

UNIVERSIDAD SAN CARLOS DE GUATEMALA

FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

ESCUELA DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

MARCADORES NO INVASIVOS COMO INDICADORES DE FIBROSIS HEPÁTICA

LUIS ALFREDO NAJERA DONIS

Tesis

Presentada ante las autoridades de la

Escuela de Estudios de Postgrado de la

Facultad de Ciencias Médicas

Maestría en Ciencias Médica con Especialidad en Medicina Interna

Para obtener el grado de

Maestro en Ciencias Médicas con Especialidad en Medicina Interna

Abril 2024



ESCUELA DE
ESTUDIOS DE
POSTGRADO

Facultad de Ciencias Médicas Universidad de San Carlos de Guatemala

ME.01.141.2024

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA

FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

ESCUELA DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

HACE CONSTAR QUE:

El (la) Doctor(a): Luis Alfredo Najera Donis

Registro Académico No.: 201119292

No. de CUI : 2163925940101

Ha presentado, para su EXAMEN PÚBLICO DE TESIS, previo a otorgar el grado de Maestro(a) en Ciencias Médicas con Especialidad en Medicina Interna, el trabajo de TESIS MARCADORES NO INVASIVOS COMO INDICADORES DE FIBROSIS HEPÁTICA.

Que fue asesorado por: Dr. Alfonso Zetina López, MSc.

Y revisado por: Dr. Luis Carlos Barrios Lupitou, MSc.

Quienes lo avalan y han firmado conformes, por lo que se emite, la ORDEN DE IMPRESIÓN para Abril 2024.

Guatemala, 08 de Abril de 2024

Vo.Bo.


Dr. Alfredo Moreno Quiróñez, PhD.
Director
Escuela de Estudios de Postgrado


Dr. Luis Alfredo Ruiz Cruz, MSc.
Coordinador General de
Maestrías y Especialidades

/dlsr -

2ª. Avenida 12-40, Zona 1, Guatemala, Guatemala

Tels. 2251-5400 / 2251-5409

Correo Electrónico: maestriasyespecialidades@medicina.usac.edu.gt



Facultad de Ciencias Médicas Universidad de San Carlos de Guatemala

DICTAMEN.UdT.EEP/290-2023
Guatemala 21 de noviembre de 2023

Doctora
Mayra Elizabeth Cifuentes Alvarado, MSc.
Docente Responsable
Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en Medicina Interna
Hospital General San Juan de Dios

Doctora Cifuentes Alvarado:


Para su conocimiento y efecto correspondiente le informo que se revisó el informe final del médico residente:

LUIS ALFREDO NAJERA DONIS

De la Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en Medicina Interna registro académico 201119292. Por lo cual se determina **Autorizar el informe final de tesis para proceder a la solicitud de examen privado**, con el tema de investigación:

“MARCADORES NO INVASIVOS COMO INDICADORES DE FIBROSIS HEPÁTICA”

“ID Y ENSEÑAD A TODOS”


Dr. Carlos Humberto Escobar Juárez, MSc.
Responsable
Unidad de Tesis
Escuela de Estudios de Postgrado



c.c. Archivo
CHEJ/karin

2ª. Avenida 12-40, Zona 1, Guatemala, Guatemala
Tels. 2251-5400 / 2251-5409
Correo Electrónico: unidadtesiseep@medicina.usac.edu.gt

Ciudad de Guatemala, 27 de septiembre de 2023

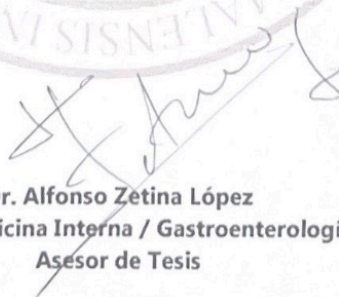
Doctora
Mayra Elizabeth Cifuentes Alvarado
Docente Responsable
Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en Medicina Interna
Hospital General San Juan de Dios
Presente

Respetable Dra. Cifuentes:

Por este medio informo que he asesorado a fondo el informe final de graduación que presenta el Doctor **LUIS ALFREDO NAJERA DONIS, carné 201119292**, de la carrera de Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en Medicina Interna, el cual se titula **"MARCADORES NO INVASIVOS COMO INDICADORES DE FIBROSIS HEPÁTICA"**.

Luego de la asesoría, hago constar que, el Dr. Nájera Donis, ha incluido las sugerencias dadas para el enriquecimiento del trabajo. Por lo anterior, emito el **dictamen positivo** sobre dicho trabajo y confirmo está listo para pasar a revisión de la Unidad de Tesis de la Escuela de Estudios de Postgrado de la Facultad de Ciencias Médicas.

Atentamente,



Dr. Alfonso Zetina López
MSc. Medicina Interna / Gastroenterología
Asesor de Tesis

Dr. Alfonso Zetina López
Medicina Interna, Gastroenterología
Hepatología y Endoscopia Digestiva
Céd. 1049

Ciudad de Guatemala, 27 de septiembre de 2023

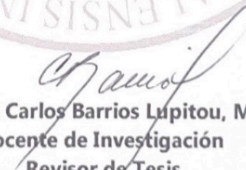
Doctora
Mayra Elizabeth Cifuentes Alvarado
Docente Responsable
Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en Medicina Interna
Hospital General San Juan de Dios
Presente

Respetable Dra. Cifuentes:

Por este medio informo que he revisado a fondo el informe final de graduación que presenta el Doctor **LUIS ALFREDO NAJERA DONIS, carné 201119292**, de la carrera de Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en Medicina Interna, el cual se titula "**MARCADORES NO INVASIVOS COMO INDICADORES DE FIBROSIS HEPÁTICA**".

Luego de la revisión, hago constar que, el Dr. Nájera Donis, ha incluido las sugerencias dadas para el enriquecimiento del trabajo. Por lo anterior, emito el **dictamen positivo** sobre dicho trabajo y confirmo está listo para pasar a revisión de la Unidad de Tesis de la Escuela de Estudios de Postgrado de la Facultad de Ciencias Médicas.

Atentamente,



Dr. Luis Carlos Barrios Lupitou, MSc
Docente de Investigación
Revisor de Tesis

Dr. Luis Carlos Barrios L.
Médico y Cirujano
Colegiado No. 3693

De la responsabilidad del trabajo de graduación:

El autor o autores, es o son los únicos responsables de la originalidad, validez científica, de los conceptos y de las opiniones expresados en el contenido del trabajo de graduación. Su aprobación en manera alguna implica responsabilidad para la Coordinación de Trabajos de Graduación, la Facultad de Ciencias Médicas y la Universidad de San Carlos de Guatemala. Si se llegara a determinar y comprobar que se incurrió en el delito de plagio u otro tipo de fraude, el trabajo de graduación será anulado y el autor o autores deberá o deberán someterse a las medidas legales y disciplinarias correspondientes, tanto de la Facultad de Ciencias Médicas, Universidad de San Carlos de Guatemala y, de las otras instancias competentes, que así lo requieran.

ÍNDICE DE CONTENIDOS

I. INTRODUCCIÓN.....	1
II. ANTECEDENTES.....	3
2.1 FIBROSIS HEPÁTICA	3
2.2 EPIDEMIOLOGÍA.....	3
2.3 ETIOLOGÍA	4
2.4 CLASIFICACIÓN.....	5
2.4.1 MORFOLÓGICAMENTE	5
2.4.2 HISTOLÓGICAMENTE.....	5
2.5 FISIOPATOLOGÍA.....	6
2.6 DIAGNÓSTICO.....	7
2.6.1 MANIFESTACIONES CLÍNICAS	7
2.6.2 HALLAZGOS DE LABORATORIO	8
2.6.3 ESTUDIOS DE IMAGEN	9
2.6.4 BIOPSIA HEPÁTICA	9
2.6.5 MARCADORES NO INVASIVOS.....	10
2.6.6 MARCADORES NO INVASIVOS EN COMPARACIÓN CON ELASTOGRAFÍA	14
2.6.7 VENTAJAS DEL USO DE MARCADORES SÉRICOS NO INVASIVOS	15
III. OBJETIVOS	16
3.1 OBJETIVO GENERAL.....	16
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	16
IV. MATERIAL Y MÉTODO	17
4.1 TIPO DE INVESTIGACIÓN	17
4.2 POBLACIÓN Y MUESTRA	17
4.2.1 POBLACIÓN	17
4.2.2 MUESTRA	17
4.3 CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN	18
4.3.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN	18
4.3.2 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.....	18
4.4 OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES.....	19

4.5	TÉCNICAS, PROCESOS E INSTRUMENTOS PARA RECOLECCIÓN DE DATOS	23
4.5.1	PROCEDIMIENTO PARA LA DE RECOLECCIÓN DE DATOS	23
4.6	Análisis de datos	24
4.7	PROCEDIMIENTOS PARA GARANTIZAR LOS ASPECTOS ÉTICOS DE LA INVESTIGACIÓN.....	24
V.	RESULTADOS.....	25
VI.	DISCUSIÓN Y ANÁLISIS.....	30
6.1	CONCLUSIONES.....	32
6.2	RECOMENDACIONES.....	33
VII.	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	34
VIII.	ANEXOS.....	38

RESUMEN

La cirrosis hepática resulta de cambios morfológicos secundarios a múltiples eventos patológicos. Es una entidad definida en sus estados iniciales como fibrosis hepática. Los índices de evaluación de fibrosis son fórmulas matemáticas que tienen en consideración distintos biomarcadores. **Objetivo:** Determinar el desempeño de los índices de Forns y Apri para diagnosticar fibrosis hepática. **Material y Método:** Estudio descriptivo transversal. Se estudiaron 71 biopsias hepáticas realizadas de manera percutánea con aguja de trucut durante el periodo de enero de 2010 a diciembre de 2020. **Resultados:** La edad media fue de 46.8 años; 71.4 % mujeres; 71.4 % tenía algún antecedente patológico; el conteo plaquetario medio fue de 208×10^9 , colesterol 170 mg/dl, transaminasa glutámica oxalacética (TGO) 202 U/L y gamma glutamiltransferasa (GGT) 289 U/L. De acuerdo con la biopsia, según la clasificación de Metavir, el 51.4 % (36) era positivo para fibrosis. Según el índice de Forns, el 72.8 % (51) era positivo para fibrosis y según el índice de Apri, el 67.1 % (47). La sensibilidad y especificidad del índice de Forns fue 91.6 % y 47 %, y para Apri 83.3 % y 50 %, respectivamente. Las razones de verosimilitud para Forns fue 1.73 y para Apri 1.67. Según el análisis de la curva ROC, el índice de Forns fue 0.82 (IC 95 %, 0.72 – 0.92) y Apri 0.66 (IC 95 %, 0.53 – 0.79). **Conclusión:** El desempeño de los índices de Forns y Apri para el diagnóstico de fibrosis hepática es aceptable, sin embargo, no es definitivo y su capacidad de exclusión del diagnóstico es baja.

PALABRAS CLAVE: *Fibrosis, hígado, marcadores séricos, no invasivo.*

I. INTRODUCCIÓN

La cirrosis hepática resulta de cambios morfológicos secundarios a múltiples eventos patológicos. Es una entidad patológica definida en sus estados iniciales como fibrosis hepática, haciendo referencia al reemplazo del tejido hepático normal por nódulos fibróticos que le afectan estructural y funcionalmente, y pueden conducir a cirrosis hepática (1).

Independiente de su etiología, la cirrosis hepática forma parte de una de las enfermedades crónicas a nivel mundial con mayor reporte de casos, representando una prevalencia en Estados Unidos aproximadamente del 0.27 %, que corresponde a 633 323 adultos, con mayor prevalencia en afroamericanos no hispanos y mexicoamericanos, con condiciones económicas desfavorables. Presenta una mortalidad del 26.4 % en un intervalo de 2 años tras su diagnóstico, tornándose en una patología de gran peso social y cuyo diagnóstico temprano puede mejorar la sobre vida de estos pacientes (2).

A pesar de que la cirrosis es, estrictamente, un diagnóstico histológico, la combinación entre hallazgos clínicos, de laboratorio y de imagen, pueden ser de utilidad para confirmar la presencia de fibrosis hepática, representando un marcador de gran relevancia como predictor de cirrosis hepática (1).

La biopsia hepática sigue presentándose como la “regla de oro” para el diagnóstico tanto de cirrosis hepática como para la detección de fibrosis hepática como estadio clínico previo al desarrollo de cirrosis hepática. Sin embargo, la biopsia hepática está limitada por diversos factores como: fallos en la toma de muestra, muestras insuficientes, riesgos procedimentales como dolor en el 30 – 50 % de los pacientes, hemorragia en el 0.6 % y muerte en el 1 % de los registros ((3). Para solventar estas limitaciones, se han desarrollado marcadores séricos no invasivos para el diagnóstico de fibrosis hepática; entre estos los más utilizados son índice de radio aspartato alaninotransferasa a plaquetas (APRI, por sus siglas en inglés de Alanine Spartate Transferase (AST) to Platelet Ratio Index), FIB-4 ®, índice de Forns, Índice de probabilidad de fibrosis (FPI, por sus siglas en inglés de Fibrosis Probability Index), Fibrotest, *non alcoholic liver disease fibrosis score* (por sus siglas en inglés NFS), etc. (4).

Debido que no todos los pacientes se les puede realizar biopsia para obtener el diagnóstico de cirrosis hepática, el objetivo de esta investigación fue determinar el desempeño del índice de Forns y Apri para diagnosticar fibrosis hepática. De acuerdo con los resultados obtenidos en esta investigación, el índice de Forns y de Apri muestran un buen desempeño para el diagnóstico de fibrosis hepática.

II. ANTECEDENTES

2.1 FIBROSIS HEPÁTICA

La fibrosis hepática es parte de un conjunto de alteraciones estructurales y funcionales presentes en la mayoría de las enfermedades hepáticas crónicas. Representa la etapa inicial, y puede ser un signo de alarma temprano para predecir el desarrollo de cirrosis hepática. La biopsia hepática ha sido el estándar de oro para evaluar la presencia de daño en el tejido hepático. Los patólogos han utilizado para catalogar la presencia de fibrosis o cirrosis hepática la clasificación de Metavir (5).

Las biopsias hepáticas tienen la capacidad de mostrarnos una vista rápida de lo que pasa en el órgano, sin embargo, la fibrosis es un proceso dinámico y no se logra evidenciar lo que pasa en la totalidad del órgano. Bajo este parámetro, debemos considerar que lo que observamos en la biopsia, puede no reflejar el tejido hepático completo (5).

Múltiples fuentes establecen que mientras mayor tamaño tenga la muestra de la biopsia menor será el riesgo de tener un error en la muestra, recomendando finalmente la toma de muestras como no menor a 25 mm (a excepción de pacientes cirróticos en la que se consideraran muestras de 15 mm)(6). Del mismo modo, el diámetro de la muestra también representará un posible error al momento de obtener la biopsia, recomendando un diámetro de 16 mm (5).

Aunado a los problemas mencionados anteriormente, la biopsia hepática sigue siendo un procedimiento costoso e invasivo que requiere gastroenterólogos y patólogos suficientemente entrenados para poder obtener biopsias adecuadas que sean interpretadas de manera correcta, tomando además en cuenta que, por ser un procedimiento invasivo, involucra posibles complicaciones a pesar de ser de una incidencia baja (5).

2.2 EPIDEMIOLOGÍA

A nivel mundial, la cirrosis hepática continúa representando un problema importante de salud, representando una fuente importante de morbilidad y mortalidad en numerosos sistemas de salud pública; su prevalencia es mayor de la esperada, en muchos casos es debido al infra diagnóstico o falta de confirmación de esta y por sus etiologías más

comunes puede llegar a ser prevenible al controlar sus desencadenantes como diabetes, abuso de alcohol, virus hepatotrofos, etc. La detección temprana de fibrosis hepática puede ayudar a aminorar las consecuencias de la cirrosis hepática (2).

En el continente europeo, según la Organización Mundial de la Salud (OMS) anualmente el 1.8 % de las muertes son secundarias a cirrosis hepática, representando 170 000 muertes al año, representando la gran mayoría en el sur y el norte de Europa; presentando además un incremento de mortalidad en el oeste europeo en los últimos 10 años. Datos de la OMS, indican que, en el sur de Europa específicamente en Hungría, se presentó un incremento de 20 a 148 casos por cada 100 000 habitantes entre los años 1970 a 1990, representando el mayor incremento de casos en el continente, con una media continental de 135 casos por cada 100 000 habitantes para 1990 (7).

En el estudio de Campollo realizado en México en 1997, se reportaron 157 pacientes 69.2 % de sexo masculino; con una edad promedio de 44 años encontrando el alcoholismo como la principal etiología de cirrosis hepática en hombres y mujeres, seguida de hepatitis (8).

En el hospital Pablo Tobon en Medellín, al hacer un análisis prospectivo de 131 pacientes entre 2014 y 2016 se observó que la cirrosis fue más frecuente 65.5% en hombres con edad promedio de 58.1 años, el alcoholismo crónico fue la principal causa etiológica en el 38 % de los casos seguido de hepatitis C en 18 % de los casos (3).

2.3 ETIOLOGÍA

Dentro de los posibles agentes causantes de cirrosis hepática, las más comunes:

Virales	HBV, HCV, HDV
Autoinmune	Hepatitis autoinmune
Tóxicos	Alcohol, Arsenio
Metabólica	Déficit de alfa 1 antitripsina, galactosemia, hemocromatosis, Enfermedad hepática no alcohólica, esteatosis hepática.
Biliar	Colangitis biliar primaria, neoplasias.
Vascular	Síndrome Budd-Chiari, fibrosis cardiaca.

2.4 CLASIFICACIÓN

2.4.1 MORFOLÓGICAMENTE

Cirrosis micro nodular:

Es la presencia de nódulos menores a 3 milímetros de diámetro que afectan al hígado a nivel funcional, con presencia de necrosis de hepatocitos(9). El consumo crónico de alcohol es el principal causante de los cambios a este nivel pese a no ser la única etiología. Otras causas menos comunes son la hemocromatosis, cirrosis congestiva y cirrosis biliar secundaria (5).

Cirrosis macro nodular:

Es la presencia de nódulos mayores a 3 milímetros de diámetro que engloban lobulillos hepáticos rodeados por bandas de fibrosis regulares. La etiología viral es el principal causante de los cambios a este nivel pese a no ser la única etiología (3).

2.4.2 HISTOLÓGICAMENTE

En la siguiente tabla, se establecen los criterios del principal sistema utilizado tanto en la graduación de la actividad como en la estadificación de las cirrosis hepáticas:

Punteo	Metavir
A0	Sin inflamación o necrosis.
F0	Sin fibrosis
A1	Ligera actividad necroinflamatoria.
F1	Fibrosis portal.
A2	Moderada actividad necroinflamatoria.
F2	Fibrosis portal con algunos septos.
A3	Severa actividad necroinflamatoria.

F3	Fibrosis portal con numerosos septos.
F4	Cirrosis.

Durante las fases más tempranas de la enfermedad, los cambios a nivel histológico se producen de manera más irregular, pero son más rápidos y, por tanto, se pueden ver varios estados histológicos de manera simultánea (10).

2.5 FISIOPATOLOGÍA

Existen múltiples modificaciones en la síntesis de colágeno y de tejido conjuntivo que tienen lugar durante el desarrollo de la fibrosis hepática. Con la afectación de la matriz extracelular tanto a nivel macroscópico como microscópico, con la presencia de fibrosis hepática, se puede afectar la circulación sanguínea a nivel hepático (11).

El aumento de fibrosis de la matriz extracelular y los subsecuentes cambios histológicos son secundarios a las células almacenadoras de grasa situadas en el retículo endotelial de las células hepáticas esta primera etapa, se caracteriza por un cambio en la composición de la matriz extracelular que crea colágeno sin enlaces cruzados, convirtiéndolo en un tejido más fibrótico (4) Con el aumento de citocinas, la arquitectura hepática comienza a destruirse y las células del retículo endotelial pierden la capacidad para almacenar la vitamina A incorporándose activamente a la sobreproducción de matriz extracelular llevando a fibrosis hepática y a la aparición de nódulos de regeneración. En este punto, la enfermedad es irreversible (11).

La fibrosis generada en el tejido hepático causa cambios en las funciones del hepatocito, así como en el flujo sanguíneo del órgano dando lugar a múltiples complicaciones como hipertensión portal, ascitis, hiperemia esplácnica, etc. La cirrosis hepática se caracteriza por los siguientes hallazgos: 1) arquitectura hepática amorfa, 2) cicatrización secundaria al aumento de colágeno y tejido fibroso, 3) los nódulos en regeneración irregulares (11).

2.6 DIAGNÓSTICO

2.6.1 MANIFESTACIONES CLÍNICAS

En sus inicios, la fibrosis hepática puede ser una enfermedad silente, con un comienzo insidioso de los síntomas. La clínica más común en el paciente con fibrosis es: pérdida de peso, astenia, fatiga, calambres musculares y trastornos del ciclo del sueño (12).

Estrictamente hablando, la fibrosis hepática es un diagnóstico histológico, sin embargo, la combinación de datos clínicos, de laboratorio y de imagen ayudan a confirmar de manera adecuada esta patología. Existen numerosos datos físicos sugestivos del diagnóstico; En cuanto a sus manifestaciones cutáneas, las más frecuentes son el eritema palmar, tenar, uñas de Terry, telangiectasias vasculares, formación de “cabeza de medusa” cuando 3 o más telangiectasias se unifican, circulación colateral en flancos (1) (13).

En pacientes masculinos, se debe vigilar hallazgos del examen físico como pérdida de libido sexual, impotencia, atrofia testicular y ginecomastia. En las pacientes femeninas existen trastornos menstruales, dentro de lo más destacable amenorrea(14). Se debe mencionar además la distribución de vello púbico afectada en ambos sexos (15).

Pacientes con historia de varices esofágicas, ascitis, encefalopatía hepática, etc. generalmente la biopsia no es necesaria para la confirmación de la cirrosis. Sin embargo, en pacientes sin complicaciones de cirrosis, en los que se sospecha cínicamente de hepatopatía por hallazgos clínicos o anomalías en laboratorios, o en aquellos que presentan hallazgos clínicos o hallazgos en laboratorios se recomienda además de los estudios de imagen, pruebas como la elastografía o biopsia hepática para confirmar el diagnóstico (1).

2.6.2 HALLAZGOS DE LABORATORIO

Pruebas de función hepática: el término de pruebas de función hepática, a pesar de ser comúnmente utilizado, suele ser impreciso, ya que estas pruebas están orientadas a medir el estado hepático más que su funcionalidad. Hablando de las pruebas mayormente utilizadas encontramos:

- Aminotransferasas: aspartato aminotransferasa (AST) y alanino aminotransferasa (ALT), generalmente se encuentran moderadamente elevadas, encontrando AST más elevada que ALT, sin embargo, la normalidad de estas no excluye el diagnóstico. Encontramos un radio ALT/AST menor a 1 en la mayor parte de causas de cirrosis (5).
- Fosfatasa alcalina: Generalmente, aumenta al inicio de la cirrosis en 2 o 3 veces su nivel normal. Niveles mayores se esperarían en pacientes con una causa colestásica de base en la patología como colangitis biliar primaria (5).
- Gama glutamil transferasa: Se correlaciona con la fosfatasa alcalina, pero no es específica, suele elevarse principalmente en la hepatopatía crónica de origen alcohólico (5).
- Bilirrubina: en la cirrosis inicial se mantiene en valores normales, pero se va elevando conforme la enfermedad avanza. Presenta aumento en las etiologías de origen colestásico (5).
- Albúmina: Al ser sintetizada exclusivamente en el tejido hepático, a medida que la función hepática disminuye, sus valores disminuyen por falta de producción, a pesar de no ser específica de la enfermedad hepática, mientras más bajos sean sus valores, representa una enfermedad más avanzada (5).
- Tiempo de protrombina: en su gran mayoría, los factores de coagulación son sintetizados en el hígado, por tanto, una prolongación en el tiempo de protrombina nos puede sugerir disminución en la función hepática y al igual que la albúmina está relacionada con la gravedad de la enfermedad (5).
- Manifestaciones hematológicas: usualmente estos pacientes presentarán anemia, leucopenia, trombocitopenia, pudiendo presentarse cualquiera de las 3 o las 3 combinadas; La más frecuentemente asociada es la trombocitopenia por la esplenomegalia secundaria a la hipertensión portal (5).

2.6.3 ESTUDIOS DE IMAGEN

- Ultrasonido: Se utiliza de manera rutinaria durante el estudio del paciente con sospecha de cirrosis para valorar la hepatomegalia, nódulos hepáticos, dilatación de vena porta, tamaño de hígado, entre otros (16).
- Tomografía/Resonancia: No suelen ser estudios rutinarios en el paciente con sospecha de cirrosis, generalmente proveen datos similares a los establecidos por ultrasonido, permiten una mejor visualización de nódulos hepatocelulares, atrofia e hipertrofia de los lóbulos (16).
- Elastografía: permite evidenciar la fibrosis del tejido(14).

2.6.4 BIOPSIA HEPÁTICA

El estándar de oro para el diagnóstico de cirrosis es la evaluación histopatológica del órgano, ya sea posterior a la autopsia o a un trasplante hepático, ya que de esta forma se permite la apreciación completa de la arquitectura hepática; sin embargo, en la práctica clínica se puede obtener una muestra mediante una biopsia percutánea, transyugular, laparoscópica o guiada por ultrasonido o tomografía. La sensibilidad de este método va del 80 al 100 % dependiendo del método utilizado y la adecuada obtención de muestra (16).

La correlación de laboratorios con hallazgos físicos del paciente puede evitar el uso de biopsia para confirmación de diagnóstico, principalmente cuando se tienen en cuenta los costos y las limitaciones en países en desarrollo, sin embargo, su utilidad puede persistir cuando buscamos etiologías de cirrosis principalmente cuando esta es de origen metabólico (16).

En el 2001 la biopsia hepática fue definida como la prueba más específica para evaluar la naturaleza y la severidad de las enfermedades hepáticas; sin embargo, 16 años después la biopsia hepática empezó a generar ciertas dudas por la complejidad del procedimiento, los riesgos que conlleva y la necesidad de especialistas para la misma y desde entonces se inició la búsqueda de metodologías más simples para la detección de fibrosis hepática y en algunos casos la etiología de esta (16).

Algunas de las limitantes que presenta la biopsia hepática son el error en la muestra, conociendo que aproximadamente 1 de cada 50,000 casos resultan en muestras insuficientes (17). Considerando además que el éxito de la biopsia dependerá del tamaño, espesor y número total de tractos peri-portales tomados, se limita la calidad de la muestra, llevando a un infradiagnóstico del 10-30 %. Considerando además que es un procedimiento invasivo, puede conllevar a complicaciones moderadas en un 20 % de casos y mortales en un 0.5 % de casos (18).

2.6.5 MARCADORES NO INVASIVOS

Existen dos abordajes no invasivos para determinar la fibrosis hepática; un abordaje biológico que utiliza marcadores séricos y un abordaje físico basado en la elasticidad del órgano. Los marcadores séricos deberán correlacionarse con la clínica, ya que otras patologías pueden alterarlos, mientras que el abordaje físico dará una medición más exacta del grado de fibrosis, sin embargo, es menos costo efectivo (19).

El desarrollo de marcadores séricos no invasivos está en constante evolución como alternativa a la biopsia hepática(7). Estos se pueden clasificar como marcadores directos que representan a la matriz extracelular (reflejando la fisiopatología de la enfermedad de fibrosis hepática) y como marcadores indirectos que reflejan las consecuencias del daño hepático ya producido (15).

Dentro de los marcadores séricos directos para el diagnóstico de fibrosis hepática podemos mencionar:

- Ácido hialurónico:

Polímero lineal de disacáridos que está distribuido en el líquido extracelular. Por su ubicación, es utilizado en la mayor parte de casos para evaluar la presencia o ausencia de fibrosis en pacientes con sospecha clínica de cirrosis hepática. Presentándose elevados generalmente en estos pacientes (20).

- Fragmento de degradación del colágeno tipo III:

Cuando existe fibrosis hepática, debido a la concentración de colágeno en hígado, su valor sérico tiende a aumentar hasta en 6 veces su nivel normal. Puede ser medido en orina y en sangre como un predictor de fibrosis hepática (21).

- Inhibidores de metaloproteasas de matriz extracelular (TIMP):

Son producidas de manera exclusiva por las células estrelladas en el tejido hepático (21).

En hepatopatías crónicas, las concentraciones de las TIMP tienden a aumentar hasta 5 veces más que su nivel fisiológico normal. Es un hallazgo más frecuente en hepatopatías secundarias a virus hepatotrofos, mas no exclusiva de estos (21).

Las células hepáticas de tipo estrelladas representan la principal célula profibrogénica. Su activación y subsecuente transformación en miofibroblastos fibrogénicos y contráctiles es la clave para el depósito en la matriz extracelular y la causa de la resistencia al flujo portal que conlleva la fibrosis (22). Pueden mencionar algunos como hialuronato, laminina, YKL-40 colágeno tipo I y III, entre otros. Sin embargo, estos son útiles principalmente en el inicio y fases tempranas de la enfermedad (15).

Se han estudiado múltiples marcadores séricos, la gran mayoría en pacientes con fibrosis secundaria a hepatitis C, sin embargo, son aplicables mayoritariamente al grado de fibrosis y no a la etiología de esta (19).

Los índices séricos no invasivos son fórmulas matemáticas que utilizan como variables marcadoras séricos, edad, sexo y logaritmos para predecir la posible fibrosis hepática. Presentan un mejor desempeño que los valores de los marcadores séricos aislados en el estudio del paciente con fibrosis hepática. Actualmente, los esfuerzos por el desarrollo de índices séricos dejen de centrarse en el diagnóstico de cirrosis hepática cambio su curso hacia el diagnóstico de fibrosis hepática (21).

Los distintos índices basan en diversos marcadores séricos sus fórmulas. Sin embargo, en la mayoría de los casos se utiliza el conteo de plaquetas, edad y niveles de transaminasas hepáticas (23).

Algunos de los índices más comúnmente utilizados, así como sus marcadores séricos indirectos por la sensibilidad que han demostrado tras el establecimiento de la enfermedad, son:

ÍNDICE	MARCADORES
Fibrotest®	α -macroglobulina, γ GT, apolipoproteína A1, haptoglobina, bilirrubina total, edad, sexo
Forns	Plaquetas, gama glutamiltransferasa (GGT), edad, colesterol total.
APRI	Plaquetas y transglutaminasa glutámico oxalacética (TGO)
FPI	AST, edad, consumo de alcohol (gramos semana), colesterol total
Fibrometer	Plaquetas, tiempo de protrombina, AST, α -macroglobulina, hyalunorato, BUN, edad.
Índice de Iok	Plaquetas, ALT, AST, INR.
Hepascore	Bilirrubina total, γ GT, Hyalunorato, α -macroglobulina, edad y sexo
GUCI	AST, protrombina, INR, plaquetas
Fibroindex	Plaquetas, AST, globulina
Zeng	α -macroglobulina, edad, GGT, hyalunorato
FIB-4	Edad, AST, Plaquetas, ALT
NFS	Edad, índice de masa corporal (BMI), diabetes, (asigna puntaje por la presencia o no de la misma), ALT, AST, plaquetas, albumina.
BARD	BMI, AST, ALT, Diabetes (asigna un puntaje por la presencia o no de la misma).

Las ventajas prácticas del análisis de los marcadores incluyen su alta aplicabilidad, su excelente replicabilidad y su alta disponibilidad; sin embargo, es importante mencionar que ninguno de estos marcadores es específico del hígado y que los resultados pueden llegar a ser influenciados por el aclaramiento y la excreción de cada paciente (19).

Hoy en día, los marcadores serológicos más utilizados y validados para la detección de fibrosis en etapas tempranas y no únicamente en cirrosis son el FibroTest® y APRI, seguidos por el índice de Forns (19).

- FibroTest®: Es probablemente el indicador no invasivo más validado por distintos paneles de especialistas. Es una combinación de 5 marcadores bioquímicos (alfa-2-macroglobulina, apolipoproteína A, haptoglobina, gamma glutamiltranspeptidasa y bilirrubina) su punteo está relacionado con el daño hepático. En el metaanálisis, AUROC demostró ser un indicador indirecto de alta sensibilidad y especificidad (24).
- Forns: Se diseñó como predictor de cirrosis hepática, sin embargo, tras ponerlo a prueba determinaron que su uso podía ser útil en el diagnóstico de fibrosis hepática de manera que se propusieron dos puntos de corte: un punteo menor o igual a 4.2 descarta fibrosis hepática mientras que un punteo mayor o igual a 6.9 confirma la presencia de fibrosis hepática(25). Tras su evaluación, el índice presenta un valor predictivo positivo del 66 %. Para el cálculo de Forns se necesita de cuatro marcadores séricos: conteo plaquetario, gammaglutamiltransferasa, colesterol y la edad del paciente. Para su cálculo se utiliza la siguiente fórmula:
$$7.811 - 3.131 \times \ln(\text{PTL} [\text{mil}/\text{mm}^3]) + 0.781 \times \ln(\text{GGT} [\text{IU}/\text{L}]) + 3.467 \times \ln[\text{años}] - 0,014 \times \text{colesterol} [\text{mg}/\text{dl}]$$
 (26).
- APRI: significa índice de proporción de plaquetas-AST. Se calcula de la siguiente manera: nivel de AST / Recuento de plaquetas \times 100 y es uno de los paneles de marcadores más simples que pueden diagnosticar fibrosis y cirrosis significativas con una precisión aceptable. En el metaanálisis AUROC que incluyó 40 estudios y un total de 8739 pacientes con hepatitis C y con consumo crónico de alcohol, mostró que APRI tenía un área bajo la característica operativa del receptor de 0.77 para el diagnóstico de fibrosis significativa, 0.80 para fibrosis grave, y 0.83 para cirrosis (26).

En una comparación de cuatro pruebas (FibroTest ®, APRI, FIB-4 e índice de Forns) antes y después del tratamiento con telaprevir de 1208 pacientes crónicos con VHC, APRI mostró la disminución más significativa, lo que confirma la validez de esta prueba encontrada en estudios anteriores. La Organización Mundial de la Salud (OMS) recomienda para la evaluación del grado de fibrosis hepática y cirrosis en pacientes con hepatitis C, hepatitis B y consumo crónico de alcohol que, en entornos de recursos limitados, se utilicen las pruebas del índice de relación aminotransferasa/plaquetas (APRI), FIB-4 y el Índice de Forns para la valoración de la fibrosis hepática (13).

2.6.6 MARCADORES NO INVASIVOS EN COMPARACIÓN CON ELASTOGRAFÍA

La elastografía es el método diagnóstico no invasivo utilizado en Europa. Vibraciones de baja frecuencia son transmitidas por un transductor induciendo una onda que se propaga por todo el tejido hepático, se mide la velocidad de paso por el tejido y se relaciona directamente con la rigidez hepática. El resultado es expresado en kilopascales con una media de 5.5 kPa para determinar un tejido sano(27). La exactitud del examen ha sido validada con una sensibilidad y especificidad del 90 % para cirrosis hepática, mientras que tiene una validez del 70 % para fibrosis hepática (24).

Si bien la elastografía es bien aceptada a nivel general, tiene sus limitaciones. La falla cardíaca secundaria a hepatopatía, estados posprandiales y las lesiones hepáticas agudas tienden a sobreestimar el tamaño del hígado llevando a falsos negativos. Requiere además equipo y personal capacitado, lo cual representa un costo elevado principalmente en países en vías de desarrollo, limitando la viabilidad de este (15).

Existen múltiples estudios que han comparado los marcadores serológicos con la elastografía para buscar fibrosis hepática, principalmente en infecciones virales, y han demostrado ser similares al momento de evidenciar fibrosis significativa, y a pesar de que la elastografía sigue siendo superior, por su menor disponibilidad sigue siendo equiparable a las pruebas serológicas (19).

2.6.7 VENTAJAS DEL USO DE MARCADORES SÉRICOS NO INVASIVOS

Ventajas:

- Buena replicabilidad
- Alta aplicabilidad (95 %)
- Bajos costos de reproducción.
- Pueden ser realizados en el paciente de manera ambulatoria.

Desventajas:

- Alteración por otras comorbilidades (sepsis, procesos hematoológicos)
- Imposibilidad de detectar estados tempranos de fibrosis hepática.
- Resultados no inmediatos.

Pareciera ser que la principal desventaja del uso de marcadores séricos no invasivos es la posible alteración de estos en presencia de comorbilidades aparte de fibrosis, como por ejemplo FibroTest® se ve afectado en pacientes con síndrome de Gilbert, hepatitis aguda o procesos de sepsis o enfermedades hematoológicas; el índice de APRI. Por tanto, se recomienda, además de basarse únicamente en datos de laboratorio, correlacionar con la clínica del paciente (28).

III. OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GENERAL

- 3.1.1 Determinar el desempeño de los índices de Forns y Apri para diagnosticar fibrosis hepática en las biopsias hepáticas percutáneas, realizadas por la unidad de endoscopia digestiva e informadas por el departamento de patología del Hospital General San Juan de Dios, durante el período de enero de 2010 a diciembre de 2020.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- 3.2.1 Describir las Características generales de los pacientes.
- 3.2.2 Identificar los hallazgos de Fibrosis hepática según la clasificación de Metavir.
- 3.2.3 Describir el desempeño de los índices de Forns y Apri para el diagnóstico de fibrosis hepática.

IV. MATERIAL Y MÉTODO

4.1 TIPO DE INVESTIGACIÓN

Descriptivo transversal.

4.2 POBLACIÓN Y MUESTRA

4.2.1 POBLACIÓN

Pacientes con fibrosis hepática reportada en las biopsias hepáticas percutáneas con aguja de trucut, realizadas por la unidad de endoscopia digestiva e informadas por el departamento de patología del Hospital General San Juan de Dios, durante el período de enero de 2010 a diciembre de 2020.

4.2.2 MUESTRA

Se seleccionó de forma consecutiva las 71 biopsias hepáticas percutáneas con aguja de trucut realizadas por la unidad de endoscopia digestiva, e informadas por el departamento de patología del Hospital General San Juan de Dios, durante el periodo de enero de 2010 a diciembre de 2020.

4.3 CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN

4.3.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Pacientes de ambos sexos, mayores de 18 años.
- Expediente clínico con pruebas de colesterol total, plaquetas TGO, GGT.
- Paciente con resultado de biopsia con escala Metavir.
- Biopsia tomada en la unidad de endoscopia digestiva del Hospital General San Juan de Dios.

4.3.2 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Pacientes que presentaron sepsis al momento de la toma de biopsia.
- Pacientes con enfermedades hematológicas.
- Expedientes que no contaron con laboratorios completos que permitiesen hacer el cálculo de índice de Forns y Apri en sección de archivo.
- Biopsias con muestra insuficiente.

4.4 OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES.

Variable	Definición	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de medición	Unidad de medida
Sexo	Cualidad femenina o masculina	Identificación sexual en hoja de ingreso.	Cualitativa	Nominal	<input type="checkbox"/> Masculino <input type="checkbox"/> Femenino
Edad	Tiempo de vida en años.	Años cumplidos registrados en la hoja de ingreso.	Cuantitativa	Razón	Años
Antecedentes patológicos	Comorbilidades previamente existentes en los pacientes.	Identificación de comorbilidades registradas en el ingreso hospitalario.	Cualitativa	Nominal	<input type="checkbox"/> Hipertensión arterial <input type="checkbox"/> Hipo e hipertiroidismo <input type="checkbox"/> Insuficiencia cardíaca <input type="checkbox"/> Hepatitis viral <input type="checkbox"/> Diabetes mellitus

Fibrosis hepática	Fibrosis hepática difusa con el reemplazo del tejido hepático normal por nódulos fibróticos.	Resultado de fibrosis mediante escala de Metavir.	Cualitativa	Nominal	<input type="checkbox"/> Fibrosis <input type="checkbox"/> No fibrosis
Fibrosis según Índice de Forns	Indicador no invasivo de fibrosis hepática.	<p>Mediante la formula:</p> $7.811 - 3.131 \times \ln(\text{conteo de plaquetas}) + 0.78 \times \ln(\text{ggt}) + 3.467 \times \ln(\text{edad}) - 0.014 \times \text{colesterol total.}$ <p>Tomando como punto de corte para determinar fibrosis hepática un valor mayor a 4.2 y ausencia de fibrosis</p>	Cualitativa	Nominal	<input type="checkbox"/> Fibrosis <input type="checkbox"/> No Fibrosis

		un valor menor a 4.2			
Fibrosis según Índice de APRI	Indicador no invasivo de fibrosis hepática.	Mediante la fórmula: (AST/limite normal plaquetario) / conteo de plaquetasx100 Tomando como punto de corte para determinar fibrosis hepática un valor mayor a 1 y ausencia de fibrosis un valor menor o igual a 1.	Cualitativa	Nominal	<input type="checkbox"/> Fibrosis (mayor a 1) <input type="checkbox"/> No Fibrosis (menor o igual a 1)
Plaquetas	Célula sanguínea participe de la coagulación y	Obtenido del resultado en laboratorio.	Cuantitativa	Razón	X10 ⁹

	formación y estabilización de trombos.				
Colesterol total	Sustancia grasa a base de lípidos presente en todas las membranas corporales.	Obtenido del resultado en laboratorio.	Cuantitativa	Razón	mg/Dl
Aspartato aminotransferasa (TGO)	Enzima del cuerpo presente en hígado, musculo y tejido cardiaco presente en diversas reacciones del organismo.	Obtenido del resultado en laboratorio.	Cuantitativa	Razón	U/L
Gamma glutamil transferasa (GGT)	Enzima predominantemente hepática con principal papel en la digestión.	Obtenido del resultado en laboratorio.	Cuantitativa	Razón	U/L

4.5 TÉCNICAS, PROCESOS E INSTRUMENTOS PARA RECOLECCIÓN DE DATOS

4.5.1 PROCEDIMIENTO PARA LA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Se reviso el total de biopsias hepáticas registradas en el departamento de patología del Hospital General San Juan de Dios, realizadas de manera percutánea por la unidad de endoscopia digestiva, entre enero de 2010 y diciembre de 2020.

Se excluyeron expedientes con registro de patologías hematooncológicas o procesos de sepsis al momento de las tomas de muestra, ya que estas comorbilidades pueden causar trombocitopenia y dar falsos negativos al momento del cálculo de los indicadores no invasivos. Se excluyeron expedientes que no se encontraron en registros médicos por reingreso hospitalario, perdida de este o cualquier otro motivo; se excluyeron además biopsias reportadas como insuficiente.

Se tomó en cuenta pacientes de mayores de 18 años, considerando que a partir de esa edad los pacientes son catalogados como adultos. Se tomaron en consideración únicamente los expedientes que contaban con TGO, GGT, colesterol total y plaquetas tomados en algún momento desde su ingreso a este centro, debido a que son valores indispensables para poder cuantificar los índices de Forns y APRI. El índice de Forns se calcula mediante la fórmula: $7.811 - 3.131 \times \ln(\text{conteo de plaquetas}) + 0.78 \times \ln(\text{ggt}) + 3.467 \times \ln(\text{edad}) - 0.014 \times \text{colesterol total}$. Tomando como punto de corte para determinar fibrosis hepática un valor mayor o igual a 4.2 y ausencia de fibrosis un valor menor a 4.2 para valorar fibrosis hepáticas. El índice de APRI se calcula mediante la fórmula: $(\text{AST}/\text{limite normal plaquetario}) / \text{conteo de plaquetas} \times 100$ tomando como punto de corte para determinar fibrosis hepática un valor mayor o igual a 1 y ausencia de fibrosis un valor menor a 1.

Una vez realizados los índices de Forns y Apri, se verificó el resultado de cada informe histopatológico de las biopsias según la escala de Metavir; para determinar la presencia de fibrosis, se tomó en cuenta el resultado de fibrosis alcanzado mediante escala de Metavir: F1, A2, F2, A3, F3 o F4 y para determinar la ausencia de fibrosis, se tomó en cuenta el puntaje alcanzado mediante escala de Metavir: A0, F0, A1.

4.6 ANÁLISIS DE DATOS

Se ingresó los datos en el programa Epi-info™ y se analizó en jamovi 2.3.21 y en Epidat 3.1. Las variables cualitativas se presentan con frecuencias simples y porcentajes, las cuantitativas con media y desviación estándar. Se determinó la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo, y curva ROC.

4.7 PROCEDIMIENTOS PARA GARANTIZAR LOS ASPECTOS ÉTICOS DE LA INVESTIGACIÓN.

Este estudio corresponde a una categoría de riesgo I siendo un riesgo nulo. Se respetó en todo momento la información obtenida en cada expediente dentro del estudio, tratando la misma con la mayor confidencialidad del caso. Al ser un estudio descriptivo transversal que no involucro interacción con pacientes, no se realizó ningún procedimiento diagnóstico y únicamente se realizó la exploración de expedientes, no amerito la realización de un consentimiento informado. Se contó con aprobación del Comité de Investigación del Hospital General San Juan de Dios.

V. RESULTADOS

Se incluyó 70 resultados de biopsias hepáticas que cumplieron con los criterios de inclusión del estudio.

Tabla 5.1 Características generales.

Características	n = 70	(%)
Edad en años media (DE)	46.8	(19.9)
Sexo, n (%)		
Femenino	50	(71.4)
Masculino	20	(28.6)
Antecedentes patológicos, n (%)	50	(71.4)
Hipertensión arterial	17	(24.2)
Diabetes mellitus	11	(15.7)
Hipotiroidismo	5	(7.1)
Enfermedad renal crónica	1	(1.4)
Hepatitis	1	(1.4)
Otros	15	(21.4)
Exámenes de laboratorio, media (DE)		
Plaquetas, X10 ⁹	208	(141)
Colesterol total, mg/dL	170	(49.1)
Transaminasa glutámica oxalacética, U/L	202	(356)
Gamma glutamiltransferasa, U/L	289	(390)

La edad media fue de 46.8 años, el menor de 18 y el mayor de 103; el 71.4 % mujeres; 71.4 % tenía algún antecedente patológico, los más frecuentes fueron hipertensión arterial (24.2 %) y diabetes mellitus (15.7 %); el conteo plaquetario medio fue de 208 x 10⁹, colesterol 170 mg/dl, transaminasa glutámica oxalacética (TGO) 202 U/L y gamma glutamiltransferasa (GGT) 289 U/L.

Tabla 5.2 Fibrosis hepática según la clasificación de Metavir con índices de Forns y de Apri.

	Fibrosis según Metavir			Total	
	Positiva (F1, A2, F2, F3)	Negativa (A0, F0, A1)			
Índice Forns					(%)
Positiva (≥ 4.2)	33	18	51		(72.8)
Negativa (<4.2)	3	16	19		(27.1)
Total	36	34	70		(100.0)
Índice Apri					
Positiva (≥ 1)	30	17	47		(67.1)
Negativa (<1)	6	17	23		(32.8)
Total	36	34	70		(100.0)

De acuerdo con el resultado de la biopsia, según Metavir, el 51.4 % (36) era positivo para fibrosis. Según el índice de Forns, el 72.8 % (51) era positivo para fibrosis y según Apri, el 67.1 % (47).

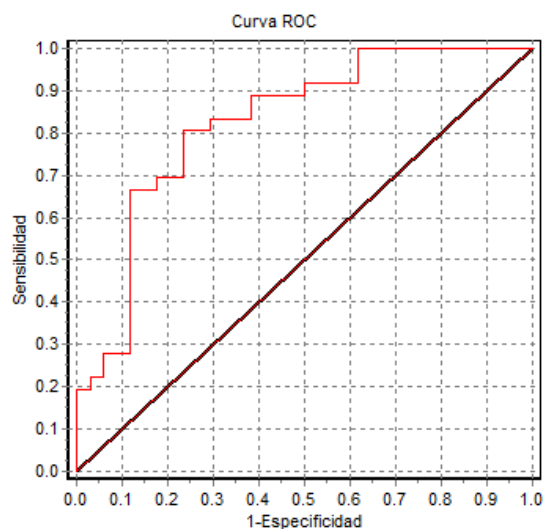
Tabla 5.3 Desempeño de los índices de Forns y Apri para el diagnóstico de fibrosis hepática.

	Índice de Forns	(IC 95 %)	Índice de Apri	(IC 95 %)
Sensibilidad (%)	91.6	(81.25 – 100)	83.3	(69.7 – 96.9)
Especificidad (%)	47	(28.8 – 65.3)	50	(31.7 – 68.2)
VPP (%)	64.7	(50.6 – 78.8)	63.8	(49 – 78.6)
VPN (%)	84.2	(65.1 – 100)	73.9	(53.7 – 94)
Prevalencia (%)	51.4	(39 – 63.8)	51.4	(39 – 63.8)
RV +	1.73	(1.2 – 2.4)	1.67	(1.16 – 2.4)
RV-	0.18	(0.06 – 0.55)	0.33	(0.1 – 0.7)

VPP= Valor predictivo positivo, VPN= Valor predictivo negativo, RV+= Razón de verosimilitud positiva, VP-= Razón de verosimilitud negativa.

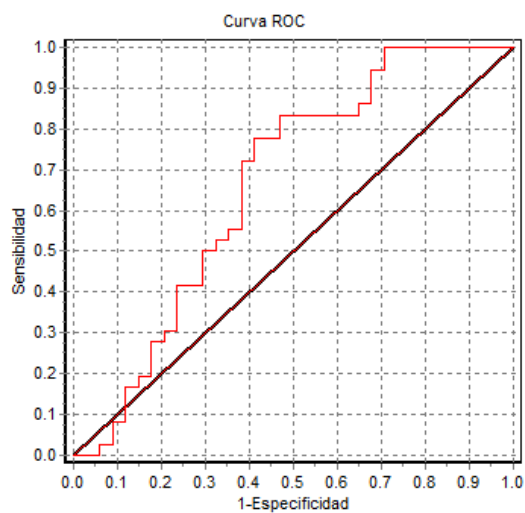
De acuerdo con los resultados de la biopsia, la sensibilidad y especificidad del índice de Forns fue del 91.6 % y 47 %, y para el índice de Apri 83.3 % y 50 % respectivamente. Las razones de verosimilitud para Forns fue de 1.73 y para Apri 1.67 (Tabla 3).

Grafica 5.1 Análisis de la curva ROC del índice de Forns, como método diagnóstico de fibrosis hepática.



Área bajo la curva	(IC 95 %)
0.8243	(0.7249 - 0.9238)

Grafica 5.2 Análisis de la curva ROC del índice de Apri, como método diagnóstico de fibrosis hepática.



Área bajo la curva	IC (95 %)
0.6634	(0.5306 - 0.7962)

Según el análisis de la curva ROC, el índice de Forns tuvo una capacidad discriminativa mayor que el de Apri, el área bajo la curva del índice de Forns fue 0.82 (IC 95 %, 0.72 – 0.92) y Apri 0.66 (IC 95 %, 0.53 – 0.79).

VI. DISCUSIÓN Y ANÁLISIS

En este estudio se encontró que el desempeño de los índices de Forns y Apri son aceptables para el diagnóstico de fibrosis hepática, sin embargo, Forns tuvo una mejor capacidad discriminativa que el de Apri. Estos resultados apoyan el uso de los indicadores séricos no invasivos para el diagnóstico en pacientes con sospecha de fibrosis hepática, con lo que se logra una reducción en complicaciones, costos y estancia hospitalaria prolongada, en comparación con las presentadas por el diagnóstico mediante biopsia hepática y elastografía (15,19).

Según algunos estudios (24,29), la sensibilidad para el índice de Forns se encuentra entre 90 % y 100 %, con un área bajo la curva de ROC entre 0.80 y 0.99, resultados similares a los encontrados en esta investigación. En cuanto a la especificidad, los estudios la reportan entre 91 % y 94 %, valores más altos a los de este estudio, con 47 %. De acuerdo con estos resultados, en este estudio, tuvo un buen desempeño para identificar el problema, pero no para la exclusión del diagnóstico de fibrosis hepática. Entre las posibles causas de estas diferencias, se puede deber a que en esos estudios se tomaron criterios de inclusión específicos para la selección de los pacientes, en las que destacan pacientes con fibrosis de etiología autoinmune y hepatitis viral, y excluyeron hepatopatía grasa, antecedente de hepatopatía crónica y consumo de alcohol, mientras que en la investigación actual no se hizo distinción en la causa que condujo a la toma de biopsia.

Para el índice de Apri, según la literatura (24,29), la sensibilidad se encuentra entre 75 % y 80 %, la especificidad los estudios, está entre 50 % y 65 %, con un área bajo la curva de ROC entre 0.72 y 0.80, resultados similares a los obtenidos en este estudio. Aunque el desempeño en general es bueno, su capacidad discriminativa es menor a la del índice de Forns para identificar la fibrosis hepática y no adecuada para descartar el diagnóstico.

Ambos índices presentaron razones de verosimilitud bajas, con lo cual podemos notar que la probabilidad de fibrosis hepática en pacientes con Forns o Apri positivo no es suficiente para confirmar el diagnóstico.

Los índices séricos se han convertido al día de hoy en una herramienta indispensable para el tamizaje temprano de fibrosis hepática debido a su bajo costo, posibilidad de realizarse de manera ambulatoria y su fácil disponibilidad (19), esto sumado a que la regla de oro de la biopsia hepática en los últimos 16 años ha generado múltiples dudas por algunos puntos

como que el éxito de la biopsia dependerá del tamaño, espesor y número total de tractos peri-portales tomados, se limita la calidad de la muestra, puede conllevar a complicaciones moderadas en un 20 % de casos y mortales en un 0.5 % de casos (18).

Una limitante de esta investigación fue que algunas pruebas séricas fueron realizadas en laboratorios distintos, lo que puede generar variabilidad en la medición de los exámenes realizados.

En resumen, de acuerdo con los resultados obtenidos en este estudio, la sensibilidad alcanzada por el índice de Forns y de Apri muestran un buen desempeño para el diagnóstico de fibrosis hepática, sin embargo, su capacidad de excluir este diagnóstico es limitada al contar con una especificidad baja, además que el comportamiento de Forns para discriminar es mejor que el de Apri.

6.1 CONCLUSIONES

6.1.1 El desempeño de los índices de Forns y Apri para el diagnóstico de fibrosis hepática es aceptable, sin embargo, no es definitivo y su capacidad de exclusión del diagnóstico es baja.

6.1.2 La capacidad de discriminación del índice de Forns es mayor que el del índice de Apri, y, por tanto, presenta un mejor desempeño para el diagnóstico de fibrosis hepática.

6.1.3 La edad media fue de 46.8 años, 71.4 % eran mujeres; los antecedentes encontrados fueron hipertensión arterial (24.2%) y diabetes mellitus (15.7%); el conteo plaquetario medio fue de 208 x 109, colesterol 170 mg/dl, transaminasa glutámica oxalacética (TGO) 202 U/L y gamma glutamiltransferasa (GGT) 289 U/L.

6.1.4 El resultado de la biopsia era positivo para fibrosis en el 51.4 % (36) según la clasificación de Metavir.

6.1.5 La sensibilidad y especificidad del índice de Forns fue del 91.6% y 47%, y para el índice de Apri 83.3% y 50%. Las razones de verosimilitud para el índice de Forns fue de 1.73 y de 1.6 para el índice de Apri.

6.2 RECOMENDACIONES

- 6.2.1 Estandarizar las pruebas séricas en un nuevo estudio que permita el procesamiento de estas en un mismo laboratorio clínico, minimizando la variabilidad en la medición de los exámenes realizados.

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Patrick S. Kamath and VHS. Gastrointestinal and Liver Disease. SLEISENGER AND FORDTRANS. 10th ed. elseivier, editor. Vol. 2. USA: Elseivier; 2016. 1254–1260 p.
2. Scaglione S, Kliethermes S, Cao G, Shoham D, Durazo R, Luke A, et al. The Epidemiology of Cirrhosis in the United States A Population-based Study. *Clinical Gastroenterology* [Internet]. 2015 Sep;49(8):690–6. Available from: www.jcge.com
3. Hauser W, Hauser H, Holtmann G, Grandt D. Determinants of Health-Related Quality of Life in Patients With Chronic Liver Diseases. *Clinical gastroenterology and hepatology* [Internet]. 2004 Feb 1 [cited 2022 Mar 30];2(1):157–63. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15017621/>
4. del Pilar R, Panqueva L. Hepatology for Gastroenterologists and Hematologists. Part Three: Pathology of Chronic Necroinflammatory Liver Disease. *Rev Colomb Gastroenterol* [Internet]. 2013 [cited 2022 Mar 30];28(4):358–65. Available from: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-99572013000400013&lng=en&tlng=en
5. Soriano G, Román E. El reto de la calidad de vida en pacientes con cirrosis. *Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2012;35(1):52–9. Available from: www.elsevier.es/gastroenterologia
6. Tapper EB, Lok ASF. Use of Liver Imaging and Biopsy in Clinical Practice. *New England Journal of Medicine*. 2017 Aug 24;377(8):756–68.
7. Pimpin L, Cortez-Pinto H, Negro F, Corbould E, Lazarus J V., Webber L, et al. Burden of liver disease in Europe: Epidemiology and analysis of risk factors to identify prevention policies. *J Hepatol*. 2018 Sep 1;69(3):718–35.
8. Jhon E. Prieto SSRG prieto, FM. Características clínicas y descompensación en pacientes con cirrosis hepática atendidos en dos centros de hepatología en la ciudad de Bogotá D.C., 2010-2014. *Rev Colomb Gastroenterol* [Internet]. 2016 Jan 10 [cited 2022 Mar 30];31(1):1–8. Available from: <https://revistagastrocol.com/index.php/rcg/article/view/66>

9. Heidelbaugh JJ, Bruderly M. Cirrhosis and Chronic Liver Failure: Part I. Diagnosis and Evaluation [Internet]. 2006. Available from: www.aafp.org/afp.
10. forns index.
11. Hung R PDFDKDBELDHSJJ. HARRISON principios de medicina interna. 18th ed. Jameson Fauci Kasper Hauser Longo Loscalzo, editor. Vol. 18, Principios de medicina interna de harrison. USA: Mc Graw Hill; 2005. 2046–2058 p.
12. Baranova A, Lal P, Birerdinc A, Younossi ZM. Non-Invasive markers for hepatic fibrosis. *BMC Gastroenterol*. 2011 Aug 17;11.
13. Petersen JR, Stevenson HL, Kasturi KS, Naniwadekar A, Parkes J, Cross R, et al. Evaluation of the aspartate aminotransferase/platelet ratio index and enhanced liver fibrosis tests to detect significant fibrosis due to chronic hepatitis C. *J Clin Gastroenterol*. 2014;48(4):370–6.
14. Heidelbaugh JJ, Bruderly M. Cirrhosis and Chronic Liver Failure: Part I. Diagnosis and Evaluation [Internet]. 2006. Available from: www.aafp.org/afp.
15. Papastergiou V, Tsochatzis E, Burroughs AK. Non-invasive assessment of liver fibrosis. *Ann Gastroenterol* [Internet]. 2012;25(3):218–31. Available from: www.annalsgastro.gr
16. Castera L, Yuen Chan HL, Arrese M, Afdhal N, Bedossa P, Friedrich-Rust M, et al. EASL-ALEH Clinical Practice Guidelines: Non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis. *J Hepatol* [Internet]. 2015 Jul 1 [cited 2022 Mar 30];63(1):237–64. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3959378/>
17. Alem SA, Said M, Anwar I, Abdellatif Z, Elbaz T, Eletreby R, et al. Improvement of liver stiffness measurement, acoustic radiation force impulse measurements, and noninvasive fibrosis markers after direct-acting antivirals for hepatitis C virus G4 recurrence post living donor liver transplantation: Egyptian cohort. *J Med Virol*. 2018 Sep 1;90(9):1508–15.
18. Soresi M, Giannitrapani L, Cervello M, Licata A, Montalto G. Non invasive tools for the diagnosis of liver cirrhosis. *World J Gastroenterol* [Internet]. 2014 Dec 28 [cited

- 2022 Mar 30];20(48):18131–50. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4277952/>
19. Zarski JP, Sturm N, Guechot J, Paris A, Zafrani ES, Asselah T, et al. Comparison of nine blood tests and transient elastography for liver fibrosis in chronic hepatitis C: The ANRS HCEP-23 study. *J Hepatol* [Internet]. 2012 Jan [cited 2022 Mar 30];56(1):55–62. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21781944/>
 20. Abrahamson M, Barrett AJ, Salvesen G, Grubb A. Isolation of six cysteine proteinase inhibitors from human urine. Their physicochemical and enzyme kinetic properties and concentrations in biological fluids. *Journal of Biological Chemistry* [Internet]. 1986 [cited 2022 Mar 30];261(24):11282–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3488317/>
 21. Montero Marco J, Blas Giral D, Serrano Aullo I, Iou Bonafonte T, Manuel J. Métodos diagnósticos no invasivos de fibrosis hepática en pacientes con VHC: evaluación comparación de 25 modelos / Jesica Montero Marco [Internet]. [Zaragoza]; 2019. Available from: <http://zaguan.unizar.es>
 22. Blachier M, Leleu H, Peck-Radosavljevic M, Valla DC, Roudot-Thoraval F. The burden of liver disease in Europe: A review of available epidemiological data [Internet]. Available from: <http://data.euro.who.int>
 23. Manning DS, Afdhal NH. Diagnosis and Quantitation of Fibrosis. *Gastroenterology* [Internet]. 2008 May;134(6):1670–81. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0016508508004253>
 24. Lurie Y. Non-invasive diagnosis of liver fibrosis and cirrhosis. *World J Gastroenterol* [Internet]. 2015 Nov 7;21(41):11567. Available from: <http://www.wjgnet.com/1007-9327/full/v21/i41/11567.htm>
 25. Campollo O, en MC, José Valencia-Salinas J, Berumen-Arellano A, Angel Pérez-Aranda M, Panduro-Cerda A, et al. Características epidemiológicas de la cirrosis hepática en el Hospital Civil de Guadalajara*.
 26. Bukhari T, Jafri L, Majid H, Ahmed S, Khan AHH, Abid S, et al. Diagnostic Accuracy of the Forns Score for Liver Cirrhosis in Patients With Chronic Viral Hepatitis. *Cureus* [Internet]. 2021 Apr 13;13(4). Available from: <https://www.cureus.com/articles/49247->

diagnostic-accuracy-of-the-forns-score-for-liver-cirrhosis-in-patients-with-chronic-viral-hepatitis

27. Alem SA, Said M, Anwar I, Abdellatif Z, Elbaz T, Eletreby R, et al. Improvement of liver stiffness measurement, acoustic radiation force impulse measurements, and noninvasive fibrosis markers after direct-acting antivirals for hepatitis C virus G4 recurrence post living donor liver transplantation: Egyptian cohort. *J Med Virol*. 2018 Sep 1;90(9):1508–15.
28. Castera L. Hepatitis B: are non-invasive markers of liver fibrosis reliable? *Liver International* [Internet]. 2014 Feb;34(SUPPL1):91–6. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/liv.12393>
29. Bukhari T, Jafri L, Majid H, Ahmed S, Khan AHH, Abid S, et al. Diagnostic Accuracy of the Forns Score for Liver Cirrhosis in Patients With Chronic Viral Hepatitis. *Cureus*. 2021 Apr 14;

VIII. ANEXOS

- Ficha de recolección de datos

Edad: _____ **Sexo:** F ____ M ____ **Historia clínica No:** _____ **Expediente NO.**

Fecha de recolección de datos: _____

Antecedentes	SI	NO
Hipertensión arterial	SI	NO
Hipotiroidismo	SI	NO
Hipertiroidismo	SI	NO
Diabetes mellitus	SI	NO
Insuficiencia cardíaca	SI	NO
Hepatitis viral	SI	NO
Otros (Especifique)		

Laboratorios	
Plaquetas	
Colesterol	
AST	
GGT	

Punteo	Metavir
A0	Sin inflamación o necrosis.
F0	Sin fibrosis
A1	Ligera actividad necroinflamatoria.
F1	Fibrosis portal.
A2	Moderada actividad necroinflamatoria.
F2	Fibrosis portal con algunos septos.
A3	Severa actividad necroinflamatoria.
F3	Fibrosis portal con numerosos septos.
F4	Cirrosis.

PERMISO DEL AUTOR PARA COPIAR EL TRABAJO

El autor concede permiso para reproducir total o parcialmente y por cualquier medio la tesis titulada: "Marcadores no invasivos como indicadores de fibrosis hepática" para propósitos de consulta académica. Sin embargo, quedan reservados los derechos de autor que confiere la ley, cuando sea cualquier otro motivo diferente al que se señala lo que conduzca a su reproducción o comercialización total o parcial.