



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E
INVESTIGACIÓN**



INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES DE LOS
TRABAJADORES DEL ESTADO, CENTRO MEDICO NACIONAL 20
DE NOVIEMBRE

TESIS TITULADA

RELACIÓN DE ÍNDICE FIB-4 Y CARCINOMA HEPATOCELULAR EN
POBLACIÓN MEXICANA ATENDIDOS EN EL CENTRO MÉDICO NACIONAL 20
DE NOVIEMBRE DEL AÑO 2009 AL 2019

SRPI: 186.2020

TESIS PARA OBTENER EL GRADO DE
ESPECIALISTA EN MEDICINA
GASTROENTEROLOGÍA

PRESENTA:

DR. CARLOS PAREDES AMENABAR

ASESOR DE TESIS:

DRA. MIRIAM GABRIELA REYES ZERMEÑO



CIUDAD DE MÉXICO, 2020



Universidad Nacional
Autónoma de México



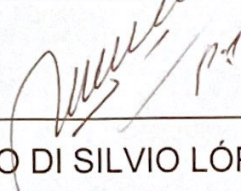
UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

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).

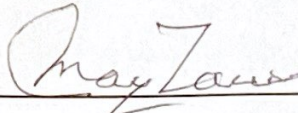
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición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

AUTORIZACIONES



DR. MAURICIO DI SILVIO LÓPEZ

Sub-director de enseñanza e investigación
Centro Médico Nacional "20 de noviembre" I.S.S.S.T.E



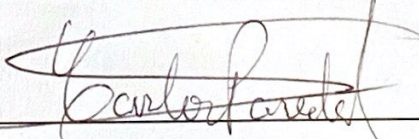
DRA. MAYRA VIRGINIA RAMOS GÓMEZ

Jefa de Servicio y profesor titular del curso de gastroenterología
Centro Médico Nacional "20 de noviembre" I.S.S.S.T.E



DRA. MIRIAM GABRIELA REYES ZERMEÑO

Profesora adjunta del curso de Gastroenterología y asesor de tesis
Centro Médico Nacional "20 de noviembre" I.S.S.S.T.E



DR. CARLOS PAREDES AMENABAR

Médico residente de gastroenterología
Centro Médico Nacional "20 de noviembre" I.S.S.S.T.E

AGRADECIMIENTOS

El presente trabajo de investigación lo agradezco a:

A Dios.

Quien me ha guiado con su manto y protección para poder alcanzar los objetivos trazados en mi vida profesional.

A mis padres.

Por siempre creer en mi y estar a mi lado en cada lado de mi vida. Siendo siempre mi ejemplo a seguir.

A mi hermana.

Quien me ha apoyado en mi crecimiento como persona, como profesional y compañera de aventuras.

A mis maestros

La Dra. Mayra Virginia Ramos Gómez, Dra. Miriam Gabriela Reyes Zermeño, Dr. Tomás Cortés Espinosa, Dr. Jesús Gerardo López Gómez por darme la oportunidad y ser un pilar muy importante en mi formación como Gastroenterólogo.

A mis compañeros

Los doctores Christian Navarro, Rodolfo Ramirez, Massiel Rosario, Gabriel Klimek, Rita Guzmán, Diana Morgan, Diana Bringas, Miguel Cutz, Diego Ramirez, Daniel Cardenas, Diego Posadas, Ana Batres y a todos los demás que han formado parte en este proyecto.

Institución

A las instituciones que me han formado en mi carrera profesional, Hospital General San Juan de Dios Guatemala, Centro Médico Nacional 20 de Noviembre ISSSTE.

INDICE

RESUMEN-----	1
ABREVIATURA-----	2
INTRUDUCCIÓN-----	4
ANTECEDENTES-----	5
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA-----	11
JUSTIFICACIÓN-----	11
HIPÓTESIS-----	11
OBJETIVOS-----	11
METODOLOGÍA-----	12
VARIABLES-----	14
RESULTADOS-----	20
DISCUSIÓN-----	26
CONCLUSIÓN-----	28
CONSIDERACIONES ÉTICAS Y DE BIOSEGURIDAD-----	28
RECURSOS -----	28
CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES-----	29
REFERENCIAS BIBLIOGRÀFICAS-----	30

1. RESUMEN

El daño hepático crónico progresa a diferentes grados de fibrosis, cirrosis y hepatocarcinoma. El hepatocarcinoma ocupa el cuarto lugar de mortalidad por cáncer a nivel mundial (1), en México es la cuarta causa de mortalidad en hombres y el tercero en mujeres (2).

Las etiologías de hepatopatía crónica a nivel mundial son hepatitis crónica por virus C o B, enfermedad hepática por alcohol, y enfermedad por hígado graso no alcohólico (3). En México las causas frecuentes de enfermedad hepática crónica son hepatitis C y enfermedad hepática alcohólica, en la última década ha incrementado el hígado graso no alcohólico (4).

La organización mundial de la salud recomienda marcadores como FIB-4 y APRI como herramientas para detectar fibrosis significativa en poblaciones con recurso limitados. El FIB-4 es una fórmula simple, con uso de pruebas de función hepática, plaquetas y edad del paciente, fue desarrollado para pacientes con VIH y coinfección de virus hepatitis C. La utilización del FIB-4 puede llegar a reemplazar el 70% de las biopsias hepáticas(10).

Objetivo: Evaluar la relación del índice FIB-4 y hepatocarcinoma en población Mexicana del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre.

Material y Métodos: Estudio observacional, analítico transversal y retrospectivo. Se incluyeron pacientes registrados en el sistema electrónico del CMN 20 de Noviembre entre el 2009 y 2019 con diagnóstico de hepatocarcinoma.

Variables incluidas: Infección por virus de hepatitis B, virus C, plaquetas, albumina, bilirrubina total, niveles de AST, ALT, fosfatasa alcalina, alfa feto proteína, ascitis, encefalopatía, escala de Child Pugh, índice de FIB-4, diabetes mellitus 2, hipertensión arterial, estilismo, hepatocarcinoma, trasplante hepático.

Resultados: Se incluyeron 91 pacientes con edad promedio de 65 ± 11.97 años, IMC 26 ± 4.45 kg/m² con antecedente de virus hepatitis B en 8% y virus C en 44%. La escala de Child Pugh presentaron estadio B 78% y C en 16.5%. La clasificación de Barcelona fue el 10% como A, 72% como B, 12% como C y 4% como D.

El valor promedio de FIB-4 fue 5.97 ± 4.66 . La estadificación TNM fue 40% T2N0M0, 38% T3N0M0. En las variables analizadas se encontró relación estadísticamente significativa entre FIB-4 y Child Pugh ($p=0.037$), pero no hubo relación entre FIB-4 y TNM ($p=0.863$ y $p=0.736$ respectivamente), es decir FIB-4 no predice TNM en esta muestra. No se pudo demostrar relación estadística entre FIB-4 y clasificación de Barcelona ($p=0.878$).

Conclusión: El biomarcador FIB-4 no demostró relación estadísticamente significativa con grado de estadificación TNM en nuestra muestra con hepatocarcinoma.

2. ABREVIATURAS

%	Porcentaje
ALB	Albúmina
ALT	Alanina aminotransferasa
AST	Aspartato aminotransferasa
BT	Bilirrubina Total
CM	Centímetros
CMN	Centro Médico Nacional
DS	Desviación Estándar
ETC	Etcétera
FA	Fosfatasa Alcalina
G/DL	Gramo Sobre Decilitro
G/L	Gramo Sobre Litro
GGT	Gamaglutamil Transferasa
Cr	Creatinina
Na	Sodio
HB	Hemoglobina
HTCO	Hematocrito
IC	Intervalo de Confianza
INR	International normalized ratio
ISSSTE	Instituto de seguridad y servicios sociales de los trabajadores del estado
LSN	Límite superior normal
MM	Milímetros
MM3	Milímetros cúbicos
OR	Odds Ratio

RIC	Rango Intercualtil
VHB	Virus de hepatitis C
VHC	Virus de hepatitis B
DM	Diabetes Mellitus
HAS	Hipertensión Arterial
IMC	Índice de masa corporal
VPN	Valor predictivo negativo
VPP	Valor predictivo positivo
RVS	Respuesta viral sostenida
FIB-4	Fibrosis-4
AFP	Alfa Feto Proteína
PCR	Reacción en cadena de la polimerasa
EASL	Asociación Europea para el Estudio del Hígado
AASLD	Asociación Americana para el estudio de enfermedades del hígado
PCR	Reacción en cadena de la polimerasa
TNM	T: tamaño y extensión del tumor principal. N: extensión del cáncer que se ha diseminado a los ganglios. M: si el cáncer se ha metastatizado.

3. INTRODUCCIÓN

Las hepatopatías crónicas (viral, autoinmune, hígado graso no alcohólico y alcohólico) presentan una progresión a fibrosis, cirrosis y hepatocarcinoma. El mecanismo exacto de la carcinogénesis es desconocido, pero se sabe que esteatohepatitis no alcohólica y síndrome metabólico son factores de riesgo. (7)

En México las hepatopatías crónicas se deben a hepatitis virus C y enfermedad hepática alcohólica, con aumento en casos de hígado graso. (4) El hepatocarcinoma ha presentado una mortalidad de 4.74 por 100,000 habitantes para el 2006. En pacientes con cirrosis presentan incidencia anual de hepatocarcinoma aproximadamente de 4%. (8)

A pesar de los avances tecnológicos en tamizaje y diagnóstico la incidencia de hepatocarcinoma continua en aumento. El hepatocarcinoma es el 5to cáncer más común y segunda causa de mortalidad por cáncer en el mundo. El virus de la hepatitis B es responsable del 60% de los carcinomas hepatocelulares en países desarrollados y 23% en pacientes en vías de desarrollo. (9)

Los estudios de imagen como método diagnóstico del hepatocarcinoma son una herramienta fundamental, pero la disponibilidad a estos estudios y sus costos limitan su uso en todos los niveles de atención (9).

La organización mundial de la salud recomienda marcadores como FIB-4 y APRI como herramientas para detectar fibrosis significativa en poblaciones con recurso limitados. El FIB-4 es una formula simple, con uso de pruebas de función hepática, plaquetas y edad del paciente, fue desarrollado para pacientes con VIH y coinfección de virus hepatitis C. La utilización del FIB-4 puede llegar a reemplazar el 70% de las biopsias hepáticas(10).

Se han utilizado modelos de fibrosis para el diagnóstico en pacientes con hepatocarcinoma (5). El presente estudio analizó la relación del índice FIB-4 en pacientes con hepatocarcinoma.

4. ANTECEDENTES

Las etiologías más comunes en México de enfermedad hepática crónica son enfermedad por virus de la hepatitis C, alcoholismo e hígado graso no alcohólico, las cuales pueden progresar a diferentes grados de fibrosis hepática y si persiste el daño progresión a cirrosis y hepatocarcinoma. El método diagnóstico de elección para determinar fibrosis es biopsia hepática, sin embargo, la gran variabilidad intra e inter-observador en la interpretación de la biopsia y los riesgos de hemorragia o incluso la muerte han limitado su uso. Existen métodos no invasivos capaces de estimar diferentes grados de fibrosis hepática, como biomarcadores en muestras séricas o tecnologías basadas en ultrasonido como la elastografía hepática (Fibroscan), con adecuada correlación diagnóstica de fibrosis hepática. Existen diferentes bio-marcadores, entre ellos esta FIB-4 el cual ha demostrado buena correlación con fibrosis hepática en diferentes etiologías. EL cálculo de FIB-4 se basa en: $AST \text{ por edad dividido conteo plaquetas por raiz cuadrada de } ALT$. (11).

Epidemiología

A nivel mundial el carcinoma hepatocelular ocupa el sexto lugar en incidencia y el cuarto lugar de mortalidad. La incidencia anual es de 500,000 a 1,000,000 de casos. La Organización Mundial de la Salud estima que más de 1 millón de pacientes morirá a causa de cáncer hepático en 2030 (12). América latina se considera de riesgo moderado con una incidencia aproximada de 11 a 20 casos por 100,000. (4). En 2018 el cáncer de hígado fue el sexto tumor más diagnosticado y ocupó el cuarto lugar de mortalidad, con 841,000 casos y 782,000 muertes anualmente, respectivamente. Los principales factores de riesgo en la población mundial son hepatitis B. virus C, alcoholismo, obesidad, tabaquismo y diabetes tipo 2, variando la frecuencia según la región. (13). En reportes más recientes el hepatocarcinoma ocupó el cuarto lugar de mortalidad por cáncer a nivel mundial (1).

Epidemiología en México

Las muertes por cáncer hepatocelular entre 2000.y 2006 publicadas por la Secretaria de Salud en México mostraron una tendencia creciente de 14% como causa específica de muerte de 4.16 por 100,000 habitantes en el año 2,000 a 4.74 por 100,000 habitantes en 2006. La mortalidad más alta se observó en pacientes mayores de 60 años. Este aumento en la mortalidad coincide con el informe de Estados Unidos, el cual alcanzó el 31% en el mismo periodo y con un aumento significativamente mayor y en población hispana (60%). (4).

El cáncer hepático se presenta en la sexta década de la vida, sin predominio de género. (14) El factor de riesgo más frecuente de hepatocarcinoma es cirrosis hepática en el 70-90%, las causas más comunes son virus C, virus B y en años recientes enfermedad por hígado graso no alcohólico (14). En México las 2 principales causas de cirrosis hepática incluyen enfermedad hepática alcohólica

(40%), e infección por el virus de la hepatitis C (37%) y en menor proporción cirrosis criptogénica (10%). (4)

En México en 2018 se reportaron 7, 265 casos nuevos de hepatocarcinoma según las estadísticas de Globocan, ocupando el 9 lugar de incidencia, la cuarta causa de mortalidad en hombres y el tercero en mujeres (2).

Méndez y colaboradores proyectaron como etiologías comunes el hígado graso no alcohólico y alcohólico en cerca del 90% de los casos en México para 2050. (13). La enfermedad por hígado graso no alcohólico se ha identificado como la tercera causa de hepatocarcinoma. (15).

Patogenia

El hepatocarcinoma se desarrolla en un hígado con inflamación crónica, fibrosis y cirrosis en más del 80% de los casos. Desafortunadamente menos del 40% de los pacientes son elegibles para tratamiento curativo al momento del diagnóstico. La patogenia del hepatocarcinoma presenta diferentes mecanismos, se sabe que el gen supresor p53 está involucrado en el control del ciclo celular, reparación de ADN, apoptosis y diferenciación, hasta en el 67% de los casos, siendo mayor en África y Asia. (4)

Factores de riesgo

El carcinoma hepatocelular es raro en pacientes sin enfermedad hepática previa y es más común en hombres que en mujeres. La cirrosis aumenta el riesgo de 2 a 4%. Este riesgo varía dependiendo de la causa, área geográfica, sexo, edad, nivel de daño al hepático. En el mundo el virus de la hepatitis B es el principal causante de hepatocarcinoma, la vacunación reduce su incidencia pero aún muchas personas no vacunadas están infectadas, aproximadamente 257 millones, más en Asia y África. En países del este y en Japón, la principal causa es el virus de hepatitis C. La incidencia de hepatocarcinoma por hígado graso no alcohólico a aumentado en todo el mundo. La cirrosis alcohólica es otra causa común de hepatocarcinoma. El tabaquismo y la coinfección con el virus de inmunodeficiencia humana también puede contribuir para el desarrollo de hepatocarcinoma. (16). En México la principal causa es el virus de hepatitis C y alcoholismo. La terapia con antivirales reduce la incidencia de hepatocarcinoma pero no erradica el riesgo. Los pacientes con hepatitis C y respuesta viral sostenida reducen el riesgo de 6.2% a 1.5%. (16)

Manifestaciones clínicas

Los pacientes con hepatocarcinoma presentan dolor en el cuadrante superior derecho del abdomen, pérdida de peso, y descompensación de la función hepática. Más de la mitad de los pacientes presentan anemia, aunque en algunos casos se ha reportado eritrocitosis secundaria a producción extrarrenal de eritropoyetina. (4)

Fibrosis hepática

La fibrosis hepática es un factor de riesgo importante para el desarrollo de hepatocarcinoma. La progresión de fibrosis a cirrosis tiene mayor probabilidad de desarrollo de hepatocarcinoma. La fibrosis es un factor de riesgo para hepatocarcinoma incluso después de una hepatectomía curativa. La determinación de biomarcadores subrogados no invasivos de fibrosis hepática como el FIB-4 han demostrado buena correlación de fibrosis en pacientes con enfermedad hepática crónica en diferentes etiologías sin hepatocarcinoma. (17)

Métodos no invasivos de fibrosis hepática.

La biopsia hepática era el estándar de oro para establecer fibrosis hepática, sin embargo, es un procedimiento invasivo con riesgo de hemorragia y muerte, por lo que se han buscado otras alternativas. Los puntajes de MELD y Child Pugh evalúan la idoneidad para resección hepática en pacientes con cirrosis y hepatocarcinoma (HCC) pero estos modelos no son óptimos para fibrosis hepática y cirrosis. La diferencia entre el modelo APRI con el índice FIB4 es que FIB 4 agrega el valor de la edad y ALT a la ecuación, dado que la edad se asocia al desarrollo de cirrosis, nodulos hiperplasicos y hepatocarcinoma. (18)

Esta demostrado que los exámenes para medición de fibrosis en sangre y elastografía transitoria son adecuados como diagnostico no invasivo para fibrosis hepática en pacientes con HCC. (19) Los índices APRI y FIB 4 son formulas simples para predecir grado de fibrosis, APRI, basado en la formula Wai's: $(AST \text{ (IU/L)} / \text{Límite superior normal AST}) / \text{conteo de plaquetas (x } 10^9/\text{L)} \times 100$, fue desarrollado como parámetro no invasivo para estadificar enfermedad hepática en pacientes con virus C; el índice Fibrosis-4 (FIB-4), usando la fórmula de Sterling's: $(\text{edad (años)} \times \text{AST (IU/L)} / \text{conteo plaquetario (X } 10^9) \times \text{raíz cuadrada alanino aminotransferasa (ALT)(IU/L)})$, fue desarrollado para pacientes con virus de inmunodeficiencia humana (VIH) y coinfección con Virus hepatitis C. Aparte de determinar fibrosis hepática, es posible que defina grupos de alto riesgo para hepatocarcinoma en pacientes que se mida APRI en NAFLD/NASH y uso de FIB-4 en pacientes con virus C. (7)

Sonohara et al investigó la relación entre valoración de fibrosis hepática usando FIB-4, APRI, PALBI (plaqueta- albumina- bilirrubina) para pacientes con cáncer hepatocelular, investigando a 305 pacientes consecutivos con hepatocarcinoma que estaban en protocolo para hepatectomía. De los puntajes evaluados, FIB-4 y APRI demostraron ser superiores en discriminar estados avanzados de fibrosis. Determinando que la función hepática y modelos de fibrosis son convenientes como acceso no invasivo para casos con hepatocarcinoma para poder entregar tratamiento individualizado. (5)

Okamura y colaboradores reportó un índice de FIB-4 como factor pronostico en pacientes con hepatocarcinoma negativo para hepatitis B y C después de cirugía curativa. Evaluaron un total de 399 pacientes con hepatectomía en dos grupos: uno

de cirróticos y no cirróticos, los valores de APRI y FIB4 en cirróticos fueron superiores ($p < 0.05$), es un predictor de fibrosis avanzada y tiene valor pronostico en pacientes post resección.(7)

Vigilancia

La vigilancia de los pacientes con enfermedad hepática crónica con detección temprana de cáncer aumenta la oportunidad de tratamiento curativo y mejora la supervivencia.(16)

El estudio de tamizaje más ampliamente utilizado es el ultrasonido abdominal, dado que es sencillo, relativamente económico y mínimamente invasivo con una sensibilidad de 65-80% y una especificidad mayor del 90%. La vigilancia está indicada en grupos de alto riesgo, especialmente pacientes con cirrosis hepáticas, de cualquier etiología con reserva hepática respetada (Child A y B) y adecuada capacidad funcional. (14), En caso de identificar un nódulo menor a un centímetro mediante ultrasonido, se recomienda realizar vigilancia cada 3 a 4 meses durante 18 a 24 meses. (14) Los cirróticos con nódulos menores de 1 cm de diámetro deben llevar seguimiento con ultrasonido cada 3 a 4 meses y ser considerados para volver a una vigilancia convencional si el nódulo permanece estable de tamaño después de 12 meses. (16)

Diagnóstico

En pacientes cirróticos el diagnóstico de hepatocarcinoma se puede realizar con técnicas de imagen, se pueden observar cambios vasculares en los nódulos malignos que son suministrados de sangre de la arteria hepática, esto se observa como un patrón distintivo en la fase de lavado de la tomografía contrastada o resonancia magnética. Este patrón presenta una sensibilidad entre 66 y 82% y una especificidad alta de 90% para el diagnóstico de hepatocarcinoma en pacientes con cirrosis con nódulos mayores de 1 cm de diámetro. (16)

La determinación de alfa feto proteína (AFP) con un valor de corte 20 ng/ml tiene una baja sensibilidad ($< 50\%$) para el diagnóstico de hepatocarcinoma, los valores mayor a 200 ng/ml sugiere el diagnóstico, pero es indispensable realizar estudios de imagen. (4)

Estadificación

En los pacientes con hepatocarcinoma para estadificar se utilizan estudio bioquímicos y de imagen, los cuales son utilizados en diferentes clasificaciones que se presentan a continuación:

La Asociación Americana del Estudio de Enfermedades Hepáticas (AASLD) sugiere un algoritmo diagnóstico que se basa en la realización de técnicas de imagen dinámicas.(Figura 1) (20).

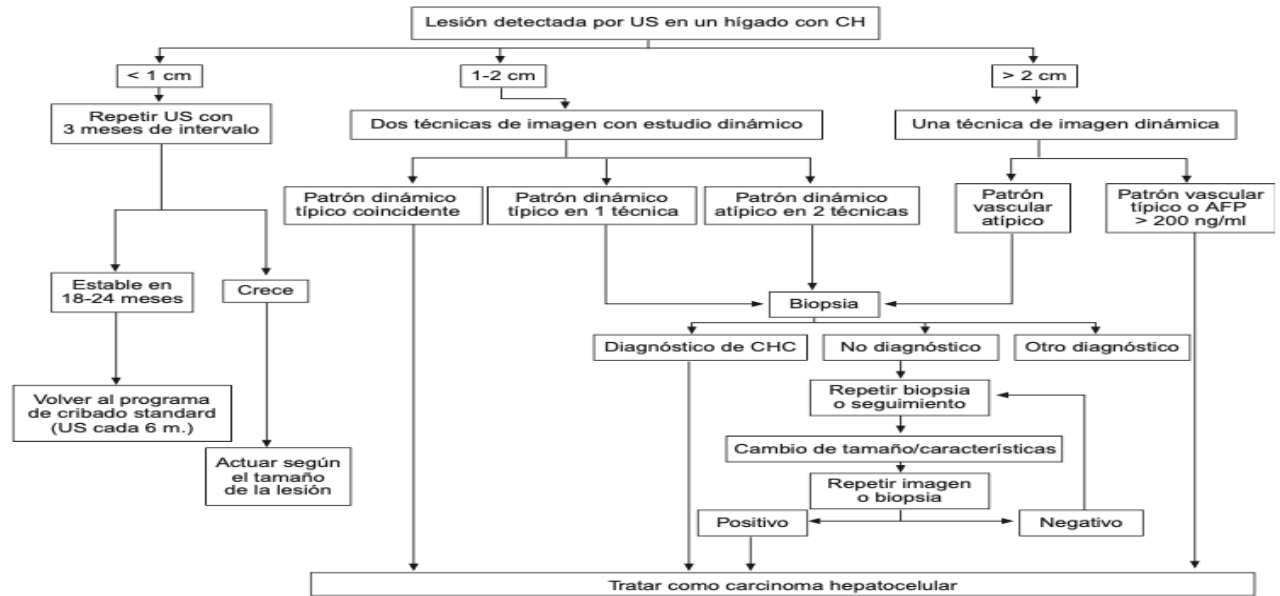


Figura 1: Estrategia diagnóstica ante la detección de un nódulo hepático en un ultrasonido de cribado de pacientes con cirrosis hepática. Adaptado de AASLD. (20)

Otra manera de clasificar al paciente es mediante el sistema de Barcelona que incluye variables asociadas al estadio tumoral: tamaño y número de lesiones, presencia de invasión vascular y/o enfermedad extrahepática, función hepática clasificación de Child Pugh. Distingue cuatro grupos y su abordaje terapéutico respectivo, los cuales se muestran a continuación (Figura 2):

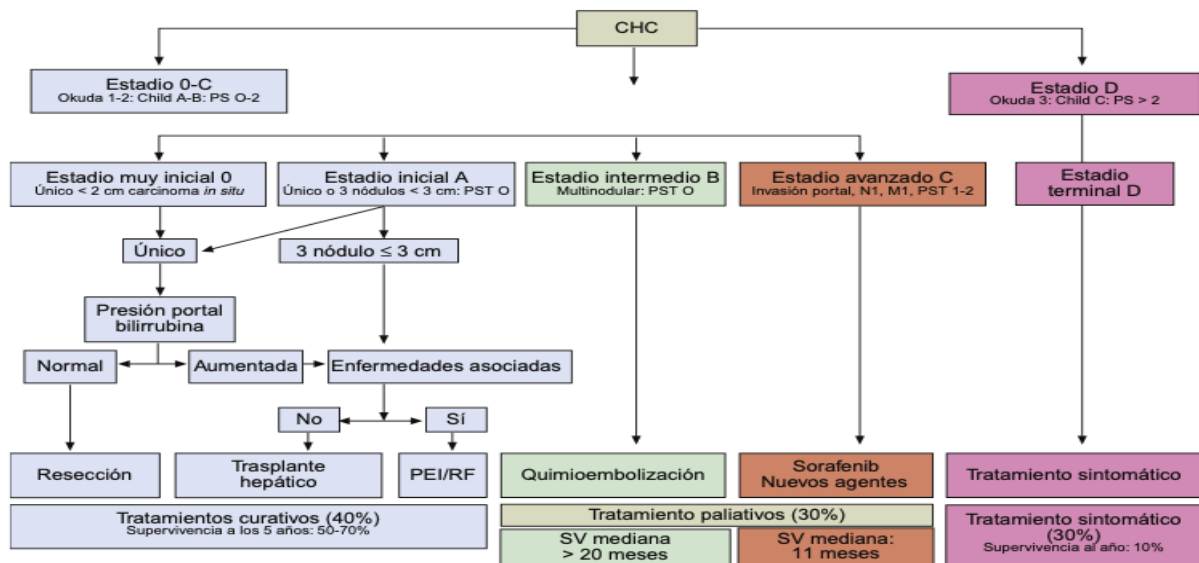


Figura 2: Sistema de estadificación BCLC (Clínica de Barcelona, “Barcelona-Clinic-Liver-Cancer” por sus siglas en inglés) Adaptada de Forner et al. (20)

Manejo Clínico

Terapia Quirúrgica

Los mejores candidatos a resección hepática son los pacientes que presentan lesión única, Child Pugh A, sin hipertensión portal y niveles normales de bilirrubina, que son difícilmente diagnosticados en esta condición. (14)

La resección de lesiones únicas se asocia con 60% de supervivencia a los 5 años y mortalidad post operatoria baja (<3%), con 70% de recurrencia del tumor a 5 años. No hay terapia adyuvante que haya mostrado reducción en la recurrencia. (16)

El trasplante hepático está indicado en pacientes con una carga tumoral limitada que no pueden ser llevados a resección, adicionalmente el trasplante hepático confiere la ventaja de remover el tumor y ofrecer un hígado funcional. Los criterios de Milan para trasplante hepático (nódulo único menor de 5cm de diámetro o hasta 3 nódulos, no mayores de 3 centímetros de diámetro) son el punto de referencia para pacientes con hepatocarcinoma y han sido tomados por el centro de trasplante de órgano UNOS (siglas en inglés: “United Network for Organ Sharing”). Los pacientes que cumplen los criterios de Milan tienen una supervivencia de 60 a 80% a 5 años y de 50% a los 10 años, con una recurrencia post trasplante del tumor menor del 15%. (16)

Ablación del tumor

La ablación del tumor está indicada en pacientes clasificados en Barcelona estadio A o cero, que no son candidatos a cirugía. El método principal es ablación por radiofrecuencia percutánea, la cual logra necrosis del tumor por inducir una temperatura intratumoral alta. La extensión de la necrosis tumoral presenta correlación negativa con el tamaño del tumor la cual disminuye en tumores mayores de 3 cm de diámetro. Comparado con la resección, la ablación tiene menos complicaciones pero provee peor control local en tumores grandes.(16)

Terapia transarterial

Los pacientes con estadio Barcelona B son candidatos a terapia transarterial. El tratamiento se basa en quimio embolización transarterial (siglas en inglés “TACE”), con la infusión de un agente citotóxico y posterior embolización de los vasos que alimentan al tumor. La mortalidad asociada a esta terapia es menor de 1% y ocurre por falla orgánica, motivo por el cual los pacientes con cirrosis descompensada no es de 26 a 40 meses, dependiendo de la selección del paciente.(16)

5. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En México el cáncer hepático es de los tumores más frecuentes y se encuentra dentro de las principales 10 causas de mortalidad por cáncer. El hígado fibrótico o cirrótico condiciona el riesgo de progresión a cáncer hepático. La prueba diagnóstica de elección para cáncer hepático es la biopsia hepática, un método invasivo con riesgos de morbimortalidad y gran variabilidad intra e interobservador en la interpretación de resultados. Los estudios de imagen como tomografía o resonancia magnética son una alternativa a la biopsia hepática, pero solo determinan el estado actual de la tumoración hepática y no el riesgo de progresión a cáncer en pacientes con factores de riesgo para hepatocarcinoma, como son pacientes con hepatitis crónica por virus B o C, hepatitis alcohólica, hígado graso no alcohólico o pacientes con síndrome metabólico, y tampoco predicen recurrencia después de una resección quirúrgica.

6. JUSTIFICACIÓN

En México la utilidad de marcadores no invasivos para medición de la fibrosis hepática en pacientes con hepatocarcinoma no ha sido estudiada.

El presente trabajo pretende determinar la relación de una prueba no invasiva como es el FIB-4 y su relación en pacientes con hepatocarcinoma para poder determinar asociación con fibrosis, progresión o recurrencia posterior a cirugía de resección.

7. HIPÓTESIS

H0: FIB-4 > 3.25 No se asocia con mayor probabilidad de cáncer hepático

H1: FIB-4 > 3.25 se asocia con mayor probabilidad de cáncer hepático

8. OBJETIVOS

Objetivo general:

- Evaluar la asociación de FIB-4 con fibrosis y cáncer hepático

Objetivos específicos:

- Describir características demográficas de la población estudiada
- Determinar correlación de FIB-4 y estadio de Child Pugh
 - Determinar valores de FIB-4 en los pacientes con recurrencia posterior a resección quirúrgica del tumor.
 - Determinar correlación de FIB-4 y sobrevida

9. METODOLOGIA

9.1 Diseño y tipo de estudio:

Estudio observacional, analítico transversal y retrospectivo.

Se recolectaron resultados de laboratorio y radiológicos de los pacientes con diagnóstico de hepatocarcinoma por imagen o histológico.

Tiempo de estudio: del 1 de enero 2009 al 31 de diciembre 2019.

Laboratorios: AST, ALT, FA, Bilirrubina total, INR, Leucocitos, hemoglobina, plaquetas, colesterol, alfa feto proteina, creatinina, sodio,

Imagen: ultrasonido, tomografía o resonancia magnética.

Procesamiento y análisis estadístico: La información se recopiló en Excel y se analizó utilizando el paquete estadístico SPSS en su versión 25.

Se analizaron de forma independiente las variables cualitativas y cuantitativas con la finalidad de conocer la estadística descriptiva de cada una de ellas, se calcularon el total de casos y su porcentaje para las variables cualitativas y el valor mínimo y máximo así como la media y su desviación estándar para las variables cuantitativas.

Los datos se presentan como medidas de tendencia central y dispersión. Se realizó ANOVA y Kruskal-Wallis para muestras independientes y correlación de Pearson. Se consideró un valor significativo con $p < 0.05$.

9.2 Población de estudio:

Expedientes electrónicos de pacientes atendidos en el CMN 20 de Noviembre ISSSTE. Con diagnóstico por imagen o histológico de hepatocarcinoma.

El Centro Médico Nacional 20 de Noviembre del ISSSTE es un centro de tercer nivel de atención y recibe pacientes con dicha patología de otros centros para tratamiento médico o quirúrgico.

9.3 Universo de trabajo:

Pacientes con diagnóstico de hepatocarcinoma atendidos del Centro Médico Nacional 20 de noviembre del I.S.S.S.T.E.

9.4 Tiempo de ejecución

Enero del 2009 a Diciembre 2019.

9.5 Esquema de selección

9.5.1 Definición del grupo a intervenir

Pacientes del del CMN 20 de Noviembre ISSSTE, con diagnóstico de hepatocarcinoma por imagen o biopsia hepática, comprendidos entre el año 2009 y 2019 que cumplieron con los criterios de inclusión.

9.5.2 Criterios de inclusión

- Pacientes registrados en el sistema electrónico del CMN 20 de Noviembre entre el 01 de enero 2009 y 31 de diciembre 2019 con diagnóstico de hepatocarcinoma.
- Pacientes con diagnóstico histológico o por imagen (determinen número de lóbulos afectados, tamaño y número de lesiones).
- Edad de 18 a 90 años de ambos sexos.
- Expediente clínico completo
- Pacientes con laboratorios (pruebas de función hepática, colesterol, leucocitos, hb, plaquetas, Fibromax, fibroscan, albumina, INR, alfafetoproteína, creatinina, sodio).

9.5.3 Criterios de exclusión

- Pacientes con diagnóstico erróneo de hepatocarcinoma.
- Pacientes con cáncer metastásico a hígado.
- Pacientes sin estudios de laboratorio y o gabinetes

9.5.4 Criterios de eliminación

- Expediente clínico incompleto o no disponible en el sistema hospitalario.
- Historia de HCC previo al periodo que comprende el estudio.
- Otras causas de fibrosis que no sea hepatocarcinoma.
- Pacientes atendidos fuera del periodo de estudio propuesto, enero 2009 y diciembre 2019.

10. Tipo de Muestreo

- **Muestreo probabilístico:** No procede
- **Muestreo no probabilístico:** Muestra no aleatorizada por conveniencia
- **Metodología para el cálculo del tamaño de la muestra y tamaño de la muestra:**
 - Se utilizó el programa WinEpi para el cálculo de la muestra (21)
 - Con datos de población mexicana con cáncer hepático reportado en Globocan 2018 (2)
 - Datos disponibles: Nivel de confianza: 95%, tamaño de la población: 5434, proporción esperada: 4.16% error absoluto aceptado: 5%.
 - Resultados:
 - o Asumiendo distribución binomial:
 - En una población de 5434 individuos, y utilizando el cálculo basado en una distribución binomial, se debe seleccionar una muestra con al menos 116 individuos para calcular una proporción estimada de 4.2% y una amplitud del intervalo de

confianza igual al doble del error aceptado (10%) con un nivel de confianza del 95%.

- Tamaño de muestra sin ajustar: 116
- Fracción de muestreo sin ajustar: 2.1%
- Tamaño de muestra ajustado: 114
- Fracción de muestreo ajustado: 2.1%.
- Asumiendo distribución normal (simétrica)
 - En una población de 5434 individuos, y utilizando el cálculo basado en una distribución normal, se debe seleccionar una muestra con al menos 62 individuos para calcular una proporción estimada de 4.2% con un error aceptado (o precisión) de 5% y un nivel de confianza del 95%.
 - Proporción esperada: 4.16%
 - Error absoluto aceptado: 5%
 - Tamaño de muestra sin ajustar: 62
 - Fracción de muestreo sin ajustar: 1.1%
 - Tamaño de muestra ajustado: 61
 - Fracción de muestreo ajustado 1.1%
- Donde:
 - z = Nivel de confianza de 95% y margen de error 5%
 - p = tamaño de la población (5434 pacientes)
 - n = es la muestra que se busca
 - 61 individuos asumiendo distribución normal
 - 116 asumiendo distribución binomial

11. Variables

VARIABLE	TIPO DE VARIABLE	DEFINICIÓN OPERACIONAL
Edad	Cuantitativa continua (Años)	Tiempo que ha vivido una persona u otro ser vivo contado desde su nacimiento; la edad se suele expresar en años.
Sexo	Nominal (Hombre, Mujer)	Condición orgánica que distingue a los machos de las hembras, al hombre de la mujer, ya sea en seres humanos y animales, y estará definido por los gametos que produce.

Infección por VHC	Nominal (Presente o ausente)	Presente: Si se detectan anticuerpos anti-VHC mediante examen serológico de anticuerpos o si bien cuenta con prueba de RNA viral en suero mediante técnica de PCR para VHC para confirmar infección, carga viral y genotipo específico del virus.
Infección por VHB	Nominal (Presente o ausente)	Presente: si se detectan anticuerpos anti- VHB mediante examen serológico de anticuerpos o si bien cuenta con prueba de RNA viral en suero mediante técnica de PCR para VHB.
Plaquetas	Cuantitativa continua (u/mcl)	Se originan en la fragmentación citoplasmática del megacariocito. Se encuentran en concentración que oscila entre 150 a 400 células x 10 ⁹ /L y tienen un tamaño de 0.5 a 2.5um.
Albúmina Sérica	Cuantitativa continua (g/dL)	Proteína sérica fundamental para múltiples funciones homeostáticas incluyendo presión osmótica del compartimiento vascular. Compone más del 50% de las proteínas séricas totales.
Bilirrubina Total	Cuantitativa continua (mg/dL)	Pigmento biliar que resulta de la degradación de la hemoglobina. La degradación se produce en el bazo y se conjuga en el hígado. La bilirrubina total sérica es la suma de la bilirrubina directa e indirecta.

Niveles de AST	Cuantitativa continua (UI/L)	Enzima aminotransferasa que se encuentra en varios tejidos del organismo, especialmente en el corazón, el hígado y el tejido muscular. También conocida como transaminasa glutámico-oxalacética (GOT) y que pueden ser utilizadas para identificar daño hepático y cardiaco (no tan específica para tejido hepático).
Niveles de ALT	Cuantitativa continua (UI/L)	Enzima aminotransferasa con gran concentración en el hígado y en menor medida en los riñones, corazón y músculos. También conocida como transaminasa glutámico-pirúvica (GPT), es una aminotransferasa más específicamente hepática. Se tomara del expediente clinico.
Fosfatasa Alcalina	Cuantitativa continua (UI/L)	Enzima hidrolasa responsable de eliminar grupos de fosfatos de varios tipos de moléculas cmo nucleótidos, proteínas y otros compuestos fosforilados.
Colesterol	Cuantitativa continua (UI/L)	Es un lipido que se encuentra en plasma sanguineo. Niveles elevados se relacionan con infarto al miocardio, obesidad y enfermedades metabolicas.

Alfa feto proteina	Cuantitativa continua (UI/L)	Proteina que tiene función como marcador tumoral. Si aparecen niveles elevados se relaciona con hepatocarcinoma y con cancer de testículo.
Niveles de INR	Cuantitativa continua (seg)	Tiempo que tarda el plasma en coagularse después de la adición del factor tisular. Este parámetro permite medir la calidad de la vía extrínseca (así como la vía común) de la coagulación.
Ascitis	Cualitativa Nominal (Presente/ ausente)	Signo clinico o radiologico de liquido seroso en el espacio que existe entre el peritoneo visceral y el peritoneo parietal.
Encefalopatía	Cuantitativa de intervalo (1,2,3,4)	Pérdida de la función cerebral cuando se daña el hígado y no elimina toxinas en la sangre. Se divide en grado según West Haven: <ol style="list-style-type: none"> 1. Trivial falta de conciencia; euforia o la ansiedad; menor capacidad de atención. 2. Letargo o apatía; desorientación mínima de tiempo o espacio; sutil cambio de personalidad; comportamiento inapropiado. 3. Somnolencia a semi estupor, pero responde a estímulos verbales; confusión; franca desorientación.

		4. Coma.
Escala de Child-Pugh	Cuantitativa continua (5-6 clase A, 7-9 clase B, 10-15 clase C)	Sistema de estadificación usado para evaluar el pronóstico de una enfermedad hepática crónica, principalmente la cirrosis.
Índice de APRI	Cuantitativa continua (<0.5; 0.5-1.5; >1.5)	Modelo bioquímico no invasivo: Índice de relación de recuento de niveles de aspartato amino transferasa (AST) y plaquetas para la predicción de fibrosis hepática con sensibilidad de 89% y especificidad de 70.9%. AST (U/l)/35 (LSN*)/plaquetas x 100 (Limite Superior Normal: se estima en 35 U/L el valor máximo normal de AST)
Índice de Fibrosis-4	Cuantitativa continua (<1.45; 1.45-3.25; >3.25)	Índice de Fibrosis basado en 4 factores: Modelo bioquímico no invasivo a partir de niveles de plaquetas, edad, AST y ALT para la predicción de fibrosis hepática con sensibilidad de 81% y especificidad de 97%. (Edad* x AST)/(Plaquetas x \sqrt{ALT})

Diabetes Mellitus 2 (DM2)	Nominal (Presente, Ausente)	Estado patológico en donde existe una anomalía metabólica en la producción de insulina, llevando a aumentos dañinos de la glucosa sérica que culminan en complicaciones micro y macrovasculares con daño a órganos blanco.
Hipertensión Arterial Sistémica (HAS)	Nominal (Presente, Ausente)	Estado patológico cardiovascular en donde la cifras de tensión arterial superan los límites superiores definidos como normales. Mismas cifras que con llevan a daños a órganos blanco.
Etilismo	Nominal (Presente, Ausente)	Consumo cronico de alcohol, arriba de 100 gramos en hombres y 80 gramos en mujeres al dia por 10 años. Dato obtenido del expediente clinico.
Hepatocarcinoma	Nominal (Presente, Ausente)	Neoplasia maligna primaria del hígado más frecuente cuyo pronóstico está ligado a su detección temprana. Se diagnostica a través de características imagenológicas por TAC o RM. Está íntimamente relacionado al daño y fibrosis hepática coexistente y obliga a establecer seguimientos estrictos.
Trasplante hepático	Nominal (Presente, Ausente)	El trasplante de hígado o trasplante hepático es un procedimiento quirúrgico en donde se reemplaza un hígado enfermo por un hígado sano. Método de curación quirúrgico de múltiples patologías hepáticas.
Deceso (RIP)	Nominal (Presente, Ausente)	En este estudio se refiere a la presencia del deceso del paciente secundario a complicaciones de la patología hepática durante el periodo que comprende el estudio.

12. RESULTADOS

En el presente estudio no se pudo alcanzar la n calculada por que no cumplieron con todos los criterios de inclusión, la mayoría por expediente incompleto. Por lo que solo incluimos 91 pacientes, de los cuales el 57.1% corresponde al género masculino (n=52), y el 42.9% al género femenino (n= 39) (Gráfica 1). La edad promedio fue 65.33 años \pm 11.97, el promedio de peso en kilogramos fue 67.18 kg \pm 11.97, el IMC 26.77 kg/m² \pm 4.45. (Tabla 1).

Las enfermedades concomitantes fueron Diabetes mellitus tipo dos con el 33%, HAS 31.9%, VHB 8.8%, VHC 44%. El 74.4% con cirrosis hepática al momento del diagnóstico del hepatocarcinoma, de estos se clasificaron con Child Pugh A el 5.5% (n=5), B el 78% (n=71), C el 16.5% (n=15) (Gráfica 1).

El hepatocarcinoma, se diagnóstico con histología en el 19% y el 81% con métodos de imagen (Tabla 3).

La distribución de los pacientes incluidos con la clasificación de Barcelona fue el 9.9% como A, 72.5% como B, el 12.1% como C, y 4.4% como D (Gráfica 2). El número de nódulos en nuestra muestra presentó el 51.6% un nódulo, el 36.3% dos nódulos, el 8.8% 3 nódulos, y el 1.1 % con 4 nódulos. En la clasificación de TNM un 40.7% de los pacientes incluidos se clasificaron como T2 N0 M0, el 36.3% en T3 N0 M0 principalmente. (Gráfica 3).

La mayoría de los pacientes no se sometieron a cirugía con un 87.9%, y solo un 12.1% se les realizó resección quirúrgica con un número de 11 pacientes, de los cuales 6 presentaron recurrencia postquirúrgica.

En nuestra muestra el 8.8% se le realizó trasplante hepático (n= 8). La mortalidad general en el periodo estudiado fue del 18.7%.

Tabla 1. Características generales de la población incluida

Variable	Total (n=91)	DE
Edad (años)	65.33	±11.97
Peso (kg)	67.180	±12.64
Talla (cm)	158.01	±7.96
IMC (kg/m²)	26.77	±4.45
Indice FIB-4	5.970	±4.66
Child Pugh (puntaje)	8.11	±1.38
Indice de APRI	2.3500	±3.06
Tamaño nódulo más grande (cm)	6.06	±3.73
Años desde el diagnóstico HCC	16	±13

HCC: Hepatocarcinoma, **VHB:** virus hepatitis B, **VHC:** Virus hepatitis C. **FIB-4:** Índice de fibrosis 4

Fuente: Archivo Clínico CMN “20 de Noviembre” ISSSTE.

Tabla 2. Resultados de bioquímicos de los pacientes expresados en media y desviación estándar (DE)

Variable	Media	± DE
AST (U/L)	109.6	±188.47
ALT (U/L)	86.1	±125.61
Albumina (g/dL)	3.45	±0.68
Fosfatasa alcalina (U/L)	274	±340.90
Plaquetas (x10³/uL)	172	±124.91
INR	1.18	±0.33
Hemoglobina (g/dL)	13.28	±2.11
Leucocitos (x10³/uL)	7.23	±7.30
Bilirrubina total (mg/dL)	1.72	±1.32
Colesterol (mg/dL)	151.10	±70.23
Alfa feto-proteína (U/L)	3297.46	±13971.09
Creatinina (mg/dL)	0.88	±0.49
Sodio (mEq/L)	138.38	±4.61

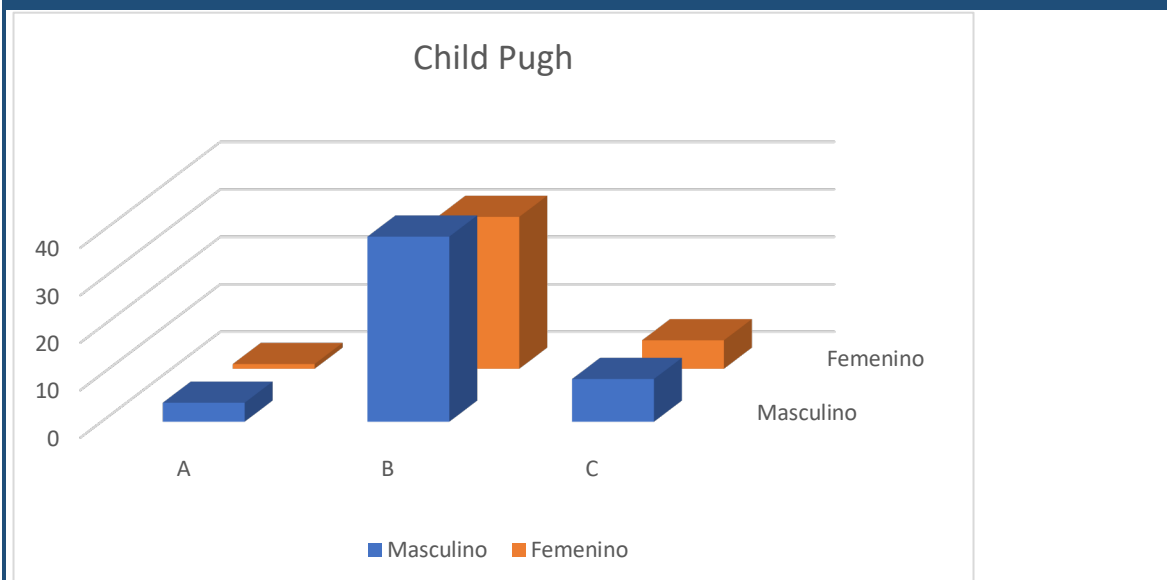
Fuente: Archivo Clínico CMN “20 de Noviembre” ISSSTE.

Tabla 3. Tipo de diagnóstico de hepatocarcinoma

	n	Porcentaje (%)
Histológico	17	18.7
Imagen	74	81.3
Total	91	100

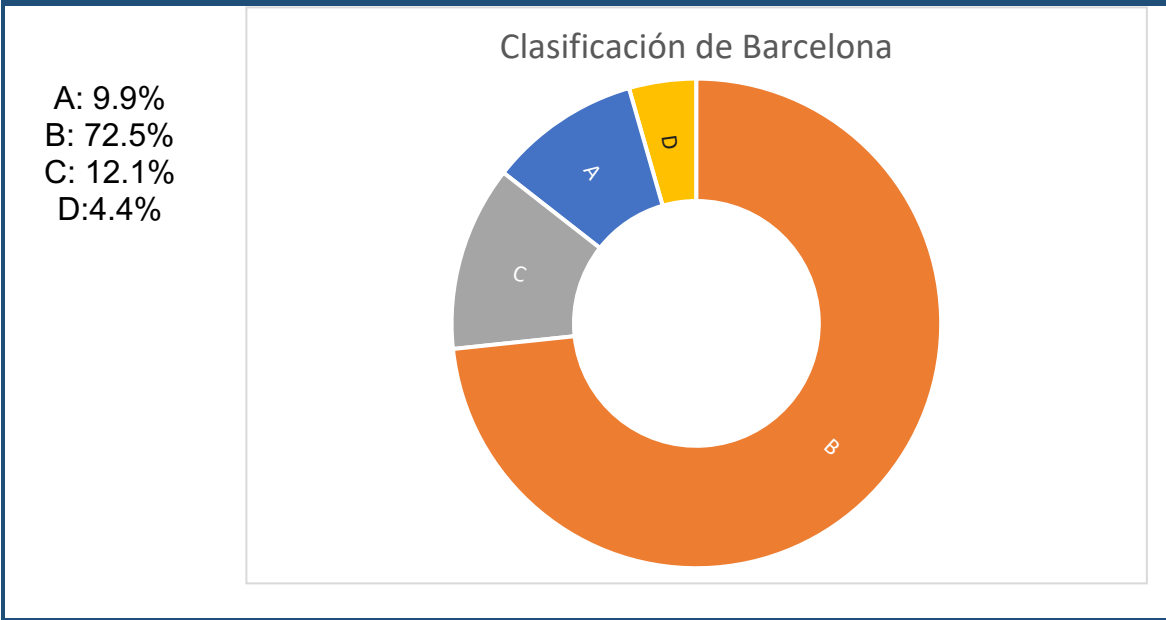
Fuente: Archivo Clínico CMN “20 de Noviembre” ISSSTE.

Grafica 1: Distribución por género y Child Pugh



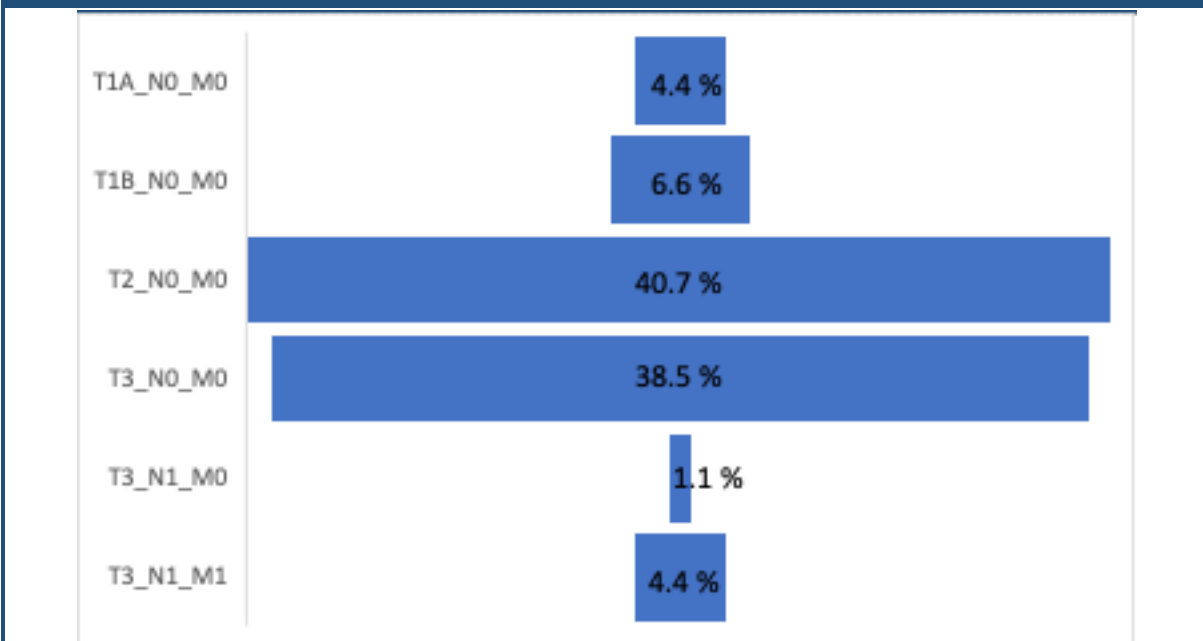
Fuente: Archivo Clínico CMN “20 de Noviembre” ISSSTE.

Grafica 2 Clasificación de BARCELONA para la población estudiada con presencia de HCC



Fuente: Archivo Clínico CMN "20 de Noviembre" ISSSTE.

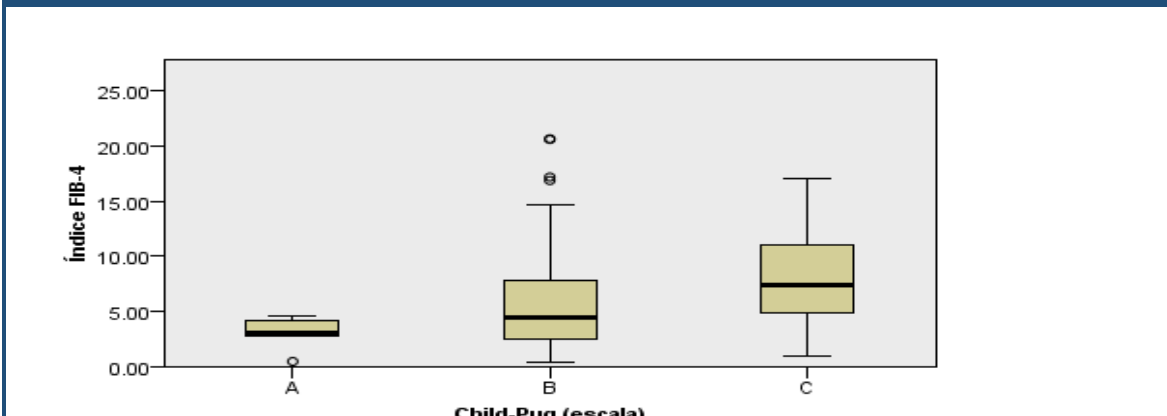
Grafica 3. Clasificación de TNM de la población estudiada con HCC



Fuente: Archivo Clínico CMN "20 de Noviembre" ISSSTE.

Se realizó prueba de ANOVA y Kruskal-Wallis para muestras independientes y se encontró relación entre FIB-4 y Child Pugh ($p=0.037$). La grafica 4 se muestran rangos intercuartiles donde se muestra las medianas de FIB-4 que son mayores a mayor grado de Child Pugh, pero también se demuestra mayor dispersión de valores.

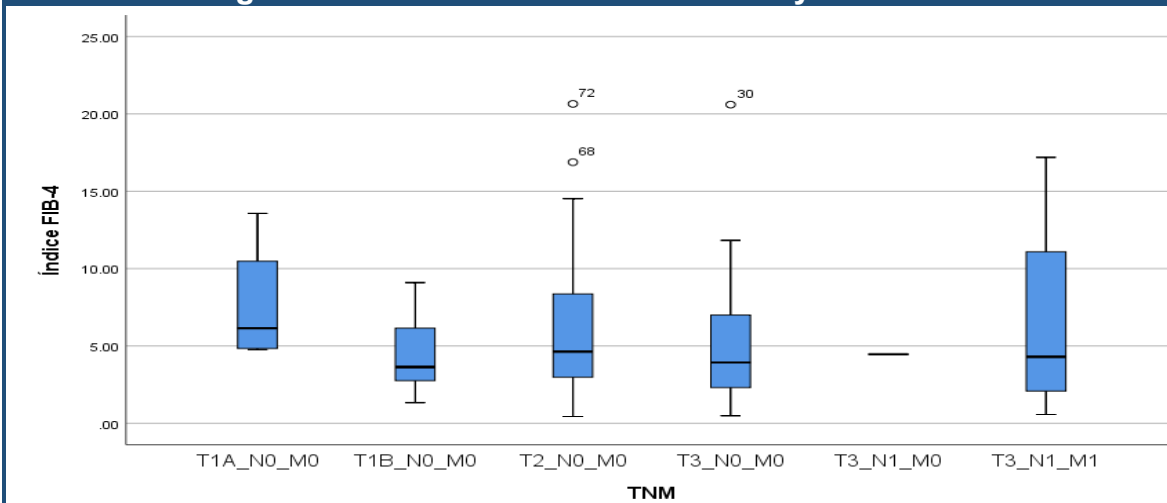
Grafica 4: Prueba de Kruskal- Wallis para muestra independientes



Fuente: Archivo Clínico CMN “20 de Noviembre” ISSSTE.

Para analizar la relación entre FIB-4 y TNM se realizó la prueba de ANOVA y Kruskal-Wallis, no encontramos relación estadísticamente significativa ($p=0.863$ ANOVA, $p=0.736$ Kruskal-Wallis), es decir FIB-4 no predice TNM en esta muestra.

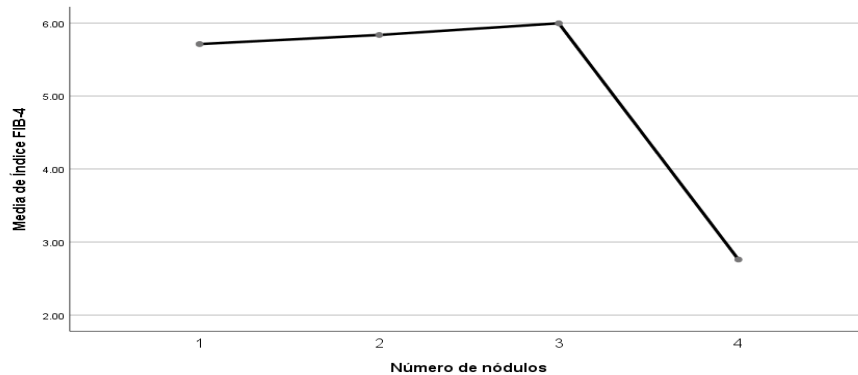
Grafica 5: Rangos intercuartiles de indice de FIB-4 y TNM



Fuente: Archivo Clínico CMN “20 de Noviembre” ISSSTE.

FIB-4 no se relaciona tampoco con el número de nódulos en esta muestra ($p=0.924$ ANOVA, $p=0.768$ Kruskal-Wallis).

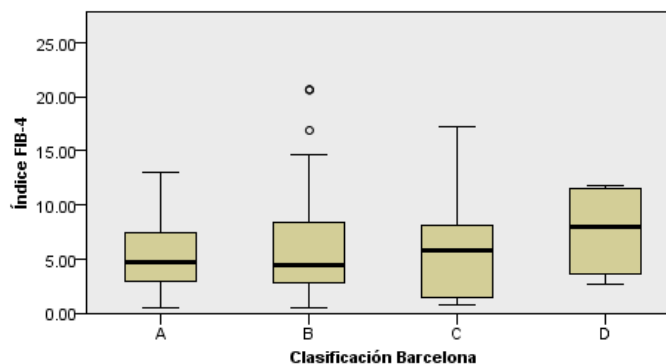
Grafica 6: Número de nódulos versus índice de FIB4 en población con HCC



Fuente: Archivo Clínico CMN “20 de Noviembre” ISSSTE.

Se realizaron las mismas pruebas estadísticas para FIB-4 y clasificación de Barcelona ($p=0.878$ ANOVA, $p=0.768$ Kruskal-Wallis) sin encontrar diferencias significativas.

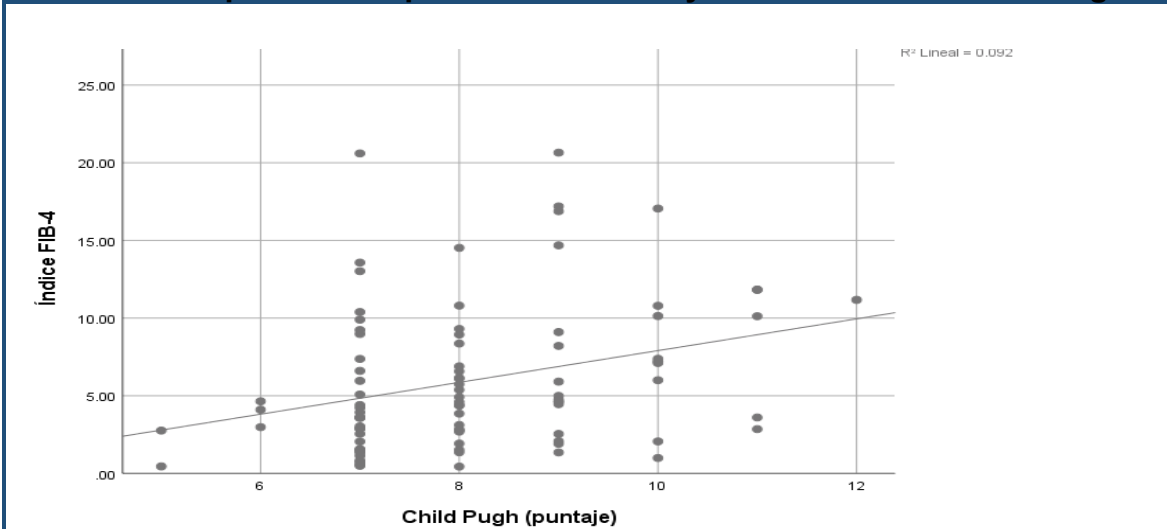
Grafica 7: Prueba de Kruskal- Wallis para muestras independientes entre clasificación de Barcelona y Índice de FIB4



Fuente: Archivo Clínico CMN “20 de Noviembre” ISSSTE.

Se corrobora que FIB-4 y Child Pugh están relacionados positivamente pero baja (Pearson 0.292, $p=0.003$). El índice de FIB-4 y el tamaño del nódulo más grande con una relación baja negativa (Pearson -0.162, $p=0.067$).

Grafica 8: Dispersión simple de índice FIB4 y clasificación de Child Pugh



Fuente: Archivo Clínico CMN “20 de Noviembre” ISSSTE.

13. DISCUSIÓN

En el presente estudio la prueba de FIB-4 se utilizó como marcador no invasivo de fibrosis hepática, siendo una herramienta diagnóstica con predilección positiva para fibrosis moderada y severa. En el total de pacientes estudiados se determinó un valor de FIB-4 de 5.97 ± 4.66 en relación con fibrosis significativa. En el análisis estadístico no se determinó una relación estadísticamente significativa entre FIB-4, el número de nódulos y clasificación de Barcelona, por lo tanto, no se pudo demostrar que un FIB-4 mayor de 3.25 se correlacionara con mayor probabilidad de hepatocarcinoma.

En el estudio de Toyoda et al. en Japón, donde se comparó FIB-4 prequirúrgico en pacientes con hepatocarcinoma, el 95% se encontró en clasificación de Child Pugh A, en contraste con nuestra población donde el mayor número de pacientes fue Child Pugh B, esto pudo ser debido a que este Centro Médico Nacional es un centro de referencia para trasplante hepático.

Kyun Seong et al., en Corea en un estudio de casos y controles de pacientes con hepatocarcinoma reportó un FIB-4 de 5.8 pre quirúrgico similar al de nuestra muestra con un FIB-4 5.97. Adicionalmente realizaron una comparación del FIB-4 pre y post tratamiento sin encontrar relación estadísticamente significativa ($P: 0.64$)(6).

El índice de FIB-4 es un biomarcador no invasivo útil para fibrosis hepática que puede reemplazar el 70% de las biopsias hepáticas. En el estudio de Vallet-Pichard et al. reportó un valor de FIB-4 de 3.25, capaz de discriminar entre fibrosis hepática F0-F2 y F3-F4 respectivamente. El FIB-4 puede estar asociado con hepatocarcinoma,

siendo un predictor independiente según Kyun Seong et al y Yukiyasu Okamura et al. en pacientes con hepatocarcinoma. (6,7)

La etiología de la enfermedad hepática crónica en nuestro estudio fue hepatitis por virus C en un 44% y virus B en 8%. En México se calcula que 1,652,000 personas están infectadas con virus de la hepatitis C con una prevalencia estimada en 1.4%(22). La cirrosis hepática produce un impacto en la salud pública de México, Méndez-Sánchez N. et al. investigó la tendencia de mortalidad por hepatocarcinoma en México, documentando alta mortalidad en población mayor de 60 años, siendo mayor en hombres que en mujeres y como principal factor de riesgo el consumo de alcohol y virus de hepatitis C. (23). Ogunwobi et al. documento la diabetes, el aumento de índice de masa corporal y el consumo de alcohol se asocian con aumento de hepatocarcinoma (24).

El estadio B de Barcelona fue el más común en nuestra muestra, esto puede deberse a que el hospital es un centro de referencia, lo cual dificulta el poder captar a estos pacientes en estadio temprano, por lo que en su mayoría presentaron tratamiento con TACE, y no tratamiento curativo con resección quirúrgica.

La escala de Child Pugh, como estadificador de disfunción hepática, presenta mejor pronóstico en pacientes con hepatocarcinoma con estadio Child Pugh A. (16). En este estudio fue la única relación estadísticamente significativa entre el Child Pugh y FIB4, es decir, que a mayor disfunción hepática mayor presencia de fibrosis, como esta reportado en la literatura.

Las limitaciones del presente estudio se encuentran en relación a las características de los pacientes incluidos, es decir pacientes con estadios más avanzados o mayor alteración de la función hepática, debido a que nuestro hospital es un centro de referencia de la ciudad y de otros estados del país, lo que implica que son referidos con enfermedad avanzada y muchos no regresan para seguimiento. La mayoría de los pacientes no fueron sometidos a resección quirúrgica, lo que nos impide valorar cambios o incrementos en el índice de FIB-4 en casos de recurrencia en los pacientes sometidos a resección. Además, que el número total de pacientes incluidos no pudieron alcanzar el número de muestra calculada debido a falta de datos en el expediente clínico. Por lo que en estudios futuros tenemos que encontrar la estrategia para incluir pacientes en estadios más tempranos, con la posibilidad de detectar niveles de FIB-4 superior a 3.25 en estadios Child Pugh A.

14. CONCLUSIÓN

El bio marcador de fibrosis FIB-4 determinado en nuestra muestra no pudo demostrar correlación estadísticamente significativa con la clasificación TNM o número de nódulos en esta población con hepatocarcinoma.

Se encontró correlación entre FIB-4 y mayor Child Pugh en pacientes con hepatocarcinoma.

La presente investigación es un acercamiento en población latina para poder buscar un biomarcador de fibrosis hepática que correlacione con progresión a hepatocarcinoma en estadios más tempranos y en diferentes etiologías.

15. CONSIDERACIONES ÉTICAS Y DE BIOSEGURIDAD

De acuerdo con los Artículos 16, 17 y 23 del CAPÍTULO I, TÍTULO SEGUNDO: De los Aspectos Éticos de la Investigación en Seres Humanos, del REGLAMENTO de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud. El presente proyecto es descriptivo, observacional, retrospectivo, sin riesgo, que estrictamente *no amerita del Consentimiento Informado*.

Los investigadores confirmamos que la revisión de los antecedentes científicos del proyecto justifican su realización, que contamos con la capacidad para llevarlo a buen término, nos comprometemos a mantener un estándar científico elevado que permita obtener información útil para la sociedad, a salvaguardar la confidencialidad de los datos personales de los participantes en el estudio, pondremos el bienestar y la seguridad de los pacientes sujetos de investigación por encima de cualquier otro objetivo, y nos conduciremos de acuerdo a los estándares éticos aceptados nacional e internacionalmente según lo establecido por la Ley General de Salud, Las Pautas Éticas Internacionales Para la Investigación y Experimentación Biomédica en Seres Humanos de la OMS, así como la Declaración de Helsinki.

16. RECURSOS

Todos los recursos humanos y materiales serán proporcionados por el servicio de Gastroenterología del CMN 20 de noviembre.

16.1 Recursos humanos

-Médico residente de tercer año de gastroenterología del CMN 20 de noviembre recopilación de la información del expediente clínico y escrito del protocolo

-Médico adscrito de gastroenterología del CMN 20 de noviembre e investigador clínico. Análisis estadístico y escrito del reporte científico.

16.2 Recursos materiales

- Expedientes electrónicos de los pacientes seleccionados conforme a los criterios de inclusión.
- Computadora con sistema de administración hospitalaria (SIAH) y conexión a internet, así como los paquetes informáticos mencionados previamente para realizar el análisis estadístico correspondiente.
- Computadora portátil HP, software SPSS versión 25

16.3 Recursos financieros

- No amerito recursos financieros a lo ya descrito.

17. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Actividad	Mayo 2020	Junio 2020	Julio 2020	Agosto 2020	Septiembre 2020
Elaboración de proyecto.					
Aprobación de proyecto					
Recolección de datos.					
Análisis de resultados					
Conclusión y presentación de resultados					
Ingresar a comité editorial de revista indexada para publicación.					
Presentación congreso semana nacional gastroenterología 2020.					

18. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. INFOCÁNCER México. El cáncer en el mundo y México [Internet]. 2019 [cited 2020 Apr 26]. Available from: <https://www.infocancer.org.mx/?c=conocer-el-cancer&a=estadisticas-mundiales-y-locales>
2. The Global Cancer Observatory. México Source: Globocan 2018 [Internet]. 2019 [cited 2020 Apr 26]. p. 1–2. Available from: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/484-mexico-factsheets.pdf>
3. Loomba R, Lim JK, Patton H, El-Serag HB. AGA Clinical Practice Update on Screening and Surveillance for Hepatocellular Carcinoma in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Expert Review. *Gastroenterology*. 2020 Jan;
4. Dr. Misael Uribe Esquivel, Dr. Mauricio García Sáenz de Sicilia, Dr. Norberto Chávez Tapia DJ de JRS. Carcinoma hepatocelular. *Rev Gastroenterol Mex*. 2010;2(75):168–76.
5. Sonohara F, Yamada S, Tanaka N, Tashiro M, Sunagawa Y, Morimoto D, et al. Comparison of non-invasive liver reserve and fibrosis models: Implications for surgery and prognosis for hepatocellular carcinoma. *Hepatol Res*. 2019;
6. Na SK, Lee SJ, Cho Y-K, Kim YN, Choi EK, Song B-C. Aspartate Aminotransferase-to-Platelet Ratio or Fibros-4 Index Predicts the Development of Hepatocellular Carcinoma in Chronic Hepatitis C Patients with Sustained Virologic Response to Interferon Therapy. *J Interf Cytokine Res*. 2019;00(00):1–8.
7. Okamura Y, Ashida R, Yamamoto Y, Ito T, Sugiura T, Bekku E, et al. The FIB-4 index is a significant prognostic factor in patients with non-B non-C hepatocellular carcinoma after curative surgery. *Langenbeck's Arch Surg*. 2016;401(2):195–203.
8. Martínez J, Lledó JL, Aicart-Ramos M, Mateos B, Albillos A. Carcinoma hepatocelular. *Med*. 2016;12(12):683–92.
9. Sahin T, Serin A, Emek E, Bozkurt B, Arikan BT, Tokat Y. Effectiveness of Noninvasive Fibrosis Markers for the Prediction of Hepatocellular Carcinoma in Chronic Hepatitis B and Chronic Hepatitis B+D Induced Cirrhosis. *Transplant Proc* [Internet]. 2019;51(7):2397–402. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2019.01.193>
10. Vallet-Pichard A, Mallet V, Nalpas B, Verkarre V, Nalpas A, Dhalluin-Venier V, et al. FIB-4: An inexpensive and accurate marker of fibrosis in HCV infection. Comparison with liver biopsy and FibroTest. *Hepatology*. 2007;46(1):32–6.

11. Toyoda H, Kumada T, Tada T, Kaneoka Y, Maeda A. A laboratory marker, FIB-4 index, as a predictor for long-term outcomes of hepatocellular carcinoma patients after curative hepatic resection. *Surg (United States)* [Internet]. 2015;157(4):699–707. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.surg.2014.10.022>
12. WHO | Projections of mortality and causes of death,
2016 to 2060 [Internet]. [cited 2020 Apr 27]. Available from: https://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/projections/en/
13. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018;68(6):394–424.
14. González Huezo MS, Sánchez Ávila JF, Aguirre García J, Bosques Padilla FJ, González JE, Castillo Barradas M, et al. Consenso mexicano de diagnóstico y manejo del carcinoma hepatocelular. *Rev Gastroenterol Mex* [Internet]. 2014;79(4):250–62. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rgmx.2014.09.004>
15. Cisneros-Garza LE, González-Huezo MS, López-Cossio JA, Kuljacha-Gastelum AL. Caracterización del carcinoma hepatocelular en México. *Rev Gastroenterol Mex* [Internet]. 2018;83(3):223–7. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.rgmx.2017.06.003>
16. Villanueva A. Hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med*. 2019;380(15):1450–62.
17. Toyoda H, Tada T, Tachi Y, Hirai T, Yasuda S, Honda T, et al. Liver fibrosis indices for identifying patients at low risk of developing hepatocellular carcinoma after eradication of HCV. *Antivir Ther*. 2017;22(3):185–93.
18. Xiao G, Zhu F, Wang M, Zhang H, Ye D, Yang J, et al. Diagnostic accuracy of APRI and FIB-4 for predicting hepatitis B virus-related liver fibrosis accompanied with hepatocellular carcinoma. *Dig Liver Dis* [Internet]. 2016;48(10):1220–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.dld.2016.06.001>
19. Boursier J, De Ledinghen V, Zarski JP, Rousselet MC, Sturm N, Foucher J, et al. A new combination of blood test and fibroscan for accurate non-invasive diagnosis of liver fibrosis stages in chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol*. 2011;106(7):1255–63.
20. Vilana R, Forner A, Garca Á, Ayuso C, Bru C. Carcinoma hepatocelular: diagnóstico, estadificación y estrategia terapéutica. *Radiología*. 2010;52(5):385–98.
21. WinEpi: Working in Epidemiology [Internet]. [cited 2020 Apr 26]. Available from: <http://www.winepi.net/f102.php>

22. Ramirez-Gonzalez. Características demográficas y clínicas de pacientes coinfectados por VIH y Virus de Hepatitis C en México. 2018;9(04):294–8. Available from: <https://www.medigraphic.com/pdfs/revmed/md-2018/md184e.pdf>
23. Méndez-Sánchez N, Villa AR, Vázquez-Elizondo G, Ponciano-Rodríguez G, Uribe M. Mortality trends for liver cancer in Mexico from 2000 to 2006. *Ann Hepatol* [Internet]. 2008;7(3):226–9. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1665-2681\(19\)31852-6](http://dx.doi.org/10.1016/S1665-2681(19)31852-6)
24. Ogunwobi OO, Harricharran T, Huaman J, Galuza A, Odumuwagon O, Tan Y, et al. Mechanisms of hepatocellular carcinoma progression. *World J Gastroenterol*. 2019;25(19):2279–93.