



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

DELEGACIÓN SUR DE LA CIUDAD DE MÉXICO

UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI

“DR. BERNARDO SEPÚLVEDA”.

TÍTULO

**“VALIDACIÓN DE FIB-4 Y APRI PARA EL DIAGNÓSTICO NO INVASIVO DE
FIBROSIS HEPÁTICA EN PACIENTES CON HEPATITIS CRÓNICA POR VIRUS C.”**

TESIS

PARA OBTENER EL DIPLOMA

EN LA ESPECIALIDAD DE

GASTROENTEROLOGÍA.

PRESENTA:

DRA. MARGARITA SESATTY FLORES

TUTOR:

DRA. NAYELI XOCHIQUETZAL ORTIZ OLVERA

CIUDAD DE MÉXICO.

FEBRERO 2021





Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



DRA. VICTORIA MENDOZA ZUBIETA
JEFE DE LA DIVISIÓN DE EDUCACIÓN EN SALUD
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI



DRA. NAYELI XOCHIQUETZAL ORTIZ OLVERA
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN
GASTROENTEROLOGÍA
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI



DRA. NAYELI XOCHIQUETZAL ORTIZ OLVERA
ASESOR CLÍNICO
MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE GASTROENTEROLOGÍA
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



Dictamen de Aprobado

Comité Local de Investigación en Salud 3601.

HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DE BERNABÉ DE LA FUENTE, CERRITOS, CDMX

Registro COFEPRIS T7 C109 019 034

Registro CONBIOÉTICA CONBIOÉTICA 69 CEI 623 2017082

FFCHS, Martes, 19 de mayo de 2020

M.C. NAYELI XOCCHQUETZAL ORTIZ OLVERA

PRESENTE

Tengo el agrado de señalar, que el protocolo de investigación con título **Validación de FIB-4 y APRI para el diagnóstico no invasivo de fibrosis hepática en pacientes con hepatitis crónica por virus H** que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A.PROBADO**.

NÚMERO DE REGISTRO PROFESIONAL

71 2020 3601 000

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año un informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo en progreso a su cargo. Este documento será revisado de un año a otro, por lo que en caso de ser necesario, deberá solicitar la reaprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE

Dr. Carlos Errey Cuevas García
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 3601

RECIBIR

IMSS

REGISTRADO EN EL REGISTRO FEDERAL DE PROFESIONES

AGRADECIMIENTOS

A Dios, que me lo ha dado todo. Por lo afortunada que soy. Por mis bendiciones, mi familia, mi vida.

A mi hijo Carlos Javier Rodríguez Sesatty, mi motor, mi orgullo, mi corazón que siempre late fuera de mi cuerpo. Por la paciencia de tener a una mamá partida en dos.

A mi mamá María de los Dolores Flores Vélez, mi ejemplo, mi consuelo, mi apoyo incondicional de cada hora y cada día.

A mi papá Víctor Manuel Sesatty Frausto, porque me enseñó a soñar y no me dejó no hacerlo.

A mis hermanos María Dolores y Víctor, porque crecimos juntos y así nos mantendremos.

A mis abuelitas Margarita y María Dolores, mujeres de ojos grandes. A mis abuelitos Armando y David, por su corazón bondadoso.

A todos mis compañeros y amigos en estos años de convivencias y palabras de aliento.

A mis profesores; Dra. Moreno, Dra. Bautista, Dra. Ortiz, Dra. Rodríguez, Dr. Mayoral, Dr. Sandoval, que me enseñaron a pensar desde otra perspectiva y a actuar en consecuencia.

A mis asesores de tesis Dra. Nayeli X. Ortiz Olvera y Dr. Guillermo Castellanos Pallares, por todo el apoyo a este proyecto, por su paciencia.

Margarita Sesatty Flores

ÍNDICE

1. RESUMEN	1
2. MARCO TEÓRICO	3
3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	13
4. JUSTIFICACIÓN.....	14
5. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	15
6. HIPÓTESIS.....	15
7. OBJETIVOS.....	16
8. PACIENTES Y MÉTODOS	17
9. DISEÑO DEL ESTUDIO.....	17
10. TAMAÑO DE LA MUESTRA Y ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	18
11. DEFINICIÓN DE LAS VARIABLES.....	21
12. CONSIDERACIONES ÉTICAS	23
13. RESULTADOS.....	24
14. DISCUSIÓN.....	31
15. CONCLUSIÓN.....	36
16. REFERENCIAS.....	37
17. ANEXOS	40

1. RESUMEN:

Validación de FIB4 y APRI para el diagnóstico no invasivo de fibrosis hepática en pacientes con Hepatitis crónica por virus C

Introducción: Las hepatitis virales crónicas suponen una carga sanitaria importante a nivel mundial por las complicaciones que producen (fibrosis y cirrosis hepática, carcinoma hepatocelular, entre otras). Recientemente se han descrito opciones terapéuticas para infección por virus de hepatitis C cuyas características (tolerabilidad y eficacia) han permitido establecer como meta la erradicación de la hepatitis C en el mediano plazo. Para establecer la duración de algunas opciones de tratamiento y para implementar pautas de seguimiento posterior al tratamiento establecer el grado de fibrosis hepática en los pacientes a tratar es primordial; cobran importancia en las estrategias de simplificación del tratamiento los marcadores no invasivos para estadificación de fibrosis, dentro de los cuales encontramos métodos serológicos como FIB-4 y APRI, que permiten predecir el grado de fibrosis en el sujeto estudiado con algunos estudios de laboratorio básicos.

Objetivo: Estimar la sensibilidad y especificidad de FIB-4 y APRI para el diagnóstico de fibrosis hepática en pacientes con hepatitis crónica por VHC.

Pacientes y métodos: Estudio de prueba diagnóstica. Se incluyeron pacientes con hepatitis crónica por VHC con biopsia hepática admitidos de enero de 2013 a diciembre 2018 en el servicio de Anatomía Patológica del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI, con seguimiento en nuestra unidad. Se excluyeron pacientes con otras causas de hepatopatía crónica y se eliminaron sujetos cuya biopsia hepática fue de mala calidad según los criterios de Regev.

Análisis estadístico: Se calculó sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo, razón de verosimilitud positiva y negativa e intervalos de confianza de 95% (IC 95%) de FIB-4 y APRI, con relación al estándar de oro (biopsia hepática). Se realizaron curvas de características operativas para el receptor (curva COR) utilizando el puntaje de FIB4 y APRI de cada paciente y el diagnóstico de fibrosis establecido de acuerdo con la escala de Metavir. El punto de corte óptimo para FIB-4 y APRI se definió como el punto con la mayor sensibilidad, especificidad y certeza diagnóstica para identificar a los pacientes con y sin fibrosis. Para establecer el diagnóstico de fibrosis hepática, se utilizó el sistema Metavir (escala histológica sobre el índice de actividad necroinflamatoria y fibrosis).

Resultados: Se evaluaron 148 pacientes con hepatitis C crónica y biopsia hepática, incluyéndose en el análisis 144; se excluyeron 4 pacientes por comorbilidad. La media de edad fue 46.1 (\pm 12.63) años e índice de masa corporal de 27.1 (\pm 4.14) kg/m². Para APRI el área bajo la curva de características operativas del receptor (AUROC) para predecir cirrosis (Metavir F4) fue de 0.824. El mejor punto de corte es 2.15 con sensibilidad de 66.7% y especificidad de 84.1 %, VPP de 27.59% y VPN de 96.52%. Para FIB-4 el área bajo la curva para predecir cirrosis (Metavir F4) fue de 0.839. El mejor punto de corte en nuestra población es 3.41 con sensibilidad de 75%, especificidad de 76.5% y un VPN de 97.17% para cirrosis (F4). Ambos métodos tuvieron un pobre rendimiento para descartar la presencia de fibrosis (Metavir F0), con áreas bajo la curva de 0.342 y 0.334 para APRI y FIB-4.

Conclusiones: Se presenta un estudio retrospectivo transversal de estudio diagnóstico para validar los métodos no invasivos para estadificación de fibrosis en población mexicana de un hospital de tercer nivel en la Ciudad de México. La población estudiada representa todo el espectro de la hepatitis C crónica. Se encontró un adecuado rendimiento en APRI y FIB4 para predecir cirrosis hepática, no así para descartar fibrosis.

1.- Datos del alumno	
Apellido paterno	Sesatty
Apellido materno	Flores
Nombre (s)	Margarita
Teléfono	871 184 34 35
Universidad	Universidad Nacional Autónoma de México.
Facultad	Facultad de Medicina.
Carrera	Especialista en Medicina (Gastroenterología).
Número de cuenta	518213602
2.- Datos del tutor	
Tutor principal	Dra. Nayeli Xochiquetzal Ortiz Olvera Especialista en Gastroenterología Médico adscrito al servicio de Gastroenterología, Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI. Teléfono: 55 56 27 69 00 E-mail: nayelixoortiz@gmail.com
3.- Datos de la tesis	
Título	Validación de FIB-4 y APRI para el diagnóstico no invasivo de fibrosis hepática en pacientes con Hepatitis crónica por virus C.
Número de páginas	44
Año	2020
Número de Registro	R-2020-3601-069

“VALIDACIÓN DE FIB-4 Y APRI PARA EL DIAGNÓSTICO NO INVASIVO DE FIBROSIS HEPÁTICA EN PACIENTES CON HEPATITIS CRÓNICA POR VIRUS C.”

2. MARCO TEÓRICO

Las hepatitis virales crónicas son una de las enfermedades más frecuentes a nivel mundial, afectan a millones de sujetos y son una causa seria de morbi-mortalidad. El virus de hepatitis C (VHC) constituye una carga sanitaria significativa a nivel mundial. Entre el 50 a 90% de los pacientes presenta una infección crónica, que a largo plazo puede producir fibrosis avanzada, cirrosis y carcinoma hepatocelular¹. Se estima que mientras que la incidencia de la infección parece haber disminuido en el mundo desarrollado, la mortalidad asociada a la infección continuará incrementándose en los próximos 20 años. ²

La infección por VHC es la indicación más común para trasplante hepático en países desarrollados.¹ Recientemente ha habido avances mayores en los tratamientos disponibles, con la introducción de los antivirales de acción directa (AAD) que han demostrado alta potencia, un perfil favorable de tolerabilidad, alta barrera a la resistencia, duración acortada de tratamiento, fácil administración y pocos efectos adversos. No existe aún una vacuna disponible. ¹

A nivel mundial, el número de pacientes conscientes de cursar con hepatitis C crónica es bajo. En 2015, la Organización Mundial de la Salud estimó que solo el 20% de los 71 millones de pacientes viviendo con hepatitis C crónica a nivel global, conocía este diagnóstico. ³

Incidencia y prevalencia

Se estima una seroprevalencia mundial de la infección por el VHC basada en la identificación de anticuerpos frente al VHC del 2.8%, con aproximadamente 185 millones de personas con infección crónica. En México, de acuerdo con la encuesta ENSANUT, la seroprevalencia se estima en 0.27%, equivalente a 161,000 pacientes, siendo mayor en hombres que en mujeres. La incidencia del VHC ha disminuido de forma continua desde 1994.⁵ La prevalencia máxima se encuentra entre la población nacida entre 1945 y 1965, hombres y afroamericanos. Otros factores de riesgo son consumo de drogas ilícitas parenterales, transfusiones previas a 1992, historial de más de 50 parejas sexuales a lo largo de la vida y un ingreso familiar por debajo del nivel de pobreza. ⁶

Patogenia

Los factores que determinan la persistencia del VHC incluyen: 1) evasión de la respuesta inmunitaria por mecanismos víricos, 2) inducción inadecuada de la respuesta inmune innata, 3) insuficiente inducción o mantenimiento de una respuesta inmunitaria adaptativa, 4) producción de cuasi especies víricas y 5) inducción de tolerancia inmunitaria. Se desarrolla hepatitis crónica en el 50-90% de los pacientes que cursan con infección aguda por VHC. En los pocos pacientes en que se resuelve la infección aguda, se produce una respuesta precoz y multiespecífica de linfocitos T, que puede detectarse hasta 20 años después de la resolución de la infección. ⁶

Evolución natural de la enfermedad

Cuando se establece una infección crónica por el VHC, es raro que se elimine el virus de forma espontánea. La hepatitis C crónica produce un daño hepático continuado mediado por mecanismos inmunitarios y daño viral directo, con consiguiente fibrosis, cirrosis y posterior aparición de carcinoma hepatocelular. ⁶

Factores asociados a progresión

La edad es uno de los factores de riesgo más importantes para la progresión de la fibrosis. La duración más prolongada de la infección se asocia a un estadio mayor de fibrosis, aunque parece que la infección adquirida durante la infancia tiene una evolución más leve. Además, el sexo femenino y la raza afroamericana son protectoras. El aumento de las aminotransferasas séricas se asocia a un mayor riesgo de progresión, aunque niveles normales no descartan por completo que la fibrosis pueda progresar. Los factores del virus se han asociado también a la progresión. Varios estudios han descrito progresión acelerada en pacientes con genotipo 3, lo cual concuerda con la mayor mortalidad para este genotipo. Parece que los brotes de hepatitis son más frecuentes en genotipo 2 y pueden condicionar una evolución más grave de la hepatopatía. Por el contrario, la carga viral no guarda relación con la progresión de la fibrosis hepática. ⁶

Otros factores asociados con progresión acelerada de fibrosis son el consumo de alcohol, la coinfección con virus de hepatitis B o virus de inmunodeficiencia humana, incremento de los depósitos de hierro y enfermedad hepática grasa no alcohólica. ⁷

Evaluación de la fibrosis en la infección crónica por virus de hepatitis C

Se calcula que los portadores asintomáticos desarrollan hepatitis crónica a una tasa de 12-14% en hombres y de 6 a 14% en mujeres por año de observación y en pacientes hombres con cirrosis la probabilidad de desarrollar hepatocarcinoma de 5% por año. ⁸ El riesgo de sufrir una lesión hepática progresiva por la infección por el VHC es muy variable y algunos pacientes muestran una progresión escasa o nula tras décadas de infección, mientras que otros evolucionan con rapidez a la cirrosis. ⁶ En general, se recomienda medir el grado de daño hepático. Esta medición puede realizarse por métodos no invasivos y por biopsia hepática percutánea, aunque actualmente es más frecuente emplear métodos indirectos no invasivos para valorar la fibrosis evitando los riesgos de la biopsia. ^{6,7}

Métodos no invasivos para estadificar fibrosis

El rendimiento de un método no invasivo se evalúa calculando el área bajo la curva, tomando la biopsia hepática como el estándar de referencia. Sin embargo, al ser la biopsia un estándar de referencia imperfecto, tomando en cuenta el rango de variación de la exactitud de la biopsia, incluso en el mejor escenario un área bajo la curva >0.90 no puede ser logrado para un marcador perfecto de enfermedad hepática. El área bajo la curva puede variar basado en la prevalencia de cada estadio de fibrosis, a lo cual se le conoce como espectro de sesgo.¹⁰ Lo que realmente importa en la práctica clínica es el número de pacientes correctamente clasificados por los métodos no invasivos (verdaderos positivos y verdaderos falsos). ¹⁰ Los métodos no invasivos reducen, pero no eliminan la necesidad de la

biopsia y se deben utilizar como un sistema integrado con la biopsia dependiendo del contexto clínico. ¹⁰

Los métodos no invasivos se basan en dos abordajes distintos, uno biológico que trata de la cuantificación de biomarcadores en muestras séricas y uno físico, sobre la medida de la rigidez hepática (una propiedad del parénquima hepático). Ambos son complementarios. ¹⁰

Marcadores séricos de fibrosis.

Muchos biomarcadores séricos se han propuesto para la estadificación de la fibrosis. El Fibrotest fue el primer algoritmo que combina varios parámetros. Otras escalas o algoritmos se han propuesto para pacientes con infección crónica por virus de hepatitis C o virus de hepatitis B. Cuatro de ellos están protegidos por patentes y comercialmente disponibles: FibroMeter, FibroSpectII, ELF y HepaScore. Los métodos no patentados son modelos publicados basados en valores de laboratorios usualmente disponibles. ¹⁰

Las ventajas prácticas de analizar biomarcadores séricos incluyen su amplia aplicabilidad, reproducibilidad y disponibilidad (fórmulas no patentadas). Sin embargo, ninguno es hepatoespecífico y sus resultados pueden verse influenciados por cambios en el aclaramiento y excreción individuales. En adición, la interpretación de cada prueba requiere un análisis crítico para evitar falsos positivos o falsos negativos (por ejemplo, síndrome de Gilbert, hepatitis aguda). ¹⁰

Aspartato aminotransferasa-to-platelet radio index (APRI)

Wai y colaboradores desarrollaron el índice del ratio AST/plaquetas, llamado APRI, un método simple y fácil de calcular para predecir fibrosis severa o cirrosis, que se utiliza en monoinfección VHC o coinfección VHC/VIH. Un APRI mayor de 1.5 tiene un área bajo la curva de 80% y 89% para fibrosis avanzada F3-F4 y cirrosis, respectivamente ¹¹. De acuerdo con Snyder y colaboradores, un punto de corte de 0.42 o menos tiene alta exactitud, con un valor predictivo negativo de 95%. ⁹ Tiene buena utilidad diagnóstica prediciendo fibrosis severa o cirrosis o riesgo bajo de fibrosis, pero no diferencia estadios intermedios de fibrosis. ¹⁰

$$\text{APRI} = \frac{\frac{\text{AST Level}}{\text{AST (Upper Limit of Normal)}}}{\text{Platelet Count (10}^9\text{/L)}} \times 100$$

FIB-4

Sterling y colaboradores, desarrollaron una escala para evaluar fibrosis en pacientes coinfectados VIH/VHC, que clasifica de forma exitosa al 87% de los pacientes, con un punto de corte de 3.25 con un área bajo la curva de 76%. La prueba fue posteriormente validada para monoinfección por VHC y VHB, logrando AUROC de 85% y 81%, respectivamente. ¹¹

Un valor de menos de 1.45 tiene sensibilidad de 45% y valor predictivo negativo de 95% para excluir fibrosis avanzada (Metavir F3/F4) y un valor mayor de 3.25 tiene valor predictivo positivo para fibrosis avanzada de 82% y especificidad de 95% para confirmar cirrosis. Valores entre 1.45 y 3.25 no discriminan y requieren un método adicional para la predicción de fibrosis. ¹⁰

$$\text{FIB-4} = \frac{\text{Age (years)} \times \text{AST (U/L)}}{\text{Platelet Count (10}^9\text{/L)} \times \sqrt{\text{ALT (U/L)}}}$$

Elastografía de transición.

La rigidez hepática se puede estadificar usando un ultrasonido de 1 dimensión con elastografía transitoria (Fibroscan, Echosens, Paris, France) que mide la velocidad de una onda de corte elástica de baja frecuencia (50Hz) que se propaga a través del hígado. Esta velocidad se relaciona directamente a la dureza tisular por el modelo elástico (expresado como $E= 3 \rho v^2$, donde v es la velocidad de la onda y ρ la densidad del tejido, que se asume como una constante). Mientras más duro es el tejido, más rápidamente se propaga la onda. 10

La elastografía se realiza con el paciente en supino, con el brazo derecho elevado para facilitar el acceso al lóbulo hepático derecho. La punta de la sonda se contacta con la piel del noveno al décimo primero espacio intercostal. El operador presiona el botón de la sonda para iniciar las medidas. La elastografía mide la dureza en un volumen de aproximadamente un cilindro de 1cm de ancho y 4 cm de longitud, entre 25mm a 65mm por debajo de la superficie de la piel. El software determina si la medida es o no exitosa. El resultado final de una sesión de elastografía de transición puede tomarse como válido si se llenan los siguientes criterios: 1) un número de tomas al menos 10 tomas válidas, 2) una tasa de éxito (radio de tomas válidas sobre número de tomas) mayor de 60% y 3) un rango intercuartil (IQR, que refleja la

variabilidad de las medidas) menor de 30% de la mediana de medidas de rigidez hepática IQR/M <30%. ¹⁰

Los resultados se expresan en kilopascales (kPa) y varían entre 1.5 a 75kPa, con valores normales entre los 5kPa, mayores en hombres y en sujetos con índice de masa corporal bajo o alto. Las ventajas de la elastografía de transición incluyen corta duración del procedimiento (<5 minutos), resultados inmediatos y la facilidad de realizarse en pacientes dentro y fuera del hospital. La interpretación clínica de la elastografía debe incluir siempre el conocimiento de los datos demográficos del paciente, etiología de la enfermedad y parámetros laboratoriales esenciales. ¹⁰

Aunque el análisis de la elastografía de transición tiene una concordancia inter e intraobservador excelente, su aplicabilidad no es tan buena como la de los marcadores séricos. Se ha reportado falla para obtener medidas hasta en un 3.1% de los casos y resultados no confiables hasta en el 15%, mayormente debido a obesidad del paciente y experiencia limitada del operador. ¹⁰

Además de en pacientes obesos, la elastografía también puede ser difícil en pacientes con espacios intercostales estrechos y es casi imposible en sujetos con ascitis. ¹⁰

Biopsia hepática.

La evaluación histológica del hígado y, por lo tanto, la realización de una biopsia hepática es la piedra angular en el abordaje y manejo de los pacientes con patologías hepáticas y se ha considerado un componente integral del armamento del clínico. ⁹ Aunque la evaluación histológica es importante en definir pronósticos y tratamientos, las técnicas no invasivas podrían reemplazar la histología,

particularmente cuando la única indicación es establecer la severidad de la fibrosis en pacientes con alguna hepatopatía de etiología ya definida. ⁷

Las indicaciones actuales para realizar biopsia hepática en hepatitis crónica por virus C son: pronósticas (estadificación de una patología ya conocida) o terapéuticas (para el desarrollo de estrategias de manejo basadas en el análisis histológico bajo protocolo). ⁹

Existen limitaciones asociadas a la biopsia: es un procedimiento invasivo, se asocia a morbi-mortalidad y puede estadificar incorrectamente el estadio de fibrosis en el 20% de los pacientes debido a errores de muestreo o variabilidad interobservador.

⁷

En la era actual, la biopsia se usa menos frecuentemente, pero ciertas circunstancias obligan a considerar la biopsia y son⁹: resultados discordantes en dos métodos no invasivos y sospecha de una segunda etiología de daño hepático.

El dolor es la complicación más común del abordaje percutáneo, que ocurre hasta en el 84% de los pacientes, incluyendo a aquellos que experimentan sólo malestar leve. El sangrado es la complicación más importante, que cuando es severo es de localización intraperitoneal. Una hemorragia severa se define clínicamente por: cambio en los signos vitales con evidencia radiológica de hemorragia intraperitoneal que requiere hospitalización, con probable requerimiento de transfusión, intervenciones radiológicas o quirúrgicas. Una hemorragia de dicha magnitud se ha estimado en 1 de cada 2500 a 10,000 biopsias con abordaje percutáneo. Un sangrado menos severo, definido como suficiente para producir dolor y disminución de tensión arterial con taquicardia, pero sin requerimiento de intervención transfusional o radiológica ocurre en 1 de cada 500 biopsias. Las hemorragias

severas se hacen clínicamente evidentes dentro de las primeras 2 a 4 horas, pero un sangrado tardío puede presentarse hasta 1 semana después. 9

La mortalidad posterior a una biopsia hepática está usualmente relacionada a hemorragia. Puede ser mayor después de una biopsia de una lesión de etiología maligna. La mortalidad más comúnmente descrita es de 1 por cada 10,000 biopsias.

9

Otras complicaciones misceláneas: neumotórax, hemotórax, perforación de órganos, peritonitis biliar, infecciones (bacteriemias, abscesos, sepsis), hemobilia, neuralgia y otras raras como arritmias ventriculares (al usar abordajes transvenosos). 9

Histología de hígado

Se han desarrollado múltiples sistemas de clasificación para estadificar la inflamación y la fibrosis en las hepatopatías. Los más complejos, como Knodell o Ishak se limitan generalmente a investigación, incluyendo ensayos clínicos. Para propósitos clínicos generalmente se utilizan los sistemas de clasificación con menos categorías como Batts, Ludwig, Metavir o el de la Asociación Internacional para el estudio del hígado (IASL). Los principales determinantes de la actividad inflamatoria son: necrosis fragmentaria, necroinflamación lobular y portal, que se gradúa del 0 al 4 en la mayoría de los sistemas. El determinante de fibrosis es el grado de expansión fibrótica entre espacios porta y se estadifica del 0 al 4 en los sistemas más utilizados en la práctica clínica. 7

Desde una perspectiva de salud pública, el diagnóstico y tratamiento de la infección crónica por VHC puede simplificarse a 2 visitas: 1) diagnóstico de infección activa y

tratamiento, sin importar el estadio de la enfermedad y 2) confirmación de la cura.

14

Aunque las restricciones para el tratamiento de acuerdo con el estadio de la enfermedad hepática se están removiendo de forma global, evaluar la fibrosis es importante para informar la duración del tratamiento en algunos regímenes y para iniciar monitoreo activo de pacientes con cirrosis. En este punto los métodos no invasivos para la estadificación de fibrosis cobran importancia, confirmando o descartando la presencia de fibrosis avanzada o cirrosis hepática. 14

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El FIB-4 y APRI se utilizan de manera rutinaria en todo el mundo como métodos no invasivos para el diagnóstico de fibrosis hepática en pacientes con Hepatitis crónica por virus C; sin embargo, no han sido validadas en población mexicana. Considerando que son pruebas fáciles de realizar y accesibles para todos los niveles de atención médica, se propone validar estos índices en nuestra población. La importancia de conocer el grado de fibrosis hepática impacta en la oportunidad de atención y pronóstico de los pacientes con Hepatitis crónica C.

4. JUSTIFICACIÓN

En México, se estima que aproximadamente 161,000 personas, están infectados con el virus de hepatitis C, con predominio de hombres, la mayoría en edad productiva. Uno de los cambios histológicos más característicos de la hepatopatía inflamatoria crónica por virus C es la fibrosis. La fibrosis hepática (FH) es un proceso complejo y dinámico que refleja la falta de balance entre la síntesis de matriz extracelular (MEC) y su degradación, con acúmulo de una cantidad excesiva de MEC. La FH tiene importantes repercusiones fisiopatológicas, lo cual hace imperativo su diagnóstico. Sin duda alguna, la biopsia hepática es el método más fiel para reconocer la presencia de fibrosis y determinar su distribución; sin embargo, su utilidad como herramienta diagnóstica ha disminuido debido a que se acompaña de morbi-mortalidad, y al desarrollo de pruebas no invasivas confiables y seguras para predecir fibrosis.

Los métodos no invasivos reducen, pero no eliminan, la necesidad de la biopsia y se deben utilizar como un sistema integrado con la biopsia dependiendo del contexto clínico. Las ventajas prácticas de analizar biomarcadores séricos incluyen su gran aplicabilidad, reproducibilidad y disponibilidad (fórmulas no patentadas). Sin embargo, ninguno es hepato-específico y los resultados pueden verse influenciados por cambios en el aclaramiento y excreción individuales. El índice AST/plaquetas (APRI), con un valor mayor de 1.5 tiene un área bajo la curva de 80% y 89% para fibrosis avanzada (F3-F4) y cirrosis, respectivamente. Otra escala para evaluar fibrosis es el FIB-4, desarrollado para coinfección VIH/VHC, posteriormente

validado para mono infección por VHC y VHB, logrando AUROC de 85% y 81%, respectivamente.

La evaluación de fibrosis por elastografía, midiendo rigidez hepática se puede realizar usando un equipo de ultrasonido de 1 dimensión con elastografía transitoria (Fibroscan, Echosens, Paris, France), mide la velocidad de una onda de corte elástica de baja frecuencia (50Hz) que se propaga a través del hígado. Con buena certeza diagnóstica para evaluar fibrosis avanzada o ausencia de fibrosis. Es un método no invasivo, rápido de realizar, pero aún con alto costo.

En este estudio se evalúa la certeza diagnóstica de las pruebas no invasivas con las que disponemos en el hospital, para determinar fibrosis hepática en pacientes con hepatitis crónica por virus de hepatitis C, debido a que la presencia de fibrosis avanzada impacta en el pronóstico de la enfermedad y en la toma de decisiones respecto al tratamiento.

5. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Es aplicable el rendimiento de los métodos no invasivos APRI y FIB-4 para predecir cirrosis y descartar fibrosis en pacientes mexicanos con hepatitis C crónica?

6. HIPÓTESIS

La certeza diagnóstica de FIB -4 y APRI para el diagnóstico de fibrosis hepática en pacientes con hepatitis crónica por VHC es mayor al 85%.

7. OBJETIVOS

7.1 General

Estimar la sensibilidad y especificidad de las pruebas no invasivas para el diagnóstico de fibrosis hepática en hepatitis crónica por VHC.

7.2 Específicos

- 1.- Evaluar sensibilidad, especificidad, valores predictivos del APRI en pacientes con hepatitis crónica por VHC.
- 2.- Evaluar sensibilidad, especificidad, valores predictivos del FIB-4 en pacientes con hepatitis crónica por VHC.

8. PACIENTES Y MÉTODOS

- **Tipo de estudio**

Estudio de prueba diagnóstica.

- **Población (Universo de trabajo)**

Pacientes derechohabientes del IMSS con seguimiento en la clínica de hepatitis por diagnóstico de hepatitis crónica por virus de hepatitis C, con biopsia hepática evaluada en el servicio de Anatomía Patológica de la UMAE Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI en los últimos 5 años y que cumplieron con los criterios de selección.

- **Ámbito geográfico**

Población residente en el área de influencia del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI, Ciudad de México.

- **Límites en el tiempo:**

Se analizaron participantes de enero 2013 a diciembre 2018.

9. DISEÑO DEL ESTUDIO

- **Criterios de inclusión:**

1.- Hombres y mujeres mayores de 18 años.

2.- Que cuenten con laminillas y/o bloque de parafina de la biopsia hepática.

- **Criterios de exclusión**

- 1.- Diagnóstico de hepatocarcinoma.
- 2.- Descompensación aguda de la hepatopatía como hemorragia variceal aguda, peritonitis bacteriana espontánea o cualquier proceso infeccioso agudo.
- 3.- Pacientes con obesidad.
- 4.- Pacientes con diagnóstico de otras causas de hepatopatía: VHB, autoinmune, colangitis biliar primaria, alcohol y hepatotoxicidad.

- **Criterios de eliminación**

- 1.- Muestra de biopsia hepática de mala calidad según los criterios de Regey.

10. TAMAÑO DE LA MUESTRA Y ANÁLISIS ESTADÍSTICO

- **Cálculo de tamaño de muestra:**

Para determinar el tamaño de muestra en relación con su sensibilidad y especificidad, se utilizó la fórmula estándar para proporción binomial.

Para el cálculo de tamaño de muestra se utilizó la siguiente fórmula:

$$S_n \pm Z (1-\alpha/2) \sqrt{S_n (1-S_n)/n_a}$$

$$S_p \pm Z (1-\alpha/2) \sqrt{S_p (1-S_p)/n_n}$$

Donde S_n = sensibilidad, S_p = especificidad, n_a = número de sujetos enfermos en el estudio, n_n = número de sujetos sanos en el estudio.

Nuestro tamaño de muestra se calculó en base a sensibilidad y especificidad esperada. El número aproximado de sujetos calculado fue de 200 pacientes para

tratar de asegurar contar con al menos 40 sujetos con fibrosis, considerando la prevalencia de la enfermedad, con 80% de poder, $\alpha = 0.05$, e IC de 95%, donde la sensibilidad es de 80 ± 0.03 (IC 95%, 76.99 - 83) y especificidad de 90 ± 0.01 (IC 95%, 91.12 - 88.87).

Para cada grupo, el diagnóstico obtenido por las pruebas no invasivas se comparó con el estándar de oro (biopsia hepática), basados en la sensibilidad y especificidad relativa de la prueba.

10.1 Análisis estadístico

De acuerdo con los objetivos del estudio, se reportaron las características clínicas y demográficas de la población de estudio como porcentajes en el caso de las variables categóricas, como medias para las variables cuantitativas, o como medianas y rango intercuartil en caso de resultar las variables normales o de distribución libre, respectivamente.

Para comparar las variables cuantitativas entre, se realizó la prueba de Z o F.

Se calculó sensibilidad (SE), especificidad (ES), valor predictivo positivo (VPP), valor predictivo negativo (VPN), razón de verosimilitud positiva y negativa e intervalos de confianza de 95% (IC 95%) de FIB-4 y APRI, en relación con el estándar de oro (biopsia hepática).

Se construyó la curva de características operativas para el receptor (curva COR) utilizando el puntaje de APRI y FIB4 de cada paciente y el diagnóstico de fibrosis establecido de acuerdo con la escala de METAVIR. El punto de corte óptimo para

FIB-4 y APRI se definió como el punto con la mayor sensibilidad, especificidad y certeza diagnóstica para identificar a los pacientes con y sin fibrosis.

Para establecer el diagnóstico de fibrosis hepática se consideró el resultado del METAVIR (escala histológica sobre el índice de actividad inflamatoria y fibrosis).

El análisis estadístico se realizó en el paquete estadístico SPSS versión 22.0 (SPSS Inc., Chicago, IL) y Epidat v4.0.

11. DEFINICIÓN OPERACIONAL DE LAS VARIABLES

- Edad

Definición conceptual: Edad del individuo en función del tiempo transcurrido desde el nacimiento.

Definición operacional: Años cumplidos al momento de estudio. Se preguntará directamente al paciente.

Tipo de variable: Cuantitativa

Escala: Discreta

Unidad de medición: Años

- Sexo

Definición conceptual: Distinción biológica que clasifica a las personas en hombres y mujeres.

Definición operacional: Definido como el rol social del hombre o de la mujer.

Tipo de variable: Cualitativa

Escala: Nominal dicotómica

Unidad de medición: Hombre, Mujer

- Hepatitis Crónica

Definición conceptual: Proceso inflamatorio a nivel hepático de por lo menos 6 meses de duración.

Definición operacional: Se considera que los pacientes tienen hepatitis C crónica cuando tienen evidencia de infección por al menos 6 meses y carga viral detectable.

Tipo de variable: Cualitativa

Escala: Nominal

- Virus de hepatitis C

Definición conceptual: Virus RNA de la familia Flaviviridae con tropismo por hepatocitos que produce infección crónica en el 50-90% de los pacientes infectados.

Definición operacional: Se tomará en cuenta una carga viral de >12UI/mL como evidencia de viremia.

Tipo de variable: Cualitativa

Escala: Nominal

- Fibrosis hepática.

Definición conceptual: Proceso dinámico de cicatrización en el que la inflamación crónica estimula producción y acumulación de colágeno y proteínas de matriz extracelular.

Definición operacional: Se utilizará la clasificación para estadificación de fibrosis de Metavir, desde F0 (sin fibrosis) hasta F4 (cirrosis). Los determinantes de la fibrosis son el grado de expansión fibrótica entre tractos portales.

Tipo de variable: Cualitativa

Escala: Nominal

12. CONSIDERACIONES ÉTICAS

Todos los procedimientos de la recolección de datos y manejo de la información se realizaron de acuerdo con lo estipulado en el Reglamento de la Ley General de Salud en materia de Investigación para la Salud, título segundo, capítulo uno, artículo 17, fracción: investigación sin riesgo. El proyecto fue evaluado por el comité de investigación y ética del Hospital de Especialidades, del Centro Médico Nacional Siglo XXI. La información recolectada a través de los expedientes de cada paciente se utilizó de manera confidencial en todo momento, se asignó un folio a cada paciente y no se dará a conocer el nombre o número de seguridad social.

Consentimiento informado:

Al momento de su ingreso a la unidad, se explicó a cada paciente y al familiar responsable, el propósito y los procedimientos a realizar en la clínica de Hepatitis. El paciente y el familiar pudieron formular preguntas y se les informó de su derecho de no aceptar alguno de los procedimientos propuestos durante su atención, sin detrimento en la calidad de la atención médica que el hospital le proporcione (Anexo 2). Después de esta explicación, se le pidió al paciente y al familiar responsable que firme una hoja de consentimiento informado (Anexo 3).

Cada procedimiento de biopsia hepática realizado fue autorizado y firmado por escrito por el paciente, siendo informado ampliamente de dicho procedimiento por su servicio tratante del hospital Centro Médico Nacional Siglo XXI.

13.RESULTADOS

Se evaluaron 148 pacientes con hepatitis C crónica y biopsia hepática, incluyendo en el análisis 144; se excluyeron 4 pacientes por comorbilidad: 1 linfoma de Hodgkin, 1 colangitis biliar primaria, 1 esteatohepatitis no alcohólica y 1 hepatotoxicidad por suplementos. Se evaluaron los marcadores no invasivos de fibrosis de tipo serológico APRI y FIB4 de 144 pacientes, la media de edad de 46.1 (± 12.63) años e índice de masa corporal de 27.1 (± 4.14) kg/m²; y 52.0% de los pacientes fueron mujeres, tabla 1.

Tabla 1. Características basales de la población general	
	n=144 (100%)
Género, mujeres/hombres, n (%)	75 (52)/69 (48)
Edad años, media (\pm DE)	46.1 (\pm 12.64)
Índice de masa corporal kg/m ² , media (\pm DE)	27.130 (\pm 4.14)
Genotipo 1, n (%)	98 (68.05%)
Genotipo 2, n (%)	23 (15.9%)
Genotipo 3, n (%)	2 (1.3%)
Grado de fibrosis por Metavir, n (%)	
F0	57
F1	44
F2	13
F3	18
F4	12

*Se muestra en forma de mediana.

El 60.8% de los hombres (42/69) y 28% de las mujeres (21/75) admitieron consumo de alcohol ($p=.001$) en cantidades no tóxicas (≤ 3 bebidas por día en hombres y ≤ 2 en mujeres por más de 5 años), mientras que 44.9% de los hombres (31/69) y 54.6% de las mujeres (41/75) tenían antecedente de consumo de tabaco ($p=0.243$). Además, 9 hombres (13.0%) y 7 mujeres (9.3%) eran diabéticos ($p=0.50$). El genotipo más comúnmente reportado en la población estudiada fue 1b (39.5%).

Las características bioquímicas de la población se muestran en la tabla 2.

Tabla 2. Características basales de laboratorio en la población (n=144)	
	n=144
Hemoglobina (g/dL)	15.2 (8.1-18.6)
Hematocrito (%)	45.1 (23.1-95.4)
Leucocitos (células/ μ L)	6.11 (2.1-60)
Plaquetas ($\times 10^9/\mu$ L)	200,000 (31,000-409,000)
Tiempo de protrombina (segundos)	12.95 (10.1-28.1)
Tiempo de tromboplastina parcial (segundos)	30.9 (23.3-43.7)
AST (UI/L)	54 (16-1177)
ALT (UI/L)	63 (10-614)
FA (UI/L)	102 (44-537)
BT (mg/dL)	0.75 (0.20-215)
GGT (UI/L)	63.5 (1-1856)
Albúmina (g/dL)	4.2 (2.5-4.3)
Colesterol	155.5 (82-877)

Glucosa (mg/dL)	95 (67-231)
Urea (mg/dL)	29 (11-184)
BUN (mg/dL)	13.55 (5.1-86)
Creatinina (mg/dL)	0.80 (0.4-17.9)
Cloro (mEq/L)	104 (92-121)
Sodio (mEq/L)	139 (128-145)
Potasio (mEq/L)	4.1 (3.0-5.4)

La fibrosis hepática fue evaluada con la escala de Metavir, 101 pacientes (70.1%) fueron clasificados con fibrosis leve (F0-F1) y 43 pacientes con fibrosis significativa/avanzada (F2-F4), de estos 12 tuvieron cirrosis (F4). De los pacientes sin fibrosis o con fibrosis leve (F0-F1) 50.4% fueron hombres (51/101) y 49.5% mujeres (50/101); de los pacientes con fibrosis significativa/avanzada (F2-F4) 41.8% eran hombres (18/43) y 58.1% mujeres (25/43).

De los pacientes sin fibrosis o con fibrosis leve (F0-F1), 5.9% tenían diabetes (6/101), mientras que de los pacientes con fibrosis significativa/avanzada (F2-F4), 23.2% tenían diabetes (10/43) ($p=0.015$). El consumo de tabaco, alcohol o cierto genotipo especial de virus de hepatitis C no se asociaron a grados más altos o bajos de fibrosis.

Para evaluar la certeza diagnóstica de APRI y FIB4 se realizaron áreas bajo la curva de características operativas del receptor (AUROC), para descartar la presencia de fibrosis (Metavir F0) y para confirmar la presencia de cirrosis (Metavir F4), y se

buscó el mejor punto de corte para incrementar la certeza diagnóstica de ambas pruebas para el diagnóstico de F4.

APRI

En nuestra población el área bajo la curva de características operativas del receptor (AUROC) para predecir la presencia de cirrosis (Metavir F4) fue de 0.824 (figura 1).

El mejor punto de corte es ≥ 2.15 con sensibilidad de 66.7%, especificidad de 84.1%, y VPN de 96.52%; al evaluar el punto de corte de ≥ 2.0 encontramos sensibilidad de 66.7% y especificidad de 83.3%.

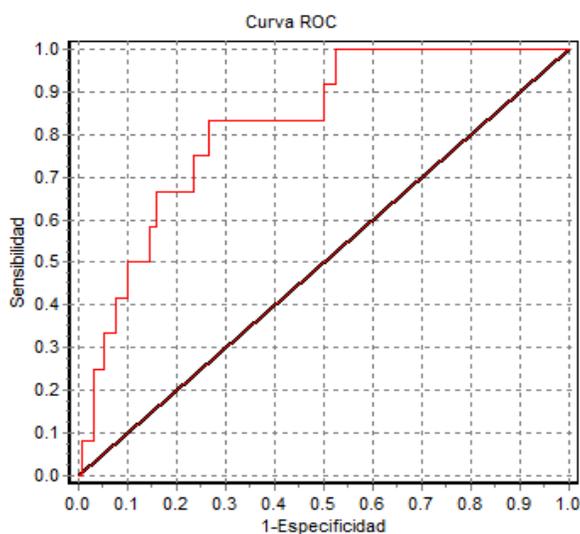


Figura 1. AUROC APRI Metavir F4.

Para descartar fibrosis (Metavir F0), APRI mostró un área bajo la curva de 0.342 (figura 2). En esta población, utilizamos el punto de corte de ≤ 0.5 , mismo que ha sido validado en otras cohortes, para descartar fibrosis tuvo una sensibilidad de 47.37%, especificidad de 79.31%, VPP de 60 y VPN de 69.7%.

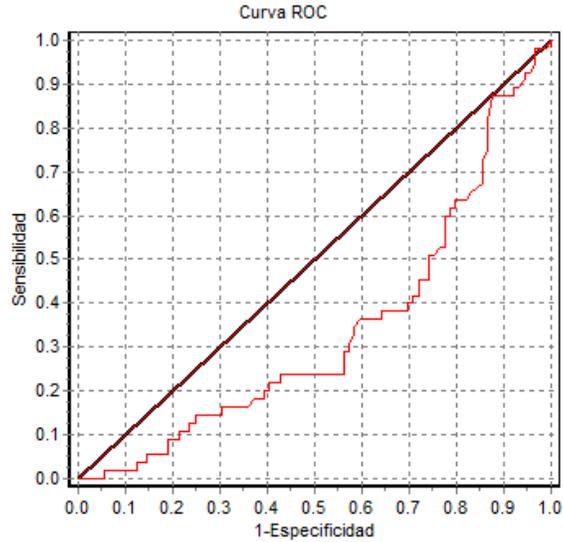


Figura 2. AUROC APRI Metavir F0.

FIB-4

El área bajo la curva para predecir la presencia de cirrosis (Metavir F4) fue de 0.839 (figura 3). El mejor punto de corte en nuestra población es 3.41 con sensibilidad de 75%, especificidad de 76.5% y un VPN de 97.17% para cirrosis (F4). Al evaluar el punto de corte previamente validado de 3.25 la certeza disminuyó con sensibilidad de 75%, especificidad de 72.7%, y un VPN de 82.6% para predicción de fibrosis avanzada.

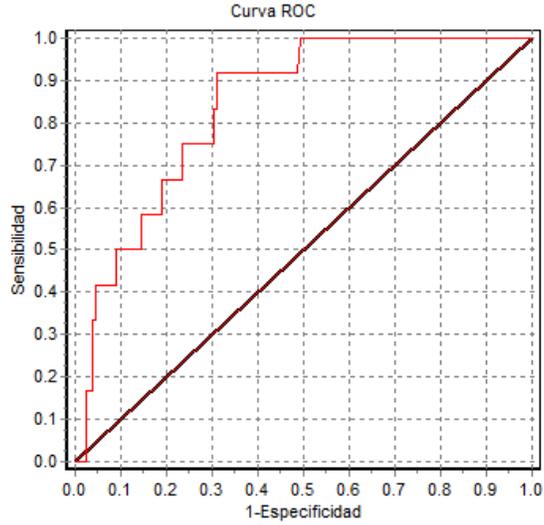


Figura 3. AUROC FIB4 Metavir F4.

Para descartar la presencia de fibrosis (Metavir F0), FIB4 mostró un pobre rendimiento, con un área bajo la curva de 0.334. El punto de corte con mejor certeza es de 1.45, que muestra una sensibilidad de 63.16%, especificidad de 71.26% y un VPN de 74.7%.

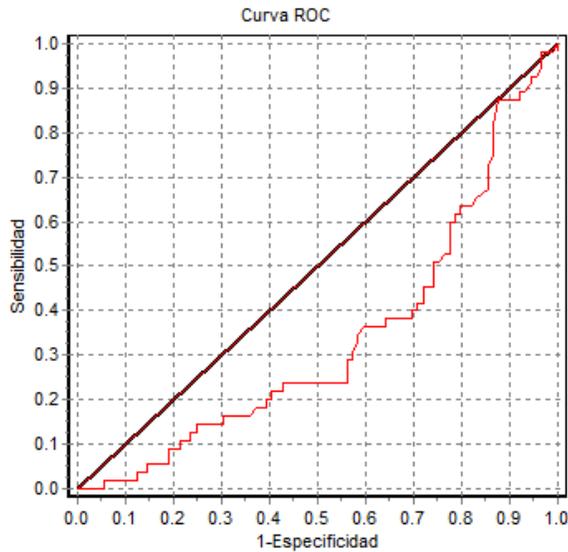


Figura 4. AUROC FIB 4 Metavir F4.

Al comparar los dos índices no invasivos, podemos observar que la certeza diagnóstica de FIB4 es discretamente mayor para F4, en relación con APRI.

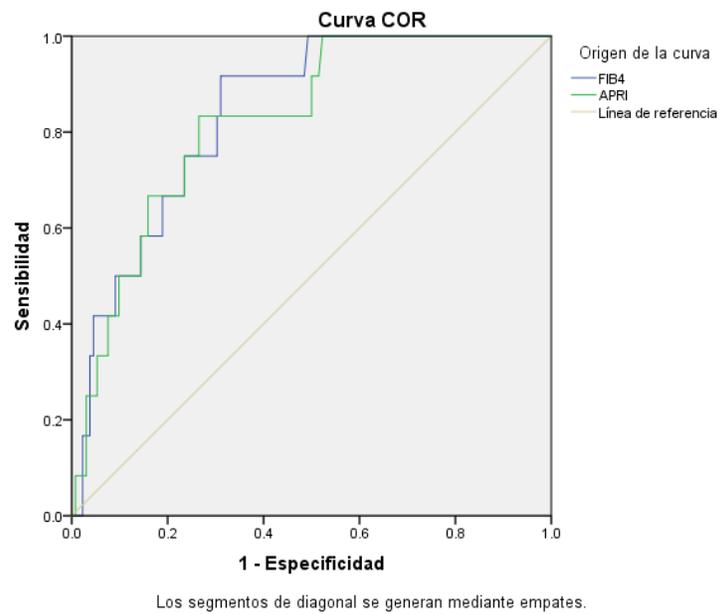


Figura 5. AUC APRI y FIB4 en fibrosis Metavir F4.

14. DISCUSIÓN

En nuestro estudio encontramos que los pacientes con hepatitis crónica por virus C, los índices no invasivos FIB4 y APRI, tiene alta certeza diagnóstica para predecir cirrosis al compararlo con el estándar de oro, con un área bajo la curva de 0.839 y 0.824, respectivamente.

Se estima que la hepatitis crónica por virus C afecta a 180 millones de personas en el mundo, de las cuales cada año mueren 350,000; en su historia natural se calcula que los portadores asintomáticos desarrollan hepatitis crónica a una tasa de 12-14% en hombres y 6-14% en mujeres por año de observación. Una vez establecida la hepatitis crónica, los factores más importantes asociados a progresión acelerada son el consumo de alcohol, coinfección con virus de hepatitis B o virus de inmunodeficiencia humana, incremento de depósitos de hierro y enfermedad hepática grasa no alcohólica. A libre evolución se espera que un tercio de los pacientes con hepatitis crónica desarrolle cirrosis o carcinoma hepatocelular. La cirrosis es la cuarta causa de muerte en población general en México y la cuarta causa de muerte en hombres. Ante la carga sanitaria que implica la infección crónica por virus de hepatitis C y sus complicaciones, el proyecto de la Organización Mundial de la Salud de lograr su erradicación, para lograr la simplificación de los regímenes de tratamiento se deben hacer esfuerzos para asegurar una adecuada estadificación de fibrosis, identificando así a los pacientes que requieren ajustes en la duración del tratamiento o seguimiento a largo plazo para búsqueda de complicaciones asociadas a su hepatopatía subyacente (fibrosis avanzada, cirrosis).

Una educación y conciencia limitadas de la enfermedad, falta de equidad sanitaria (acceso a servicios de salud) y el estigma y discriminación asociados a la infección por VHC son limitantes para el tratamiento adecuado. Se ha demostrado que de un 25 a 50% de los pacientes con serología reactiva se pierden en el seguimiento previo a iniciar tratamiento, lo que justifica la urgente necesidad de la simplificación del tratamiento para hepatitis C. En este enfoque cobran relevancia los métodos no invasivos para estadificación de fibrosis, dentro de los cuales, los métodos serológicos no patentados como APRI y FIB4 tienen alta reproducibilidad, son baratos y sencillos de calcular en el contexto de la consulta externa contando con estudios básicos y altamente disponibles en cualquier nivel de atención (plaquetas, AST, ALT).

Actualmente se considera a la biopsia hepática el estándar de oro para estadificación de fibrosis y gradación de actividad necroinflamatoria en las hepatitis crónicas. Sin embargo, ésta se trata de un estudio invasivo, caro, poco disponible en la mayoría de los centros hospitalarios y no exento de complicaciones, que además no cumple con las características ideales para una estadificación de fibrosis que permita iniciar un tratamiento de forma ágil.

Wai et al¹⁵ validaron el APRI y propusieron dos puntos de corte para predecir o descartar fibrosis avanzada y cirrosis. El punto de corte de 2.0 para predecir la presencia de cirrosis tuvo una sensibilidad y valor predictivo positivo moderados, de 57 y 57%, pero una especificidad de 93% con un valor predictivo negativo de 93%. En nuestra población este mismo punto de corte (2.0) presentó sensibilidad de 66.7% y especificidad de 83.3%, por lo que, para optimizar el rendimiento de esta

prueba en nuestra población se buscó un nuevo punto de corte que mejorara la especificidad y el valor predictivo negativo de la prueba. Encontramos que el punto de corte de 2.15, si bien presenta, al igual que en el estudio original, una sensibilidad y valor predictivo positivo modestos, de 66.7 y 27.59%, tiene buena especificidad de 84.0% y un excelente valor predictivo negativo de 96.5%, mayor que el punto de corte ideal en la cohorte de Wai.

Por otro lado, para excluir fibrosis avanzada, el punto de corte de 0.5 en las cohortes de Wai₁₅ tuvo una sensibilidad de 91% y valor predictivo positivo de 61%, con especificidad de 47% y valor predictivo negativo de 86%. En nuestro estudio encontramos, para el mismo punto de 0.5, una sensibilidad de 47.3%, VPP de 60%, especificidad de 79.3 y VPN de 69.7%, por lo que concluimos que en nuestra población APRI no es una herramienta adecuada que permita excluir la presencia de fibrosis en el sujeto de estudio.

Ortiz-Olvera y cols.¹⁷, en nuestra población evaluaron 178 pacientes con hepatitis C crónica evaluando los índices APRI y Forns, entre los cuales resultó más rentable Forns, con un área bajo la curva de 0.881 para cirrosis y de 0.772 para fibrosis avanzada. Loaeza del Castillo y cols.¹⁸ habían estudiado previamente APRI para hepatitis crónica por virus de hepatitis C, hepatitis autoinmune e hígado graso, encontrando una curva COR de 0.776 para fibrosis avanzada y 0.830 para cirrosis hepática.

En cuanto a FIB4, al igual que para APRI, el grupo liderado por Sterling¹⁶ propuso 2 puntos de corte para predecir o descartar fibrosis avanzada y cirrosis. En sus cohortes de derivación y validación se propone el punto de corte de 3.25, que para

predecir cirrosis tiene una sensibilidad de 23% y valor predictivo positivo de 64.5%, pero especificidad de 96.6, con valor predictivo negativo de 82.6%. En nuestra población, ese mismo punto de corte (3.25) presenta sensibilidad de 75%, especificidad 72.7% y un valor predictivo negativo de 82.6%, por lo que nuevamente con esta herramienta proponemos un nuevo punto de corte, 3.41, con lo cual se optimiza el rendimiento de la prueba a una sensibilidad de 75%, especificidad de 76.87%, valor predictivo positivo de 22.5 y valor predictivo negativo de 97.17%. Consideramos que el rendimiento de la prueba para predecir cirrosis hepática en nuestra población es sólido y se puede discriminar a los pacientes que se benefician de un abordaje adicional, como estudios endoscópicos o de imagen.

Finalmente, para la exclusión de fibrosis avanzada en las cohortes de Sterling¹⁶ se propone como punto de corte 1.45 y para excluir fibrosis moderada y avanzada 0.6. El punto de corte de 1.45 presentó en dicha población sensibilidad de 66.7%, especificidad de 71.2, valor predictivo positivo de 38 y valor predictivo negativo de 89%. El punto de corte de 0.6 para excluir fibrosis moderada y avanzada (Knodell 2-6) tenía una sensibilidad de 91.8, especificidad de 23.4, valor predictivo positivo de 67.6 y valor predictivo negativo de 62.3%. En nuestra población, para excluir fibrosis (leve a severa), en la población con Metavir F0 el punto de corte de 1.45 fue el de mejor rendimiento, con una sensibilidad de 63.16, especificidad de 71.2, valor predictivo positivo de 59.02 y valor predictivo negativo de 74.7%.

En nuestra población, demostramos que los dos métodos no invasivos APRI y FIB4, tienen un buen rendimiento diagnóstico para predecir la presencia de cirrosis hepática, con un área bajo la curva de FIB4 de 0.839 y APRI de 0.824 y 0.824.

Se propone modificar los puntos de corte previamente seleccionados en otras poblaciones para la predicción de cirrosis a 2.15 para APRI y 3.41 para FIB4. Al poner en práctica estos puntos de corte puede discriminarse a los pacientes candidatos a recibir tratamiento que requieren de otras intervenciones (estudios de imagen, endoscópicos) y seguimiento a largo plazo.

Ambos métodos tienen un rendimiento limitado para descartar la presencia de fibrosis (F0), con áreas bajo la curva de 0.342 y 0.334 para APRI y FIB4, por lo que para descartar fibrosis debe complementarse el estudio del enfermo con otro método no invasivo, como estudios de imagen o elastografía hepática.

Las desventajas del estudio son las relacionadas a su naturaleza retrospectiva y al sesgo asociado al hecho de tratarse de pacientes en un hospital de referencia. Como fortalezas, consideramos que entre los pacientes estudiados se encuentra todo el espectro de infección crónica por virus de hepatitis C, incluyendo a 12 pacientes con cirrosis hepática (8.3%).

15. CONCLUSIONES

Se presenta un estudio de prueba diagnóstica para validar los métodos no invasivos para estadificación de fibrosis en población mexicana de un hospital de tercer nivel en la Ciudad de México. Se encontró un adecuado rendimiento en APRI y FIB4 para predecir cirrosis hepática, con uso limitado para descartar la presencia de fibrosis.

Al ajustar los puntos de corte respecto a los previamente propuestos en otras poblaciones se incrementan la especificidad y valor predictivo negativo de la prueba, lo cual optimiza el rendimiento de este tipo de pruebas no invasivas que tienen un enfoque de “rule out” y discriminar entre pacientes que cuya bioquímica permite excluir el diagnóstico de cirrosis. Los pacientes que más beneficio obtienen de este tipo de abordaje con los cursan sin descompensaciones de cirrosis, cuya bioquímica hepática y apariencia física pueden ser normales.

16.REFERENCIAS:

1. Dubuisson J, Cosset F. Virology and cell biology of the hepatitis C virus life cycle – An update, *Journal of Hepatology* 2014 vol. 61; S3–S13.
2. PetruzzIELLO A, Marigliano S, Loquercio G, et al. Global epidemiology of Hepatitis C virus infection: An up-date of the distribution and circulation of hepatitis C virus genotypes. *World J Gastroenterol* 2016 September 14; 22(34): 7824-7840.
3. Kershenobich D, Torre-Delgadillo A, Aguilar-Valenzuela LM. Heading toward the elimination of hepatitis C virus. *Rev Inves Clin.* 2018; 70:29-31.
4. Chang Wook K, Kyong-Mi C. Hepatitis C virus: virology and life cycle. *Clic Mol Hepatol.* 2013 Mar; 19(1): 17-25.
5. Gutiérrez JP, Sucilla-Pérez H, Conde-González CJ. Disminución de la seroprevalencia de hepatitis C en México: resultados de la Ensanut 2012. *Salud Pública de México* 2016 vol. 58, no. 1. 25-32.
6. Heiner Wedemeyer. Hepatitis C. En: *Sleisenger y Fordtran Enfermedades digestivas y hepáticas*, 10^a. Edición. España, Elsevier 2018. 1332-1352.
7. Theise ND. Liver biopsy assessment in chronic viral hepatitis: a personal, practical approach. *Mod Pathol.* 2007;20 Suppl 1:S3-14.
8. Tada T, Toyoda H, Yasuda S. Natural history of liver-related disease in patients with chronic hepatitis C virus infection: An analysis using a Markov chain model. *J Med Virol.* 2019 Oct; 91(10): 1837-1844.

9. Rockey D, Caldwell S, Goodman Z. Liver biopsy. *Hepatology* 2009;49: 1017-1044.
10. EASL-ALEH Clinical Practice Guidelines: Non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis. *Journal of Hepatology* 2015 vol. 63 237-264.
11. Nallagangula K, Nagaraj S, Venkataswamy L. Liver fibrosis: a compilation on the biomarkers status and their significance during disease progression. *Future Sci OA* 2018; 4(1), FSO250.
12. Yosry A, Fouad R, Alem S. FibroScan, APRI, FIB4 and GUCI: Role in prediction of fibrosis and response to therapy in Egyptian patients with HCV infection. *Arab J Gastroenterol.* 2016 Jun;17(2):78-83.
13. Köksal I, Yilmaz G, Parlak M. Diagnostic value of combined serum biomarkers for the evaluation of liver fibrosis in chronic hepatitis C infection: A multicenter, noninterventional, observational study. *Turk J Gastroenterol* 2018 Jul; 29(4): 464-472.
14. Applegate T, Fajardo E, Sacks J. Hepatitis C Virus Diagnosis and the Holy Grail. *Infect Dis Clin N Am* 32 (2018) 425-445.
15. Wai CT, Greenson JK, Fontana RJ et al. A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology.* 38(2), 518–526 (2003).
16. Sterling RK, Lissen E, Clumeck N et al. Development of a simple noninvasive index to predict significant fibrosis in patients with HIV/HCV coinfection. *Hepatology* 43(6), 1317–1325 (2006).

17. Ortiz Olvera NX, Herrera Chi BA, Méndez Navarro J, Morán Villota S, Dehesa Violante M. Evaluación de índices no invasivos de fibrosis en pacientes mexicanos con hepatitis crónica por virus C. Rev Gastroenterol Mex. 2010 Oct-Dec;75(4):389-95.
18. Loaeza del Castillo A, Paz Pineda F, Oviedo Cárdenas E, Sánchez Avila F, Vargas Vorácková F. AST to platelet ratio index (APRI) for the noninvasive evaluation of liver fibrosis. Ann Hepatol. 2008 Oct-Dec;7(4):350-7.

17. ANEXOS:

Anexo 1.

**SERVICIO DE GASTROENTEROLOGIA
HOJA DE RECOLECCION DE DATOS DE PACIENTES CON HEPATOPATIA CRONICA**

PACIENTES

No. _____
 Nombre _____
 N.S.S. _____
 Teléfono _____
 Edad _____ Sexo _____ Peso _____
 Talla _____ PVT _____ PCB _____

Dx _____

ANTECEDENTES

Diabetes Mellitus SI NO
 Hiperlipidemia SI NO
 Transfusiones SI NO
 Unidades _____ Año _____
 Cirugía SI NO Año _____
 Alcohol SI NO
 Cantidad/día _____ Años _____
 Tabaquismo SI NO
 Cantidad/día _____ Años _____

CUADRO CLINICO

Asintomático SI NO
 Fatiga SI NO
 Pérdida de peso SI NO
 Ictericia SI NO
 Ascitis SI NO
 Perímetro abd _____ Gdo _____
 Encefalopatía SI NO
 Grado _____

CHILD-PUGH

HTD SI NO
 VE SI NO
 VG SI NO
 GPB SI NO
 Edema SI NO
 Estigmas hep SI NO
 Hepátomegalia SI NO
 Esplenomegalia SI NO

LABORATORIOS

Fecha _____
 Hb _____
 Hto _____
 Leucos _____
 Plaq _____
 TP _____
 TPT _____
 AST _____
 ALT _____
 FAL _____
 BT _____
 BI _____
 BD _____
 Glucosa _____
 Urea _____
 GGT _____
 Prot Tot _____
 Albúmina _____
 Colesterol _____
 Triglicér _____
 Cr _____
 Cl _____
 Na _____
 K _____
 Ca _____
 DCr 24h _____
 Hierro _____
 Sat Trans _____
 Ferritina _____

ELECTROLITOS URINARIOS

Cl U _____
 Na U _____
 K U _____
 AMONIO _____

ESTUDIO ENDOSCOPICO

Fecha _____
 No. Estudio _____
 VE SI NO
 VG SI NO
 VE Y VG SI NO
 GPB SI NO
 Leve Grave
 VE, VG, GPB SI NO
 OTROS _____

BIOPSIA HEPATICA

Fecha _____
 No. _____
 Hepatitis crónica SI NO
 Fibrosis portal SI NO
 F0 F1 F2 F3 F4
 Esteatosis (grado) _____
 Cirrosis SI NO

ULTRASONIDO

Fecha _____
 Normal SI NO
 Porta (mm) _____
 Bazo (mm) _____
 Ascitis SI NO
 Colaterales SI NO
 Hepatopatía crón SI NO
 Esteatosis SI NO
 Esplenomegalia SI NO
 Lesiones focales SI NO
 Litiasis vesicular SI NO
 Dilatación vía biliar SI NO
 Flujo portal _____
 Flujo esplénico _____
 Hallazgos _____

TOMOGRAFIA

Fecha _____
 Normal SI NO
 Hepatopatía crón SI NO
 Esteatosis SI NO
 Esplenomegalia SI NO
 Lesiones Focales SI NO
 Litiasis vesicular SI NO
 Dilatación vía biliar SI NO

RESONANCIA MAGNETICA _____

TRATAMIENTO

P. PRIMARIA	SI	NO
DOSIS	FREC	DIAS
B-bloq	_____	_____
SMNI	_____	_____
P. SECUNDARIA	SI	NO
FARMACOS	DOSIS	FREC DIAS
Bbloqueador	_____	_____
SMNI	_____	_____
TX ENDOSCOPICO	SI	NO
No. Programa	_____	_____
EV	SI	NO
No. Sesiones	_____	_____
LV	SI	NO
No. Sesiones	_____	_____
CIRUGIA	SI	NO
Fecha	_____	_____

INFECCIONES

Intrahospitalaria	SI	NO
Extrahospitalaria	SI	NO
NEUMONIA	SI	NO
IVU	SI	NO
PERITONITIS	SI	NO
FLEBITIS	SI	NO
TX DE INFECCIONES	SI	NO

HEPATOCARCINOMA SI NO
 Fecha Dx _____
 BIOPSIA SI NO
 Fecha Bx _____

SEROLOGIA
 VHB SI NO
 VHC SI NO
 CARGA VIRAL _____
 Fecha _____
 aFP _____
 Fecha _____
 EKG(Fecha) _____
 RX TORAX _____
 PFRp _____
 Gasometría pH _____
 PaO2 PaCO2 _____
 SO2 _____

CATERERISMO SH

GPSH _____
 PSHL _____
 PSHE _____
 PRESIONES CARDIOPUL _____
 GC _____
 PAP _____
 PCP _____
 PAD _____

VCI _____
 FC _____
 TA _____
 PAM _____

COMENTARIOS**ECOCARDIOGRAMA**

Fecha _____
 Parámetros _____

PRUEBAS DE FUNCION TIROIDEA

TSH _____
 T4LIBRE _____

OTROS FARMACOS

Anexo 2.
SERVICIO DE ANATOMÍA PATOLÓGICA
HOJA DE RECOLECCION DE DATOS DE BIOPSIAS DE PACIENTES CON HEPATITIS
C CRÓNICA

Pacientes

Nombre:

N.S.S.

Folio de biopsia:

	Actividad
A0	
A1	
A2	
A3	

	Grado de fibrosis
F0	
F1	
F2	
F3	
F4	

Anexo 3.



**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN
Y POLITICAS DE SALUD
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD**

**CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO
(ADULTOS)**

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN EN PROTOCOLOS DE INVESTIGACIÓN

Nombre del estudio:	Validación de FIB-4 y APRI para el diagnóstico no invasivo de fibrosis hepática en pacientes con Hepatitis crónica por virus C
Patrocinador externo (si aplica):	No aplica
Lugar y fecha:	Ciudad de México a 08 de abril de 2020
Número de registro:	R-2020-3601-069
Justificación y objetivo del estudio:	Usted ha sido invitado a participar en un estudio de investigación que se lleva a cabo en el Servicio de Gastroenterología del Centro Médico Nacional Siglo XXI. Para los pacientes con hepatitis C crónica se han desarrollado en los últimos años nuevos tratamientos que son altamente eficaces y generalmente bien tolerados. Antes de iniciar un tratamiento es importante conocer el grado de acumulación de tejido cicatrizal (fibrosis) en el hígado para determinar la duración de algunos esquemas de tratamiento y si el paciente requerirá de vigilancia a largo plazo después de terminarlo. Para determinar la fibrosis el mejor estudio disponible es la biopsia hepática, aunque tiene el inconveniente de ser un estudio invasivo, por lo que actualmente existen métodos no invasivos que intentan predecir por otros medios la información que aportaría la biopsia. Intentamos validar dos de estos métodos en población mexicana, para los que sólo se requieren información del paciente y estudios de laboratorio rutinarios.
Procedimientos:	Se realizará la revisión de su expediente clínico, con la finalidad de recabar datos clínicos y estudios de laboratorio.
Posibles riesgos y molestias:	No implica ningún riesgo adicional que los ya realizados como parte de la rutina de la evaluación médica en consulta. Sólo necesitamos de su tiempo para la autorización de la toma de información.
Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio:	No habrá ningún beneficio para usted en este estudio. Sin embargo, la información obtenida nos ayudará a determinar si los cálculos realizados con sus estudios de laboratorio son útiles para predecir fibrosis en su hígado de forma no invasiva.
Información sobre resultados y alternativas de tratamiento:	Debido a que este estudio tomará información del expediente, no divulgaremos información extra de la que usted ya conoce por parte de sus médicos tratantes.
Participación o retiro:	Su participación en este estudio de investigación es estrictamente voluntaria. Usted puede decidir participar o no, así como retirarse del estudio en cualquier momento sin penalización. Si usted decide no participar su atención en el Instituto seguirá de manera habitual sin ninguna restricción o modificación del tratamiento.
Privacidad y confidencialidad:	Los datos de su enfermedad serán manejados de forma confidencial, no se utilizarán nombres, sus datos serán codificados con un folio para su análisis, de tal forma que se mantendrá la privacidad de su información. Si en algún momento, se publican en alguna revista o congreso, los datos de esta investigación se harán de forma general sin individualizar ni presentar ningún dato que identifique a los participantes.
En caso de colección de material biológico (si aplica):	
<input type="checkbox"/>	No autoriza que se tome la muestra.
<input type="checkbox"/>	Si autorizo que se tome la muestra solo para este estudio.
<input type="checkbox"/>	Si autorizo que se tome la muestra para este estudio y estudios futuros.

Disponibilidad de tratamiento médico en derechohabientes (si aplica): Si
Beneficios al término del estudio: Obtención de conocimiento.

En caso de dudas o aclaraciones relacionadas con el estudio podrá dirigirse a:
Residente de Gastroenterología: Dra. Margarita Sesatty Flores
Tutor de tesis: Dra. Nayeli Xochiquetzal Ortiz Olvera

En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a:
Alumna: Dra. Margarita Sesatty Flores. Departamento de Gastroenterología, Hospital de Especialidades del CMN SXXI, IMSS. Av. Cuauhtémoc 330, Col. Doctores, Delegación Cuauhtémoc, México, D.F. Tel (55) 56276900, ext 21565 y 21566, Fax: 55194745. margarita_sesatty@msn.com
Investigador responsable: Dra. Nayeli Xochiquetzal Ortiz Olvera, Departamento de Gastroenterología, Hospital de Especialidades del CMN SXXI, IMSS. Av. Cuauhtémoc 330, Col. Doctores, Delegación Cuauhtémoc, México, D.F. Tel (55) 56276900, ext 21565 y 21566, Fax: 55194745. nayelixoortiz@yahoo.com.mx.
Comisión de Ética de Investigación de la CNIC del IMSS: Avenida Cuauhtémoc 330 4° piso Bloque "B" de la Unidad de Congresos, Colonia Doctores. México, D.F., CP 06720. Teléfono (55) 56 27 69 00 extensión 21230, Correo electrónico: comision.etica@imss.gob.mx

Nombre y firma del sujeto

Nombre y firma de quien obtiene el consentimiento

Testigo 1

Testigo 2

Nombre, dirección, relación y firma

Nombre, dirección, relación y firma

Este formato constituye una guía que deberá completarse de acuerdo con las características propias de cada protocolo de investigación, sin omitir información relevante del estudio

Clave: 2810-009-013