

Papel de la biopsia hepática en el diagnóstico y el control de la hepatitis C crónica

Ángel Palacios Pérez y Javier Salmerón Escobar

Unidad Clínica de Aparato Digestivo. Hospital Universitario San Cecilio. Granada. España.

RESUMEN

La biopsia hepática ha sido desde hace tiempo el patrón de referencia para evaluar el estado de la enfermedad hepática en pacientes con hepatitis C crónica. Aunque se sigue recomendando, este método se está cambiando por 2 motivos fundamentales: *a)* el tratamiento es más efectivo, y *b)* las pruebas bioquímicas y los test serológicos aportan mucha información sobre el estado de la enfermedad. Los patólogos pueden aumentar la relevancia y la utilidad de la biopsia hepática en la hepatitis C crónica, informando no sólo del estadio de la fibrosis y la actividad necroinflamatoria, sino también del grado de esteatosis y la acumulación de hierro, que están implicados en la progresión de la enfermedad. Además, pueden identificar otras enfermedades, como la esteatohepatitis y la hemocromatosis hereditaria. No obstante, con la utilización de los test serológicos se reducirán las indicaciones de la biopsia hepática.

ROLE OF LIVER BIOPSY IN THE DIAGNOSIS AND MANAGEMENT OF CHRONIC HEPATITIS C

For several years, liver biopsy has been the established gold standard for evaluating the status of liver disease in patients with chronic hepatitis C. Although this procedure continues to be recommended, current practice is changing for 2 main reasons: firstly, treatment is more effective and, secondly, biochemical and serological tests provide a great deal of information on disease progression. Pathologists can increase the importance and utility of liver biopsy in chronic hepatitis C, providing information not only on the stage of fibrosis and necroinflammatory activity but also on the grade of steatosis and iron accumulation, which are implicated in disease progression. Moreover, these specialists can identify other diseases, such as steatohepatitis and hereditary hemochromatosis.

Correspondencia: Dr. A. Palacios Pérez.
Unidad Clínica de Digestivo. Hospital Universitario San Cecilio.
Avda. de Madrid, 16. 18012 Granada. España.
Correo electrónico: apalaciosperez@sepd.es

Recibido el 25-11-06; aceptado para su publicación el 28-11-06.

Nevertheless, the use of serological tests will reduce the indications for liver biopsy.

INTRODUCCIÓN

La biopsia hepática percutánea se ha recomendado como método sistemático antes del inicio del tratamiento en la hepatitis C crónica. Su realización se justifica para poder distinguir a los pacientes que presentan una inflamación moderada y fibrosis avanzada, que tienen más probabilidad de beneficiarse del tratamiento. En cambio, el tratamiento es menos beneficioso si la inflamación y la fibrosis hepática son leves¹. Ahora bien, la biopsia hepática pretratamiento aumenta los costes en los pacientes con hepatitis C crónica sin mejorar claramente los resultados de curación². Para el diagnóstico de las enfermedades se usan métodos poco invasivos y exentos de complicaciones. Por este motivo, la histología hepática, considerada como el patrón de referencia de la hepatología, está perdiendo peso. La biopsia es una técnica no exenta de complicaciones³⁻⁵ ni de errores de interpretación^{6,7}. La muestra debe tener un tamaño adecuado para que el diagnóstico histológico sea fiable; por error de la muestra quedan sin diagnosticar el 15-20% de la cirrosis hepática, ya que en las muestras pequeñas se subestima el grado de fibrosis hepática^{8,9}. El papel actual de la biopsia hepática en la hepatitis C es controvertido. La biopsia hepática no es necesaria para el diagnóstico, pero a veces permite excluir otros diagnósticos secundarios, como la coexistencia de una enfermedad autoinmune, depósitos de hierro, hepatitis no alcohólica o daño producido por el alcohol¹⁰. La mayor utilidad clínica de la biopsia hepática en la hepatitis C es determinar la necesidad de tratar a un paciente: se aconseja tratar a los pacientes con fibrosis moderada-intensa (METAVIR > F2 o Ishak > F3), y no tratar a los que presentan una fibrosis hepática leve. De cualquier forma, según mejora la efectividad del tratamiento, es menos necesaria su realización. Así, en los pacientes con genotipos 2 y 3, que tienen una respuesta virológica sostenida con interferón pegilado y ribavirina

superior al 70%, se acepta tratarlos sin biopsia previa, y sólo se indicaría en caso de no respuesta al tratamiento¹¹. Hasta ahora, la mayoría de las biopsias hepáticas que se realizan en Europa y Estados Unidos forman parte de la evaluación de los pacientes con hepatitis C crónica¹², aunque tiene otras indicaciones que se muestran en la tabla I. Los test serológicos, virológicos y moleculares hacen que la biopsia sea muchas veces innecesaria para diagnosticar la etiología de una hepatitis crónica, y los actuales métodos no invasivos para la valoración de la fibrosis, junto con el aumento del éxito de los tratamientos antivirales, cuestionan progresivamente su realización en pacientes con una infección por el virus de la hepatitis C (VHC). Sin embargo, la esteatosis y el hierro son factores de progresión y su ausencia o presencia sólo la puede garantizar la biopsia^{13,14}. Por tanto, ¿cuáles son los argumentos a favor de realizar una biopsia hepática en pacientes con una hepatitis crónica viral? En primer lugar, permite un diagnóstico seguro, excluyendo otras enfermedades, y en segundo lugar, valora la mayor o menor importancia de las lesiones, y puede predecir un pronóstico y una respuesta a tratamiento¹⁵. La biopsia hepática es útil para identificar a los pacientes con alto riesgo de progresión de la fibrosis, lo que permite la selección de los candidatos al tratamiento antiviral. Pero el entusiasmo por la biopsia hepática ha disminuido, porque no está exenta de riesgos, por los errores de muestra y porque los beneficios son dudosos en los pacientes con las transaminasas persistentemente normales y los infectados por los genotipos 2 o 3¹¹.

Aunque en la década de los noventa la biopsia hepática se consideraba absolutamente necesaria para evaluar el daño hepático pretratamiento¹⁶, desde la publicación de la Conferencia de Consenso Francesa de 2002¹⁷ ésta no es necesaria en todos los pacientes antes de iniciar el tratamiento, sobre todo desde que en las diferentes reuniones de consenso se aceptan como candidatos al tratamiento antiviral los pacientes con viremia positiva con independencia del grado de lesión histológica¹⁸. ¿Qué pacientes deben tratarse? ¿Cambia el resultado de la biopsia la decisión de tratamiento? Ubiña et al¹⁹ biopsiaron una serie de 156 pacientes con infección crónica por el VHC, y trataron sólo al 72%. En su decisión influyó el grado de lesión histológica, y en este estudio detectan una fibrosis ≥ 2 en el 41% de los pacientes con ALT normal. Los autores concluyen que la biopsia sólo se debería realizar en 2 situaciones: a) pacientes con alta posibilidad de efectos adver-

sos, con fibrosis leve, en los que no es aconsejable el tratamiento, y b) pacientes con transaminasas normales, pues si la fibrosis es avanzada habría que tratarlos.

DETECCIÓN CON MÉTODOS NO INVASIVOS DE LA FIBROSIS

La intensidad de la fibrosis y la actividad necroinflamatoria son argumentos básicos para el tratamiento antiviral y, sin duda, la biopsia proporciona esta información de manera inequívoca. ¿Se dispone de otros métodos menos invasivos o no invasivos que puedan proporcionar esta información? Como método «menos invasivo» se ha utilizado la punción-aspiración con aguja fina, con malos resultados diagnósticos, por lo que se desaconseja para esta indicación²⁰. Como métodos «no invasivos» se consideran los siguientes:

1. Test serológicos que utilizan marcadores indirectos de fibrosis hepática. Éstos deberían tener unas características ideales que se resumen en la tabla II:

a. *Índice AST/ALT*. Cuando es > 1 se correlaciona con la progresión de la fibrosis^{21,22}, aunque los casos con ALT normal muestran lesiones avanzadas, y a la inversa²³.

b. *Fibrotest* (GGT, bilirrubina total, haptoglobina, apolipoproteína A1, α_2 -macroglobulina). Excluye bien los grados moderados y avanzados de fibrosis. El Actitest se relaciona con el grado de actividad necroinflamatoria, y tiene valor diagnóstico en caso de una actividad necroinflamatoria moderada e intensa.

c. *Índice de Forns* (edad, GGT, colesterol, plaquetas). Excluye los grados avanzados de fibrosis.

d. *Índice de Sidney* (AST, edad, HOMA-IR, colesterol, consumo de alcohol). Su mayor novedad es que incluye la resistencia a la insulina.

2. Modelos que utilizan marcadores directos de fibrosis hepática, de escasa aplicación en la práctica clínica diaria: ácido hialurónico, marcadores que reflejan la síntesis o la degradación de la matriz extracelular, o una combinación de varios marcadores directos de fibrosis, como el Índice del Grupo Europeo de Fibrosis Hepática, con alta capacidad para discriminar el grado de fibrosis hepática²⁴. Todas estas pruebas tienen un alto valor en los grados extremos de fibrosis, pero no evalúan correctamente a los pacientes con fibrosis intermedia (F1-F2).

TABLA I. Indicaciones generales de la biopsia hepática

1. Diagnóstico de enfermedad hepática
 - Diagnóstico de enfermedad hepática si los test serológicos y/o genéticos son negativos
 - Confirmación de la etiología de la enfermedad si los test serológicos y/o genéticos son conflictivos
 - Confirmación de la etiología de la enfermedad con múltiples test serológicos y/o genéticos positivos
2. Valoración de la gravedad de la enfermedad hepática
 - Para determinar si el tratamiento es necesario
3. Valoración de la respuesta al tratamiento

TABLA II. Características ideales de los marcadores serológicos de fibrosis

- Específicos para el hígado
- Independientes de las alteraciones metabólicas
- Que se excreten poco por las vías urinaria y biliar
- Capaces de detectar fibrosis independientemente de la causa
- Lo suficientemente sensibles para discriminar entre estadios de fibrosis
- Que reflejen los cambios dinámicos en la fibrogénesis
 - o en la regresión de la fibrosis
- Fáciles de realizar
- Reproducibles

TABLA III. Comparación de los test de fibrosis hepática

| Estudio | N.º de pacientes | Test | Grado de fibrosis | AUROC (IC del 95%) | Sensibilidad % | Especificidad % | VPP % | VPN % | Comentarios |
|-----------------------------------|------------------|---------------------------------|-------------------|--------------------|----------------|-----------------|-------|-------|----------------------------------------------------------------------------|
| Wai et al ³⁰ | 192 | APRI | Ishak ≥ 3 | 0,88 | 41 | 95 | 88 | 64 | Índice simple que predice con seguridad la fibrosis avanzada y la cirrosis |
| Forns et al ³¹ | 476 | Índice de Forn's | METAVIR ≥ 2 | 0,86 | 94 | 51 | 40 | 96 | Aproximadamente detecta la mitad con fibrosis leve |
| Ziol et al ²⁵ | 327 | FibroScan | METAVIR ≥ 2 | 0,79 | 56 | 91 | 88 | 56 | Excelente para detectar la cirrosis |
| Imbert-Bismut et al ³² | 134 | Fibrotest | METAVIR ≥ 2 | 0,87 | 87 | 59 | 63 | 85 | Presenta falsos positivos con inflamación y hemólisis |
| Castera et al ²⁶ | 183 | Combinado FibroScan y Fibrotest | METAVIR ≥ 2 | 0,88 | NA | NA | NA | NA | La puntuación combinada aumenta la eficacia |

IC: intervalo de confianza; VPP: valor predictivo positivo; VPN: valor predictivo negativo; NA: no aportado.

3. Modelos de ultrasonografía e imagen:

a. FibroScan. Recientemente, se ha descrito una nueva técnica no invasiva para evaluar el grado de fibrosis hepática. El método innovador, basado en la elastografía transitoria (elastografía instantánea unidimensional), mide la elasticidad de los tejidos. Una onda elástica generada por vibración se transmite al órgano explorado, y se detecta mediante ultrasonografía. La velocidad de propagación de la onda dentro del tejido está directamente relacionada con la elasticidad (dureza) del mismo. Este método es fiable para detectar el grado de fibrosis medido en la biopsia hepática, y tiene una buena correlación con otros indicadores directos e indirectos de fibrosis, como el Fibrotest, el APRI, el ácido hialurónico y el colágeno tipo IV en los pacientes con una infección crónica por el VHC²⁵⁻²⁷. En realidad, el procedimiento discrimina bien entre los pacientes con poca fibrosis (METAVIR F0 o F1) y los que tienen una fibrosis avanzada o una cirrosis hepática (METAVIR F2-F4). Este método, y su utilización en combinación con otros procedimientos no invasivos, puede ser muy válido para evaluar el grado de fibrosis y el efecto de distintos tratamientos que impidan o retrasen la progresión de la lesión hacia una cirrosis hepática. El factor limitante más importante está en la evaluación de los pacientes obesos por la atenuación de las ondas y los ultrasonidos producidos por el tejido adiposo.

*b. Análisis óptico de imágenes de tomografía computarizada (TC)*²⁸. Permite dibujar un mapa de la distribución de la fibrosis en el hígado y calcular la media ponderada de fibrosis. Son métodos que tienden a extender su utilidad clínica en el control del tratamiento de los pacientes con hepatitis C.

LIMITACIONES DE LOS MÉTODOS NO INVASIVOS

Actualmente, es aconsejable el uso de una combinación de marcadores de fibrosis, ya que un solo marcador no es

satisfactorio. Esta combinación diferencia bien entre los estadios iniciales y los avanzados, pero discrimina mal los estadios intermedios. Romera et al²⁹, en un estudio comparativo entre histología y métodos bioquímicos, validan el índice pronóstico de fibrosis de Sidney, que incluye la resistencia a la insulina en pacientes con hepatitis C, y lo compara con índices indirectos (Forns y APRI). Observan que las limitaciones más importantes detectadas en los estudios de validación de los diferentes métodos no invasivos de predicción de la fibrosis en la hepatitis C son las siguientes: *a)* casi la mitad de los pacientes presentan valores intermedios en los que no se puede predecir la fibrosis, y *b)* el valor predictivo negativo de fibrosis leve es inferior al referido por los autores en sus series de validación. Estos métodos separan bien la fibrosis avanzada (F3-F4) de la fibrosis en estadio < 2 , pero es subóptima la capacidad de diferenciar F1 de F2. Estas limitaciones no mejoran al introducir la resistencia a la insulina. Los autores concluyen que la biopsia hepática, con sus limitaciones, es todavía la prueba diagnóstica por excelencia para la valoración de la fibrosis, pues los resultados de los índices bioquímicos no son óptimos aunque se utilicen conjuntamente.

En la tabla III se resume una visión de conjunto de los principales test de fibrosis hepática. El índice de Forn's selecciona bien los pacientes con fibrosis no significativa (F0/F1) y puede descartar la fibrosis significativa (F3/F4). El índice APRI también predice con seguridad la fibrosis significativa y la cirrosis. El Fibrotest predice casi al 100% la fibrosis avanzada, pero presenta falsos positivos con la inflamación y la hemólisis. El FibroScan predice la fibrosis avanzada-cirrosis con una seguridad diagnóstica superior al 90%, pero la efectividad disminuye en la fibrosis leve³³. Comparando la histología con los marcadores derivados de la síntesis o la degradación de la matriz extracelular³⁴, se puede diferenciar a los pacientes con fibrosis moderada-grave de los pacientes sin fibrosis

o fibrosis leve, pero no delimita con seguridad entre los diferentes estadios de fibrosis.

El 50% de los pacientes con una hepatitis crónica por el VHC y una respuesta viral sostenida tienden a presentar en el seguimiento una histológica normal, con una clara regresión de la fibrosis hepática^{35,36}. Así pues, los métodos no invasivos para el control evolutivo de la fibrosis durante y después del tratamiento son de gran interés. De hecho, algunos modelos predictivos de fibrosis, como el de Forns, en combinación con los datos de viremia, permiten valorar la respuesta al tratamiento antiviral³⁷. En un estudio para validar el Fibrotest y el Actitest⁷, comparándolos con los hallazgos histológicos, los autores concluyen que se pueden usar en lugar de la biopsia hepática para la evaluación inicial y el seguimiento de los pacientes con hepatitis C crónica.

ESTIMACIÓN INICIAL DEL DAÑO HEPÁTICO

No hay un patrón de referencia ideal para la valoración de la histología hepática. La interpretación de la biopsia hepática depende del patólogo³⁸, y el tamaño de la muestra puede influir en el diagnóstico final. Por otro lado, la localización de la muestra es importante cuando se repite la biopsia. Así, en un estudio con 3 tomas consecutivas de tejido hepático, sólo el 50% de los pacientes con cirrosis hepática se puntuó con este diagnóstico en las 3 muestras³⁹. También influye el área donde se obtenga la biopsia. Analizando las diferencias entre los 2 lóbulos hepáticos mediante biopsias obtenidas por laparoscopia, se observó que el 24% de los pacientes tenía diferencias de al menos un grado, y el 33% de al menos un estadio entre ambos lóbulos. En el 14% de los pacientes se interpretó como cirrosis en un lóbulo y como estadio F3 en el otro. Se constató una diferencia de 2 grados en el 2,4% de los pacientes y de 2 estadios en el 1,6%⁶. Por ello, los marcadores bioquímicos descritos pueden aportar una mayor exactitud (cuantitativa y reproducible) del desarrollo de la fibrosis hepática, a pesar de los falsos negativos. La variabilidad de los componentes bioquímicos tiene una muy escasa repercusión en los resultados de estos tests.

SEGUIMIENTO DEL DAÑO HEPÁTICO

Las limitaciones éticas y científicas de realizar biopsias hepáticas repetidas para el seguimiento de la enfermedad hace que los test bioquímicos se usen como alternativa para valorar el impacto histológico del tratamiento. La progresión de la fibrosis y la actividad inflamatoria están relacionadas con la respuesta virológica; así, los pacientes con una respuesta sostenida tienden a presentar en el seguimiento una normalización histológica en la mitad de los casos, aproximadamente. Los no respondedores también muestran una regresión del índice de fibrosis³⁵. Por tanto, el Fibrotest-Actitest y los marcadores directos de fibrosis⁴⁰ se usan en sustitución de la biopsia para evaluar el estadio de fibrosis, sin incrementar el riesgo y

el coste de la repetición de la biopsia. En los pacientes que presentan una respuesta virológica sostenida, el Fibrotest desciende de forma significativa con respecto a los no respondedores. Se han descrito falsos positivos por la hemólisis que produce la ribavirina, ya que se reducen los valores de haptoglobina y aumenta la bilirrubina indirecta en la enfermedad de Gilbert por el incremento de la bilirrubina indirecta, en la inflamación aguda por el aumento aislado de la alfa-2-macroglobulina, y en la colestasis extrahepática por el incremento de la bilirrubina total y la GGT. Los falsos negativos aparecen en la inflamación aguda con un aumento aislado de la haptoglobina.

Los test bioquímicos tienen una clara desventaja, que es la posibilidad de inclusión de pacientes con enfermedades hepáticas no identificadas: hepatopatía alcohólica, EHNA o hemocromatosis. Estos riesgos pueden reducirse usando marcadores bioquímicos diferentes en los pacientes obesos, un estudio genético o el índice de saturación de transferrina para investigar una hemocromatosis, excluyendo los obesos mórbidos, los bebedores importantes y los diabéticos mal controlados.

JUSTIFICACIÓN DE LA BIOPSIA HEPÁTICA

Debido a que los marcadores bioquímicos están mejorando de forma progresiva, y a los riesgos y fallos de la biopsia, puede que en un futuro ésta no sea necesaria. Esta decisión se tomará según el punto de vista del médico y del paciente. Hay una falta de detección de nuevos casos de hepatitis C crónica en todo el mundo, y una baja prescripción de tratamiento, a pesar de su eficacia. Una simplificación de la valoración del daño hepático podría acelerar el tratamiento. Actualmente, la evaluación de la fibrosis se considera de máxima importancia para el pronóstico, el seguimiento y la necesidad de tratamiento de la hepatitis C crónica⁴¹. La biopsia hepática, considerada obligatoria para valorar el estadio de fibrosis e iniciar el tratamiento de los pacientes infectados por el VHC, es un método agresivo. Quizás la combinación de varios índices o modelos de valoración de la fibrosis, aún no incorporados a la práctica clínica, puede que aumente su capacidad predictiva de forma suficiente para sustituir a la biopsia hepática en un futuro⁴². Actualmente, podemos predecir con métodos no invasivos las fibrosis incipientes y las avanzadas, no así los grados intermedios, que serían los «pacientes a biopsiar». La búsqueda del marcador ideal no invasivo es el objetivo de los hepatólogos clínicos.

La biopsia hepática se sigue recomendando, pues se requiere una gran precisión en la valoración de la fibrosis para optimizar el tratamiento. Es cierto que su uso sistemático está cambiando; sin embargo, los hallazgos histológicos pueden tener valor para predecir la progresión de la enfermedad y la respuesta al tratamiento. Los patólogos pueden incrementar la relevancia y la utilidad de la biopsia hepática, valorando sistemáticamente la esteatosis y la acumulación de hierro, e identificando ciertas enfermedades, como la esteatohepatitis y la hemocromatosis

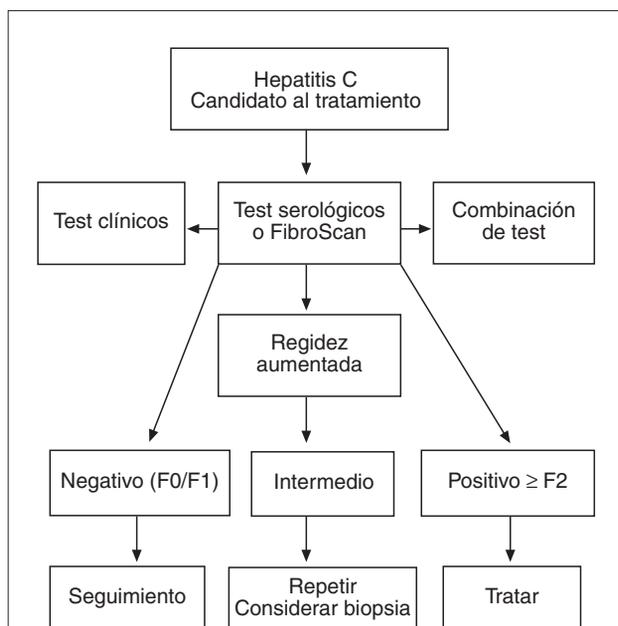


Fig. 1. Propuesta de evaluación de la enfermedad hepática en pacientes con hepatitis C⁴³.

hereditaria. Los clínicos pueden usar esta información para valorar la evolución del proceso y las posibilidades terapéuticas, que transmitirán a los pacientes. En la figura 1 se recoge una «propuesta» de algunos autores que se inclinan a utilizar los marcadores serológicos como primera opción⁴³. La biopsia sólo se reserva para los casos de fibrosis intermedia, ya que son mal determinados por estos marcadores. Los casos de fibrosis incipiente deben seguirse clínicamente y los de fibrosis avanzada recibirán directamente el tratamiento antiviral.

En la tabla IV se presenta un esquema para las indicaciones de la biopsia hepática y los test no invasivos para valorar la fibrosis⁴³. No es necesario realizar la biopsia en cada paciente con hepatitis C crónica, a menos que ésta ayude en su tratamiento. Si un paciente solicita el tratamiento y acepta los efectos adversos asociados a la terapia antiviral, independientemente de los resultados de la biopsia, es una razón para no realizarla. En este caso tampoco se realizarían los test no invasivos, ya que el deseo del paciente es ser tratado por encima de todo. Los pacientes con genotipo 2 o 3 entran dentro de esta categoría, teniendo en cuenta que la probabilidad de respuesta virológica sostenida es alta y el tratamiento es de menor duración que en el genotipo 1. No obstante, los pacientes tratados sin biopsia previa y que no alcanzan una respuesta virológica sostenida se deberían biopsiar para determinar mejor si requieren un nuevo tratamiento o sólo el control clínico hasta que estén disponibles fármacos más efectivos. Es probable que el uso combinado de los marcadores no invasivos de fibrosis hepática sean una herramienta para el control de las enfermedades hepáticas crónicas. Con su utilización se espera que se reduzca,

TABLA IV. Indicaciones de la biopsia hepática y/o test serológicos en pacientes con hepatitis C crónica⁴³

1. La biopsia hepática ni los test no invasivos son necesarios en:
 - Pacientes que quieren ser tratados sin reparar en la histología de la enfermedad hepática
 - Pacientes con genotipo 2 o 3
2. La biopsia hepática es necesaria y los test no invasivos no son un sustituto aceptable en:
 - Pacientes que quieren ser tratados si tienen algún grado de fibrosis
 - Pacientes que fueron tratados sin biopsia previa y no alcanzaron una respuesta virológica sostenida
3. Los test no invasivos se pueden usar en:
 - Pacientes con hemofilia que quieren tratamiento sólo si tienen fibrosis
 - Pacientes encarcelados para los que el coste de la biopsia es mucho más alto
 - Pacientes que quieren ser tratados sólo si tienen fibrosis superior a un estadio F0-F1

pero que no se elimine totalmente, la necesidad de realizar biopsias hepáticas.

BIBLIOGRAFÍA

1. García G, Keeffe EB. Liver biopsy in chronic hepatitis C: routine or selective. *Am J Gastroenterol.* 2001;96:3053-5.
2. Wong JB, Bennett WG, Koff RS, Pauker SG. Pretreatment evaluation of chronic hepatitis C. Risk, benefits and costs. *JAMA.* 1998;280:2088-93.
3. Bravo AA, Sheth SG, Chopra S. Liver biopsy. *N Engl J Med.* 2001;344:495-500.
4. Piccinino F, Sagnelli E, Pasquale G, Giusti G. Complications following percutaneous liver biopsy. A multicentre retrospective study on 68276 biopsies. *J Hepatol.* 1986;2:165-73.
5. Mayoral W, Lewis JH. Percutaneous liver biopsy. What is the current approach? Results of a questionnaire survey. *Dig Dis Sci.* 2001;46:118-27.
6. Regev A, Berho M, Jeffers LJ, Milikowski C, Molina EG, Pyrsopoulos NT, et al. Sampling error and intraobserver variation in liver biopsy in patients with chronic HCV infection. *Am J Gastroenterol.* 2002;97:2614-8.
7. Poynard T, McHutchison J, Manns M, Myers RP, Albrecht J. Biochemical surrogate markers of liver fibrosis and activity in a randomized trial of peginterferon alfa-2b and ribavirin. *Hepatology.* 2003;38:481-92.
8. 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;39:239-44.
9. Bedossa P, Dargère D, Paradis V. Sampling variability of liver fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology.* 2003;38:1449-57.
10. Spycher C, Zimmermann A, Reichen J. The diagnostic value of liver biopsy. *BMC Gastroenterology.* 2001;1:12.
11. Afdhal NZ. Diagnosing fibrosis in hepatitis C: Is the pendulum swinging from biopsy to blood test? *Hepatology.* 2003;37:972-4.
12. Herrine SK, Friedman LS. Divining the role of liver biopsy in hepatitis C. *J Hepatol.* 2005;43:374-6.
13. Fartoux L, Chazouillères O, Wendum D, Poupon R, Serfaty L. Impact of steatosis in progression of fibrosis in patients with mild hepatitis C. *Hepatology.* 2005;41:82-7.
14. Di Bisceglie AM, Bonkovsky HL, Chopra S, Flamin S, Reddy RK, Grace N, et al. Iron reduction as an adjuvant to interferon therapy in patients with chronic hepatitis C who have previously not responded to interferon: a multicenter, prospective, randomized, controlled trial. *Hepatology.* 2000;32:135-8.
15. Solís Herruzo JA. Indicaciones actuales de la biopsia hepática. *Rev Esp Enferm Dig.* 2006;98:122-39.
16. National Institutes of Health. Consensus development conference panel statement. Management of hepatitis C. *Hepatology.* 1997;26:5S-10S.

17. French Consensus Conference. Treatment of hepatitis C. Recommendations. Paris, February 2002. *Med Sci.* 2002;18:375-82.
18. National Institutes of Health. Consensus Development Conference Statement. Management of hepatitis C. *Hepatology* 2002, June 10-12. *Hepatology.* 2002;36 Suppl 1:3-20.
19. Ubiña E, Méndez R, Rivera F, Vera N, Fernández G, García JM, et al. Biopsia hepática en pacientes con infección crónica por el VHC: experiencia de un hospital comarcal. *Gastroenterol Hepatol.* 2006;29:443-6.
20. Brunetti E, Silini E, Pistorio A, Cavallero A, Marangio A, Bruno R, et al. Coarse vs. fine needle aspiration biopsy for the assessment of diffuse liver disease from hepatitis C virus-related chronic hepatitis. *J Hepatol.* 2004;40:501-6.
21. Brillante S, Folli M, Gaiani S, Masci C, Migloli M, Barbara L. Persistent hepatitis C viraemia without liver disease. *Lancet.* 1993;341:464-5.
22. Ghany MG, Kleiner DE, Alter H, et al. Progression of fibrosis in chronic hepatitis C. *Gastroenterology.* 2003;124:97-104.
23. Pradat P, Alberti A, Poynard T, Esteban JI, Weiland O, Marcelin P, et al. Predictive value of ALT levels for histologic findings in chronic hepatitis C: a European collaborative study. *Hepatology.* 2002;36:973-7.
24. Crespo J. El arte de la predicción de la fibrosis en la hepatitis C. *Rev Esp Enf Dig.* 2006;98:157-60.
25. Ziol M, Handra-Luca A, Kettaneh A, Christidis C, Mal F, Kazemi F, et al. Noninvasive assessment of liver fibrosis by measurement of stiffness in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology.* 2005;41:48-54.
26. Castera L, Vergniol J, Foucher J, Le Bail B, Chanteloup E, Haaser M, et al. Prospective comparison of transient elastography, Fibrotest, APRI, and liver biopsy for the assessment of fibrosis in chronic hepatitis C. *Gastroenterology.* 2005;128:343-50.
27. Kawamoto M, Mizuguchi T, Katsuramaki T, Nagayama M, Oshima H, Kawasaki H, et al. Assessment of liver fibrosis by a noninvasive method of transient elastography and biochemical markers. *World J Gastroenterol.* 2006;12:4325-30.
28. Romero Gómez M, Gómez González E, Vera Valencia M, et al. Fibrosis assessment in hepatitis C by computer-performed optical analysis of CT of the liver: a novel non-invasive and useful method. *J Hepatol.* 2005;42:218A.
29. Romera M, Corpas R, Romero Gómez M. La resistencia a la insulina en la valoración no invasiva de la fibrosis en pacientes con hepatitis C. Estudio comparativo de métodos bioquímicos. *Rev Esp Enf Dig.* 2006;98:161-9.
30. 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.
31. Forns X, Ampurdanés S, Llovet JM, Aponte J, Quinto L, Martínez-Bauer E, et al. Identification of chronic hepatitis C patients without hepatic fibrosis by a simple predictive model. *Hepatology.* 2002;36:986-92.
32. Imbert-Bismut F, Ratziu V, Pieroni L, Charlotte F, Benhamou Y, Poynard T, et al. Biochemical markers of liver fibrosis in patients with hepatitis C virus infection: a prospective study. *Lancet.* 2001;357:1069-75.
33. Romero Gómez M, Ramírez M. Evaluación crítica de los métodos de estimación de la fibrosis en la hepatitis C crónica. *GH Continuada.* 2006;5:129-31.
34. Patel K, Gordon SC, Jacobson I, Hézode 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;41:935-42.
35. Moreno M, Pérez-Álvarez R, Rodrigo L, Pérez-López R, González M. Evolución a largo plazo de la lesión hepática en pacientes con hepatitis crónica C y respuesta sostenida al tratamiento antiviral. *Rev Esp Enf Dig.* 2005;97:860-9.
36. Poynard T, McHutchison J, Manns M, Trepo C, Lindsay K, Goodman Z, et al. Impact of pegylated interferon alfa-2b and ribavirin on liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology.* 2002;122:1303-13.
37. Martínez-Bauer E, Crespo J, Romero-Gómez M, Moreno-Otero R, Solá R, Teser N, et al. Development and validation of simple scoring models for early prediction of response to antiviral therapy in genotype 1 chronic hepatitis C. *Hepatology.* 2006;43:72-80.
38. Bedossa P, Bioulac-Sage P, Callard P, Chevalier M, Degott C, Deugnier Y, et al, por el French METAVIR Cooperative Study Group. Intraobserver and interobserver variations in liver biopsy interpretation in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology.* 1994;20:15-20.
39. Maharaj B, Maharaj RJ, Leary WP, Cooppan RM, Naran AD, Pirie D, et al. Sampling variability and its influence on the diagnostic yield of percutaneous needle biopsy of the liver. *Lancet.* 1986;8480:523-5.
40. Saitou Y, Shiraki K, Yamanaka Y, Yamaguchi Y, Kawakita T, Yamamoto N, et al. Noninvasive estimation of liver fibrosis and response to interferon therapy by a serum fibrogenesis marker, YKL-40, in patients with HCV-associated liver disease. *World J Gastroenterol.* 2005;11:476-81.
41. Kleiner DE. The liver biopsy in chronic hepatitis C: a view from the other side of the microscope. *Semin Liver Dis.* 2005;25:52-64.
42. Sebastiani G, Alberti A. Non invasive fibrosis biomarkers reduce but not substitute the need for liver biopsy. *World J Gastroenterol.* 2006;12:3682-94.
43. Keefe EB, Afdhal NH, Shiffman ML, Edward King MA, Craig MA, Highleyman L. Debate: are noninvasive tests ready to replace liver biopsy? *Clinical Care Options, LLC.* 2006.