



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN MEDICINA INTERNA**

**CORRELACIÓN ENTRE LOS VALORES DE HEMOGLOBINA Y EL
RESULTADO DE FIBROTEST EN PACIENTES CON FIBROSIS HEPÁTICA EN
EL HOSPITAL CENTRAL NORTE DE PEMEX**

**TITULACIÓN DE POSTGRADO POR TESIS
PARA OPTAR POR EL GRADO DE
ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA**

**PRESENTA:
Dr. ALAN PAZ GARCÍA**

**TUTORES
DR. JOSÉ OSCAR TERÁN GONZÁLEZ**

CIUDAD DE MÉXICO JULIO DE 2018



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.

AUTOR

Dr. Alan Paz García
Residente 4º año Medicina Interna
Hospital Central Norte Pemex

ASESORES

Dr. José Oscar Terán González
Jefe de Servicio de Medicina Interna del Hospital Central Norte Pemex

VO. BO.

Dr. Luis Javier Castro D'franchis
Director del Hospital Central Norte Pemex

Dr. Leonardo Limón Camacho
Jefe de enseñanza del Hospital Central Norte Pemex

Dr. José Oscar Terán González
Jefe de Servicio de Medicina Interna del Hospital Central Norte Pemex

ÍNDICE

CAPÍTULO I

Marco teórico	5
Introducción	5
Cirrosis hepática	6
Etiología	7
Fisiopatología	7
Manifestaciones clínicas	7
Diagnostico	8
Fibrotest	8
Planteamiento del problema	8
Pregunta de investigación	10
Justificación	10
Científica	10
Epidemiológica	10
Objetivos	11
Objetivos generales	11
Objetivos específicos	11
Hipótesis	12
Hipótesis nula	12
Hipótesis alterna	12
CAPÍTULO II	
Metodología de la investigación	13
Material y métodos	13
Criterios de selección	14
Criterios de inclusión	14
Criterios de exclusión	14
Criterios de eliminación	14

Definición conceptual y operacional de las variables	15
Análisis estadístico	17
Resultados	17
Discusión	24
Conclusión	25
Bibliografía	26

CORRELACIÓN ENTRE LOS VALORES DE HEMOGLOBINA Y EL RESULTADO DE FIBROTEST EN PACIENTES CON FIBROSIS HEPÁTICA EN EL HOSPITAL CENTRAL NORTE DE PEMEX

CAPITULO I

MARCO TEÓRICO

INTRODUCCION

La fibrosis hepática se define como la acumulación excesiva de proteínas cicatrizantes (por ejemplo el colágeno) en la matriz extracelular, la cual ocurre en la mayoría de las enfermedades hepáticas crónicas [1], desencadena una respuesta inflamatoria aguda que favorece la activación y proliferación de células mesenquimales y la remodelación de la matriz extracelular; como resultado se altera la composición, estructura y por lo tanto la función del tejido favoreciendo la aparición de fibrosis [2]. La fibrosis hepática crónica conlleva a insuficiencia hepática, hipertensión portal y cirrosis, por lo que los pacientes requieren de un trasplante de hígado. Dentro de las principales causas de fibrosis hepática se encuentran: infección crónica por el virus de hepatitis C, consumo excesivo de alcohol y la esteatohepatitis no alcohólica[3].

Tanto la biopsia hepática como la evaluación histológica del tejido, se han considerado durante mucho tiempo como estándar de oro para el diagnóstico clínico de la fibrosis hepática [4, 5], sin embargo aún no se han desarrollado técnicas preventivas que permitan estratificar el riesgo de enfermedad hepática crónica en la población general [6], por lo que proponer pruebas no invasivas y rápidas para la detección de fibrosis hepática podrían proporcionar un mecanismo para un diagnóstico temprano. En algunos estudios se han comparado la elastografía hepática y el FibroTest con la biopsia hepática [5], en donde la prevalencia de fibrosis hepática varió entre el 0.7% y 25.7%, con una estratificación más focalizada para la fibrosis hepática avanzada del 0.9 al 2.0% o cirrosis entre 0.1 y 1.7% [3, 7]. Debido a la limitación de la biopsia como son el error de muestreo, variabilidad entre observadores, costo, eventos adversos y una tasa de mortalidad considerable, se han propuesto diferentes biomarcadores no invasivos de fibrosis los cuales se han validado desde 2001 [8]. Dentro de estos estudios se encuentra el FibroTest el cual ha sido ampliamente validado en pacientes con virus de hepatitis B y C, esteatohepatitis no alcohólica y hepatitis alcohólica. Debido a lo anterior, este estudio no invasivo es una alternativa a la biopsia hepática ya que no presenta efectos adversos permitiendo un mejor análisis de la progresión de la fibrosis en las enfermedades hepáticas crónicas y una adecuada identificación de los factores de riesgo, con lo cual se implementaría un diagnóstico oportuno y estrategias terapéuticas [9].

La cirrosis hepática y la hipertensión portal cursan con alteraciones hematológicas no sólo corpusculares y numéricas, sino también del volumen plasmático. Se ha documentado que los pacientes que cursan con cirrosis hepática, cerca del 50% desarrollarán un grado de hipertensión portal, lo que dará lugar a citopenias periféricas [10]. Generalmente se reporta anemia en estos pacientes y dentro de los factores que contribuyen a la existencia de esta alteración se encuentran: la esplenomegalia con hiperesplenismo, hemorragias gastrointestinales agudas o crónicas por várices esofágicas o úlcera gástrica, coagulopatías, déficit de hierro secundario a hemorragias gastrointestinales crónicas, déficit de ácido fólico y vitamina B12 por dieta escasa y alcoholismo, defectuosa producción de hematíes y anemia hemolítica [2]. Dentro de estos linajes que se afectan se encuentra también la trombocitopenia la cual se relaciona con cirrosis severa, ya que de manera indirecta indica una mala reserva funcional hepática [10].

Debido a que la enfermedad hepática en etapa avanzada los síntomas hemorrágicos están asociados con múltiples anomalías, son necesarias diferentes pruebas de laboratorio para obtener una etiología. Los pacientes con enfermedad hepática en etapa avanzada tienen alteraciones complejas que involucran a componentes de la hemostasia, la trombocitopenia es frecuente con recuentos de plaquetas entre $30-100 \times 10^9 /L$ [11].

Por lo anterior, se puede decir que la anemia es un fuerte predictor, no solo en el desarrollo de falla hepática aguda, sino también en la supervivencia en pacientes con cirrosis, lo que la convierte en un posible biomarcador preventivo. Es por esto que en este estudio se busca determinar si existe correlación entre los niveles de hemoglobina y los resultados del fibrotest. Ya que, si existe una relación entre estas dos pruebas diagnósticas, el tratamiento y la prevención de sus complicaciones se podrían realizar oportunamente con un simple seguimiento de laboratorio.

CIRROSIS HEPATICA

La fibrosis hepática es la acumulación excesiva de proteínas de la matriz extracelular, incluido el colágeno, que se produce en la mayoría de los tipos de enfermedades hepáticas crónicas. La fibrosis hepática avanzada produce cirrosis, insuficiencia hepática e hipertensión portal y, a menudo, requiere un trasplante de hígado (1).

Etiología

Las principales causas de fibrosis hepática en los países industrializados incluyen infección crónica por virus hepatitis C (VHC), abuso de alcohol y esteatohepatitis no alcohólica (EHNA) (1).

Fisiopatología

La patogenia de la fibrosis hepática depende de la etiología subyacente. Por ejemplo en la enfermedad inducida por alcohol, este último produce una alteración en la flora intestinal teniendo como resultado disminución de la motilidad intestinal, lo que conlleva a sobrecrecimiento bacteriano con prevalencia de patógenos Gram negativos, posteriormente hay aumento de TNF- α induciendo infiltración de neutrófilos y estimulación la producción de oxidantes mitocondriales en los hepatocitos, que están sensibilizados para sufrir apoptosis, todo esto en conjunto con el acetaldehído, el cual es el producto principal del metabolismo del alcohol, van a estimular las señales inflamatorias y fibrogénicas. En cuanto a la fibrosis hepática inducida por el VHC es poco conocida, sin embargo se ha detectado que este virus no es detectado a tiempo por el sistema inmunológico e infecta a los hepatocitos, causando estrés oxidativo e induciendo el reclutamiento de células inflamatorias con deposición de colágeno. La patogénesis de la fibrosis hepática debida a EHNA se sabe que son tres componentes principales los desencadenantes, La obesidad, la diabetes mellitus tipo 2 y la dislipidemia. La hiperglucemia y la resistencia a la insulina conducen a niveles séricos elevados de ácidos grasos libres, lo que resulta en esteatosis hepática, posteriormente el estrés oxidativo y las citocinas proinflamatorias promueven la apoptosis de los hepatocitos y el reclutamiento de células inflamatorias, lo que lleva a una fibrosis progresiva (1)

Manifestaciones clínicas

La cirrosis hepática y como consecuencia la hipertensión portal cursa con alteraciones hematológicas no sólo corpusculares y numéricas, sino también del volumen plasmático. Generalmente se reporta anemia en estos pacientes y, dentro de los factores que contribuyen a la existencia de esta alteración se encuentran: la esplenomegalia con hiperesplenismo, hemorragias gastrointestinales agudas o crónicas por várices esofágicas o úlcera gástrica, coagulopatías, déficit de hierro secundario a hemorragias gastrointestinales crónica, déficit de ácido fólico y vitamina B12 por dieta escasa y alcoholismo, defectuosa producción de hematíes y anemia hemolítica (2).

Diagnostico

La evaluación de la fibrosis hepática es un determinante importante en el manejo de enfermedades hepáticas crónicas. La biopsia hepática y la evaluación histológica del hígado, son una piedra angular en la evaluación y diagnóstico de esta patología, éste procedimiento ha sido considerado durante mucho tiempo un componente integral del diagnóstico clínico (4). El corte histológico sigue siendo el examen de referencia, sin embargo al ser un método invasivo y con múltiples complicaciones, sufre de muchas limitaciones (5). Actualmente las directrices internacionales sugieren combinar los biomarcadores sanguíneos con los niveles de fibrosis hepática (5). En la población general no hay una adecuada evidencia para estratificar el riesgo de enfermedad hepática crónica, por lo que las pruebas no invasivas de fibrosis hepática podrían proporcionar un mecanismo para un diagnóstico más temprano. En algunos estudios se han comparado la elastografía hepática y el FibroTest con la biopsia, obteniendo como resultados que la prevalencia de fibrosis hepática varió entre el 0.7% y 25.7%, con una estratificación más focalizada para la fibrosis hepática avanzada del 0.9 al 2.0% o cirrosis entre 0.1 y 1.7%. En este mismo estudio se observó que los principales factores de riesgo para enfermedad hepática son el consumo excesivo de alcohol, la enfermedad de hígado graso no alcohólico y diabetes mellitus tipo 2, los cuales tienen una mayor prevalencia de fibrosis hepática avanzada (0-27.9%) y cirrosis (2.4-4.0%)(3). Por lo que conlleva lo anteriormente citado, se necesitan nuevas vías para estratificar la enfermedad hepática crónica con el uso de marcadores no invasivos de fibrosis hepática en la población general.

FIBROTEST

El FibroTest consta de dos partes: el primero, en los cuales se encuentran los componentes del panel y miden los niveles séricos de alfa2macroglobulina (A2M), apolipoproteína A1 (ApoA1), la haptoglobina, gamma-glutamyl-transpeptidasa (GGT) y bilirrubina total (bilirrubina); y la segunda parte, el cual es un software que contiene un algoritmo fijo y predeterminado para generar el puntaje FibroTest de los componentes, ajustado por edad y género (7). Estudios realizados muestran que una combinación de cinco o seis marcadores bioquímicos básicos puede tener un alto valor predictivo positivo o negativo para el diagnóstico de fibrosis clínicamente significativa, incluso en la etapa inicial (8).

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Debido a que en la enfermedad hepática en etapa avanzada es y los síntomas hemorrágicos están asociados con múltiples anomalías son necesarias diferentes pruebas de laboratorio para obtener una etiología. Los pacientes con enfermedad hepática en etapa avanzada, tienen alteraciones complejas que involucran a componentes de la hemostasia, la trombocitopenia es frecuente, con recuentos de

plaquetas entre $30 \text{ y } 100 \times 10^9 / \text{L}$ (9). La anemia es frecuente en este tipo de pacientes debido a pérdidas crónicas o eventos agudos debido a la hipertensión portal. Los pacientes con cirrosis tienen un alto riesgo de desarrollar insuficiencia hepática aguda. El grado de fibrosis y la disfunción circulatoria se asocian con el desarrollo de insuficiencia hepática aguda, así como con valores bajos de hemoglobina. Estas simples variables pueden ayudar a identificar a los pacientes con alto riesgo de desarrollar falla hepática aguda sobre crónica y planificar un programa de vigilancia estrecha y prevención en estos pacientes. Se han identificado cuatro principales predictores de insuficiencia hepática aguda en pacientes con cirrosis y estos son: modelo de puntaje de enfermedad hepática en etapa terminal (MELD), ascitis, presión arterial media y hemoglobina (10). La anemia es un nuevo objetivo potencial para el tratamiento de estos pacientes. La anemia en estos pacientes se debe a menudo a varias causas: desnutrición, malabsorción y hemorragia oculta crónica. Sin embargo, la anemia puede ser una consecuencia de la inflamación como en otras enfermedades crónicas, ya que la inflamación produce una disponibilidad de hierro reducida para eritropoyesis y la acumulación de hierro en los macrófagos de los tejidos, una producción reducida de eritropoyetina y una respuesta reducida en la actividad a los receptores de eritropoyetina(10).

La progresión de la enfermedad hepática crónica es afectada por diferentes factores tales como edad, sexo, genotipo del VHC, actividad inflamatoria, la ingesta de alcohol, infección concomitante con el virus de la hepatitis B (VHB), virus de inmunodeficiencia (VIH), infecciones asociadas con transfusiones de sangre, así como también la presencia de trastornos metabólicos (diabetes, obesidad, dislipidemia, tabaquismo)¹²

Esta patología puede estar acompañada de fibrosis hepática, que representa el pronóstico y la cual puede progresar hacia la cirrosis. Por lo anterior se han desarrollado pruebas no invasivas para la detección de progresión de la fibrosis hepática. El FibroMax es una prueba no invasiva que ha sido validada contra biopsias hepáticas. Esta prueba consta de algoritmos en los cuales se asocia sexo, edad, peso, altura y numerosos biomarcadores séricos. FibroMax usa SteatoTest, NashTest y FibroTest para la evaluación de la esteatosis hepática, hígado graso no alcohólico y fibrosis hepática respectivamente (11). Las ventajas de los métodos no invasivos incluyen la falta de contraindicaciones y complicaciones, además de que es un método con sensibilidad y especificidad equiparable con la biopsia hepática¹².

Se ha documentado que los pacientes que cursan con cirrosis hepática, cerca del 50% desarrollarán un grado de hipertensión portal, lo que dará lugar a citopenias periféricas¹³. Dentro de estos linajes que se afectan están la anemia y

trombocitopenia esta última relacionada con cirrosis severa, ya que de manera indirecta nos indica una mala reserva funcional hepática¹³.

Por lo que en este estudio el objetivo principal es demostrar que los biomarcadores no invasivos validados como el FibroTest en correlación con los niveles de hemoglobina pueden utilizarse como una alternativa a la biopsia hepática para la evaluación de la progresión y complicaciones de la fibrosis, ya que por lo anteriormente citado, los pacientes con algún grado de cirrosis hepática, como complicación presenta algún tipo de citopenia, de las cuales la anemia es una de las más comunes en esta población, de esta manera se pretende que de correlacionarse los niveles de hemoglobina con los grados de fibrosis que determina el fibrotest se pueda llevar a cabo un mejor tamizaje en los pacientes que presentan enfermedad hepática, además de un tratamiento oportuno, previniendo así cierto tipo de complicaciones, con solo una biometría hemática completa.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿EXISTE CORRELACION ENTRE LOS VALORES DE HEMOGLOBINA Y LOS VALORES DEL FIBROTEST EN PACIENTES CON FIBROSIS HEPATICA EN EL HOSPITAL CENTRAL NORTE DE PEMEX EN EL PERIODO DE JUNIO DE 2013 A JULIO 2017?

JUSTIFICACIÓN

Científica

En la enfermedad hepática avanzada el sangrado por varices esofágicas se desarrolla en hasta un 25% de los pacientes, con una tasa de mortalidad tan alta como 15-20%.⁽³⁾ Debido a que en la enfermedad hepática los síntomas hematológicos están asociados con múltiples anomalías, es un buen punto de práctica clínica tratar o prevenir hemorragia con agentes transfusionales y no transfusionales, dependiendo de la etiología de la pérdida de componentes sanguíneos⁽¹⁾.

En este estudio se pretende comparar los valores de hemoglobina sérica en los pacientes a los cuales se les practico fibrotest y así determinar si existe correlación entre los valores de hemoglobina con los biomarcadores. De esta manera en caso de que los niveles de hemoglobina se correlacionen con etapas avanzadas de fibrosis mediante el fibrotest se podría iniciar tratamiento oportuno a modo de evitar la aparición de complicaciones como la cirrosis hepática.

Epidemiológica

Establecer la relación entre valores de hemoglobina y el resultado de fibrotest en pacientes con datos de fibrosis hepática.

OBJETIVOS

Objetivo General

Determinar si existe correlación entre los valores de hemoglobina y el resultado de fibrotest en pacientes con fibrosis hepática en el hospital central norte de Pemex.

Objetivos Específicos

- Determinar la prevalencia de fibrosis hepática en el hospital central norte de Pemex.
- Analizar qué tipo de citopenia es la más frecuente en la población con fibrosis hepática.
- Determinar qué tipo de complicaciones son las más prevalentes en la población del hospital central norte.
- Analizar cuál es la principal etiología de fibrosis hepática en el hospital central norte de Pemex.
- Determinar cuál es el principal grupo etario de la población que afecta la fibrosis hepática en el hospital central norte de Pemex.

HIPOTESIS

Hipótesis nula (H_0)

“No existe correlación entre los valores de hemoglobina y el resultado de fibrotest en pacientes con fibrosis hepática en el hospital central norte de Pemex”

Hipótesis alterna (H_1)

“Existe correlación entre los valores de hemoglobina y el resultado de fibrotest en pacientes con fibrosis hepática en el hospital central norte de Pemex”

CAPITULO II

METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN

Manipulación por el investigador: Observacional

Grupo de comparación: Analítico

Seguimiento: Transversal

Recolección de datos: Retrospectivo

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo prospectivo transversal en el Hospital Central Norte de PEMEX de la ciudad de México de enero de 2011 a junio de 2016 en el cual se incluyeron 42 pacientes a quienes se les realizó FibroTest, así como niveles séricos de hemoglobina, al ingreso al servicio, con una edad entre 18 y 65 años y que contaban con los criterios necesarios para realizar biopsia hepática [12].

Se excluyeron para este estudio a pacientes que no contaban con los resultados del FibroTest, que hayan recibido transfusión al menos 3 meses antes del estudio, que no contaran con niveles de hemoglobina sérica, sujetos que estuvieran en tratamiento renal sustitutivo y a pacientes que presenten sangrado de tubo digestivo al momento de la biometría hemática, así como aquellos pacientes que no contaran con expediente completo.

La muestra de sangre se toma al ingreso al servicio, la cual es colectada en un tubo rojo, libre de anticoagulante (5ml) la cual se centrifuga a 2500 rpm por 10 minutos. El suero extraído se mantiene en congelación a -70 grados centígrados, y se envía al laboratorio de investigación para su evaluación.

El FibroTest consta de dos partes: el primero, en los cuales se encuentran los componentes del panel y miden los niveles séricos de alfa2macroglobulina (A2M), apolipoproteína A1 (ApoA1), haptoglobina, gamma-glutamyl-transpeptidasa (GGT) y bilirrubina total (bilirrubina); y la segunda parte, el cual es un software que contiene un algoritmo fijo y predeterminado para generar el puntaje FibroTest de los componentes, ajustado por edad y género [13]. Estudios realizados muestran que una combinación de cinco o seis marcadores bioquímicos básicos puede tener un alto valor predictivo positivo o negativo para el diagnóstico de fibrosis clínicamente significativa, incluso en la etapa inicial[14].

CRITERIOS DE SELECCIÓN

Criterios de inclusión:

- Pacientes que cuenten con fibrotest.
- Pacientes que cumplan criterios de fibrosis hepática.
- Pacientes que cuenten con niveles de hemoglobina.
- Edad de 18 a 65 años

Criterios de exclusión:

- Pacientes que no cuenten con fibrotest.
- Pacientes que hayan recibido transfusión al menos 3 meses antes del estudio.
- Pacientes que no cuenten con niveles de hemoglobina.
- Pacientes en tratamiento renal sustitutivo.
- Pacientes que presenten sangrado de tubo digestivo al momento de la biometría hemática.

Criterios de eliminación

- Pacientes que presenten sangrado de tubo digestivo al momento de la toma de biometría hemática.

DEFINICIÓN CONCEPTUAL Y OPERACIONAL DE LAS VARIABLES

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	INDICADOR	ESCALA DE MEDICIÓN
Fibrotest	Cuantitativa continua	Prueba que demuestra el grado de fibrosis hepática a través de biomarcadores séricos.		0-1
Niveles de hemoglobina	Cuantitativa continua	Hemoproteína de la sangre que se encarga del transporte de oxígeno	Se tomara una muestra de sangre de 6 mililitros al ingreso al servicio y se enviara para análisis a laboratorio central	mg/dl
Fibrosis	Cualitativa ordinal	Resultado de fibrotest con un puntaje entre >0.58 y ≥ 0.74		F0-F4
Cirrosis	Cualitativa nominal	Resultado de fibrotest con un puntaje por arriba de 0.74		1 Ausente 2 Presente
Género	Cualitativa nominal	Genero de paciente caracterizado por los atributos fenotípicos que determinan si es hombre o mujer.	Se recabara en la hoja de recolección de datos.	Masculino Femenino
Grupo de edad	Cuantitativa discreta	Tiempo transcurrido en años desde el	Se recabara en la hoja de recolección	

		nacimiento hasta el momento en que el paciente ingresa al servicio	de datos	
Diabetes mellitus	Cualitativa nominal	Enfermedad que se caracteriza por la presencia de niveles de glucemia altos secundario a una incapacidad para la producción de insulina o resistencia a la misma	Paciente con diagnóstico de diabetes mellitus realizado por médico tratante previo a su ingreso	Ausente Presente
Índice de masa corporal	Cuantitativa continua	Es una razón matemática que asocia la masa y la talla de un individuo.	Se recabara en la hoja de recolección de datos	Kg/m ²
Obesidad	Cualitativa nominal	Es la enfermedad crónica de origen multifactorial que se caracteriza por acumulación excesiva de grasa o hipertrofia general de tejido adiposo en el cuerpo	Índice de masa corporal mayor a 30	Ausente presente

Análisis estadístico

Todos los datos fueron recolectados en una base de datos Microsoft Excel (Microsoft, Redmond, WA). Los análisis se realizaron con el programa GraphPad Prism (GraphPad Software Inc. Versión 6, La Jolla, CA, USA). A menos que se especifique lo contrario, los valores numéricos se expresan como media (y desviación estándar). Para determinar las correlaciones se utilizó la prueba de Pearson o Spearman, y la prueba exacta de Fisher para variables categóricas.

Todas las comparaciones fueron de dos colas. El nivel de significancia se determinó con un intervalo de confianza del 95% ($p < 0.05$).

RESULTADOS

Se incluyeron 42 pacientes, de los cuales 28 (67%) de ellos pertenecen al género femenino, y 14 al masculino (33%). De estos pacientes 13 (%) tuvieron un peso normal, 23 (%) de ellos con sobrepeso, 6 (%) con obesidad. En cuanto a la edad, el grupo presento una mediana de 59 años (rango 32-80 años). A los pacientes se les categorizo según su resultado en el Fibrotest[®], F0: 8 pacientes (19%), F1 no hubo pacientes, F2: 11 pacientes (26%), F3: 9 pacientes (22%), F4: 14 pacientes (33%). (Tabla 1).

Tabla 1. Datos demográficos y características clínicas de los pacientes evaluados.

	n= 42
Género n(%)	
• Masculino	14 (33)
• Femenino	28 (67)
Edad n(%)	
• Menor 60 años	22 (52)
• Mayor 60 años	20 (48)

Fibrotest [®] n(%)	
• F0	8 (19)
• F1	0 (0)
• F2	11 (26)
• F3	9 (22)
• F4	14 (33)
Hemoglobina (mg/dL ± DE)	13.87 ± 2.04
Plaquetas (10 ³ /μl ± DE)	164.6 ± 105.6
Índice de masa corporal	
• Normal	13 (31)
• Sobrepeso	23 (55)
• Obesidad	6 (14)

No se correlaciona entre los niveles de hemoglobina sérica y Fibrotest.

Se correlacionan los niveles de hemoglobina serica con los resultados del fibrotest[®], no encontramos alguna diferencia estadísticamente significativa (p= 0.157), (r=0.229), para una mejor evaluación del grupo se dividio a los pacientes según los niveles de hemoglobina serica y se correlacionaron de la misma manera, no encontramos que haya una correlación entre aquellos pacientes que tienen niveles normales (r=-0.134) , y los pacientes que presentan anemia (r= 0.230) .(Figura 1.b y c).

Figura 1.

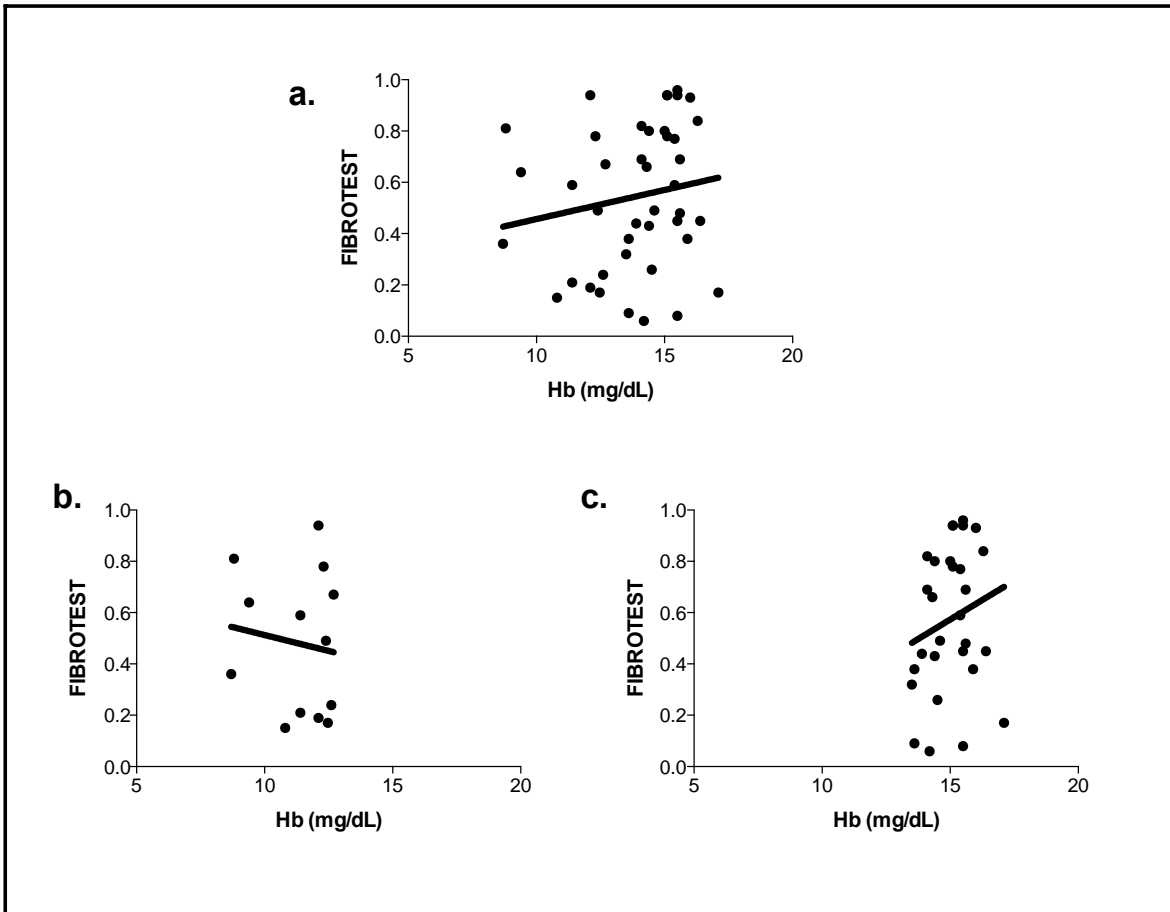


Figura 1. Se muestran los niveles séricos de hemoglobina al correlacionarlos con el resultado del Fibrotest [®] (Prueba de Spearman). a) en el grupo completo. Para una mejor evaluación del grupo, se dividieron a los pacientes, según los niveles de hemoglobina b) Normales o c) Bajos. El resultado de fibrotest se representa de manera numérica, y la hemoglobina sérica en mg/dl.

Los niveles de hemoglobina sérica correlacionan de manera positiva con los resultados del Fibrotest en pacientes mayores de 60 años.

Se correlacionan los niveles de hemoglobina sérica con los resultados del fibrotest, se evalúa si la edad modifica la relación, lo que encontramos fue que en aquellos pacientes evaluados, mayores de 60 años, tienen una correlación positiva, con una diferencia estadísticamente significativa ($p = 0.023$ $r = 0.50$). (Figura 2 a y 2b)

Figura 2.

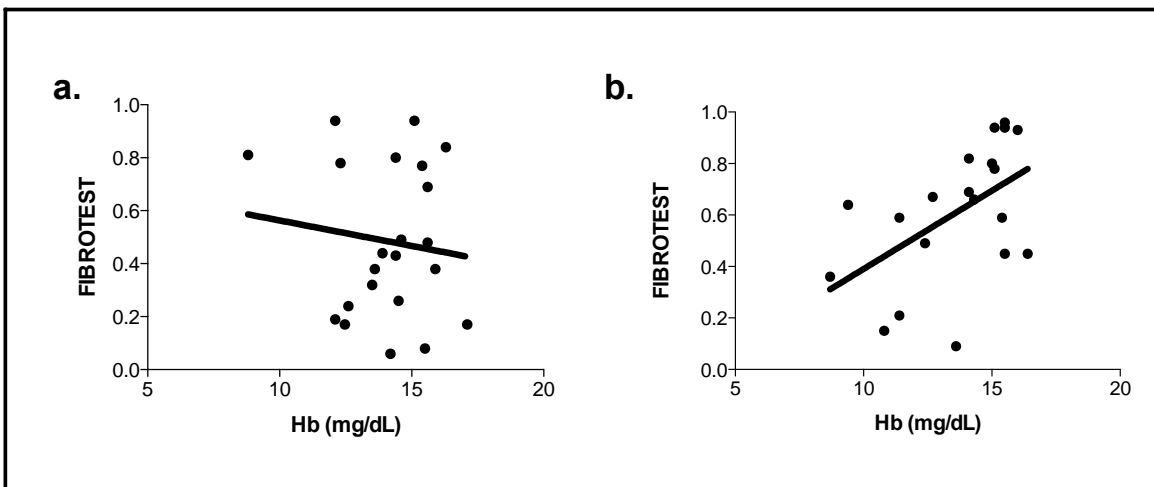


Figura 2 . Se muestran los niveles séricos de hemoglobina al correlacionarlos con el resultado del Fibrotest [®] (Prueba de Spearman). a) Pacientes mayores de 60 años y b) Menores de 60 años. $p < 0.05$. El resultado de Fibrotest se representa de manera numérica, y la hemoglobina sérica en mg/dl.

Los niveles de hemoglobina sérica correlacionan de manera positiva con los resultados del Fibrotest en pacientes que presentan obesidad.

Entre los niveles de hemoglobina con respecto a los resultados del Fibrotest, encontramos que para aquellos pacientes que se encuentran con un peso normal o sobrepeso no encontramos ninguna relación entre ellos, sin embargo en

aquellos pacientes que presentan obesidad, cualquier índice de masa corporal por arriba de 30 , hay una tendencia hacia correlacionarse positivamente ($p= 0.049$, $r=0.771$), sin encontrarse una diferencia estadísticamente significativa. (Figura 3 a, 3b y 3c)

Figura 3

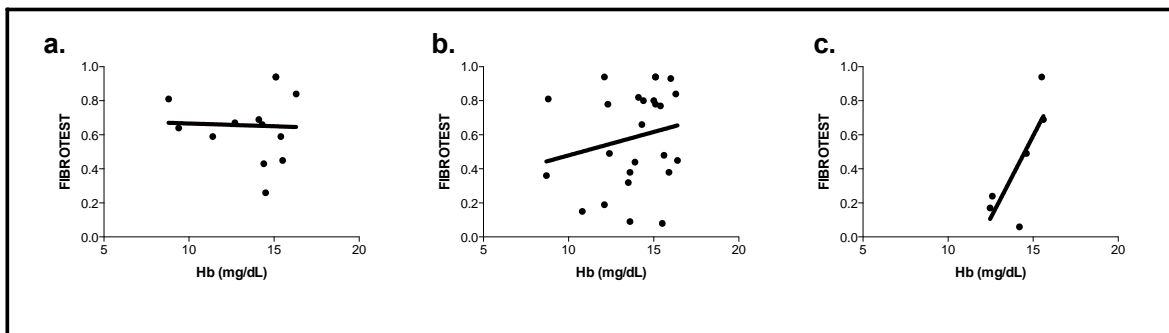


Figura 3. Se muestran los niveles séricos de hemoglobina al correlacionarlos con el resultado del Fibrotest [®] (Prueba de Spearman). Se muestran las correlaciones entre los niveles de Hemoglobina sérica y el resultado numérico que se obtiene del fibrotest en a) Pacientes con índice de masa corporal normal b) Sobrepeso y c) Obesidad. $p<0.05$. El resultado de Fibrotest se representa de manera numérica, y la hemoglobina sérica en mg/dL.

No se correlacionan los niveles de plaquetas con los resultados del Fibrotest

[®].

Se evalúan los niveles de plaquetas contra los resultados del Fibrotest [®], no encontramos correlación o diferencia estadísticamente significativa ($p= 0.259$) ($r=0.178$) (Figura 4) , para una mejor evaluación del grupo se dividió a los pacientes según los niveles de plaquetas, edad e índice de masa corporal sin embargo no encontramos correlación en ninguno de ellos, en pacientes menores de 60 años ($p=0.314$, $r= 0.225$), en mayores de 60 años ($p=0.779$, $r= 0.066$) (Figura 5), de la misma manera según el índice de masa corporal que presentaron,

en IMC normal ($p=0.466$, $r= 0.230$), en sobrepeso ($p=0.300$, $r= 0.434$) y en obesidad ($p=0.700$, $r= 0.202$) (Figura 6).

Figura 4.

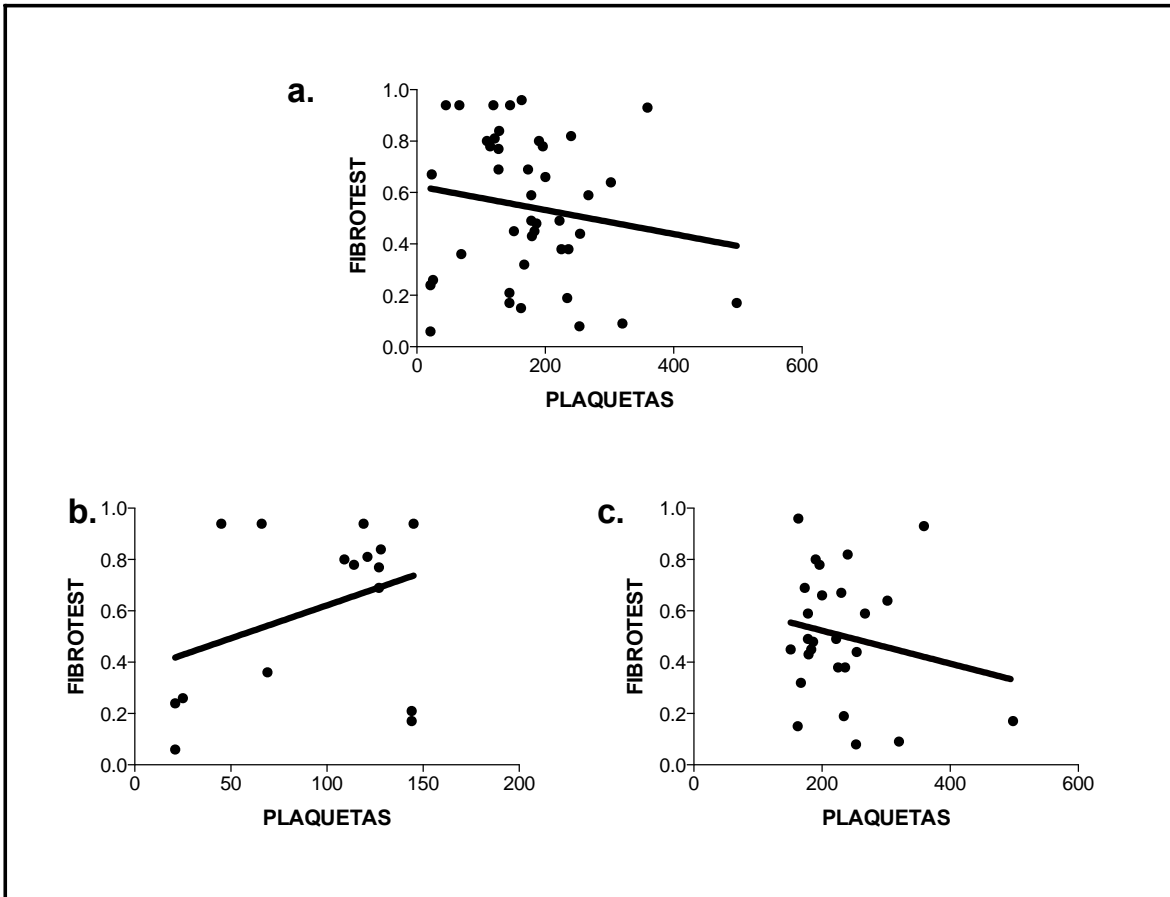


Figura 4. Se muestran los niveles séricos de plaquetas al correlacionarlos con el resultado del Fibrotest [®] (Prueba de Spearman). a) en el grupo completo. Para una mejor evaluación del grupo, se dividieron a los pacientes, según los niveles de hemoglobina b) Normales o c) Bajos. El resultado de Fibrotest se representa de manera numérica, y las plaquetas en ($\times 10^3$)

Figura 5.

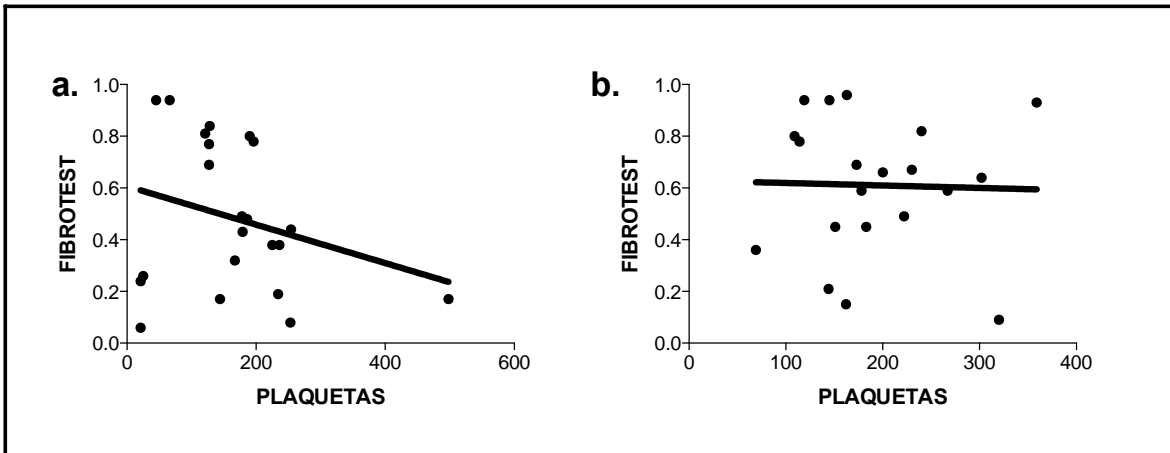


Figura 5 . Se muestran los niveles séricos de plaquetas al correlacionarlos con el resultado del Fibrotest[®] (Prueba de Spearman). a) Pacientes mayores de 60 años y b) Menores de 60 años. $p < 0.05$. El resultado de fibrotest se representa de manera numérica, y las plaquetas en ($\times 10^3$)

Figura 6.

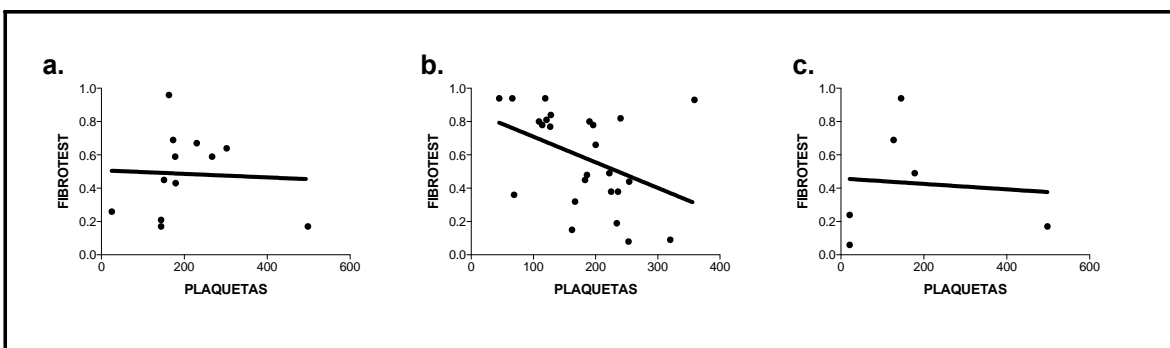


Figura 6. Se muestran los niveles séricos de hemoglobina al correlacionarlos con el resultado del Fibrotest[®] (Prueba de Spearman). Se muestran las correlaciones entre los niveles de Hemoglobina sérica y el resultado numérico que se obtiene del Fibrotest en a) Pacientes con índice de masa corporal normal b) Sobrepeso y

c)Obesidad. $p < 0.05$. El resultado de Fibrotest se representa de manera numérica, y las plaquetas en ($\times 10^3$).

DISCUSIÓN

Debido a que en la enfermedad hepática en etapa avanzada los síntomas hemorrágicos están asociados con múltiples anomalías son necesarias diferentes pruebas de laboratorio para obtener una etiología. Los pacientes con enfermedad hepática en etapa avanzada, tienen alteraciones complejas que involucran a componentes de la hemostasia, siendo la anemia la frecuente en este tipo de pacientes debido a pérdidas crónicas o eventos agudos debido a la hipertensión portal.

Los pacientes con cirrosis tienen un alto riesgo de desarrollar insuficiencia hepática aguda. El grado de fibrosis y la disfunción circulatoria se asocian con el desarrollo de insuficiencia hepática aguda, así como con valores bajos de hemoglobina. Estas simples variables pueden ayudar a identificar a los pacientes con alto riesgo de desarrollar falla hepática aguda sobre crónica y planificar un programa de vigilancia estrecha y prevención en estos pacientes. Se han identificado cuatro principales predictores de insuficiencia hepática aguda en pacientes con cirrosis y estos son: modelo de puntaje de enfermedad hepática en etapa terminal (MELD), ascitis, presión arterial media y hemoglobina [17].

Los niveles séricos de biomarcadores es el nuevo objetivo potencial para el seguimiento de estos pacientes. La anemia en estos pacientes se debe a menudo a varias causas: desnutrición, malabsorción y hemorragia oculta crónica. Sin embargo, la anemia puede ser también consecuencia de la inflamación como en otras enfermedades crónicas, ya que la inflamación produce una disponibilidad de hierro reducida para eritropoyesis y la acumulación de hierro en los macrófagos de los tejidos, una producción reducida de eritropoyetina y una respuesta reducida en la actividad a los receptores de eritropoyetina [17]. Por lo anterior esperaríamos que los niveles de hemoglobina disminuyeran en aquellos pacientes donde los

resultados del Fibrotest correspondieran a un alto grado de fibrosis, y de esta manera poder utilizarlos como una prueba para el seguimiento, para hacerlo menos sería más costoso y ya que el seguimiento por Fibrotest tardado , sin embargo se han realizado pocos estudios donde se correlacionan ambas variables en pacientes pediátricos [18] y adultos donde se reportó que el aumento de los niveles de hemoglobina sérica en aquellos pacientes que tienen un resultado mayor en el Fibrotest, sin embargo en la población adulta aun no se ha valorado[19]. La progresión de la enfermedad hepática crónica es afectada por diferentes factores tales como edad, sexo, genotipo del VHC, actividad inflamatoria, la ingesta de alcohol, infección concomitante con el virus de la hepatitis B (VHB), virus de inmunodeficiencia (VIH), infecciones asociadas con transfusiones de sangre, así como también la presencia de trastornos metabólicos (diabetes, obesidad, dislipidemia, tabaquismo) [15].

Esta prueba consta de algoritmos en los cuales se asocia sexo, edad, peso, altura y numerosos biomarcadores séricos. FibroMax usa SteatoTest, NashTest y FibroTest para la evaluación de la esteatosis hepática, hígado graso no alcohólico y fibrosis hepática respectivamente [20].

CONCLUSIÓN

En este estudio el objetivo principal fue demostrar que los biomarcadores no invasivos validados como el FibroTest en correlación con los niveles de hemoglobina se pudieran utilizar como una alternativa a la biopsia hepática para la evaluación de la progresión y complicaciones de la fibrosis, como antecedente tenemos que los pacientes con algún grado de cirrosis hepática, presentan algún tipo de citopenia como parte de las complicaciones, de las cuales la anemia es una de las más comunes en esta población, sin embargo en nuestro estudio encontramos que los niveles de hemoglobina sérica se correlacionan de manera positiva con los resultados del Fibrotest , de la misma manera se han encontrado estos resultados

Bibliografia

1. Bataller, R. and D.A. Brenner, *Liver fibrosis*. J Clin Invest, 2005. **115**(2): p. 209-18.
2. Wallace, K., A.D. Burt, and M.C. Wright, *Liver fibrosis*. Biochem J, 2008. **411**(1): p. 1-18.
3. Harris, R., et al., *Prevalence of clinically significant liver disease within the general population, as defined by non-invasive markers of liver fibrosis: a systematic review*. Lancet Gastroenterol Hepatol, 2017. **2**(4): p. 288-297.
4. Lv, Y., et al., *Causes of peripheral cytopenia in hepatic cirrhosis and portal hypertensive splenomegaly*. Exp Biol Med (Maywood), 2017. **242**(7): p. 744-749.
5. Mannucci, P.M. and A. Tripodi, *Liver disease, coagulopathies and transfusion therapy*. Blood Transfus, 2013. **11**(1): p. 32-6.
6. Rockey, D.C., et al., *Liver biopsy*. Hepatology, 2009. **49**(3): p. 1017-44.
7. Ducancelle, A., et al., *A Single Test Combining Blood Markers and Elastography is More Accurate Than Other Fibrosis Tests in the Main Causes of Chronic Liver Diseases*. J Clin Gastroenterol, 2017. **51**(7): p. 639-649.
8. Vilar-Gomez, E. and N. Chalasani, *Non-invasive assessment of non-alcoholic fatty liver disease: Clinical prediction rules and blood-based biomarkers*. J Hepatol, 2018. **68**(2): p. 305-315.
9. Sumida, Y., A. Nakajima, and Y. Itoh, *Limitations of liver biopsy and non-invasive diagnostic tests for the diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease/nonalcoholic steatohepatitis*. World J Gastroenterol, 2014. **20**(2): p. 475-85.
10. Cequera, A. and M.C. Garcia de Leon Mendez, *[Biomarkers for liver fibrosis: advances, advantages and disadvantages]*. Rev Gastroenterol Mex, 2014. **79**(3): p. 187-99.
11. Poynard, T., et al., *Applicability and precautions of use of liver injury biomarker FibroTest. A reappraisal at 7 years of age*. BMC Gastroenterol, 2011. **11**: p. 39.
12. Imbert-Bismut, F., et al., *Biochemical markers of liver fibrosis in patients with hepatitis C virus infection: a prospective study*. Lancet, 2001. **357**(9262): p. 1069-75.
13. Ratziu, V., et al., *Diagnostic value of biochemical markers (FibroTest-FibroSURE) for the prediction of liver fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease*. BMC Gastroenterol, 2006. **6**: p. 6.
14. Castera, L., *Noninvasive Evaluation of Nonalcoholic Fatty Liver Disease*. Semin Liver Dis, 2015. **35**(3): p. 291-303.
15. Kucharska, M., et al., *Stage of liver fibrosis in patients with congenital bleeding disorders and infected with hepatitis C virus*. Pol Arch Intern Med, 2017. **127**(6): p. 412-417.
16. Poynard, T., et al., *Validation of liver fibrosis biomarker (FibroTest) for assessing liver fibrosis progression: proof of concept and first application in a large population*. J Hepatol, 2012. **57**(3): p. 541-8.

17. Piano, S., et al., *Incidence, predictors and outcomes of acute-on-chronic liver failure in outpatients with cirrhosis*. J Hepatol, 2017. **67**(6): p. 1177-1184.
18. Giorgio, V., et al., *Elevated Hemoglobin Level Is Associated With Advanced Fibrosis in Pediatric Nonalcoholic Fatty Liver Disease*. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2017. **65**(2): p. 150-155.
19. Bai, C.H., et al., *Relationship between hemoglobin levels and risk for suspected non-alcoholic fatty liver in Taiwanese adults*. Chin J Physiol, 2014. **57**(5): p. 286-94.
20. Viglino, D., et al., *Nonalcoholic fatty liver disease in chronic obstructive pulmonary disease*. Eur Respir J, 2017. **49**(6).