



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

**Facultad de Medicina División de estudios de Posgrado**

Papel diagnóstico de la biopsia hepática: Hallazgos, utilidad y modificación temporal en los diagnósticos en un centro de tercer nivel durante el periodo 2010 – 2020.

**Presenta:**

Dra. Guadalupe Milanes Lizarraga

**Para obtener:** El título de la especialidad en Gastroenterología

**Grado para obtener:** Especialista en Gastroenterología

**Tutor de tesis:**

Dra. María Saraí González Huevo.

2

**Centro Médico ISSEMYM “Lic. Arturo Montiel Rojas”**

Metepec, Estado de México 202



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**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.

## INDICE

TEMA	PAGINA
1. Resumen	3
2. Marco teórico	6
3. Planteamiento del problema	11
4. Justificación	12
5. Objetivos General y Específico	13
6. Material y métodos	14
a. Diseño del estudio	14
b. Operacionalización de variables	18
c. Universo de trabajo y población de estudio	18
d. Instrumento de investigación	19
e. Desarrollo de Proyecto	19
f. Limite de tiempo y espacio	19
g. Cronograma de actividades	19
h. Diseño estadístico	20
7. Implicaciones Éticas	20
8. Organización	21
9. Presupuesto y Financiamiento	21
10. Bibliografía	22

## RESUMEN

**Introducción y objetivo:** Desde sus orígenes en el año 1883, el papel de la biopsia hepática ha cambiado drásticamente a lo largo de los años, considerando a la biopsia hepática en los últimos 50 años como el método estándar de oro para diagnóstico así como estadificación de la fibrosis y otros procesos patológicos tales como: necrosis, inflamación, esteatosis y depósitos de hierro o cobre entre otros; así mismo en el diagnóstico de lesiones focales, particularmente en aquellas no concluyentes por estudios de imagen.

Sin embargo en las últimas dos décadas hemos sido testigos del avance, investigación y comprensión de diferentes hepatopatías; particularmente las autoinmunes; además de una mejoría en las técnicas de imagen, lo cual ha llevado a una disminución en la utilización de esta herramienta diagnóstica con fines de estadificación de fibrosis, aunque a pesar de dichos avances, la biopsia hepática sigue siendo una herramienta diagnóstica irremplazable, la cual actualmente está limitada en casos de duda diagnóstica.

Este trabajo tiene como objetivo determinar la utilidad del procedimiento, determinar los diagnósticos histológicos definitivos y la modificación temporal en las patologías hepáticas en un centro médico de tercer nivel del año 2010 al 2020, así como determinar la correlación de la sospecha diagnóstica con los hallazgos histológico definitivos, determinar si estos hallazgos tuvieron un impacto en el tratamiento médico y por último determinar la frecuencia de biopsias en las cuales no se obtuvo un diagnóstico.

**Material y métodos:** Estudio retrospectivo y observacional. Criterios de inclusión: se incluyeron a todos los pacientes mayores de 18 años sometidos a biopsia hepática, durante el período de enero 2010 a diciembre 2020 y que contarán con expediente clínico completo.

### Resultados

De un total de 202 registros de biopsia identificados en el servicio de patología, se incluyeron para análisis 187, 15 fueron excluidas por no contar con datos completos en el expediente.

Al revisar los datos demográficos observamos que la edad promedio para el grupo analizado fue de 50.4 años, con un rango de 18 a 78 años, predominó el género femenino en 63.1%, con 118 pacientes y 36.9% (n=69) fueron hombres.

En relación a la indicación general para la realización del procedimiento, 137/187 (73.2%) fueron realizadas por evaluación de hepatopatía y por lesión hepática en estudio en 50 (26.7%).

En relación con el diagnóstico histológico definitivo reportado en el grupo bajo evaluación de hepatopatía, los diagnósticos por orden descendente fueron los siguientes: colangitis biliar primaria (con antimitocondriales negativo) en 22.6% (n=31/137), hepatitis autoinmune en 18.2% (n=25/137), enfermedad por hígado graso no alcohólico en 17.5% (n=24/137), lesión hepática inducida por fármacos en 12.4% (n=17/137) y finalmente colangitis esclerosante primaria de pequeños conductos en 3.64% (n=5/137).

En el grupo que fue sometido a biopsia hepática por evaluación de lesión hepática, el hepatocarcinoma fue el más común en 34% (n=17/50), seguido de enfermedad metastásica en 12% (n= 6/50) y hemangioma con 6% (n= 3/50).

La correlación entre la sospecha diagnóstica y el diagnóstico histológico alcanzó el 68.5% (n= 128/187). En 31.5% (n= 59) el resultado no fue concluyente y de estos, 40 (21.3%) presentaban cirrosis avanzada.

Con respecto a las modificaciones en los diagnósticos, de acuerdo a la temporalidad, en el primer quinquenio, del año 2010 al 2014 en el grupo de evaluación de hepatopatía, se encontró una mayor frecuencia de enfermedad por hígado graso no alcohólico en 17/24 biopsias y en el grupo de lesión hepática en estudio, el hepatocarcinoma con 15/17 biopsias fue el más frecuente. En el segundo quinquenio (2015 al 2020) encontramos un aumento en el diagnóstico de patologías autoinmunes; en el caso de hepatitis autoinmune en el 66.6% (16/25 biopsias), seguido de colangitis biliar primaria en el 58% (18/31 biopsias) y por último un aumento en lesión hepática inducida por fármacos 58.8% (10/17 biopsias).

No se documentó ninguna complicación grave que requiriera mayor estancia hospitalaria.

## **Discusión**

El uso de la biopsia hepática continúa siendo el estándar de oro para diagnóstico de ciertas patologías hepáticas, a pesar del paso de los años y los avances científicos de las últimas décadas. En una gran serie de biopsias hepáticas reportada por Cadranet y cols. y publicada en *Hepatology* en 2000 llevada a cabo en Francia con un total de 2084 biopsias, describió las siguiente como principales indicaciones: enfermedad hepática difusa y lesión focal, reportándose en dicho trabajo en primer lugar virus de hepatitis C, seguido de enfermedad hepática inducida por alcohol y virus de hepatitis B. Un estudio más reciente por el doctor Wing-Kin Syn en el años 2007, con un total de 103 biopsias, las principales indicaciones fueron las hepatitis virales B y C seguido de colangitis biliar primaria; en contraste con nuestro trabajo donde encontramos en primer lugar colangitis biliar primaria seguido de hepatitis autoinmune y sospecha de enfermedad por hígado graso no alcohólico.

Hepatitis C y hepatitis B actualmente no requieren confirmación histológica y la evaluación de fibrosis de acuerdo a las guías actuales se realiza de manera no

invasiva. Esta es la razón por la que en centros como el nuestro esta indicación haya disminuido considerablemente a lo largo del tiempo. Si bien la patología alcohólica es frecuente en la población, es atendida en centros de segundo nivel de atención frecuentemente, y rara vez requiere confirmación histológica.

En cuanto a la disminución en la biopsia realizada por hígado graso no alcohólico, probablemente es secundaria a que al no contar con un tratamiento médico específico, podría ser éticamente cuestionable realizar un procedimiento invasivo si no se ofrecerá un beneficio posterior.

Así mismo en el segundo quinquenio hubo un mayor número de enfermedades autoinmunes: hepatitis autoinmune y colangitis biliar primaria, seguido de lesión hepática inducida por fármacos, en cuanto a las hepatopatías autoinmunes, el aumento es probablemente secundario en parte a una mayor comprensión y conocimiento de estas enfermedades, aunado a el perfeccionamiento de las pruebas serológicas de autoinmunidad los cuales han permitido llevar a cabo un mayor número de biopsias bajo esta sospecha diagnóstica.

En cuanto a lesión hepática inducida por fármacos, es una patología relativamente emergente en la cual hemos adquirido mayor conocimiento y precisión diagnóstica. En el grupo de lesión hepática focal encontramos en primer lugar el hepatocarcinoma durante el primer quinquenio, está bien establecido el diagnóstico por medio de imagen en población cirrótica, existen casos en los cuales persiste la duda diagnóstica y requieren confirmación histológica. Encontrando en el presente trabajo una disminución durante el segundo quinquenio.

La correlación entre la sospecha diagnóstica y el diagnóstico histológico fue cercana al 70%, similar a lo reportado por Varma y cols, en 2014 con 195 biopsias, en el cual, el resultado de la biopsia hepática impactó de forma positiva en el 80% de los pacientes. En nuestro trabajo los pacientes sin conclusión diagnóstica probablemente influyó el estadio avanzado de la hepatopatía crónica (cirrosis).

Consideramos que este trabajo es de utilidad ya que hasta nuestro conocimiento, no hay una revisión reciente que evalúe estos temas y como podemos observar, los resultados demuestran la modificaciones en las indicaciones del procedimiento en respuesta a los avances en la medicina.

Las debilidades incluyen el carácter retrospectivo del trabajo, ser llevado a cabo en un solo centro, en población cautiva, derechohabiente, no población abierta, población limitada al Instituto de seguridad social del estado de México y municipios. Y por último en nuestro trabajo no encontramos complicaciones mayores, lo cual es similar a otros trabajos, donde dichas complicaciones son menores al 1%.

## **CONCLUSIONES**

Si bien los métodos no invasivos en la evaluación de las enfermedades hepáticas han ganado terreno, la biopsia hepática es un procedimiento que difícilmente será sustituido en contextos específicos.

Es una herramienta fundamental en el diagnóstico diferencial de ciertas patologías tales como daño dual (por ejemplo hepatitis autoinmune + esteatohepatitis no alcohólica) así como diagnóstico específico de neoplasias malignas. Además ha demostrado ser un procedimiento si bien invasivo con frecuencia mínima de complicaciones mayores.

## **MARCO TEORICO**

### **Introducción**

Durante la evaluación de enfermedades hepáticas, la biopsia hepática cobra un papel fundamental en casos donde no es posible obtener datos concluyentes mediante clínica, bioquímica, serología y/o radiología (1-4). Es la prueba diagnóstica más específica; implica la extracción de una pequeña cantidad de tejido hepático para permitir el examen microscópico y generalmente se realiza bajo anestesia local (1). Entre los diferentes métodos de obtención del tejido hepático se encuentran: biopsia hepática percutánea, transtorácica, transabdominal, transvenosa, transyugular, transfemoral, guiada por ultrasonido endoscópico y biopsia hepática laparoscópica. A lo largo del tiempo han cambiado las indicaciones de la biopsia hepática, esto en relación a los avances de laboratorio, serología e imagen. En el pasado se llevaron a cabo grandes cantidades de biopsias, alrededor del 70% eran realizadas bajo el contexto de hepatitis viral crónica (hepatitis B y C), con la intención de identificar la presencia de fibrosis (5-7). La eliminación de este requisito en 2005 para la hepatitis C y 2011 para la hepatitis B, ha resultado en una disminución significativa en el número de biopsias realizadas por estos diagnósticos, aunado al aumento de disponibilidad y precisión de modalidades de imágenes no invasivas para determinar el grado de rigidez hepática (8). Dentro de las principales indicaciones de biopsia hepática se incluyen: enfermedad hepática difusa, estudio de lesión focal, evaluación pronóstica, diagnóstico diferencial y evaluación de respuesta al tratamiento (7) (9). Si bien es considerado un procedimiento seguro, se reporta una mortalidad del 0.2 y 1% complicaciones del 1% (10-11).

### **a) Técnicas y Modalidades**

#### **Historia de la biopsia hepática**

Desde la primera biopsia hepática realizada por Ehrlich en el año 1883, está ha sufrido algunos cambios. Inicialmente se utilizó para la determinación de las reservas de glucógeno en el hígado de pacientes diabéticos, pero con el paso de los años la indicación de la biopsia se volvió mas diversa; fueron necesarias algunas

décadas para que la comunidad médica aceptará la biopsia hepática como un procedimiento médico estándar; pero no fue hasta el año de 1958 con Menghini que realizó la primera biopsia con aguja, donde esta herramienta diagnóstica tuvo un uso clínico más generalizado (12).

En los últimos 50 años se ha considerado a la biopsia como el estándar de oro para el abordaje de múltiples patologías hepáticas difusas así como el estudio de lesiones focales (12).

La biopsia hepática proporciona un diagnóstico preciso en aproximadamente 90% de los pacientes con alteraciones en las pruebas de función hepática (1). No obstante la biopsia hepática es una herramienta de evaluación imperfecta, en gran parte debido a errores de muestreo (12-13), éstos pueden representar del 1 al 67% de la estadificación incorrecta de la fibrosis (14). Por lo tanto, en las enfermedades que afectan el hígado de manera no uniforme, los hallazgos del examen histológico de una muestra de biopsia realizada con aguja pueden no ser representativos del proceso patológico (15). Sin embargo, la mayoría de los casos de enfermedades hepáticas crónicas que causan fibrosis, como la hepatitis viral, autoinmune y esteatohepatitis, afectan el hígado de una manera relativamente uniforme. Por otro lado la evaluación histológica del material de biopsia es un proceso subjetivo; por lo tanto, la reproductibilidad diagnóstica al 100% es prácticamente imposible. Los estudios en relación a la variabilidad intraobservador sugieren que el tamaño de la biopsia y la experiencia del observador son factores importantes para reducir la variación de la evaluación. La correlación clinicopatológica es de gran importancia en el manejo de tales casos (16).

Actualmente se cuenta con varios métodos disponibles para obtener tejido hepático: biopsia percutánea, transyugular, laparoscópica o aspiración con aguja fina guiada por ecografía o tomografía computarizada y biopsia mediante ultrasonido endoscópico. Cada uno de estos métodos tiene ventajas y desventajas (17)

La biopsia hepática percutánea es el tipo más común de biopsia; implica insertar una aguja delgada a través de la piel en el hígado y extraer un pequeño trozo de tejido guiado por ultrasonido o tomografía para una mayor precisión. Este método provee de imágenes que pueden reducir el riesgo de complicaciones; la ecografía con contraste puede ser útil en personas con enfermedad hepática crónica avanzada. Una biopsia hepática “a ciegas” es aquella en donde la biopsia se realiza sin guía, sin embargo, se recomienda realizarse con imágenes hepáticas recientes (dentro de los 3 meses anteriores).

La biopsia transyugular se usa en pacientes que tienen alteraciones con la coagulación, donde existe riesgo de sangrado (17).

La biopsia hepática laparoscópica se usa en pacientes con coagulopatía donde la biopsia transyugular no está disponible o ha fallado. Permite la visualización directa del hígado y la coagulación del sitio de la biopsia para controlar cualquier sangrado. Este tipo de biopsias se puede realizar a través de una laparoscopia convencional o mini-laparoscopia y esta última se realiza bajo anestesia local y sedación consciente (18).

Biopsia hepática guiada por ultrasonido endoscópico (EUS), se cuenta con una experiencia cada vez mayor en su uso, varias series han informado de un rendimiento diagnóstico del 90-100% y una baja tasa de complicaciones, incluso cuando se usan agujas de 19 G (17-18).

Posterior a la realización de cualquier tipo de biopsia se monitorea a los pacientes con la finalidad de tener un control adecuado del dolor y para detectar y atender cualquier complicación de manera temprana. La duración de la monitorización recomendada es de hasta 8 horas, sin embargo en pacientes de bajo riesgo sin complicaciones durante el procedimiento se podría acortar a 3 horas. El alta debe ocurrir solo si su condición es estable, es decir, cuando no haya evidencia de sangrado, la presión arterial sea normal y sin presencia de dolor o disnea (19).

La muestra obtenida se envía a un laboratorio donde es evaluada por un patólogo. El tamaño de la muestra de biopsia, puede variar entre 1 y 3 cm de longitud y entre 1.2 y 2 mm de diámetro, representa 1/50,000 de la masa total del hígado. Por lo general, para la evaluación de la enfermedad hepática difusa, una muestra de 1.5 cm de longitud se considera adecuada para hacer diagnóstico. El número de espacios portales presentes en la muestra es importante; la mayoría de los hepatólogos están satisfechos con una muestra que contenga al menos ocho espacios porta, especialmente en casos de enfermedad hepática crónica en la que el grado de lesión puede variar entre las tríadas portales (19).

En cuanto a las complicaciones generalmente son raras, el 60% de las complicaciones ocurren dentro de las primeras 2 horas y el 96% dentro de las 24 horas posteriores al procedimiento. Tan solo el 1 a 3 % de los pacientes requieren hospitalización por complicaciones. Las complicaciones se dividen en dos grupos: mayores y menores. Las complicaciones menores son la principal causa de hospitalización post-biopsia, entre las que se encuentran: malestar transitorio localizado en el sitio de la biopsia, dolor que requiere analgesia e hipotensión leve y transitoria (debido a una reacción vasovagal).

En el grupo de las complicaciones mayores se encuentran: hemorragia mayor (1%), fuga biliar y perforación de viscera; las cuales se observan en el (1%).

Existen condiciones que incrementan el riesgo de complicaciones de una biopsia hepática, como son: obstrucción biliar extra-hepática y colangitis bacteriana, las cuales se consideran con frecuencia una contraindicación debido a riesgo de peritonitis biliar, shock séptico y muerte. Otras condiciones incluyen la ascitis de gran volumen y obesidad que condiciona dificultades técnicas y riesgo de sangrado incontrolable, así como la amiodosis ya que últimos estudios han reportado mayor riesgo de hemorragia y mortalidad mayor al 5%. Finalmente el embarazo puede presentar riesgo de parto prematuro y por último lesiones focales con componente quístico, debido a que pueden comunicarse con varias estructuras, incluido el árbol biliar, aumentando el riesgo de peritonitis biliar después de la biopsia (20).

#### b) Indicaciones

A lo largo del tiempo han cambiado las indicaciones definitivas de biopsia hepática. En el pasado alrededor del 70% eran realizadas bajo el contexto de hepatitis viral crónica (hepatitis B y C), necesario antes del tratamiento antiviral. La eliminación de este requisito, ha resultado en una disminución significativa en el número de biopsias realizadas por estos diagnósticos, actualmente a pesar de los avances en el diagnóstico y comprensión de las hepatopatías y lesiones focales, hasta un 10% de los pacientes en evaluación por probable hepatopatía culminan en biopsia hepática.

Las principales indicaciones de biopsia hepática incluyen enfermedad hepática difusa y estudio de lesiones focales; además de evaluación de fibrosis, diagnóstico diferencial y respuesta al tratamiento. (20-21).

Entre algunos métodos de evaluación del grado de rigidez hepática y depósito de grasa de manera no invasiva, se encuentra la resonancia magnética y la elastografía transitoria por vibración controlada; esta última ha sido un parteaguas en la disminución del número de biopsias realizadas en los últimos 10 años, por esta indicación. La precisión diagnóstica es alta para cirrosis, la cual va desde 85 a 94%, no así para la fibrosis intermedia con valores entre 57 a 90%. En cuanto a la precisión diagnóstica para cirrosis de la resonancia magnética, alcanza una sensibilidad y especificidad del 90%. La fibrosis puede ser determinada también mediante marcadores séricos, los cuales son seguros, los errores de muestreo son pocos o nulos y tienen la ventaja de que las mediciones pueden llevarse a cabo repetidamente permitiendo un control dinámico de la enfermedad. Existen 2 tipos:

- Los directos, que reflejan el depósito o la eliminación de la matriz extracelular en el hígado producidos por las células hepáticas estrelladas y otras células del hígado, glicoproteínas como el ácido hialurónico, laminina e YLK-40, colágenas pro- colágena III, la colágena tipo IV y metaloproteasas de matriz y sus inhibidores (TIMP); sin embargo la utilidad de estas herramientas está prácticamente limitada en descartar fibrosis avanzada (22).
- Los indirectos, que incluyen moléculas liberadas a la sangre inducidas por la inflamación. Entre los parámetros evaluados se encuentran: tiempo de protrombina, recuento de plaquetas y determinación de transaminasas (alanina aminotransferasa y aspartato aminotransferasa) los cuales indican daño hepático.

Los sistemas de puntuación más utilizados incluyen: FIB-4, APRI y NAFLD score. Estos sistemas de puntuación están bien validados en la predicción de la fibrosis secundaria a diversos agentes etiológicos y tienen suficiente precisión diagnóstica para determinar tanto presencia ó ausencia. Sin embargo, estos sistemas no están exentos de desventajas y limitaciones. Si bien pueden predecir la fibrosis presente ó ausente con una certeza adecuada, a menudo no logran predecir el grado exacto de fibrosis.

- FIB-4: un resultado  $<1,45$  tienen un valor predictivo negativo del 90% para la fibrosis avanzada. Las puntuaciones de  $FIB-4 > 3,25$  tienen un valor predictivo positivo del 65% para la fibrosis avanzada con una especificidad del 97%.
- $APRI > 1$  tiene una sensibilidad del 77% y especificidad del 75% para predecir fibrosis avanzada y cirrosis ( $> F3$ ) en pacientes con infección por virus de hepatitis C (20-22)
- NAFLD score  $> 0.67$  tiene una sensibilidad y especificidad del 90% para excluir fibrosis avanzada.

En general, estas puntuaciones son excelentes herramientas de detección, especialmente para excluir la fibrosis avanzada, con un buen valor predictivo negativo. Referente a la biopsia hepática la precisión diagnóstica es del 90%, sin embargo está aporta ciertas ventajas, no solo limitadas a la evaluación de fibrosis, también tiene valor diagnóstico conformatorio, sugerencia etiológica, diagnóstico diferencial, decisión terapéutica y evaluación del tratamiento. Por lo tanto, la superioridad de la biopsia hepática sobre las pruebas no invasivas para la estadificación de la fibrosis intermedia aún permanece vigente (22) .

En conclusión la biopsia hepática sigue siendo una herramienta importante en el diagnóstico y manejo de pacientes con hepatopatía bajo evaluación, lesiones focales y ocasionalmente, en enfermedades sistémicas; existe un riesgo pequeño pero significativo de daño e incluso muerte, por lo que la decisión de llevarla a cabo debe ser de forma individualizada en cada paciente, valorando el riesgo sobre el beneficio.

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

Estamos viviendo la era de la no invasión, pero el análisis histológico mediante la biopsia hepática sigue siendo invaluable e insustituible en el diagnóstico y manejo de ciertos padecimientos hepáticos. Por lo cual con el presente trabajo se pretende determinar el papel diagnóstico, hallazgos y utilidad de la biopsia hepática, así mismo evaluar el cambio transicional que estamos viviendo con ciertas condiciones hepáticas que requieren esté procedimiento para una conclusión diagnóstica. Así mismo el presente trabajo aportará información valiosa en cuanto a ciertos hallazgos histológicos de condiciones hepáticas específicas en nuestra población, por mencionar hepatopatías autoinmunes.

De esta manera con el presente estudio plantea como pregunta ¿Cuál es el rendimiento diagnóstico de la biopsia hepática en nuestra población? ¿Cuáles son los diagnósticos histológicos en nuestro hospital? Y por último ¿Cómo ha cambiado el diagnóstico de las patologías hepáticas que requieren biopsia para confirmación diagnóstica en los últimos 10 años?

## **JUSTIFICACION**

En los últimos años hemos sido testigos de los avances en la tecnología que permiten una evaluación no invasiva del hígado. De igual forma, somos testigos de mayor disponibilidad de pruebas serológicas, los cuales en la actualidad son determinantes para una conclusión diagnóstica. Sin embargo a pesar de los avances en imagen y comprensión de las patologías hepáticas, la biopsia hepática sigue siendo una herramienta importante en pacientes seleccionados.

Considerando lo anterior con el presente trabajo se pretende describir la frecuencia de indicación y diagnósticos definitivos, determinar el cambio transicional de estas en los últimos años y también determinar otros aspectos como hallazgos y utilidad.

Por otra parte, la información obtenida podrá ser de utilidad para evaluar la transición entre las etiologías conocidas por décadas y las nuevas etiologías emergentes en los últimos 10 años.

## **1. Objetivos**

### **1.1 Objetivos Generales**

Determinar las indicaciones para la realización de biopsia hepática y los diagnósticos histológicos definitivos en un centro médico de tercer nivel del año 2010 al 2020.

### **1.2 Objetivos Secundarios**

Determinar la correlación de la sospecha diagnóstica con los hallazgos histológicos.

Determinar la frecuencia de biopsias hepáticas en las cuales no se obtuvo un diagnóstico.

Describir el cambio en los diagnósticos histológicos durante la última década.

Determinar si los hallazgos histológicos permitieron una intervención terapéutica médica.

Determinar el número de complicaciones mayores relacionadas al procedimiento.

## MATERIAL Y METODOS

### Diseño del estudio

La presente investigación se abordará con un diseño observacional y retrospectiva.

### OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

Variable	Definición conceptual	Definición operativa	Categoría	Nivel de medición
<b>Edad</b>	Tiempo transcurrido de vida desde el nacimiento hasta un momento concreto.	Número de años registrado en el expediente al momento de la última evaluación histológica.	Continua cuantitativa	Expresada en años.
<b>Género</b>	Conjunto de características biológicas, físicas, fisiológicas y anatómicas que definen a los seres humanos como hombre y mujer.	Sexo del paciente registrado en el expediente.	Categórica	Hombre: M Mujer: F
<b>Indicación</b>	Patologías presentes en el paciente que ameritan biopsia hepática.	Patologías que cumplan con la definición operacional de diagnóstico de hepatopatía y lesión ocupante de espacio.	Categórica	Diagnóstico de hepatopatía ó Lesión ocupante de espacio.

<b>Sospecha Diagnóstica</b>	Patología específica que por hallazgos clínicos y bioquímicos orientan a un diagnóstico específico.	Diagnóstico reportado en el expediente clínico.	Categórica	Confirmada: si Desestimada: No
<b>Diagnóstico definitivo</b>	Condición hepática, ya sea hepatopatía o lesión ocupante de espacio que requiera biopsia hepática para conclusión.	Condición que requiera biopsia hepática para conclusión diagnóstica.	Categórica	Confirmada: si Desestimada: no
<b>Colangitis biliar primaria</b>	Condición hepática, ya sea hepatopatía o lesión ocupante de espacio que requiera biopsia hepática para conclusión.	Colangitis crónica no supurativa que principalmente afecta los conductos biliares interlobulillares y septales. Infiltrado inflamatorio por células plasmáticas, macrófagos y polimorfonucleares.	Categórica	Confirmada: si Desestimada: no
<b>Hepatitis autoinmune</b>	Condición hepática, ya sea hepatopatía o lesión ocupante de espacio que requiera	Hepatitis de interfase, infiltrado linfoplasmocítico, rosetas, emperipolesis, inflamación de hepatocitos y necrosis picnótica.	Categórica	Confirmada: si Desestimada: no

	biopsia hepática para conclusión.			
<b>Enfermedad por hígado graso no alcohólico</b>	Condición hepática, ya sea hepatopatía o lesión ocupante de espacio que requiera biopsia hepática para conclusión.	Esteatosis, balonización, inflamación lobular y fibrosis.	Categórica	Confirmada: si Desestimada: no
<b>Lesión hepática inducida por fármacos.</b>	Condición hepática, ya sea hepatopatía o lesión ocupante de espacio que requiera biopsia hepática para conclusión.	Presencia de granulomas e infiltrado por eosinófilos, necrosis, fibrosis. Colestasis colangiolar reacción ductular Venopatía portal Esteatosis microvesicular.	Categórica	Confirmada: si Desestimada: no
<b>Colangitis esclerosante primaria</b>	Condición hepática, ya sea hepatopatía o lesión ocupante de espacio que requiera biopsia hepática para conclusión.	Fibrosis periductal periconcentrica "piel de cebolla".	Categórica	Confirmada: si Desestimada: no
<b>Hepatocarcinoma</b>	Condición hepática, ya sea	Nódulos que no muestren las características típicas por imagen	Categórica	Confirmada: si Desestimada: no

	hepatopatía o lesión ocupante de espacio que requiera biopsia hepática para conclusión.	ó presentes en hígano no cirrótico. Se le clasifica según el grado histológico y de acuerdo con la Organización Mundial de la Salud existen cuatro grados: bien diferenciado, moderadamente diferenciado, pobremente diferenciado e indiferenciado. Biopsia compatible con hepatocarcinoma.		
<b>Metastásis</b>	Condición hepática, ya sea hepatopatía o lesión ocupante de espacio que requiera biopsia hepática para conclusión.	Histología dependiente del tumor primario de origen, con frecuencia: carcinoma colorrectal, carcinoma de páncreas, mama y otros tumores como los neuroendócrinos.	Categórica	Confirmada: si Desestimada: no
<b>Hemangioma</b>	Condición hepática, ya sea hepatopatía o lesión ocupante de espacio que requiera biopsia hepática para conclusión.	Espacios vasculares delimitados por endotelio y separados por septos fibrosos.	Categórica	Confirmada: si Desestimada: no

<b>Impacto en tratamiento</b>	Porcentaje de biopsias hepáticas con correlación positiva e impacto en el tratamiento	Impacto en el tratamiento en el 68%.	categórica	Si No
<b>Complicación</b>	Complicaciones derivadas del procedimiento	Dolor, sangrado, lesión de vía biliar.	Categórica	Sí No

## **UNIVERSO DE TRABAJO Y POBLACIÓN DE ESTUDIO**

### **Universo de trabajo**

El estudio se llevará a cabo en el Centro Médico ISSEMYM, en la ciudad de Metepec, Estado de México. La población incluirá todos los pacientes mayores de 18 años que cuenten con biopsia hepática, durante el periodo de enero 2010 a diciembre 2020 y que cuenten con un expediente clínico completo cumpliendo así con los criterios de inclusión.

### **Tamaño de la muestra**

Debido al carácter retrospectivo del estudio no se requiere calcular el tamaño de la muestra, sin embargo, se asegura que todos los pacientes sean registrados de manera consecutiva.

### **Criterios de inclusión:**

Se incluirán a todos los pacientes pacientes mayores de 18 años sometidos a biopsia hepática en abordaje por hepatopatía en estudio o bajo evaluación de lesiones focales, durante el período de enero 2010 a diciembre 2020 y que cuenten con un expediente clínico completo.

### **Criterios de exclusión:**

Pacientes sin expediente completo.

## Instrumento de Investigación

Se elaborará una hoja de recolección de datos en el programa Excel que contemplará las diferentes variables consideradas en la investigación: edad, género, indicación de la biopsia, hallazgos histológicos e inicio de tratamiento. Una vez recolectada la información se realizará una base de datos en el programa estadístico EPI – INFO versión 3.4.5

## Desarrollo del proyecto

Se recabará una lista de los pacientes sometidos a biopsia hepática en el servicio de patología, durante el periodo de enero 2010 a diciembre 2020 y se seleccionaran solo a los pacientes que cumplan los criterios de inclusión. Los cuales se cargarán directamente en una base de datos hasta su análisis posterior, cada uno de los expedientes será identificado con un número único consecutivo de los que solo el investigador y el personal que participe en el estudio tendrán acceso a la identificación del individuo.

Se catalogará a los pacientes en dos grandes rubros: enfermedad hepática difusa y estudio de lesión focal y se realizará un análisis por grupo.

## Límite de espacio y tiempo

El estudio se realizará en el Centro Médico ISSEMyM Toluca, ubicado en Avenida Baja Velocidad No. 284, Km 57.5, Carretera México-Toluca, San Jerónimo Chicahualco, Metepec, Estado de México.

## CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

ACTIVIDAD	MES						RESPONSABLE
	1	2	3 - 6	7	8		

Elaboración protocolo	x				Tesista/director
Sometimiento		x			Tesista
Evaluación/aprobación		x			Comité
Recolección datos			x x		Tesista
Análisis				x	Tesista/ asesor
Elaboración informe				x	Tesista/director/asesor

## **DISEÑO ESTADÍSTICO**

Con el programa estadístico EPI – INFO versión 3.4.5, se realizará inicialmente un análisis estadístico univariado, calculándose porcentajes, promedios y desviación estándar.

## **IMPLICACIONES ÉTICAS**

El presente protocolo de investigación se realizará con respeto a las normas institucionales, nacionales e internacionales, que rigen la investigación en seres humanos en México incluyendo la Ley General de Salud y la Declaración de Helsinki publicada desde el año 1969.

Se considera un estudio sin riesgo para el paciente, ya que solo se toman datos de los expedientes clínicos. En todo momento se garantiza la confidencialidad de los pacientes incluidos en el protocolo de estudio.

## **ORGANIZACIÓN**

En el presente protocolo están involucrados:

- Dra. Guadalupe Milanes Lizarraga, tesista que, en caso de publicación del presente trabajo, presentación en congresos o foros de cualquier índole, aparecerá invariablemente como primer autor. Se encargará de la elaboración de protocolo, sometimiento, recolección de datos, análisis y elaboración de informe. - Dra. María Saraí González Huevo, quien fungirá como director de tesis y se encargará de la elaboración del protocolo y elaboración de informe.

## **PRESUPUESTO Y FINANCIAMIENTO**

El presente protocolo no cuenta con presupuesto o financiamiento para su realización, ya que no se requiere en ninguna de las fases de este.

## **CONSENTIMIENTO**

No se requiere debido a que no se tiene contacto con el paciente.

## BIBLIOGRAFIA

1. James Neuberger, Jai Patel, Helen Caldwell: Guidelines on the use of liver biopsy in clinical practice from the British Society of Gastroenterology, the Royal College of Radiologists and the Royal College of Pathology: Neuberger J, *et al. Gut* 2020; volumen 0, páginas 1–22.
2. Junl. Chin, Michael Pavlid, Ahmad Moolla: Non- invasive markers of liver fibrosis: adjuvants or alternatives to liver biopsy?. *Frontiers in pharmacology* 2016, volumen 7, artículo 159.
3. Giacomo Germani, Prodromos Hytioglou, Anastasia Fotiadu: Assessment of fibrosis and cirrhosis in liver biopsies: An update. *Semin Liver Disease* 2011; volumen 3, páginas 82-90.
4. Sean R Rudnick, Jason D Conway, Mark W Russo: Current state of endohepatology: diagnosis and treatment of portal hypertension and its complications with endoscopic ultrasound. *World Journal of Hepatology*: 2021 August 27; volumen 13 (8), páginas 887-895.
5. Arturo A. Bravo, Sunil G. Sheth and Sanjiv Chopra: Liver Biopsy. *New Engl and Journal of Medicine* 2001, volumen 344, No 7, páginas 495-500.
6. Manon Allaire, Claire Goumard, Chetana Lim: New frontiers in liver resection for hepatocellular carcinoma. *European association for the study of the liver* 2020, volumen 2, página 1-14.
7. Regina C. Lo, Haeryoung Kim: Histopathological evaluation of liver fibrosis and cirrhosis regression. *Clinical and Molecular Hepatology* 2017; volumen 23, páginas 302-307.
8. P. Varma, C. Jayasekera, R. N. Gibson :The changing place of liver biopsy in clinical practice: an audit of an Australian tertiary hospital: 2014. *Internal Medicine Journal*, Volumen 1, páginas 805-808.
9. Rahul Kumar, Eng Kiong Teo, How Choon How: A practical clinical approach to liver fibrosis. *Singapore Medicine Journal* 2018; volumen 59 (12), páginas 628-633.
10. Kwang-Hyub, Han Ki Tae Yoon: New Diagnostic Method for Liver Fibrosis and Cirrhosis: *Intervirolgy* 2008, volumen 51(suppl 1), páginas 11–16.
11. A. Cequera y M.C. García de León Méndez: Biomarcadores para fibrosis hepática, avances, ventajas y desventajas. *Revista de Gastroenterología de México* 2014, volumen 79 (3), páginas 187-199.
12. Haoyu Jing, Zhanxiong Yi, Enhui He Ruifang Xu Xianquan Shi Li Li: Evaluation of Risk Factors for Bleeding After Ultrasound-Guided Liver Biopsy: *International Journal of General Medicine* 2021, volumen 14, páginas 5563–5571.
13. Peter J. Scheuer :Assessment of liver biopsies in chronic hepatitis: how is it best done?. *Journal of Hepatology* 2003, volumen 38, páginas 240–242.
14. Chengxi Li, Rentao Li, Wei Zhang: Progress in non-invasive detection of liver fibrosis: *Cancer Biology Medicine* 2018, volumen 15, número 2, páginas 124-136.

15. EASL-ALEH Clinical Practice Guidelines: Non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis: *Journal of Hepatology* 2015, volumen 63, páginas 237-264.
16. Keyur Patel, Giada Sebastiani: Limitations of non-invasive tests for assessment of liver fibrosis. *European Association for the Study of the Liver* 2020, volumen 2, página 1-13.
17. Elliot B. Tapper and Anna S.-F. Lok: Use of Liver Imaging and Biopsy in Clinical Practice: *The New England Journal of Medicine* 2017, volumen 377, páginas 757-768.
18. Dhanpat Jain, Richard Torres, Romulo Celli: Evolution of the liver biopsy and its future. *Translational Gastroenterology Hepatology* 2021, volumen 6, páginas 1-20.
19. Billel Gasmi, David E. Kleiner :Liver Histology Diagnostic and Prognostic Features. *Clinics in Liver Disease* 2020 February, volumen 24 (1), páginas 61-74.
20. Li-Yun Xue, Hong Ding: Current ultrasound-related strategies for assessing liver fibrosis in chronic liver disease: *Chinese Medical Journal* 2020, volumen 133, página 22.
21. Jun Hyung Kim, Mi Na Kim, Kwang-Hyub Han: Clinical application of transient elastography in patients with chronic viral hepatitis receiving antiviral treatment. *Liver International* 2014, volumen 1, página 1-13.





