

**VARIABILIDAD INTER-OBSERVADOR DE LOS SISTEMAS DE PUNTUACIÓN
ISHAK Y METAVIR, PARA LA EVALUACIÓN DEL GRADO Y ESTADIO EN LAS
BIOPSIAS HEPÁTICAS DE PACIENTES CON HEPATITIS CRÓNICA**

DANIELA BERTEL RODRIGUEZ

**UNIVERSIDAD DE CARTAGENA
FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE INVESTIGACIONES
ESPECIALIDAD DE PATOLOGÍA
CARTAGENA DE INDIAS D. T. H. Y C.
2017**

**VARIABILIDAD INTER-OBSERVADOR DE LOS SISTEMAS DE PUNTUACIÓN
ISHAK Y METAVIR, PARA LA EVALUACIÓN DEL GRADO Y ESTADIO EN LAS
BIOPSIAS HEPÁTICAS DE PACIENTES CON HEPATITIS CRÓNICA**

DANIELA BERTEL RODRIGUEZ
Estudiante posgrado de Patología

TUTORES

CESAR REDONDO BERMUDEZ, MD. PATÓLOGO
KATHERINE REDONDO DE ORO, MD. PATÓLOGO
LUIS ALVIS ESTRADA, MAGISTER EN SALUD PUBLICA

UNIVERSIDAD DE CARTAGENA
FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE INVESTIGACIONES
ESPECIALIDAD DE PATOLOGÍA
CARTAGENA DE INDIAS D. T. H. Y C.
2017

Nota de aceptación

Presidente del jurado

Jurado

Jurado

Cartagena, D. T y C., 23 de Noviembre de 2017

Cartagena, 21 de Diciembre de 2017

Doctora

VIRNA CARABALLO

Jefa Departamento de Postgrado y Educación Continua

Facultad de Medicina

Universidad de Cartagena

L. C.

Cordial saludo.

La presente tiene como fin el dar a conocer la nota cuantitativa y cualitativa del proyecto de investigación a cargo del residente de Patología DANIELA BERTEL RODRIGUEZ, bajo mi asesoría; el trabajo se titula: **“VARIABILIDAD INTER-OBSERVADOR DE LOS SISTEMAS DE PUNTUACIÓN ISHAK Y METAVIR, PARA LA EVALUACIÓN DEL GRADO Y ESTADIO EN LAS BIOPSIAS HEPÁTICAS DE PACIENTES CON HEPATITIS CRÓNICA”**

Nota cualitativa:

Excelente Trabajo.

Nota cuantitativa:

(5)

Atentamente,



CESAR REDONDO B.

Vicedecano Facultad de Medicina

Docente de Departamento de Patología

Universidad de Cartagena

Cartagena, 21 de Diciembre de 2017

Doctor

ZENEM CARMONA

Jefe Departamento de Investigaciones

Facultad de Medicina

Universidad de Cartagena

L. C.

Cordial saludo.

Por medio de la presente, autorizo que nuestro trabajo de investigación titulado: **VARIABILIDAD INTER-OBSERVADOR DE LOS SISTEMAS DE PUNTUACIÓN ISHAK Y METAVIR, PARA LA EVALUACIÓN DEL GRADO Y ESTADIO EN LAS BIOPSIAS HEPÁTICAS DE PACIENTES CON HEPATITIS CRÓNICA**, realizado por **DANIELA BERTEL RODRIGUEZ**, bajo la tutoría de los docentes **CESAR REDONDO BERMUDEZ, Y KATHERINE REDONDO DE ORO**, sea digitalizado y colocado en la web en formato PDF, para la consulta de toda la comunidad científica. Lo anterior es exigencia de la rectoría de la Universidad de Cartagena según circular 021 de la Vicerrectoría Académica de la Universidad de Cartagena del 28 de agosto del 2012.

Atentamente,



DANIELA BERTEL RODRIGUEZ

Residente de Patología III año

C.C. 1.065.524.647 de Valledupar



CESAR REDONDO B

Docente de Departamento de Patología

Facultad de Medicina

Universidad de Cartagena



KATHERINE REDONDO

Docente de Patología

Facultad de Medicina

Universidad de Cartagena

Cartagena, 21 de Diciembre de 2017

Doctor

ZENEM CARMONA

Jefe Departamento de Investigaciones

Facultad de Medicina

Universidad de Cartagena

L. C.

Cordial saludo.

A través de la presente cedemos los derechos de propiedad intelectual del trabajo de investigación de nuestra autoría titulado: **“VARIABILIDAD INTER-OBSERVADOR DE LOS SISTEMAS DE PUNTUACIÓN ISHAK Y METAVIR, PARA LA EVALUACIÓN DEL GRADO Y ESTADIO EN LAS BIOPSIAS HEPÁTICAS DE PACIENTES CON HEPATITIS CRÓNICA”** a la Universidad de Cartagena para la consulta y préstamos a la biblioteca únicamente con fines académicos y/o investigativos descartándose cualquier fin comercial, permitiendo de esta manera su acceso al público.

Hago énfasis de que conservamos el derecho como autores de registrar nuestra investigación como obra inédita y la facultad de poder publicarlo en cualquier otro medio.

Atentamente,



DANIELA BERTEL RODRIGUEZ

Residente de Patología III año

C.C. 1.065.524.647 de Valledupar



CESAR REDONDO B

Docente de Departamento de Patología

Facultad de Medicina

Universidad de Cartagena



KATHERINE REDONDO

Docente de Patología

Facultad de Medicina

Universidad de Cartagena

Cartagena, 21 de Diciembre de 2017

Doctor

ZENEM CARMONA

Jefe Departamento de Investigaciones

Facultad de Medicina

Universidad de Cartagena

L. C.

Cordial saludo.

Con el fin de optar por el título de: **ESPECIALISTA EN PATOLOGIA**, he presentado a la Universidad de Cartagena el trabajo de grado titulado: **VARIABILIDAD INTER-OBSERVADOR DE LOS SISTEMAS DE PUNTUACIÓN ISHAK Y METAVIR, PARA LA EVALUACIÓN DEL GRADO Y ESTADIO EN LAS BIOPSIAS HEPÁTICAS DE PACIENTES CON HEPATITIS CRÓNICA**. Por medio de este escrito autorizo en forma gratuita y por tiempo indefinido a la Universidad de Cartagena para situar en la biblioteca un ejemplar del trabajo de grado, con el fin de que sea consultado por el público. Igualmente autorizo en forma gratuita y por tiempo indefinido a publicar en forma electrónica o divulgar por medio electrónico el texto del trabajo en formato PDF con el fin de que pueda ser consultado por el público.

Toda persona que consulte ya sea en la biblioteca o en medio electrónico podrá copiar apartes del texto citando siempre la fuente, es decir el título y el autor del trabajo. Esta autorización no implica renuncia a la facultad que tengo de publicar total o parcialmente la obra. La Universidad no será responsable de ninguna reclamación que pudiera surgir de terceros que reclamen autoría del trabajo que presento. Lo anterior es exigencia de la rectoría de la Universidad de Cartagena según circular 021 de la vicerrectoría académica de la Universidad de Cartagena del 28 de agosto del 2012:

Atentamente,

DANIELA BERTEL RODRIGUEZ

Residente de Patología III año

C.C. 1.065.524.647 de Valledupar

CESAR REDONDO B

Docente de Departamento de Patología

Facultad de Medicina

Universidad de Cartagena

KATHERINE REDONDO

Docente de Patología

Facultad de Medicina

Universidad de Cartagena

Cartagena, 21 de Diciembre de 2017

Señores

REVISTA CIENCIAS BIOMÉDICAS

Jefe Departamento de Investigaciones

Facultad de Medicina

Universidad de Cartagena

L. C.

Estimados señores:

Es mi deseo que el informe final del trabajo de grado: **VARIABILIDAD INTER-OBSERVADOR DE LOS SISTEMAS DE PUNTUACIÓN ISHAK Y METAVIR, PARA LA EVALUACIÓN DEL GRADO Y ESTADIO EN LAS BIOPSIAS HEPÁTICAS DE PACIENTES CON HEPATITIS CRÓNICA**, que realizado en conjunto con mis asesores y del cual los abajo firmantes somos autores:

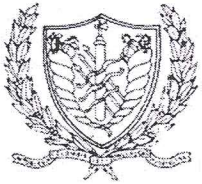
SI, sea considerado, evaluado editorialmente y revisado por pares y publicado en la REVISTA CIENCIAS BIOMEDICAS, órgano de información científica de la Facultad de MEDICINA DE LA Universidad de Cartagena.

NO, sea considerado, evaluado editorialmente y revisado por pares y publicado en la REVISTA CIENCIAS BIOMEDICAS, órgano de información científica de la Facultad de MEDICINA DE LA Universidad de Cartagena.

DANIÉLA BERTEL RODRIGUEZ
Residente de Patología III año
C.C. 1.065.524.647 de Valledupar

CESAR REDONDO B
Docente de Departamento de Patología
Facultad de Medicina
Universidad de Cartagena

KATHERINE REDONDO
Docente de Patología
Facultad de Medicina
Universidad de Cartagena



1827
¡Siempre a la altura
de los tiempos!

UNIVERSIDAD DE CARTAGENA

CÓDIGO: FO-GR-011

RECURSOS PARA EL APRENDIZAJE Y LA INVESTIGACIÓN

VERSIÓN: 00

CESIÓN DE DERECHOS DE AUTOR

PAGINA: 1

FECHA

DD	MM	AAAA
21	12	2017

1. Presentación del trabajo (trabajo de grado, investigación o tesis).

Código	Documento de Identidad		Apellidos	Nombres	Correo electrónico
	Tipo	número			
15842001	CC	106562467	Bertha Rodríguez	Daniela Michelle	daniabero@gmail.com
Programa	Patología				
Facultad	Facultad de Medicina				
Título al que opta	Especialista en Patología				
Asesor	Cesar Redondo B.				
Título de la obra:	Variabilidad interobservador de los sistemas de puntuación Ishak y Metavir, para la evaluación del grado y estadio en las biopsias hepáticas de pacientes con hepatitis crónica				
Palabras claves (materias):	Hígado, Hepatopatías, Cirrosis hepática				

2. Autorización de publicación de versión electrónica del trabajo (trabajo de grado, investigación o tesis).

Con esta autorización hago entrega del trabajo de grado (investigación o tesis) y de sus anexos (si existen), de forma gratuita en forma digital o electrónica (CD-ROM, DVD) y doy plena autorización a la Universidad de Cartagena, de forma indefinida, para que en los terminos establecidos en la ley 23 de 1982, la Ley 44 de 1993, leyes y jurisprudencia vigente al respecto, haga la publicación de éste, con fines educativos. Esta autorización, es válida sobre la obra en formato o soporte material, digital, electrónico o virtual, para usos en red, internet, intranet, biblioteca digital o cualquier formato conocido o por conocer.

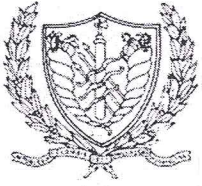
EL AUTOR, expresa que el trabajo de grado (investigación o tesis) objeto de la presente autorización, es original y la elaboró sin quebrantar ni suplantar los derechos de autor de terceros, de tal forma que el Trabajo es de su exclusiva autoría y tiene la titularidad sobre éste. En caso de queja o acción por parte de un tercero referente a los derechos de autor sobre el trabajo de grado en cuestión EL AUTOR, asumirá la responsabilidad total, y saldrá en defensa de los derechos aquí autorizados; para todos los efectos, la Universidad de Cartagena actúa como un tercero de buena fe.

Toda persona que consulte ya sea la biblioteca o en medio electrónico podrá copiar apartes del texto citando siempre la fuentes, es decir el título del trabajo, autor y año.

Esta autorización no implica renunciar a la facultad que tengo de publicar total o parcialmente la obra. La autorización debe estar respaldada por las firmas de todos los autores del trabajo de grado.

Si autorizo

3. Firma



1827

¡Siempre a la altura
de los tiempos!

UNIVERSIDAD DE CARTAGENA

CÓDIGO: FO-GR-011

RECURSOS PARA EL APRENDIZAJE Y LA INVESTIGACIÓN

VERSIÓN: 00

CESIÓN DE DERECHOS DE AUTOR

PAGINA: 2

Firma Autor 1

Daniela Bestel

Firma Autor 2

Verónica B

Firma Autor 3

Verónica

Firma Autor 4

AGRADECIMIENTOS

Doy gracias a Dios primeramente por darme sabiduría y guiar cada uno de mis pasos, recibiendo siempre su respaldo. A mi familia por su apoyo, paciencia y compañía en todos estos años. A los profesores por brindar cada día de sus conocimientos y ayudar en mi crecimiento personal y profesional.

CONFLICTO DE INTERESES: ninguno

FINANCIACIÓN: el presente trabajo fue financiado por recursos propios de los autores

VARIABILIDAD INTER-OBSERVADOR DE LOS SISTEMAS DE PUNTUACIÓN ISHAK Y METAVIR, PARA LA EVALUACIÓN DEL GRADO Y ESTADIO EN LAS BIOPSIAS HEPÁTICAS DE PACIENTES CON HEPATITIS CRÓNICA

Daniela Bertel Rodriguez¹, Cesar Redondo Bermudez², Katherine Redondo De Oro², Luis Alvis Estrada³, Daniela Gómez Herazo⁴

¹. Medico, Estudiante Posgrado Patología III año. Grupo de Investigación Histopatología. Universidad de Cartagena

². Medico, Patólogo. Docente Patología Universidad de Cartagena

³. Economista. Especialista en Estadística Aplicada. Magister en Salud Pública. Grupo de Investigación Histopatología. Docente Universidad de Cartagena.

⁴. Estudiante Pregrado Medicina. Grupo de investigación Histopatología. Universidad de Cartagena

RESUMEN

Objetivos: Determinar la variabilidad inter-observador en la evaluación biopsias hepáticas de pacientes con hepatitis crónica, según la escala de Ishak y METAVIR; en un grupo de patólogos de la ciudad de Cartagena.

Métodos: Se realizó evaluación de biopsias hepáticas en pacientes con hepatopatías crónicas sin diagnóstico de neoplasia, realizadas entre 2014 y 2015. Previa socialización, cuatro patólogos de diferentes niveles de experiencia determinaron el estadio de la actividad necroinflamatoria y grado de fibrosis según

las escalas de Ishak y Metavir. Se evaluó la heterogeneidad de los datos con test Q de Cochran, y se estableció la concordancia interobservador global y estratificado según nivel de experiencia, y características de la muestra; mediante índice kappa de Cohen.

Resultados: Se valoraron 40 láminas histológicas, con resultados heterogéneos en el grado en la escala de Ishak ($p=0,003$) y de la fibrosis ($p=0,005$) en ambas escalas, y valoraciones homogéneas en el grado en escala de Metavir ($p=0,149$). Los índices de concordancia fueron de leve a aceptable para la evaluación de ambas escalas; tanto en la valoración del grado como el estadio. Se observó una mejor concordancia entre los patólogos de menor experiencia, sin mejoría de la concordancia en las biopsias $>15\text{mm}$.

Conclusiones: La concordancia interobservador en nuestra escuela no es adecuada para la evaluación de biopsias hepáticas. Se requiere adecuada revisión de los conceptos grupos entrenados para mejorar consistencia. Se necesitan protocolos que incluyan realización de tinciones de histoquímica.

Palabras clave: Hígado, Hepatopatías, Cirrosis hepática (fuente DeCS-BIREME)

SUMMARY

Objectives: To determine the inter-observer variability in the evaluation of liver biopsies of patients with chronic hepatitis, according to the scale of Ishak and METAVIR; in a group of pathologists from the city of Cartagena.

Methods: Liver biopsies were evaluated in patients with chronic hepatopathies without diagnosis of neoplasia, carried out between 2014 and 2015. Previous

socialization, four pathologists of different levels of experience determined the stage of necroinflammatory activity and degree of fibrosis according to the Ishak and Metavir scales. The heterogeneity of the data with the Cochran Q test was evaluated, and the global and stratified interobserver concordance was established according to the level of experience and characteristics of the sample; using Cohen's kappa index.

Results: 40 histological slides were evaluated, with heterogeneous results in the scale in the Ishak scale ($p = 0.003$) and fibrosis ($p = 0.005$) in both scales, and homogenous valuations in the scale grade of Metavir ($p = 0.149$). The concordance indexes were from mild to acceptable for the evaluation of both scales; both in the assessment of the grade and the stadium. A better agreement was observed among the less experienced pathologists, with no improvement in concordance in the biopsies > 15mm.

Conclusions: The interobserver concordance in our school is not adequate for the evaluation of liver biopsies. Adequate review of the concepts of trained groups is required to improve consistency. Protocols are needed that include the performance of histochemical stains.

Keywords: Liver, Hepatopathies, Liver cirrhosis (source MeSH, NLM)

INTRODUCCIÓN

En la actualidad, existen múltiples causas documentadas de enfermedad hepática crónica, la mayoría de las cuales se encuentran en relación con etiologías virales, autoinmunes y de origen tóxico-metabólico (1,2). Independientemente de la causa, existe una vía común para la progresión de todas estas patologías, la cual incluye el acumulo progresivo de proteínas de matriz extracelular entre las que se encuentra el colágeno. El proceso anteriormente descrito distorsiona la arquitectura hepática ya que da origen a una cicatriz fibrosa en el parénquima hepático, lo que conocemos como fibrosis hepática, que en un 20 a 30% de los pacientes afectados, puede progresar hasta cirrosis (3,4). La detección temprana y estadiaje óptimo de los pacientes con fibrosis hepática, es indispensable para conocer su pronóstico y realizar un adecuado manejo de acuerdo con los hallazgos encontrados. (3).

Con el advenimiento de métodos menos invasivos que permiten una adecuada valoración de los pacientes afectados con hepatitis crónicas, a nivel mundial se ha dejado de lado la realización rutinaria de biopsias hepáticas en estos casos, sin embargo, aun hoy en día la realización de este tipo de procedimientos sigue siendo útil en los siguientes casos (5,6,7,8): 1) Estimación del grado y extensión de la actividad necroinflamatoria y la fibrosis, 2) Reconocer la presencia de cualquier lesión adyacente y 3) Detectar o excluir condiciones comorbidas, tales como la esteatohepatitis alcohólica y no alcohólica (5). En el 10-15% de los casos una biopsia puede aportar datos adicionales fundamentales en el diagnóstico, y hasta en el 18-20% de los casos puede cambiar un manejo (9).

Para la evaluación de las biopsias hepáticas en cuanto al grado y el estadio de la enfermedad hepática crónica, se requiere una biopsia óptima, sin embargo, no existe un parámetro reportado en la literatura para considerar una biopsia hepática adecuada para su valoración, se ha propuesto que una muestra ideal debe contener entre 11 a 15 espacios porta, y por lo menos 10 espacios porta en 1 cm (7,9), una biopsia así puede considerarse óptima, pues corresponde, aproximadamente, a valorar entre 1/50.000 – 1/63.000 de parenquima hepático (9), sin embargo ha sido demostrado en algunos estudios que las características del espécimen evaluado en cuanto a tamaño tiene poca influencia en los niveles de concordancia en la evaluación entre los patólogos (10).

La apropiada evaluación histológica de las biopsias hepáticas de estos pacientes, plantea un reto para el patólogo, pues se han desarrollado a lo largo de los años numerosos sistemas para valorar el grado de actividad necroinflamatoria y el estadio de la fibrosis; cada uno de estos sistemas tiene su propia escala numérica, con diferentes nomenclaturas en algunos casos no equivalentes entre sí, dando cierto grado de libertad a las interpretaciones individuales, siendo por tanto un método dependiente del observador que lo ponga en práctica.

La historia de los sistemas de estadificación se remonta a 1981 cuando los hallazgos histológicos de la hepatitis crónica se valoraron por su potencial importancia para la determinación del pronóstico de acuerdo al entendimiento del tiempo fisiopatológico de la infección por hepatitis B crónica, por lo cual surgió el sistema de Knodell. Este sistema conocido como HAI por sus siglas en inglés

“histological activity index”, valora cuatro hallazgos histopatológicos: presencia puentes de necrosis periportal, necrosis focal/degeneración intralobular, inflamación portal, y fibrosis (11,12).

Posteriormente se desarrollaron una serie de sistemas que tienen más aceptación en la actualidad, en 1991 surgió el sistema de Scheuer (13), el cual separó la medición de la actividad necroinflamatoria, de la fibrosis. En 1994 surgió el sistema Metavir, diseñado específicamente para la valoración de pacientes con hepatitis C crónica, pero se ha usado para otras formas de hepatitis crónica (14). Posteriormente en 1995, surgió un nuevo sistema de estadificación, el sistema de Ishak, el cual se reconoce como una modificación del sistema HAI, que se generó para superar las debilidades del sistema de Knodell original y del HAI, dando datos mucho más detallados que los sistemas previos (15).

Los dos sistemas más utilizados en la actualidad y que más han sido comparados en los estudios, han sido los sistemas de Ishak y METAVIR. Abdalla en 2009 (16) y Czaja y Carpenite en 2001 (17), reportaron una alta sensibilidad (97 vs 80%) para la escala de Ishak comparada con METAVIR en la detección de la fibrosis. En el 2007, Googman, sugirió la aplicación del sistema de METAVIR en el trabajo clínico diario, y la escala de Ishak en los estudios clínicos (18). Mientras que Lefkowitz en 2007 y Guido en 2011 sugirieron que la aplicación de uno de los sistemas de puntuación debe ser elegida por cada grupo de trabajo (19). En los estudios realizados a nivel mundial, se encuentra una variabilidad interobservador entre patólogos expertos (hepatopatólogos) a la hora de poner a prueba las diferentes escalas descritas,

cuyos resultados van desde insignificante o amplia según diferentes estudios; esta variabilidad es menor al valorar la fibrosis, incrementándose cuando se trata de estimar del grado de actividad necroinflamatoria; a su vez entre las escalas la que presenta menor variabilidad ha sido la escala de Ishak (9,20). Por todo lo anterior nos propusimos evaluar **¿cuál es la concordancia entre patólogos institucionales para la valoración del grado y el estadio de las biopsias hepáticas haciendo uso de la escala de Ishak y Metavir?**

MATERIALES Y METODOS

Se realizó un estudio de prueba diagnóstica, cuyo diseño consistió en una evaluación de escalas, en el cual buscamos valorar la concordancia inter-observador de dos sistemas de gradificación y estadiaje, Ishak y METAVIR, en el estudio de muestras de biopsias hepáticas de pacientes con hepatitis crónicas recibidas en dos centros de diagnóstico patológico de la ciudad de Cartagena, Colombia.

Para la ejecución, se realizó la búsqueda en la base de datos de los laboratorios de patología del Hospital Universitario del Caribe y el Centro de Diagnóstico Citopatológico del Caribe, de pacientes con hepatitis crónicas de diferentes etiologías de las cuales estuviesen disponibles los cortes histológicos con coloración estándar de hematoxilina y eosina, en el banco de láminas de las instituciones mencionadas las cuales fueran adecuadas para su evaluación, y no tuviesen un diagnóstico final de neoplasia maligna, sea primaria o metastásica.

Previo a la evaluación efectuada por cada uno de los participantes, se realizó la socialización de las escalas de Ishak (15) y Metavir (14), en la cual fueron expuestas ambas escalas con sus respectivos parámetros de evaluación en cuanto al grado y el estadio de la hepatitis crónica.

Se consideró que para la evaluación del grado en ambas escalas se estimaría la actividad necroinflamatoria, teniendo en cuenta para su evaluación histológica la presencia de cuerpos eosinofílicos y cuerpos apoptóticos asociados a células inflamatorias. A su vez se consideró a la hepatitis de interfase como la presencia de actividad necroinflamatoria en los hepatocitos presentes en la periferia de los espacios porta o de los septos fibrosos; necrosis lobular a la presencia de actividad necroinflamatoria en los lobulillos hepáticos, dentro de la cual se estimó la necrosis confluyente cuando se presentó afección de un grupo adyacente de hepatocitos, y lítica focal cuando se observó afección de hepatocitos individuales en medio de parénquima intacto. La inflamación portal se consideró a la presencia de células inflamatorias limitadas al espacio porta sin penetrar a los hepatocitos periportales.

En la escala de Ishak para la medición de la actividad necroinflamatoria, se consideraron puntajes de 0 como sin actividad necroinflamatoria; puntajes entre 1 y 4 como actividad mínima; puntajes entre 5 y 8 como actividad leve; puntajes entre 9 y 12 como actividad moderada; y puntajes entre 13 y 18 como actividad severa.

De otro lado, para la evaluación del estadio para ambas escalas se tomó en cuenta la presencia de depósitos de fibras colágenas eosinofílicas que ensanchen los

espacios porta y que podían extenderse formando puentes incompletos o completos entre los espacios porta, o entre espacios porta y venas centrales.

Las láminas disponibles fueron evaluadas de forma individual por tres patólogos graduados y un patólogo en formación, a través de un formato previamente diseñado que contenía ambas escalas con sus parámetros de evaluación (Tabla 1), adicionalmente se puso a disposición de los participantes una escala visual conteniendo dichos parámetros.

Los datos recolectados fueron tabulados en formato de Excel. Se realizó un análisis descriptivo de las variables sociodemográficas, y para la valoración de la concordancia inter-observador para el estadio de actividad necroinflamatoria y grado de fibrosis a través de los sistemas de valoración Ishak y METAVIR, se realizó el test de concordancia Kappa entre los diferentes participantes, adicionalmente entre el participante con menor experiencia y los patólogos de mayor experiencia, y entre los patólogos con mayor experiencia. Adicionalmente se revisó la concordancia interobservador en las biopsias que midieron más de 15 mm. Por otro lado se realizó la prueba Q de Cochran con el fin de evaluar la homogeneidad en las valoraciones de los diferentes patólogos. Para el cálculo de los índices kappa se utilizó con el programa EpiData 4.1 y para la prueba Q de Cochran el programa SPSS versión 21.0.

Se interpretó el índice kappa según la escala de Landis y Koch (21) de la siguiente forma: Índice 0: Pobre concordancia; índice 0,01-0,20: Concordancia leve; índice

0,21-0,4: Aceptable concordancia; índice 0,41-0,60: Moderada concordancia; índice 0,61-0,80: Considerable concordancia; índice 0,81-1,00: Concordancia Casi perfecta.

A su vez se interpretó en el test de Q de Cochran que valores de $p < 0.05$ corresponden a valoraciones heterogéneas entre los participantes, mientras que valores de $p > 0.05$ corresponden a valoraciones homogéneas entre los participantes.

De acuerdo a la resolución 8430 de 1993, el presente trabajo se clasifica como investigación sin riesgo ya que es un estudio que utiliza métodos de investigación en el que no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada de las variables biológicas, fisiológicas, psicológicas o sociales de los individuos que participan en el estudio.

RESULTADOS

En total fueron revisadas 40 láminas en Hematoxilina y Eosina del archivo del laboratorio de Patología del Hospital Universitario del Caribe y CENDIPAT, correspondientes a pacientes en valoraciones de seguimiento por hepatitis crónica, de los cuales 23 (57.5%) fueron mujeres y 17 (42.5%) fueron hombres (Tabla 2), en edades comprendidas entre los 0 y 82 años, con un promedio de edad de 51.5 años. Del total de las 40 biopsias revisadas 33 (83%) correspondían a biopsias abiertas, 7 (18%) a biopsias percutáneas y no se encontraron muestras tomadas por vía

trasyugular (Tabla 3). El tamaño promedio en su diámetro mayor de las biopsias evaluadas fue e 12.65 mm (DE=5,5 mm), y el promedio de espacios porta evaluables por biopsia fue de 16 (DE=10,9).

Al realizar la evaluación de acuerdo al Test Q de Cochran en la escala de Ishak, las valoraciones fueron heterogéneas entre patólogos para la medición tanto de la actividad necroinflamatoria ($p=0,003$) (Tabla 4), como para el estadio de Fibrosis ($p=0,003$) (Tabla 5). En el test de concordancia kappa, la concordancia global para la actividad necroinflamatoria fue Leve ($k=0,1532$) ($p= 0,0000$), siendo aceptable en la evaluación de los casos de actividad mínima ($k=0,2208$), y leve concordancia en los casos de actividad leve ($k=0,1709$), moderada ($k=0,0681$) y severa ($k=0,1795$) (Tabla 6); por su parte en la evaluación de la fibrosis la concordancia global fue aceptable ($k=0,3016$) ($p= 0,0000$), teniendo concordancia considerable ($k=0,6759$) en los casos de cirrosis establecida, categoría de fibrosis Ishak 6/6 (Tabla 7).

Al evaluar la escala de Metavir en el test Q de Cochran se observó que la clasificación de las muestras según el grado de inflamación ($p=0,149$) (Tabla 8) y fibrosis ($p=0,005$) (Tabla9) fueron homogéneas y heterogéneas respectivamente entre el grupo de patólogos en el estudio. En el test de concordancia kappa, la concordancia global para la actividad necroinflamatoria fue aceptable ($k=0,3268$) ($p=0,0000$), siendo moderada en la evaluación de los casos con actividad severa (A3) ($k=0,4751$), aceptable para la valoración de los casos sin actividad (A0) ($k=0,2982$) y actividad leve (A1) ($k=0,3111$) (Tabla 10), y concordancia leve para los casos de actividad moderada (A2) ($k=0,1606$); y en la evaluación de la fibrosis la

concordancia global fue aceptable ($k=0,3016$) ($p=0,0000$), teniendo una moderada concordancia ($k=0,5827$) en los casos de cirrosis establecida (F4) (Tabla 11).

Cuando comparamos los índices de concordancia Kappa según los niveles de experiencia de los patólogos encontramos una concordancia leve en la evaluación de la fibrosis según la escala de Ishak, Aceptable en la evaluación de la actividad necroinflamatoria en la escala de Ishak, y moderada en la evaluación tanto de la fibrosis como la actividad necroinflamatoria en la escala de Metavir, entre el Patólogo con menos experiencia (Patólogo 4) con los patólogos de mayor experiencia (Patólogo 1 y 2) (Tabla 12 y 13). Sin embargo se observa un incremento de los niveles de concordancia cuando comparamos los resultados de los dos patólogos de menor experiencia (Patólogo 3 y 4), en la valoración tanto de la actividad como la fibrosis por medio de ambos sistemas (Tabla 12 y 13).

Por otro lado al comparar los índices de concordancia entre los patólogos con mayor experiencia vemos que la concordancia es pobre ($k= -0,0394$) ($p=0,6580$) en la valoración global de la actividad en la escala de Ishak, y fue aceptable ($k= 0,2610$) ($p=0,0003$) en la evaluación de la fibrosis en esta misma escala con un valor estadísticamente significativo. Observándose un índice de concordancia aceptable tanto para la evaluación de la actividad necroinflamatoria ($k=0,2613$) ($p=0,0109$), como para la fibrosis ($k=0,2874$) ($p=0,0006$) de acuerdo a la escala de Metavir con valores estadísticamente significativos (Tabla 14).

En cuanto a la concordancia inter-observador teniendo en cuenta las biopsias mayores de 15 mm, encontramos índices de concordancia leves para la evaluación de la actividad necroinflamatoria tanto en la escala de Ishak ($k=0,1160$) ($p=0,0577$) como en la escala de Metavir ($k=0,1828$) ($p=0,0148$), este último con valores estadísticamente significativos; con concordancias aceptables en la medición de la fibrosis tanto en la escala de Ishak ($k=0,3074$) ($p=0,0000$) como en la escala de Metavir ($k=0,4130$) ($p=0,0000$), ambos con valores estadísticamente significativos (Tabla 15).

DISCUSIÓN

Entre las indicaciones para la realización de una biopsia hepática está la valoración de la extensión de la actividad necroinflamatoria y la fibrosis en los pacientes afectados con diferentes hepatopatías crónicas. Sin embargo, la valoración de estos parámetros es dependiente del observador y por tanto está limitada por la variabilidad entre los observadores, así como también de la experiencia del patólogo en la interpretación de las mismas.

En el presente estudio se valoraron 40 cortes histológicos de biopsias hepáticas en hematoxilina y eosina, de pacientes con hepatopatías crónicas, correspondientes a los casos recibidos en dos años consecutivos en dos laboratorios de patología de la ciudad, denotando el hecho de que dichos laboratorios no se encuentran ubicados en centros de referencia para el manejo de pacientes con hepatopatías crónicas,

sin embargo no es un espécimen poco reconocido, de allí la importancia de un adecuado entrenamiento para la interpretación de estas biopsias.

No se observó un predominio significativo en cuanto al sexo de los pacientes en quienes fueron realizadas las biopsias, identificándose sólo un ligero predominio femenino. En cuanto a la edad prevalecieron las hepatopatías crónicas entre los 60-69 años, de forma global se observa una edad promedio de presentación de Enfermedad Hepática Crónica ligeramente menor a la esperada según otros estudios epidemiológicos dónde la edad promedio de presentación de enfermedades hepáticas era de 60 años (22).

La mayor parte de las biopsias fueron realizadas por vía laparoscópica/quirúrgica, es posible que esto sea debido a que un gran porcentaje de las mismas se realizaron posterior a hallazgos macroscópicos durante un procedimiento quirúrgico efectuado por otras causas, esto es llamativo debido a que de acuerdo a posición de la Asociación Americana para el Estudio de Enfermedades Hepáticas [American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD)], la realización de este tipo de biopsia debe ser limitada, puesto que en general llevan al patólogo a sobreestimar la fibrosis debido a la proximidad con la capsula hepática, adicionalmente presenta mayores complicaciones derivadas de la necesidad de uso de anestesia general, trauma local de pared abdominal o trauma intraperitoneal, y sangrado. El tipo de biopsias con más recomendación por la AASLD son las biopsias percutáneas guiadas por ecografía, ya que son biopsias que generalmente tienen mejor

representación de parénquima hepático lejos de la capsula, y menores complicaciones técnicas y posteriores a la toma de la biopsia (6).

El tamaño promedio de las biopsias en su diámetro mayor fue de 12.65 mm, con un promedio de espacios porta de 16, por lo que se consideran en general biopsias adecuadas para su evaluación, teniendo en cuenta que en su gran mayoría las biopsias fueron abiertas y por tanto en un gran porcentaje subcapsulares por lo cual puede ser sobreestimada la fibrosis. Sobre este respecto Padoin realizó un estudio comparando la evaluación de la fibrosis en biopsias hepáticas abiertas y las realizadas con aguja, encontrándose una cantidad significativamente mayor de biopsias con fibrosis en los casos obtenidos con cuñas hepáticas (23), resultados similares a los conseguidos por Imamura en 1993 (24) . Este punto es una limitante para la evaluación en el presente estudio pues la valoración fue realizada únicamente con la coloración de Hematoxilina & Eosina, siendo lo recomendado el uso de tinciones especiales como Tricromico de Masson, Retículo, azul de Prusia para hierro, rodamina para cobre o proteína fijadora de cobre, y el ácido peryódico de Schiff (PAS), sin y con digestión con diastasa (PAS-D), que nos ayudan a realizar una mejor valoración de la fibrosis y de las causas subyacentes de las diferentes hepatopatías crónicas (9,25,26).

Al evaluar la concordancia entre los observadores encontramos que por el sistema de Ishak las valoraciones fueron diferentes entre los patólogos de nuestra escuela en el Test de Q de Cochran, teniendo una leve concordancia para la evaluación global de la actividad, siendo superior en los extremos de la escala en los casos sin

actividad y actividad mínima; por su parte se encontró una mejoría en la concordancia cuando se evaluó el estadio de fibrosis con una concordancia global aceptable, siendo considerable a la hora de evaluar los casos de cirrosis.

De igual forma en otros estudios al evaluar la concordancia interobservador según este sistema, Westin encontró índices de concordancia kappa en un rango similar al encontrado en el presente estudio entre 0,11 a 0,41 en la evaluación del estadio, y con una ligera mejoría en la evaluación de la fibrosis con índices kappa entre 0.26 a 0.47 (24). Rammeh, encontró un acuerdo moderado en el análisis de la actividad, y una buena concordancia para el análisis de la fibrosis ($k=0,61$), con una mejoría de la reproducibilidad en la interpretación de la actividad posterior a la realización de acuerdos sobre la interpretación de las biopsias entre los patólogos participantes, pasando posteriormente a una buena concordancia en ambos ítems ($k=0.76$), lo cual plantea la posibilidad de mejorar la concordancia al realizar acuerdos entre los patólogos evaluadores (27).

Comparado con el sistema Ishak la evaluación de la actividad necroinflamatoria mostró una mejor concordancia inter-observador con el sistema de METAVIR en la que se encuentra una concordancia global aceptable, teniendo una mejor concordancia en la evaluación de la actividad necroinflamatoria severa (A3), y menor cuando se trata de la actividad necroinflamatoria moderada (A2). Y en cuanto a la valoración de la fibrosis tenemos una concordancia global aceptable, con una mejor concordancia en la valoración de la cirrosis (F4), y menor concordancia en estadios de fibrosis portal (F1). Al igual que ocurre con el sistema de valoración de

Ishak se observa una mayor concordancia para la evaluación de la fibrosis, sin embargo la concordancia en la evaluación de la cirrosis es mejor en el sistema de Ishak cuando comparamos con Metavir. Un patrón similar se encontró en otros estudios con la valoración inter-observador del sistema de METAVIR como el realizado por Rousselet, en el cual se descubrió una mejor concordancia para la medición de la fibrosis que para la actividad, sin embargo en este estudio a diferencia del presente encontraron menores niveles de concordancia en estadios mayores de fibrosis (F3 y F4) (28).

El anterior patrón en el que se observa una mejor reproducibilidad interobservador en la valoración de la fibrosis es similar a la que se ha demostrado en muchos otros estudios con diferentes escalas de valoración entre los que se incluyen los realizados por Regey, Goldin, Westin, Gronhek, Grupo METAVIR y Rousselet (5,28,27,29,30,31,32)

A diferencia de lo anterior, en un estudio realizado por Woynarowski, encontraron un acuerdo interobservador para el grado de actividad necroinflamatoria del 51.6% y para el estadio de fibrosis del 75.7% evaluado por la escala de Batt-Ludwing. Concluyendo que la variabilidad es más baja para la valoración del estadio que para el grado de actividad necroinflamatoria. (33)

Por otro lado cuando se toma en cuenta los diferentes niveles de experiencia de los patólogos, Rousselet, reporta índices de concordancia kappa entre patólogos generales y hepatopatólogos de hasta 0,22, considerándose un pobre índice de

concordancia, por lo que concluyeron que el nivel de experiencia (especialización, duración y lugar de las practicas) tiene incluso mayor influencia en el grado de acuerdo en la valoración de las biopsias que las características de los especímenes. En el presente estudio también podemos evidenciar una situación semejante al encontrar unos índices de concordancia leves entre el evaluador con menos experiencia y los evaluadores con mayor experiencia, siendo todos patólogos generales (28). Sin embargo en contraste con lo encontrado en la literatura, la concordancia no fue mayor cuando se comparan las evaluaciones realizadas por 2 los dos patólogos de mayor experiencia. Es posible que lo anterior sea debido a la formación adquirida en diferentes escuelas, la cual es diferente en los dos patólogos de mayor experiencia e igual en los patólogos con menos experiencia, por otro lado denota la necesidad de realizar entrenamientos periódicos entre los miembros del grupo de trabajo promoviendo de esta forma una educación continua del personal.

Por último, tampoco se encontraron diferencias significativas en la evaluación de las escalas, cuando se tomaron en cuenta las biopsias mayores de 15 mm de diámetro, indicando que el tamaño de la biopsia no influye en los resultados de la concordancia entre los observadores, conclusiones similares fueron realizadas por Rousselet (28) en cuanto a las características del espécimen que podrían influir en la evaluación de la actividad necroinflamatoria o de la fibrosis.

CONCLUSIONES

La evaluación del grado y el estadio en las biopsias hepáticas de pacientes con hepatopatías crónicas, sigue siendo un punto fundamental en el diagnóstico, pronóstico y seguimiento de estos pacientes, siendo por tanto fundamental una adecuada evaluación. Ante la no existencia de un consenso que nos defina cuál es la mejor forma de evaluar dichas biopsias es necesario llegar a acuerdos entre grupos de trabajo sobre cuál será la metodología con la que se realizaran los informes de estos especímenes, que sea lo más reproducible entre los patólogos y brinde una información optima a los clínicos para una correcta toma de decisiones. Al igual que en la literatura revisada, se encuentra una mayor concordancia en la evaluación de la fibrosis que en el grado de actividad necroinflamatoria, sin embargo aún la concordancia en nuestra escuela sigue siendo baja, siendo esto susceptible de mejorar con la realización de una adecuada revisión de los conceptos y un consenso como grupo de trabajo. Adicionalmente el presente trabajo introduce la necesidad de contar con otro tipo de recursos para la valoración de estas biopsias, entre los cuales se encuentra el uso de coloraciones histoquímicas especiales (Tricromico de Masson, Retículo, azul de Prusia, rodamina, proteína fijadora de cobre, y PAS) con lo cual se puede brindar una optima evaluación de las mismas, teniendo la posibilidad de reproducir el presente estudio haciendo uso de estos recursos.

BIBLIOGRAFIA

1. Manning D, Afdhal N. **Diagnosis and Quantitation of Fibrosis**. Gastroenterology 2008;134:1670–1681
2. Özlem-Elpek G. **Cellular and molecular mechanisms in the pathogenesis of liver fibrosis: An update**. World J Gastroenterol 2014 June 21; 20(23): 7260-7276
3. De Robertis R, D’Onofrio M, Demozzi E, Crosara E, Canestrini S, Pozzi-Mucelli R. **Noninvasive diagnosis of cirrhosis: A review of different imaging modalities**. World J Gastroenterol 2014 June 21; 20(23): 7231-7241
4. Bataller R, Brenner D. **Liver fibrosis**. J. Clin. Invest. 2005; 115:209–218.
5. Guido M, Mangiav A, Faac G. **Chronic viral hepatitis: The histology report**. Digestive and Liver Disease. 2011; 43: 331-343.
6. Rockey DC, Caldwell SH, Goodman ZD, Nelson RC, Smith AD: American Association for the Study of Liver Diseases. **Liver biopsy**. Hepatology 2009; 49:1017-1044
7. Rosai J, Desmet V. **Liver: Non-neoplastic diseases, Tumors and tumorlike conditions**. Rosai and Ackerman's Surgical Pathology. 10th Edition. New York, USA: Editorial Elsevier. 2011. Pg. 858-916.
8. Heubscher, S. **Histological assessment of the liver**. Medicine. 2011; 39(9): 523-528.
9. López R. **Hepatopatología para gastroenterólogos y hepatólogos: Tercera parte: patología de la enfermedad hepática necroinflamatoria crónica**. Rev Col Gastroenterol 2013; 28(4): 368-375.
10. Mannan R, Misra V, Misra S, Singh P, Dwivedi M. **A Comparative Evaluation of Scoring Systems for Assessing Necro-Inflammatory Activity and Fibrosis in**

Liver Biopsies of Patients with Chronic Viral Hepatitis. Journal of Clinical and Diagnostic Research. 2014 Aug; 8(8): 08-12

11. Standish R, Cholongitas E, Dhillon A, Burroughs A, Dhillon A. **An appraisal of the histopathological assessment of liver fibrosis.** Gut 2006;55:569–578

12. Knodell KG, Ishak KG, Black WC, et al. **Formulation and application of a numerical scoring system for assessing histological activity in asymptomatic chronic active hepatitis.** Hepatology 1981;1:431–5

13. Scheuer PJ. **Classification of chronic viral hepatitis: a need for a reassessment.** J Hepatol 1991; 13:372–4

14. METAVIR Cooperative Study Group. **An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis.** Hepatology 1996;24:289–93.

15. Ishak K, Baptista A, Bianchi L et al. **Histological grading and staging of chronic hepatitis.** J Hepatol 1995;22:696–9.

16. Abdalla AF, Zalata KR, Ismail AF, et al. **Regression of fibrosis in pediatric autoimmune hepatitis: morphometric assessment of fibrosis versus semiquantitative methods.** Fibrogenesis Tissue Repair 2009; 2(2): 0-6

17. Czaja AJ, Carpenter HA. **Autoimmune hepatitis with incidental histologic features of bile duct injury.** Hepatology 2001; 34:659-665

18. Goodman Z. **Grading and staging systems for inflammation and fibrosis in chronic liver diseases.** Journal of Hepatology 2007; 47: 598–607

19. Shiha G, Zalata K. **Ishak versus METAVIR: Terminology, Convertibility and Correlation with Laboratory Changes in Chronic Hepatitis C.** Disponible en: www.intechopen.com

20. Mannan R, Misra V, Misra S, Singh P, Dwivedi M. **A Comparative Evaluation of Scoring Systems for Assessing Necro-Inflammatory Activity and Fibrosis in Liver Biopsies of Patients with Chronic Viral Hepatitis.** Journal of Clinical and Diagnostic Research. 2014 Aug; 8(8): 08-12
21. Landis J, Koch G. **The measurement of observer agreement for categorical data.** Biometrics 1977; 33: 159-74
22. Setiawan VW, Stram D, Porcel J, Lu S, Marchand LL, Nouredin M. **Prevalence of chronic liver disease and cirrhosis by underlying cause in understudied ethnic groups: The multiethnic. Cohort.** Hepatology. 2016; 64(6):1969-1977
23. Padoin A, Corá C, Moretto M, Berleze D, Kupski C, Glock L, et al. **A Comparison of Wedge and Needle Hepatic Biopsy in Open Bariatric Surgery.** Obesity Surgery, **16**, 178-182
24. Imamura H, Kawasaki S, Bandai Y, Sanjo K, Idezuki Y. **Comparison between wedge and needle biopsies for evaluating the degree of cirrhosis.** Journal of Hepatology, 1993; 17: 215-219
25. Saxena R. **Special Stains in Interpretation of Liver Biopsies.** Connection 2010. Disponible: <https://pdfs.semanticscholar.org/9fd5/3a66d95dec174dfa37adca87e9f3a441f57e.pdf>
26. López R. **Hepatopatología para gastroenterólogos y hepatólogos.** Rev Col Gastroenterol. 2013; 28(2):161-168
27. Rammeh S, Khandra HB, Znaidi NS, Romdhane NA, Najjar T, Bouzaidi S, et al. **Reproductibilité des scores Ishak et Métavir dans la classification**

histopathologique des hépatites virales chroniques B et C. Ann Biol Clin 2014 ;
72 (1) : 57-60

28. Rousselet MC, Michalak S, Dupré F, Croué A, Bedossa P, Saint-Andre JP, et al.
Sources of Variability in Histological Scoring of Chronic Viral Hepatitis.
HEPATOLOGY 2005; 41:257-264

29. Regev A, Berho M, Jeffers LJ, et al. **Sampling error and intraobserver variation in liver biopsy in patients with chronic HCV infection.** Am J Gastroenterol 2002;97:2614–2816

30. Goldin RD, Goldin GJ, Burt AD, et al. **Intra-observer and inter-observer variation in the histopathological assessment of chronic viral hepatitis.** J Hepatol 1996; 25:649–654

31. Gronbek K, Christensen PB, Hamilton-Dutoit S, et al. **Interobserver variation in interpretation of serial liver biopsies from patients with chronic hepatitis. C.** J Viral Hep 2002; 9:443–449

32. METAVIR cooperative group. **Inter- and intra-observer variation in the assessment of liver biopsy of chronic hepatitis C.** Hepatology 1994;20;1:15–20

33. Woynarowski M, Cielecka-Kuszyk J, Kałużyński A, Omulecka A, Sobaniec-Łotowska M, Stolarczyk J, Szczepański W. **Inter-observer variability in histopathological assessment of liver biopsies taken in a pediatric open label therapeutic program for chronic HBV infection treatment.** World J Gastroenterol 2006 March 21; 12(11): 1713-1717

ANEXOS

Tabla 1. Formato de recolección de datos

"VARIABILIDAD INTEROBSERVADOR DE LOS SISTEMAS DE PUNTUACIÓN DE ISHAK Y METAVIR, PARA LA EVALUACIÓN DEL GRADO Y ESTADIO EN LAS BIOPSIAS HEPÁTICAS DE PACIENTES CON HEPATITIS CRÓNICA"

FORMATO DE RECOLECCION DE DATOS
UNIVERSIDAD DE CARTAGENA
FACULTAD DE MEDICINA
POSGRADO EN PATOLOGÍA - GRUPO DE INVESTIGACION "HISTOPATOLOGÍA"

Caso: # _____ Identificación del paciente: _____
Patólogo a cargo: Nombre: _____ Apellido: _____

SISTEMA METAVIR

Señale con una "X" en la casilla según corresponda.

Necrosis en sacabocado (NS)	Necrosis lobulillar (NL)	Grado de actividad (A)	actividad (A)
NS=0	NL:0	A0	<input type="checkbox"/>
	NL:1	A1	<input type="checkbox"/>
	NL:2	A2	<input type="checkbox"/>
NS=1	NL:0	A1	<input type="checkbox"/>
	NL:1	A1	<input type="checkbox"/>
	NL:2	A2	<input type="checkbox"/>
NS=2	NL:0	A2	<input type="checkbox"/>
	NL:1	A2	<input type="checkbox"/>
	NL:2	A3	<input type="checkbox"/>
NS=3	NL:0	A3	<input type="checkbox"/>
	NL:1	A3	<input type="checkbox"/>
	NL:2	A3	<input type="checkbox"/>

Tanto para "NS", "NL" y "A" tenga en cuenta lo siguiente → 0: sin inflamación ni necrosis. 1: ligera actividad necroinflamatoria. 2: Moderada actividad necroinflamatoria. 3: severa actividad necroinflamatoria.

Grado de fibrosis	
F0: Sin fibrosis	<input type="checkbox"/>
F1: Fibrosis portal	<input type="checkbox"/>
F2: Fibrosis portal con algunos septos	<input type="checkbox"/>
F3: Fibrosis portal con numerosos septos	<input type="checkbox"/>
F4: Cirrosis	<input type="checkbox"/>

Señale con una "X" en la casilla resaltada según corresponda al grado de fibrosis según el sistema METAVIR.

SISTEMA ISHAK

Señale con una "X" en la casilla resaltada según corresponda.

A. Hepatitis de interfase periportal o periseptal (necrosis piecemeal)	
Ausente	0
Escasa (focal, pocas áreas portales)	1
Escasa/moderada (focal, la mayoría de los espacios porta)	2
Moderada (continua, < 50% de los tractos o septos)	3
Severa (continua, > 50% de los tractos o septos)	4
B. Necrosis confluyente	
Ausente	0
Necrosis focal confluyente	1
Necrosis de zona 3 en algunas áreas	2
Necrosis de zona 3 en la mayoría de las áreas	3
Necrosis de zona 3 + puentes porto centrales (P-C)	4
Necrosis de zona 3 + múltiples puentes porto centrales (P-C)	5
Necrosis panacinar o multiacinar	6
C. Necrosis lítica focal, apoptosis e inflamación focal	
Ausente	0
1 foco o menos por cada campo x10	1
2-4 focos por cada campo x10	2
5-10 focos por cada campo x10	3
Más de 10 focos por cada campo x10	4
D. Inflamación porta	
Ausente	0
Escasa, alguno o todos los espacios portales	1
Moderada, algunos o todos los espacios portales	2
Moderada/Severa, todos los espacios portales	3
Severa, todos los espacios porta	4
E. Fibrosis	
No Fibrosis	0
Expansión fibrosa de algunos espacios porta, con o sin septos fibrosos cortos	1
Expansión fibrosa de todos los espacios porta, con o sin septos fibrosos cortos	2
Expansión fibrosa de la mayoría de los espacios porta, con puentes porto portales (P-P) ocasionales	3
Expansión fibrosa de los espacios porta con marcados puentes porto portales (P-P) así como también porto centrales (P-C)	4
Marcados puentes (P-P y P-C) con nódulos ocasionales (cirrosis incompleta)	5
Cirrosis, probable o definitiva	6

Tabla 2. Distribución por sexos

SEXO	N	%
Femenino	23	57,5
Masculino	17	42,5
Total	40	100,0

Tabla 3. Distribución por forma de obtención de la muestra

TIPO DE BIOPSIA	N	%
Biopsia abierta	33	82,5
Biopsia percutánea	7	17,5
Biopsia transyugular	0	0
Total	40	100,0

Tabla 4. Test Q de Cochran. Actividad Necroinflamatoria. Sistema Ishak

Actividad Necroinflamatoria	Patólogo 1		Patólogo 2		Patólogo 3		Patólogo 4		P valor Cochran
	N	%	N	%	N	%	N	%	
Mínima	11	27,5	10	25,0	3	7,5	7	17,5	0,003
Leve	19	47,5	8	20,0	19	47,5	17	42,5	
Moderada	6	15,0	5	12,5	16	40,0	9	22,5	
Severa	4	10,0	17	42,5	2	5,0	7	17,5	
Total	40	100,0	40	100,0	40	100,0	40	100,0	

Tabla 5. Test Q de Cochran. Fibrosis. Sistema Ishak

FIBROSIS	Patólogo 1		Patólogo 2		Patólogo 3		Patólogo 4		P valor Cochran
	N	%	N	%	N	%	N	%	
No Fibrosis	21	52,5	13	33,33	10	25,0	10	25,0	0,003
Expansión fibrosa de algunos espacios porta, con o sin septos fibrosos cortos	3	7,5	4	10,26	6	15,0	15	37,5	
Expansión fibrosa de todos los espacios porta, con o sin septos fibrosos cortos	3	7,5	6	15,38	11	27,5	2	5,0	
Expansión fibrosa de la mayoría de los espacios porta, con puentes porto portales (P-P) ocasionales	4	10,0	2	5,13	5	12,5	4	10,0	
Expansión fibrosa de los espacios porta con marcados puentes porto portales (P-P) así como también porto centrales (P-C)	2	5,0	2	5,13	1	2,5	1	2,5	
Marcados puentes (P-P y/o P-C) con nódulos ocasionales (cirrosis incompleta)	4	10,0	8	20,51	2	5,0	4	10,0	
Cirrosis, probable o definitiva	3	7,5	4	10,26	5	12,5	4	10,0	

Tabla 6. Índice de concordancia Kappa. Actividad necroinflamatoria. Sistema Ishak

Categoría	Kappa	IC (95,0%)		Estadístico Z	Valor p
SIN ACTIVIDAD	-0,0191	-0,0411	0,0029	-0,2960	0,7672
MINIMA	0,2208	-0,0465	0,4871	3,4203	0,0006
LEVE	0,1709	0,0078	0,3336	2,6475	0,0081
MODERADA	0,0681	-0,0602	0,1961	1,0550	0,2914
SEVERA	0,1795	-0,0659	0,4242	2,7806	0,0054
Kappa global	0,1532	0,0386	0,2673	4,1085	0,0000

Tabla 7. Índice de concordancia Kappa. Fibrosis. Sistema Ishak

Categoría	Kappa	IC (95,0%)		Estadístico z	Valor p
NF	0,3812	0,1991	0,5630	5,9062	0,0000
EFAEP1	0,1053	-0,1653	0,3752	1,6319	0,1027
EFTEP2	0,3325	0,0198	0,6438	5,1504	0,0000
EFMEP3	0,1908	-0,1130	0,4931	2,9559	0,0031
EFPPC4	-0,0390	-0,0700	-0,0079	-0,6036	0,5461
PCCI5	0,2488	0,0355	0,4613	3,8548	0,0001
CPD6	0,6759	0,3300	1,0203	10,4714	0,0000
Kappa global	0,3016	0,1784	0,4244	10,0917	0,0000

*NF: No Fibrosis; EFAEP1: Expansión fibrosa de algunos espacios porta, con o sin septos fibrosos cortos; EFTEP 2: Expansión fibrosa de todos los espacios porta, con o sin septos fibrosos cortos; EFMEP 3: Expansión fibrosa de la mayoría de los espacios porta, con puentes porto portales (P-P) ocasionales; EFPPC 4: Expansión fibrosa de los espacios porta con marcados puentes porto portales (P-P) así como también porto centrales (P-C); PCCI 5: Marcados puentes (P-P y/o P-C) con nódulos ocasionales (cirrosis incompleta); CPD 6: Cirrosis, probable o definitiva

Tabla 8. Test Q de Cochran. Actividad necroinflamatoria. Sistema Metavir

Actividad Necroinflamatoria	Patólogo 1		Patólogo 2		Patólogo 3		Patólogo 4		P valor Cochran
	N	%	N	%	N	%	N	%	
A0	1	2,5	1	2,6	1	2,5	1	2,5	0,149
A1	13	32,5	12	30,8	13	32,5	13	32,5	
A2	10	25,0	10	25,6	10	25,0	10	25,0	
A3	16	40,0	16	41,0	16	40,0	16	40,0	
Total	40	100,0	39	100,0	40	100,0	40	100,0	

A0: Sin inflamación ni necrosis; A1: Ligera actividad necroinflamatoria; A2: Moderada actividad necroinflamatoria; A3: Severa actividad

Tabla 9. Test Q de Cochran. Fibrosis. Sistema Metavir

Tabla 11. Test Q de Cochran. Fibrosis sistema METAVIR									
Grado de fibrosis	Patólogo 1		Patólogo 2		Patólogo 3		Patólogo 4		P valor Cochran
	N	%	N	%	N	%	N	%	
F0	2	52,5	2	51,3	2	52,5	2	52,5	0,005
F1	4	10,0	4	10,3	4	10,0	4	10,0	
F2	6	15,0	6	15,4	6	15,0	6	15,0	
F3	6	15,0	6	15,4	6	15,0	6	15,0	
F4	3	7,5	3	7,7	3	7,5	3	7,5	
Total	40	100,0	39	100,0	40	100,0	40	100,0	

F0: Sin fibrosis; F1: Fibrosis portal; F2: Fibrosis portal, con algunos septos; F3: Fibrosis portal, con numerosos septos; F4: Cirrosis

Tabla 10. Índice de concordancia Kappa. Actividad necroinflamatoria. Sistema Metavir

Categoría	Kappa	IC (95,0%)		Estadístico z	Valor p
A0	0,2982	-0,1322	0,7258	4,6204	0,0000
A1	0,3111	0,0965	0,5251	4,8197	0,0000
A2	0,1606	0,0225	0,2983	2,4882	0,0128
A3	0,4751	0,2889	0,6609	7,3607	0,0000
Kappa global	0,3268	0,2016	0,4517	7,7169	0,0000

A0: Sin inflamación ni necrosis; A1: Ligera actividad necroinflamatoria; A2: Moderada actividad necroinflamatoria; A3: Severa actividad

Tabla 11. Índice de concordancia Kappa. Fibrosis. Sistema Metavir

Categoría	Kappa	IC (95,0%)		Estadístico z	Valor p
F0	0,4640	0,2732	0,6545	7,1888	0,0000
F1	-0,0286	-0,1314	0,0740	-0,4426	0,6580
F2	0,2115	-0,0487	0,4708	3,2761	0,0011
F3	0,3121	0,0750	0,5485	4,8350	0,0000
F4	0,5827	0,2232	0,9404	9,0269	0,0000
Kappa global	0,3214	0,1812	0,4611	9,3661	0,0000

F0: Sin fibrosis; F1: Fibrosis portal; F2: Fibrosis portal, con algunos septos; F3: Fibrosis portal, con numerosos septos; F4: Cirrosis

Tabla 12. Concordancia Inter-observador entre patólogo de menor experiencia (patólogo 4) y patólogos de mayor experiencia (patólogos 1,2 y 3). Sistema Ishak

ACTIVIDAD	Patólogo 1	Patólogo 2	Patólogo 3
Patólogo 4	0,314	0,388	0,667
FIBROSIS	Patólogo 1	Patólogo 2	Patólogo 3
Patólogo 4	0,1676	0,467	0,463

Tabla 13. Índices Kappa entre patólogo de menor experiencia (patologo4) y patólogos de mayor experiencia (patólogo 1,2 y 3). Sistema Metavir

ACTIVIDAD	Patólogo 1	Patólogo 2	Patólogo 3
Patólogo 4	0,432	0,211	0,659
FIBROSIS	Patólogo 1	Patólogo 2	Patólogo 3
Patólogo 4	0,407	0,451	0,511

Tabla 14. Concordancia Inter-observador entre patólogos de mayor experiencia

ACTIVIDAD	Actividad Sistema Ishak	Valor p	Actividad Sistema Metavir	Valor p
Índice Kappa	0,0526	0,6580	0,2613	0,0109
FIBROSIS	Fibrosis Sistema Ishak	Valor p	Fibrosis Sistema Metavir	Valor p
Índice Kappa	0,2610	0,0003	0,2874	0,0006

Tabla 15. Concordancia inter-observador en biopsias > 15mm

ACTIVIDAD	Actividad Sistema Ishak	Valor p	Actividad Sistema Metavir	Valor p
Índice Kappa	0,1160	0,0577	0,1828	0,0148
FIBROSIS	Fibrosis Sistema Ishak	Valor p	Fibrosis Sistema Metavir	Valor p
Índice Kappa	0,3074	0,0000	0,4130	0,0000