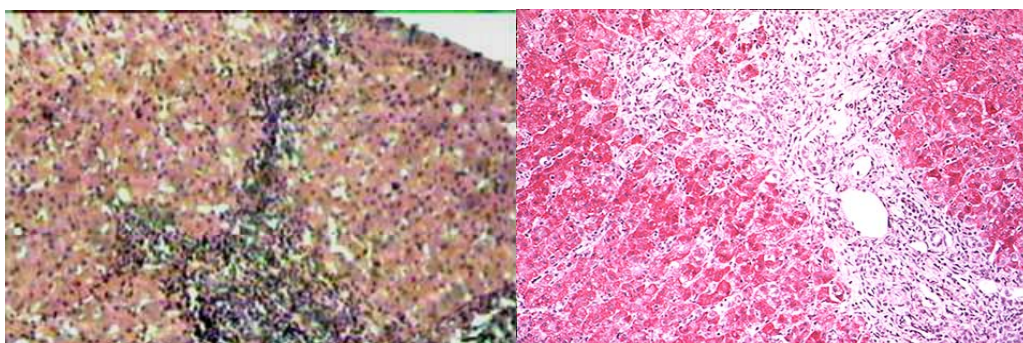
- 5- Crawford JM: Evidence-based interpretation of liver biopsies *Laboratory Investigation* (2006) 86, 326–334.
- 6- Aguirre García J. Usefulness of liver biopsies in chronic infection with hepatitis C virus *Annals of Hepatology* 2006; 5(Suppl. 1): S19-S21
- 7- Czaja AJ, Carpenter HA. Optimizing Diagnosis From the Medical Liver Biopsy. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2007;5:898–907
- 8- Sporea I, Popescu A, Sirli R. Why, who and how should perform liver biopsy in chronic liver diseases. *World J Gastroenterol* 2008; 14(21): 3396-3402
- 9- de Groote J, Desmet VJ, Gedigk P, Korb G, Popper H, Poulsen H, Scheuer PJ, et al. A classification of chronic hepatitis. *Lancet* 1968;2:626-628.
- 10- Popper H, Schaffner F. The vocabulary of chronic hepatitis. *N Engl J Med* 1971;284:1154-1156.
- 11- Popper H. The pathology of viral hepatitis. *Can Med J* 1972;106:447-452.
- 12- Ishak KG. Light microscopic morphology of viral hepatitis. *Am J Clin Pathol* 1976;65:787-827.
- 13- Ishak KG. Chronic hepatitis: morphology and nomenclature. *Mod Pathol* 1994;7:690-713.
- 14- Dienstag JL. The role of liver biopsy in chronic hepatitis. *Hepatology*,2002;36:152-160.
- 15- Ishak KG. Pathology features of chronic hepatitis. A review and update. *Amer. J. Clin. Pathol.* 2000;113.40-55.
- 16- Kleiner D. The biopsy in chronic hepatitis C: a view from otherside of the microscope: *Semin. Liver Dis.* 2005, 25:52-64
- 17- Mukhopadhyaya A, Ramakrishna B, Richard V, Padankatti R, Eapen CE, Chandy GM. Liver histology and immunohistochemical findings in asymptomatic Indians with incidental detection of hepatitis B virus infection *Indian Journal of Gastroenterology* 2006 25 :128-131.
- 18- Theise ND. Liver biopsy assessment in chronic viral hepatitis: a personal, practical approach *Modern Pathology* 2007 20, S3–S14.
- 19- Bateman AC. Patterns of histological change in liver disease: my approach to 'medical' liver biopsy reporting *Histopathology* 2007, 51, 585–596.
- 20- Tsang FS, Trinh H, Garcia T, Phan JT, Ha NG et al. Significant Prevalence of Histologic Disease in Patients With Chronic Hepatitis B and Mildly Elevated Serum Alanine Aminotransferase Levels. *Clinical Gastroenterol and Hepatology* 2008;6:569–574
- 21- Guido M, Bortolotti F. Chronic viral hepatitis in children: any role for the pathologist? *Gut* 2008;57:873-877;
- 22- Nair V, Fischer SE. Biopsy Specimens From Patients With Chronic Viral Hepatitis. *Am J Clin Pathol* 2010;133:127-132
- 23- Knodell RG, Ishak KG, Black WC, Chen TS, Craig R, Kaplowitz N, Kiernan, et al. Formulation and application of a numerical scoring system for assessing histological activity in asymptomatic chronic active hepatitis. *Hepatology* 1981;1:431-435.
- 24- Mattsson L, Weiland O, Glaumann H. Application of a numerical scoring system for assessment of histological outcome in patients with chronic posttransfusion non-A, non B hepatitis with or without antibodies to hepatitis C. *Liver* 1990;10:257-263.
- 25- Scheuer PJ. Changing views on chronic hepatitis. *Histopathology* 1986;10:1-4.

- 26- Scheuer PJ. Classification of chronic viral hepatitis: a need for reassessment. *J Hepatol* 1991;13:372-374.
- 27- Ludwig J. The nomenclature of chronic active hepatitis: an obituary *Gastroenterology* 1993;105:274-278.
- 28- Desmet VJ, Gerber M, Hoofnagle JH, Manns M, Scheuer PJ. Classification of chronic hepatitis: diagnosis, grading. *Hepatology* 1994;19:1513-1520.
- 29- Ishak K, Baptista A, Bianchi L, Callea F, De Groote J, Gudat F, Denk H, et al. Histological grading staging of chronic hepatitis. *J Hepatol* 1995;22:696-699.
- 30- Hytioglou P, Thung SN, Gerber MA. Histological classification and quantitation of the severity of chronic hepatitis: keep it simple *Semin Liv Dis* 1995;15:414-421.
- 31- Goldin RD, Goldin JG, Burt AD, Dhillon PA, Hubscher S, Wyatt J, Patel N. Intra-observer and inter-observer variation in the histopathological assessment of chronic viral hepatitis. *J Hepatol* 1996;25:649-654.
- 32- Kage M, Shimamatu K, Nakashima E, Kojiro M, Inoue O, Yano M, et al: Long-term evolution of fibrosis from chronic hepatitis to cirrhosis in patients with hepatitis C. morphometric analysis of repeated biopsies. *Hepatology*,1997;25 1028-1031:
- 33- Hubscher SG. Histological grading and staging in chronic hepatitis: clinical applications and problems. *J Hepatol* 1998;29:1015-1022.
- 34- Hall PM. Chronic hepatitis:an update with guidelines for histopathological assessment of liver biopsies. *Pathology* 1998;30:369-380.
- 35- Westin J. Lagging LM, Wejstal R, Norkrans G, Dhillon AP. Interobserver study of liver histopathology using the Ishak score in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Liver* 1999;19:183-187.
- 36- Hunt N, Fleming K. Reproducibility of liver biopsy grading and staging. *Liver* 1999;19:169-170.
- 37- Brunt E.M. Grading and Staging the histopathological lesions of chronic hepatitis. The Knodell histology activity index and beyond. *Hepatology* 2000;31:241-246
- 38- Ikawa H, Hayashi Y, Minonuya T, Yano Y, Nakaji M, Nagano H, Seo Y, Kumon Y, Yoon S, Kasuga M, Itoh H, Various scoring systems evaluation. histologic feature of chronic hepatitis C treated with interferon. *Hum Pathol.* 2001, 32 :910-917.
- 39- Jevon GP. Grade and stage in chronic hepatitis. *Pediatr Dev Pathol.* 2001; 4:372-380.
- 40- Nakaji M, Hayashi Y, Ninomiya T, Yano Y, Yoon S, Seo Y, et al. Histological grading and staging in chronic hepatitis: its practical correlation. *Pathol Int.* 2002 52:683-690.
- 41- Scheuer PJ, Standish RA, Dhillon AP. Scoring of chronic hepatitis. *Clin Liver Dis.* 2002;6:335-347.
- 42- Okafor O, Ojo S. A comparative analysis of six current histological classification schemes and scoring systems used in chronic hepatitis reporting. *Revista Española de Patología* 2004; 37, 3: 269-277
- 43- Rousselet M Ch, Michalak S, Dupre F, Croue A, Bedossa P, Saint-Andre JP et al: Sources of variability in histological scoring of chronic viral hepatitis. *Hepatology* 2005;41:257-264.
- 44- Bieliauskas LA, Back-Madruga C, Lindsay KL, Snow KK, Kronfol Z, Lok AS, et al. Clinical relevance of cognitive scores in hepatitis C patients with advanced fibrosis. *J Clin Exp Neuropsychol.* 2006;28:1346-1361.

- 45- Goodman ZD. Grading and staging systems for inflammation and fibrosis in chronic liver diseases *Journal of Hepatology* 47 (2007) 598–607
- 46- Okuno T, Shindo M, Arai K, Matsumoto M, Takeda M. Histological improvement of chronic hepatitis B, and non-A, non-B with interferon treatment: application of a numerical scoring system for evaluating sequential morphologic changes. *Gastroenterol Jpn* 1990;25:70-77.
- 47- Hosada K, Yakasuka O, Kato N et al: Long-term effects of alpha interferon for treatment of chronic hepatitis C in terms of histological changes with aminotransferase normalization and hepatitis C virus RNA seroconversion. *Gastroent. Japonica* 1993;28:115-117.
- 48- McCormick S, Goodman Z, Maydonovitch C, Sjorgren M. Evaluation of liver histology, ALT elevation, and HCV RNA titer in patients with chronic hepatitis C, *Am J Gastroenterol* 1996;91:1516-1522.
- 49- Honkoop P, de Man R, Zardevan PE, Niester HGM, Schalm SW. Histological improvement in patients with chronic hepatitis B virus infection treated with lamivudine is associated with decrease in HBV-DNA by PCR. *Hepatology*,1995,22 328A
- 50- Camma C, Linea C, Giunta M, Almasio P, Craxi A, Pagliaro L. The effect of interferon on the liver chronic hepatitis C: a quantitative evaluation of histology by meta-analysis [Abstrat]. *J Hepatol* 1996;24:143A.
- 51- Fried M, Shiffman M, Reddy K, Smith C, Marinos G et al. Peginterferon alfa 2b plus ribavirin for chronic hepatitis C viral infection, *N. Eng. JN. Med.* 2002;347:975-986.
- 52- de Ledinghen V, Trimoulet P, Winnock M, Foucher J, Bourliere M et al. Daily or three times a week interferon alfa 2b in combination with ribavirin or interferon alone for the treatment of patients with chronic hepatitis C. *J. Hepatol* 2002; 37:672-680.
- 53- Mangia A, Santoro R, Piaytelli M, Leandro G, Minerva N, et al. High doses of interferon in combination with ribavirin are more effective than the standard regimen in patients with HCV genotype 1 chronic hepatitis: *J. Hepatol* 2002;37:109-116.
- 54- Liaw YF, Sung JY, Chow WCH, Farrel TG, Lee CH, Yuen H et al. Lamivudine for patients with chronic hepatitis B and advanced liver disease. *New England Journal of Medicine*,2004;351:1521-1531.
- 55- Brouwer JT, Nevens F, Bekkering F, Bourgeois N, Van Vlierberghe H, et al. Reduction of relapse rates by 18-month treatment of chronic hepatitis C. *Benelux randomized trial in 300 patients. J. of Hepatology* 2004;40:689-695.
- 56- Hoofnagle JH, Seiff LB. Peginterferon and Ribavirin in chronic hepatitis C. *The New Engl. J. of Medicine.* 2006;355:2444-2451.
- 57- Borreales M, Castellon G, Fernandez F, Muñoz R, Manzano M, Solis-Herrero JA. Curación de la hepatitis crónica C con 12 meses de tratamiento con Peginterferon-alfa y Ribavirina. *Rev. Esp. Enferm. Digestivas.* 2007;99:730-741.
- 58- Buti M, Esteban R. Long-term outcome after interferon therapy in patients with chronic hepatitis C. *Annals of hepatology*, 2007;4:267-269.
- 59- Kim T, Han SY, Kim JH, Yoan HA, Balk YH et al. Clinical outcome of pegylated interferon and ribavirin for chronic hepatitis C. *Korean J. Hepatology*, 2008;15:36-45.
- 60- Kabumu S, Yoshioka K, Wakita T, Ishikawa T, Tabayanagi M, Higaski Y. Pilot study of ribavirin and interferon-B for chronic hepatitis B. *Hepatology* 1993;18:258-263.

- 61- Wu Z, Huang HF, Xiong JK. The observation of the antiviral effects of ribavirin and combining with interferon in patients with chronic hepatitis B. *Antiviral Research* 1993;165 (Supl 1):128A.
- 62- Fried MW, Fong TL, Swain MG, Poch Y, Beames MB, Banks SM et al: Therapy of chronic hepatitis B with a 6 months course of ribavirin *J Hepatol* 1994;21:145-150.
- 63- Galván E, Vega H, Gra Oramas B, Rodríguez A, Doval M, Haedo D et al. Papel de la Ribavirina en el tratamiento de la hepatitis crónica B. *Gastroenterology and Hepatology*, 2000;23:165-169.
- 64- Galván E, Vega H, Gra Oramas B, Rodríguez A, Doval M, Haedo D, et al. Eficacia e tolerância de la Ribavirina mas interferon em pacientes com hepatitis cronica B. *Gen*,2000;34-179-186.
- 65- Galván E, Vega H, Gra Oramas B, Rolo F, Lorenzo I. Efficacy of ribavirin in patients with chronic hepatitis B. *J. of Gastroenterology* ,2000;35 :347-352
- 66- Vilar E, Gra Oramas B, Arus E, Ruenes C, Avila Y. Tratamiento prolongado con Interferon alfa 2b más lamivudina en pacientes con hepatitis crónica B y antígeno e positivo. *Rev. Cub. de Medicina*,2007,46. 181-187.
- 67- Vilar E, Gra Oramas B, Arus E, Llanio R, Ruenes C. Viusid, a nutritional supplement in combination with interferon alfa 2b and ribavirin in patients with chronic hepatitis C. *Liver International* 2007;27 :247-257
- 68- Sánchez Rodríguez YA, Arús Soler E, Grá Oramas B, López Saura P, Nodarse Cuní H: Interferón alfa 2b recombinante más ribavirina en el tratamiento de la hepatitis crónica C. *Revista Cubana de Medicina*
- 69- Poynard T. EASL International consensus conference on hepatitis B. *J. Hepatology* 2003;38:533-540
- 70- Ghany MG, Strader DB, Thomas DL, Seeff LB Diagnosis, Management, and Treatment of Hepatitis C: An Update *Hepatology*, 2009, 49, 4, 1335-1370
- 71- Petta S, Camma` C, Scazzone C, Tripodo C, DiMarco G, Bono A, et al. Low vitamin D serum level is related to severe fibrosis and low responsiveness to IFN-based therapy in genotype 1 chronic hepatitis C. *Hepatology* 2010; 51:1158-1167.
- 72- Pradat P, Alberti A, Poynard T, Esteban JI, Weiland O, Marcellin P, et al. Predictive value of ALT levels for histologic findings in chronic hepatitis C: a European collaborative study. *Hepatology*,2002;36:973-977.
- 73- Dor-Mohammadi T, Daryani S, Bashashati M, Hastrudi A, Haghpanah B et al. Relationship between serum alanine aminotransferase levels and liver histology in chronic hepatitis C infected patients. *Indian J. of Gastroenterology*. 2005;24:49-51.
- 74- Hakan S, Viyal T, Bulur C, Faysal D, Yakup U, et al. Clinicopathologic features of dual chronic hepatitis B and C infection: A comparison with single hepatitis B, C and delta infections. *Annals of Hepatology*.2008;7:52-58.
- 75- Maida I, Martin-Carbonero L, Sotgiu G, Vispo E, Barreiro P, Gonzalez-Lahoz J, et al. Differences in liver fibrosis and response to pegylated interferon plus ribavirin in HIV/HCV-coinfected patients with normal vs elevated liver enzymes. *J Viral Hepat* 2010; doi:10.1111/j.1365-2893.2009.01260.x.
- 76- Vandelli C, Renzo F, Bagni A. Virological and histological features of hepatitis C virus patients with normal aminotransferase levels: results a ten years a prospective follow-up study . *Hepatology*,2005,42 (suppl) 232A.

- 77- Pockros PJ, Hamzeh FM, Martin P, Lentz E, Zhou X, Govindarajan S. Histologic Outcomes in Hepatitis C–Infected Patients with Varying Degrees of Virologic Response to Interferon-Based Treatments *Hepatology* 2010;52:1193-1200.
- 78- Duchatelle V, Marcellin P, Giostra M, et al: Changes in liver fibrosis and the end of alpha interferon therapy and 6 to 18 months later in patients with chronic hepatitis C: quantitative assessment by a morphometric method. *Journal of Hepatology* 1998;29:20-28.
- 79- Kyrilagitsis I, Portmann B, Smith H, O'Grady J, Crompton ME. Liver histology and progression of fibrosis in individuals with chronic hepatitis C and normal and elevated ALT *American Journal of Gastroenterology*, 2003;98:1588-1593.
- 80- Abergel A; Darcha C; Chevallier M; Ughetto S; Henquell C; ET AL: Histological response in patients treated by interferon plus ribavirin for hepatitis C virus-related severe fibrosis *Europ. Journ. Of Gastroenterol and Hepatol.* 2004;16,11;1219-1227
- 81- Ryder SD, Irving WL, Jones DA, Neal KR, Underwood JC. Progression of hepatic fibrosis in patients with hepatitis C: a prospective repeat liver biopsy study. *Gut* 2004;53:451-455.
- 82- Lissen E, Clumeck N, Sola R, Mendes-Correa M, Montaner J, Nelson M, et al. Histological response to pegIFN $\alpha$ -2a (40KD) plus ribavirin in HIV-hepatitis C virus co infection. *AIDS* 2006;20:2175-2181.
- 83- Wu L, Kottlilil S, Lempicki R, Yang J, McLaughlin M, Hu Z, et al. Hepatic histologic response (HR) to combination therapy among HCV/HIV-coinfected individuals: interferon induces HR independent of sustained virologic response (SVR). *AIDS Res Hum Retroviruses* 2006;22:1091-1098.
- 84- Everson GT, Balart L, Lee SS, Reindollar RW, Shiffman ML, Minuk GY, et al. Histological benefits of virological response to peginterferon alfa-2 monotherapy in patients with hepatitis C and advanced fibrosis or compensated cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;27:542-551.
- 85- Everhart JE, Wright EC, Goodman ZD, Dienstag JL, Hoefs JC et al Prognostic Value of Ishak Fibrosis Stage: Findings from the Hepatitis C Antiviral Long-Term Treatment Against Cirrhosis Trial. *Hepatology* 2010;51:585-594.



NECROSIS EN PUENTE CON Y SIN INFILTRADO INFLAMATORIO