



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
Dirección de Educación e Investigación en Salud
Departamento de Gastroenterología
UMAE “Dr Antonio Fraga Mouret”
HECMN La Raza

“UTILIDAD DE LOS MARCADORES E INDICES NO INVASIVOS DE FIBROSIS HEPÁTICA COMO PREDICTORES DE VARICES ESOFÁGICAS. ESTUDIO TRANSVERSAL, OBSERVACIONAL Y ANALÍTICO DE ENERO DE 2007 A DICIEMBRE DE 2011 ”

TESIS

PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN
GASTROENTEROLOGÍA

PRESENTA
DRA. MARÍA CRISTINA BERNARDINO DEL RÍO

ASESOR DE TESIS
DR. MAURICIO CASTILLO BARRADAS

MÉXICO D.F. 2012





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.

HOJA DE AUTORIZACIÓN

Dr. Jesús Arenas Osuna
Jefe de División de Educación en Salud
UMAE, Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret”
Centro Médico Nacional “La Raza”

Dr. Francisco López Fuerte
Jefe del Departamento de Gastroenterología
UMAE, Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret”
Centro Médico Nacional “La Raza”

Dra. María Cristina Bernardino del Río
Residente de Tercer año de Gastroenterología
UMAE, Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret”
Centro Médico Nacional “La Raza”

Nº de Registro Definitivo de Protocolo: **R- 2012-3501-77**

AGRADECIMIENTOS

“Sí se puede soñar, se puede lograr”

Walt Disney

Gracias a todas y cada una de las personas que directa o indirectamente ayudaron a darme la oportunidad de hacer realidad este sueño compartido, por alentarme a ser lo que quiero, y ser lo que soy.

A mi asesor de tesis por compartir su sabiduría y ser más que un maestro, un amigo.

Y un agradecimiento muy especial merecen las enseñanzas, la comprensión, paciencia, amor y el ánimo recibidos de mis padres, familia, maestros y amigos por dar todo de sí y estar ahí para mí. A todos y cada uno, muchas gracias!!!

Cristina Bernardino

ÍNDICE

TEMA	PÁGINA
Resumen en Español.....	04
Resumen en Inglés (Abstrac).....	05
Antecedentes Científicos.....	06
Material y Métodos.....	12
Análisis Estadístico.....	14
Resultados.....	15
Discusión.....	23
Conclusiones.....	25
Bibliografía.....	26
Anexo 1.....	29

RESUMEN

TITULO: Utilidad de los marcadores e índices no invasivos de fibrosis hepática como predictores de varices esofágicas. Estudio transversal, observacional y analítico de enero de 2007 a diciembre de 2011

MATERIAL Y MÉTODOS: Estudio transversal, retrospectivo observacional y analítico de enero de 2007 a diciembre de 2011 realizado en el departamento de Gastroenterología UMAE "Dr Antonio Fraga Mouret". Del CMN La Raza. Se incluyeron a 151 pacientes cirróticos y con fibrosis hepática. Se documentaron los hallazgos de la primer endoscopia (con o sin varices) así como los estudios de laboratorio con los cuales se calcularon el APRI, FORNS, FIB-4 Y MELD y se valoró en base a Curvas ROC si podían servir como predictores de la presencia de varices esofágicas. Para el análisis estadístico se realizaron las pruebas de U-Man- Whitney, Kruskal Wallis, curvas ROC y se calculó el Odds Ratio.

RESULTADOS: Se incluyeron 151 pacientes (116 mujeres), edad 52.3 ± 10.8 años, el diagnóstico más frecuente fue Cirrosis biliar primaria (CBP) con 29.8% seguido de infección crónica por Virus de Hepatitis C (VHC). La muestra se dividió en 2 grupos: Grupo A- sin várices, Grupo B con Varices. Las características generales de la población fueron similares en ambos grupos, sin embargo hubo diferencias estadísticamente significativas en los niveles de plaquetas, bilirrubinas y proteínas. El índice FORNS y el FIB-4 obtuvieron una AUROC de 0.76 y 0.78 respectivamente. La sensibilidad y especificidad del índice APRI para el punto de corte de fibrosis (≥ 1.50) fue de 56.0% y 80.3%; para el índice FORNS (≥ 6.90) de 87.2% y 41.3%; para el índice MELD de 49.3% y 89.5%; y para el índice FIB4 (≥ 2.67) de 88% y 50%. Utilizando los puntos de corte detectados por las curvas ROC, la sensibilidad y especificidad del índice APRI fue de 57.3% y 80.3%; para el índice FORNS 98.7% y 5.3%; y para el índice FIB4 de 21.3% y 94.7%.

CONCLUSIONES: los índices FIB-4 y FORNS pueden ser utilizados como buenos predictores de la presencia de varices, sin embargo ninguno de ellos puede reemplazar al estudio endoscópico.

PALABRAS CLAVE: MELD , APRI, FIB-4, FORNS, fibrosis, varices esofágicas

ABSTRAC

TITLE: Utility from the noninvasive makers and indicators of liver fibrosis as predictors of esophageal varices. Transversal, observational and analytical study from January 2007 to December 2011.

MATERIAL AND METHODS: Cross-sectional, retrospective, observational and analytical study from January 2007 to December 2011 performed at the Gastroenterology department from the UMAE "Dr Antonio Fraga Mouret." CMN La Raza. We included 151 patients with cirrhosis and advanced liver fibrosis. We documented the findings of the first endoscopy (with or without varices) as well as laboratory studies with which calculated the APRI, FORNS FIB-4 and MELD. Was assessed based on ROC curves if they could serve as predictors of the presence of esophageal varices. Statistical analyzes were performed usingsg the U-Man-Whitney U testing, Kruskal Wallis testing, ROC curves and calculated the Odds Ratio.

RESULTS: We included 151 patients (116 women), age 52.3 ± 10.8 years, the most common diagnosis was primary biliary cirrhosis (PBC) with 29.8% followed by chronic infection with hepatitis C virus (HCV). The sample was divided into 2 groups: Group A-without varices, Group B with varices. The general characteristics of the population were similiar in both groups, however, there were statistically significant differences in levels of platelets, bilirubins and proteins. The FORNS and FIB-4 index obtained an AUROC of 0.76 and 0.78 respectively. The sensitivity and specificity for the APRI cutoff for fibrosis (≥ 1.50) was 56.0% and 80.3% for the index FORNS (≥ 6.90) of 87.2% and 41.3% for MELD index of 49.3% and 89.5 % and for the index FIB4 (≥ 2.67) of 88% and 50%. Using the cutoffs detected by ROC curves, sensitivity and specificity of APRI was 57.3% and 80.3% respectively; for the index FORNS was 98.7% and 5.3% and for the FIB4 21.3 % and 94.7%.

CONCLUSIONS: FORNS and FIB-4 index can be used as good predictors of the presence of esophageal varices, however none of them can replace endoscopy.

KEYWORDS: MELD, APRI, FIB-4, FORNS, fibrosis , esophageal varices.

ANTECEDENTES CIENTÍFICOS

En Estados Unidos, se estima que 150.000 personas por año son diagnosticados con enfermedad hepática crónica, cerca de 30.000 (20%) tienen cirrosis en la presentación inicial. Las enfermedades relacionadas con complicaciones de la cirrosis, a su vez, están mediadas por el desarrollo y progresión de la fibrosis hepática. ⁽¹⁾

La Fibrogénesis hepática es un proceso desadaptativo de cicatrización que se produce en respuesta a estímulos dañinos que afectan a los hepatocitos. ^(1,2) Tanto el pronóstico como la posibilidad de tratamiento de las hepatopatías crónicas dependen, en gran medida, de la progresión de la fibrosis hepática que constituye la consecuencia final del daño crónico al hígado. Esta situación es dinámica y en ella se enfrentan dos procesos extremos: el de fibrogénesis y el de fibrólisis. Esto conlleva una acumulación de colágeno en el tejido, así como de otras proteínas de la matriz extracelular en el espacio de Disse. ^(1,2) El depósito progresivo de estas sustancias provoca finalmente la alteración de la morfología hepática, deteriora el funcionamiento del parénquima y acaba por inducir el desarrollo de hipertensión portal y sus complicaciones. ⁽¹⁾ En los últimos años se ha avanzado en el conocimiento de los mecanismos celulares y moleculares que llevan a la fibrogénesis, especialmente en lo referente a la importancia de los mediadores de la inflamación, la apoptosis o el papel de las células estrelladas. ^(1,2) Por lo tanto muchos estudios han llevado a trasladar esta evidencia al campo de la clínica y al consiguiente desarrollo de marcadores biológicos que permitan una adecuada estadificación de la hepatopatía. ^(3,4)

El modelo de desarrollo de fibrosis, sin embargo, necesita mejorar. La gran mayoría de los estudios de seguimiento utilizan modelos longitudinales, en los cuales se asume que la progresión de la fibrosis es un proceso lineal. ^(3,4,5) Sin embargo, es muy probable que durante largos periodos de tiempo la situación permanezca estable y se produzcan reactivaciones temporales en las que el aumento de la actividad inflamatoria provocaría la progresión de la fibrosis. La gran mayoría del conocimiento acerca del desarrollo de marcadores no invasivos de fibrosis hepática procede, por otra parte, de estudios transversales, de prueba diagnóstica. Para todos ellos, la prueba de referencia la constituye la biopsia hepática. ^(5,6)

En los últimos 50 años, el empleo de la biopsia hepática se ha generalizado y ha permitido obtener un mejor conocimiento de las bases anatómo-patológicas de las enfermedades hepáticas y de su evolución, y basar nuestros diagnósticos sobre datos objetivos; sigue estando considerada como la prueba de referencia para valorar el grado de actividad necroinflamatoria y el estadio de fibrosis en las hepatopatías crónicas. ^(5,6,7) Conocer la intensidad de la fibrosis hepática ayuda en la toma de decisiones terapéuticas y tiene un indudable valor para el seguimiento de estos pacientes, tanto para conocer su evolución

espontánea como para evaluar la respuesta a los diferentes tratamientos.^(4,7) Sin embargo, la biopsia hepática, generalmente realizada por vía percutánea bajo control ecográfico, es un procedimiento invasivo cuya realización habitualmente requiere la hospitalización del paciente y no está exento de efectos deletéreos. La estancia hospitalaria se prolonga hasta en el 1 al 5% de los pacientes sometidos a una biopsia hepática debido, principalmente, a complicaciones hemorrágicas^(3,5,6,7) La mortalidad de la técnica se estima que es de 1/1.000 a 1/10.000. Además, el riesgo de complicaciones es proporcional al número de pases de la aguja así como en presencia de determinadas condiciones del paciente, como en caso de sepsis o de trastornos de la coagulación.^(8,9)

Las mayores limitaciones de la biopsia hepática son el error muestral hasta en un 25% y la variabilidad Inter-observador. En un adulto de complejión normal, la masa del tejido hepático es aproximadamente de 1.500 g.^(9,10) Una muestra de Biopsia Hepática representa una fracción del parénquima de tan sólo el 1/25.000 a 1/50.000, y el tamaño del cilindro hepático obtenido mantiene una relación inversamente proporcional con el error muestral. En los últimos años se han publicado varios estudios que demuestran que la fiabilidad del diagnóstico histológico depende del tamaño de la muestra analizada.^(6,7,9,10,11)

A los problemas de representatividad comentados se suman los derivados de la subjetividad de la valoración. Diversos estudios han mostrado que existe una gran variabilidad en la interpretación de las lesiones entre los diferentes patólogos (inter-observador) e incluso en un mismo patólogo cuando valora una misma muestra en dos momentos diferentes (intra-observador).^(10,11,12)

Por otra parte, en no pocas ocasiones, se desearía conocer la progresión de la enfermedad hepática a fin de valorar la respuesta al tratamiento. La limitación que supone repetir la biopsia hepática en términos de riesgo potencial para el paciente hace necesario el desarrollo de nuevas técnicas con las que evaluar la fibrosis hepática. Por todos estos motivos, en los últimos años se han publicado numerosos estudios con diferentes marcadores biológicos, determinados en muestras de sangre o suero, que permiten la estadificación del grado de fibrosis sin necesidad de realizar una biopsia hepática.^(11,12)

En condiciones ideales, un marcador sérico de fibrosis debería ser específico de órgano, fácil de realizar, reproducible y barato. Además no debería servir únicamente para estadificar el grado de fibrosis sino también para monitorizar la progresión de la enfermedad y la eficacia del tratamiento. Los marcadores séricos utilizados para el diagnóstico no invasivo de la fibrosis hepática pertenecen fundamentalmente a dos categorías: a) *indirectos*: son aquellos que no reflejan directamente el metabolismo de la matriz extracelular.⁽¹³⁾ En la mayoría de las

ocasiones, se pretende además utilizar determinaciones que se realizan de manera rutinaria en estos pacientes con hepatopatías como los valores de transaminasas, el colesterol o el recuento plaquetario; y b) *directos*: generalmente constituidos por productos de degradación o síntesis de la matriz extracelular, como en el caso del péptido amino terminal del procolágeno III (PIIINP), la laminina, el ácido hialurónico, los inhibidores tisulares de las metaloproteasas (TIMP), etc. ⁽¹³⁾

La gran mayoría de los estudios realizados cuyo objetivo es predecir el estadio de fibrosis hepática utilizando pruebas no invasivas, se han llevado a cabo en pacientes con hepatitis crónica sin embargo pueden realizarse en todo tipo de pacientes cirróticos. En múltiples ocasiones se trata de marcadores séricos que combinan diferentes determinaciones analíticas. así, disponemos en la actualidad de modelos como el APRI , el índice de FORNS, el Fibrotest, FIB 4, entre otros, por mencionar sólo algunos de los más conocidos. Generalmente se calculan, con una fórmula matemática obtenida mediante análisis multivariado, obteniendo una puntuación. ^(10,11,12,13,14) Un problema de algunos de estos modelos (FibroTest , FibroSure en Estados Unidos–,FibroSpect II, Hepascore y Fibrometer es la inclusión de variables no utilizadas en la práctica clínica habitual. Además, las fórmulas del FibroTest y del FibroSpect II son productos comerciales. En cambio, la principal ventaja de otros modelos (FORNS, HALT-C, FibroIndex y FIB-4) es que sólo incluyen variables de uso habitual, y son los de FORNS, FIB 4 y APRI los que más se han utilizado:

- ÍNDICE DE FORNS = $7.811 - [3.13 \times \ln (\text{plaquetas} \times 10^9/l)] + [0.781 \times \ln (\text{GGT UI/l})] + [3.467 \times \ln (\text{edad años})] - [0.014 \times \text{colesterol mg/dl}]$

Este índice es un modelo matemático simple que predice que pacientes con enfermedad hepática tienen o no fibrosis. Se calcula mediante un sistema de puntuación combinando: la edad, niveles séricos de colesterol total, GGT y recuento de plaquetas. Este índice predice de forma precisa la ausencia de fibrosis significativa y podría hacer innecesaria la biopsia hepática en más de un tercio de los pacientes con una sensibilidad del 90% y especificidad del 85-100% según reportes de la literatura; con un VPP que varía del 66% hasta el 96% y VPN 86-95%.

- APRI (relación aspartato aminotransferasa/ recuento plaquetario) = $[(\text{AST UI/l} / \text{límite superior normalidad}) / \text{plaquetas} \times 10^9/l] \times 100$

El test APRI hace referencia al índice de la relación de la aspartato aminotransferasa (AST) y de las plaquetas . Basado en el hecho que la fibrosis progresiva se asocia con disminución de la eliminación de AST y trombocitopenia , con una sensibilidad del 84-91% y especificidad del 85-92%. VPP del 57-88% y VPN del 79-96%. ⁽¹⁶⁻¹⁹⁾

- FIB-4: Se calcula utilizando la fórmula de Sterling: $Edad \text{ [años]} \times AST \text{ [IU/L]} / N^{\circ} \text{ de plaquetas [expresada como plaquetas } \times 10^9/L] \times (ALT^{1/2} \text{ [IU/L]})$

Es un índice sencillo que incluye la edad, los niveles de AST, ALT, y el recuento plaquetario. El FIB-4 puede predecir de forma precisa la fibrosis hepática y puede reducir la necesidad de biopsia hepática en la mayoría de los pacientes. Con una sensibilidad del 71-100% y especificidad del 73-75%; con un VPP del 82% y VPN del 90-94%.

En general, los modelos serológicos descritos ofrecen una capacidad predictiva aceptable para distinguir entre fibrosis ausente o escasa (METAVIR F0-F1) y fibrosis significativa (METAVIR F2-F3-F4), con un área bajo la curva ROC (Receiver Operator Characteristic) que varía entre 0.75 y 0.88, sin grandes diferencias entre ellos . Cada modelo ofrece dos puntos de corte. Un resultado menor al punto de corte inferior (Índice de FORNS <4.21, APRI ≤ 0.5 y FIB-4 <0.6) debe interpretarse como ausencia de fibrosis significativa (F0-F1), mientras que un resultado mayor al punto de corte superior (Índice de FORNS >6,9, APRI >1,5 y FIB-4 > 1) indicaría presencia de fibrosis significativa (F2-F3-F4). El modelo APRI ofrece también dos puntos de corte para predecir la ausencia (APRI ≤ 1) o presencia (APRI >2) de cirrosis (F4).^(16,17) Los resultados intermedios entre ambos valores no son interpretables. Por su parte, el FibroTest proporciona el resultado en una escala de 0 a 1 que se corresponde con los diferentes estadios de fibrosis (0-0,21 F0; 0,22-0,27 F0-F1; 0,28-0,31 F1; 0,32-0,48 F1-F2; 0,49-0,58 F2; 0,59-0,72 F3; 0,73-0,74 F3-F4; 0,75-1 F4) (28). Las probabilidades estimadas deberían calcularse mediante los cocientes de probabilidad, idealmente obtenidos tras un meta-análisis (19, 30), y no con los valores predictivos de las publicaciones que describen los modelos, ya que estos dependen de la prevalencia de los diferentes estadios de fibrosis en cada población.⁽¹⁶⁻¹⁹⁾

Por otro lado, El sistema MELD (Model for End Stage Liver Disease) se desarrolló a partir del análisis de 231 pacientes cirróticos que fueron sometidos a la instalación de TIPS (*transjugular intra-hepatic porto-systemic shunt*). Mediante un riguroso análisis estadístico se derivó una fórmula para predecir la mortalidad asociada a la intervención basada en 3 variables objetivas: bilirrubina (mg/dL), creatinina (mg/dL) y tiempo de protrombina (INR).⁽²⁰⁾ El puntaje de MELD se correlacionó estrechamente con la mortalidad observada a los 3 meses en estos pacientes⁶. El índice MELD fue levemente modificado por la UNOS (*United Network for Organ Sharing*) para ser introducido oficialmente en el año 2002 como el método oficial de priorización de pacientes en lista de espera para trasplante hepático. Es más objetivo y más preciso que la clasificación de Child-Pugh. Va de 6 a 40; a menor puntaje, mejor pronóstico.

El valor mínimo es 1 para cada una de las variables. Si el paciente ha sido sometido a diálisis (al menos 2 veces durante la semana anterior), el valor de creatinina a considerar es 4 mg/dL. Entre mayor sea el puntaje traduce mayor deterioro hepático⁽²⁰⁾ La fórmula es:
MELD Score = 9.57 Ln(Creat) + 3.78 Ln(Bili) + 11.2 Ln(INR) + 6.43.

HIPERTENSIÓN PORTAL

La causa más común de hipertensión portal es la , que es el estadio terminal de la hepatopatía crónica. La presión venosa portal es el producto de la resistencia vascular y el flujo sanguíneo en el lecho de la vena porta (ley de Ohm). En estas condiciones existe un aumento tanto de la resistencia vascular intrahepática como del flujo porta que lleva a la formación de colaterales porto-sistémicas.^(20,21)

Sin embargo, debido a su mayor resistencia y mayor flujo aferente venoso porta, estas colaterales no logran disminuir la hipertensión⁽²⁰⁾. La mejor manera de evaluar la hipertensión portal (indirectamente) es utilizando la medición de la presión venosa hepática enclavada (PVHC)^(20,22). Para que se formen las várices se necesita una diferencia de presión entre la circulación portal y sistémica (gradiente de la presión venosa, GPVH) de 10mmHg o la elevación de ésta a niveles ≥ 12 mmHg el mayor factor de riesgo de sangrado . El GPVH normal es 3–5 mmHg⁽²⁰⁻²²⁾

El concepto de que en la cirrosis hepática se desarrollan varices esofágicas secundarias a la obstrucción del flujo portal fue bien establecido a finales del siglo XIX y el término de hipertensión portal fue introducido por Gilbert y Carnot en 1902.⁽¹⁷⁾

Las varices esofágicas, se presentan en aproximadamente el 30-50% de los pacientes con cirrosis al momento del diagnóstico y su frecuencia se relaciona con la severidad de la enfermedad o la reserva hepática: 40% en pacientes con CHILD PUGH A y 85% en CHILD PUGH C. y se encuentran con una frecuencia del 90% a los 10 años del diagnóstico de cirrosis.^(17,18,19) Un paciente cirrótico que aún no presente várices todavía no ha desarrollado hipertensión portal, o su presión portal todavía no es suficientemente elevada como para que aparezcan várices. A medida que la presión portal aumenta, el paciente puede pasar a presentar pequeñas várices.^(17,18,19) Con el tiempo, y a medida que aumenta la circulación hiperdinámica, aumenta el flujo sanguíneo a través de las várices, elevando así la tensión sobre la pared La hemorragia varicosa producida por la ruptura ocurre cuando la fuerza de expansión supera la tensión parietal máxima. Si no se modifica la tensión de la pared habrá un alto riesgo de recurrencia.^(18,19)

La hemorragia secundaria a la ruptura de las várices , es la complicaci3n letal más común de la cirrosis y se presenta con una frecuencia de 5-10% al año. Identificándose a la tensi3n de la pared, las características morfol3gicas de la varice así como al grado de insuficiencia hepática como los predictores más importantes de complicaci3n. ^(17,18,19) Existe un riesgo de sangrado en solo 1–2% de los casos. Cada año, 9–36% tienen várices de “alto riesgo” y 4–30% de los pacientes con várices pequeñas presentar várices grandes y por lo tanto estará en riesgo de sangrar. La presencia de várices gastroesofágicas se correlaciona con la gravedad de la enfermedad hepática. La severidad de la cirrosis puede clasificarse utilizando el sistema de clasificaci3n de Child–Pugh. ^(17,18,19, 20)

Si bien las várices se pueden formar en cualquier ubicaci3n a lo largo del tracto gastrointestinal tubular, lo más frecuente es que aparezcan en los últimos centímetros distales del es3fago. Aproximadamente 50% de los pacientes con cirrosis presentan várices gastroesofágicas. ^(17,18,19) Las várices gástricas están presentes en 5–33% de los pacientes con hipertensi3n portal. La hemorragia variceal conlleva una tasa de mortalidad de 20% a las 6 semanas. ⁽¹⁹⁾

Aproximadamente 30% de los pacientes con várices esofágicas presentarán sangrado dentro del primer año siguiente al diagn3stico. La mortalidad derivada de los episodios de sangrado depende de la severidad de la hepatopatía subyacente. ^(17,18,19, 20) La mortalidad resultante de cualquier episodio de sangrado puede variar entre < 10% en pacientes cirr3ticos bien compensados con un grado A de Child–Pugh hasta > 70% en los que tienen un estadi3 de cirrosis avanzada Child–Pugh C. El riesgo de repetic3n del sangrado es elevado, alcanzando 80% en el primer año. ⁽¹⁷⁻²²⁾ Al comparar los pacientes que presentan un gradiente de presi3n venosa hepática > 20 mmHg dentro de las 24 horas de hemorragia varicosa, con los que tienen presi3n inferior, se ve que los primeros están en mayor riesgo de sangrado recurrente dentro de la primera semana de admisi3n, o de fracaso en el control de sangrado (83% contra 29%) y tienen una mayor tasa de mortalidad al año (64% contra 20%). ^(23, 24, 25)

Aproximadamente el 60% de los pacientes no tratados presentan “repetic3n tardía del sangrado” dentro del primer y segundo año de la hemorragia inicial. ⁽²⁶⁾

Una puntuaci3n del INR (Cociente Normalizado Internacional) > 1.5, un diámetro de la vena porta de > 13 mm, y la trombocitopenia han demostrado ser predictivos de la probabilidad de la presencia de várices en los pacientes cirr3ticos. ^(27,28) Si no se presenta ninguna condici3n o si se presentan una, dos, o tres de estas condiciones, se estima entonces que tienen várices < 10%, 20–50%, 40–60%, y > 90% de los pacientes, respectivamente. La presencia de una o

más de estas condiciones representa una indicación para endoscopia para investigar várices y realizar profilaxis primaria contra el sangrado en los pacientes cirróticos. ^(28,29)

MATERIAL Y MÉTODOS

DISEÑO DEL ESTUDIO: Transversal, analítico, observacional, retrospectivo y abierto.

MUESTRA: pacientes hombres o mujeres mayores de 16 años de edad, con diagnóstico de cirrosis o hepatopatía crónica con fibrosis avanzada (Variable Independiente) demostrado por ultrasonido y biopsia hepática que cuenten con estudio endoscópico al inicio del diagnóstico de la hepatopatía (previo al inicio de cualquier tipo de tratamiento médico, endoscópico y/o quirúrgico) así como con estudios de laboratorio incluyendo Biometría Hemática completa, Química sanguínea, Tiempos de coagulación, perfil de lípidos y pruebas de función hepática completa previos al estudio endoscópico referido. captados en el servicio de Gastroenterología UMAE “La Raza”, seleccionados por método no probabilístico del registro de pacientes de consulta externa de Enero de 2007 a Diciembre de 2011.

La información se extrajo del expediente clínico de los pacientes. Se documentó el primer estudio endoscópico con el que contaban los pacientes, realizado previo a cualquier tipo de tratamiento para su enfermedad, lo que permitió dividir a los pacientes en 2 grupos: a) con varices (Variable Dependiente) y grupo B) sin varices y subdividir al grupo A en 5 subgrupos de acuerdo al tamaño de las varices según la escala de Dagradi. Posteriormente se calcularon los índices y marcadores no invasivos de fibrosis hepática (APRI, FORNS, FIB-4 y MELD) con ayuda de los estudios de laboratorio realizados antes del estudio endoscópico. Con ellos se valoró si de los índices no invasivos de fibrosis podían servir como predictores de la presencia de varices esofágicas y el mejor punto de corte de los mismos para ésta patología.

CRITERIOS DE SELECCIÓN

CRITERIOS DE INCLUSION:

- Hombres o mujeres mayores de 16 años
- Que cuenten con diagnóstico de fibrosis avanzada o cirrosis (por estudio endoscópico y por reporte histopatológico) de etiología viral, autoinmune, etílica, esteatohepatitis no alcohólica [NASH], fármacos, etc que cuenten con esofagogastroduodenoscopia posterior al diagnóstico y previo al inicio de tratamiento médico o quirúrgico.
- Que cuenten con estudios completos de laboratorio que incluyan las variables descritas para los diversos marcadores no invasivos empleados (AST, ALT, plaquetas, INR, colesterol, GGT, etc) realizados previamente a la realización del estudio endoscópico.

CRITERIOS DE NO INCLUSION.

- Pacientes con inicio de tratamiento (médico, quirúrgico, etc) para la hepatopatía de base previo a la realización de la esofagogastroduodenoscopia.
- Pacientes con fibrosis hepática avanzada o cirrosis asociada a otras patologías que condicionan hipertensión portal (VIH, estados procoagulantes como embarazo, síndrome de Budd-Chiari, trombosis venosa portal, síndromes mielodisplásicos, fibrosis portal no cirrótica, peliosis hepática, parasitosis, neoplasias, etc)

CRITERIOS DE EXCLUSION:

- Información incompleta o inadecuada para el análisis.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizó análisis descriptivo de la información mediante frecuencias absolutas y relativas, para variables cualitativas, y medidas de tendencia central y dispersión para variables cuantitativas.

Se calculó la frecuencia de várices esofágicas con intervalos de Confianza al 95% (IC95%). Mediante la prueba U de Mann-Whitney, se compararon las medianas de los índices APRI, FORNS, MELD y FIB4 entre los pacientes con várices esofágicas y aquéllos sin várices esofágicas.

Con la finalidad de encontrar diferencias en los índices APRI, FORNS, MELD y FIB4 de acuerdo al grado de várices esofágicas, se utilizó la prueba de Kruskal-Wallis.

Se construyeron las curvas de sensibilidad y especificidad conjuntas (ROC, Receiver Operating Characteristics) para la presencia de várices esofágicas de acuerdo a los índices y marcadores APRI, FORNS, MELD y FIB4, obteniendo el área bajo la curva con IC95%, así como el mejor punto de corte década una.

Finalmente se calculó la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo y razón de momios (OR, Odds ratio), para cada uno de los puntos de corte de los índices y marcadores no invasivos de fibrosis hepática.

RESULTADOS:

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LOS SUJETOS DEL ESTUDIO

Se incluyeron 151 pacientes con diagnóstico de cirrosis o hepatopatía crónica con fibrosis avanzada. El 76.8% fueron mujeres (n=116). El promedio de edad fue de 52.3 ± 10.8 años. El diagnóstico más frecuente fue CBP (29.8%), seguido de la infección por Virus de Hepatitis C (VHC). El 49% presentaron estadio A de la clasificación Child-Pugh, 42.4% estadio B y 8.6% estadio C. El promedio de puntuación MELD fue de 11.2 ± 5.1 . Los pacientes sin várices tuvieron una mayor proporción de estadio A de la clasificación Child-Pugh y una mayor puntuación del índice MELD que los pacientes con várices [Tabla 1].

Tabla 1. Características clínicas de los sujetos de estudio

Variable	Sin várices (n=76)	Con várices (n=75)	Total (n=151)	p
Sexo				
• Masculino	15 (19.7)	20 (26.7)	31 (23.2)	
• Femenino	61 (80.3)	55 (73.3)	116 (76.8)	0.313
Edad (años)	52.1 ± 10.6	52.4 ± 11.0	52.3 ± 10.8	0.891
Diagnóstico				
• CBP	25 (32.9)	20 (26.7)	45 (29.8)	
• VHC	17 (22.4)	18 (24)	35 (23.2)	
• CBP + HAI	9 (11.8)	11 (14.7)	20 (13.2)	
• HAI	9 (11.8)	9 (12)	18 (11.9)	
• NASH	5 (6.6)	5 (6.7)	10 (6.6)	
• OH	1 (1.3)	5 (6.7)	6 (4)	
• HAI+CBP	4 (5.3)	1 (1.3)	5 (3.3)	
• Criptogénica	3 (3.9)	1 (1.3)	4 (2.6)	
• CEP	1 (1.3)	2 (2.7)	3 (2)	
• CBS	1 (1.3)	1 (1.3)	2 (1.3)	
• CEP+CBS	1 (1.3)	1 (1.3)	2 (1.3)	
• CBPX	0 (0)	1 (1.3)	1 (0.8)	0.751
Clasificación Child-Pugh				
• A	48 (63.2)	26 (34.7)	74 (49.0)	
• B	25 (32.9)	39 (25.0)	64 (42.4)	
• C	3 (3.9)	10 (13.3)	13 (8.6)	0.001*
Puntuación MELD	9.2 ± 3.0	13.2 ± 5.9	11.2 ± 5.1	<0.001*

Los datos se presentan como n(%) o promedio \pm desviación estándar. Valor de P entre pacientes con várices y sin várices mediante X² o t de Student.
*p<0.05

CARACTERÍSTICAS BIOQUÍMICAS DE LOS SUJETOS DEL ESTUDIO

El promedio de plaquetas en los sujetos participantes fue de $143,039 \pm 81,644$, mientras que los promedios de hemoglobina, hematocrito, leucocitos, creatinina, colesterol y triglicéridos fueron de 12.47 ± 2.08 , 38.26 ± 5.76 , $4,731 \pm 1,829$, 0.84 ± 0.55 , 170.5 ± 82.8 y 130.5 ± 103.9 respectivamente.

Los pacientes con várices presentaron niveles más bajos de plaquetas y mayores de creatinina que los casos sin várices [Tabla 2].

Tabla 2. Características bioquímicas de los sujetos de estudio, de acuerdo a la presencia de várices esofágicas

Variable	Sin várices (n=76)	Con várices (n=75)	Total (n=151)	P
Hemoglobina, g/dL	12.8 ± 1.8	12.1 ± 2.3	12.47 ± 2.08	0.565
Hematocrito, %	39.1 ± 5.0	37.4 ± 6.3	38.26 ± 5.76	0.073
Leucocitos, mL	4,819 ± 1,775	4,641 ± 1,890	4,731 ± 1,829	0.551
Plaquetas, 1000/mL	174.9 ± 82.8	110.6 ± 66.6	143.0 ± 81.6	<0.001*
Creatinina, mg/dL	0.74 ± 0.21	0.94 ± 0.74	0.84 ± 0.55	0.026*
Colesterol, mg/dL	181.8 ± 85.4	158.9 ± 78.9	170.5 ± 82.8	0.089
Triglicéridos, mg/dL	135.9 ± 78.2	125.1 ± 125	130.5 ± 103.9	0.527
TP, seg	14.3 ± 9.0	15.4 ± 3.3	14.8 ± 6.8	0.330
TTP, seg	31.8 ± 20.1	31.9 ± 11.9	31.9 ± 16.5	0.971
INR	3.54 ± 10.7	2.97 ± 7.9	3.26 ± 9.4	0.710

Los datos se presentan como promedio ± desviación estándar. Valor de P entre pacientes con várices y sin várices mediante prueba t de Student. *p<0.05

Las medias de bilirrubina total, directa e indirecta se encontraron por encima de los límites de normalidad (2.45, 1.56 y 0.9 mg/dL respectivamente). El promedio de AST, ALT, fosfatasa alcalina, GGT, DHL, albúmina y proteínas fueron de 71.42, 66.81, 300.6, 274.38, 246.42, 3.55 y 6.93 respectivamente [Tabla 3].

Tabla 3. Pruebas de funcionamiento hepático en los sujetos de estudio, de acuerdo a la presencia de várices esofágicas

Variable	Sin várices (n=76)	Con várices (n=75)	Total (n=151)	P
Bilirrubina total, mg/dL	1.71 ± 1.7	3.2 ± 5.2	2.45 ± 3.93	0.019*
Bilirrubina directa, mg/dL	1.06 ± 1.32	2.08 ± 3.58	1.56 ± 2.73	0.022*
Bilirrubina indirecta, mg/dL	0.68 ± 0.48	1.11 ± 1.66	0.9 ± 1.24	0.028*
AST, mg/dL	67.7 ± 38.1	75.2 ± 74.6	71.4 ± 59.0	0.432
ALT, mg/dL	71.8 ± 57.2	61.7 ± 64.0	66.8 ± 60.7	0.307
Fosfatasa Alcalina, mg/dL	290.1 ± 267.8	311.2 ± 518.1	300.6 ± 410.3	0.753
GGT (mg/dL)	304.6 ± 531.5	243.7 ± 267.9	274.4 ± 421.4	0.337
DHL, mg/dL	240.9 ± 100.1	251.9 ± 93.0	246.4 ± 96.5	0.484
Albúmina, mg/dL	3.66 ± 0.57	3.44 ± 1.09	3.55 ± 0.87	0.124
Proteínas, mg/dL	7.15 ± 0.67	6.70 ± 0.97	6.93 ± 0.86	0.001*

Los datos se presentan como promedio ± desviación estándar. AST, aspartato-aminotransferasa; ALT, alanino-aminotransferasa; GGT, gamma-glutamiltanspeptidasa; DHL, deshidrogenasaláctica. Valor de P entre pacientes con várices y sin várices mediante prueba t de Student. *p<0.05

FRECUENCIA DE VÁRICES ESOFÁGICAS.

La frecuencia de vórices esofágicas en los sujetos de estudio fue de 49.7% (IC95% 41.4%-57.9%)(n= 75/151) [Figura 1]

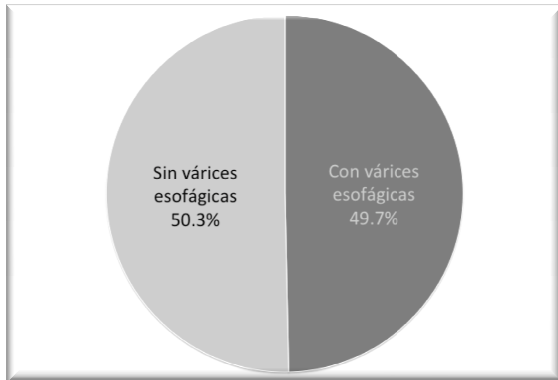


Figura 1. Frecuencia de vórices esofágicas en 151 pacientes con diagnóstico de cirrosis o hepatopatía crónica con fibrosis avanzada

La frecuencia para los grados de vórices esofágicas I-V fue de 9.9% en la población total .

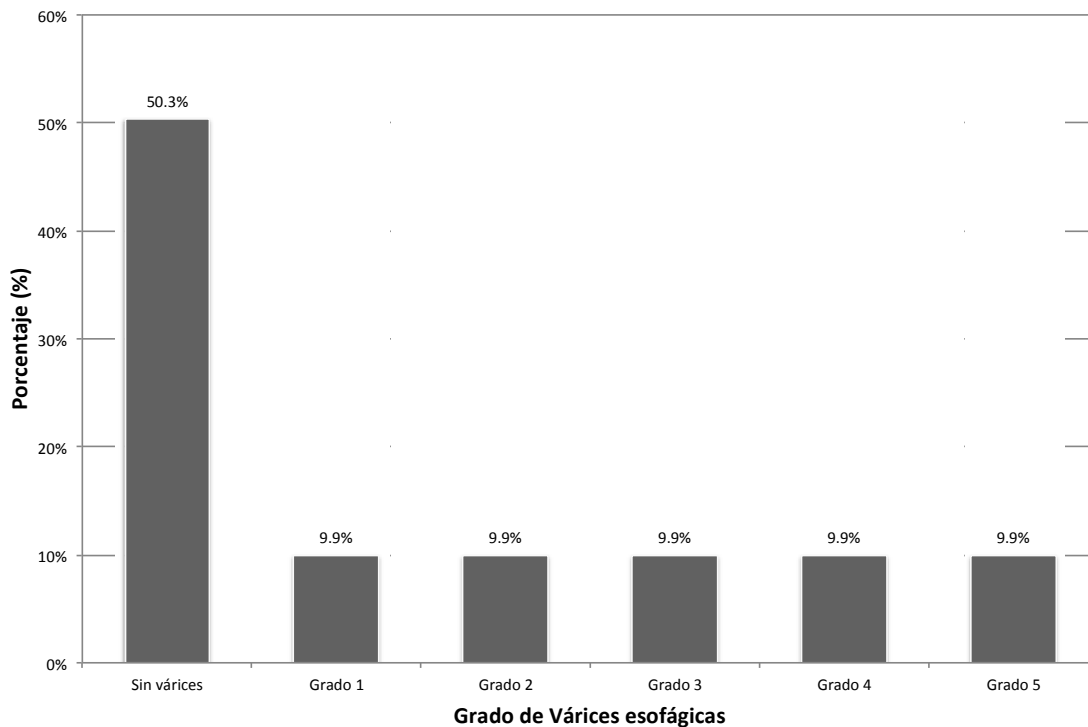


Figura 2. Frecuencias relativas del grado vórices esofágicas en 151 pacientes con diagnóstico de cirrosis o hepatopatía crónica con fibrosis avanzada.

Distribución de los marcadores no invasivos de fibrosis (índices FORNS, APRI y FIB-4) de acuerdo a la presencia y grado de várices esofágicas.

En la población total del estudio, las medianas del índice APRI, FORNS, FIB-4 y MELD fueron de 1.27, 8.06, 3.55 y 10 respectivamente. [Tabla 4 y Figura3].

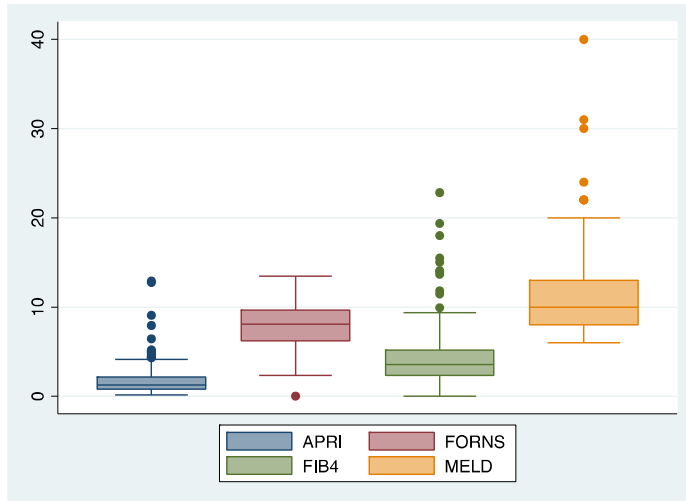


Figura 3. Distribución de los índices APRI, Forns, FIB-4 y MELD en 151 pacientes con diagnóstico de cirrosis o hepatopatía crónica, con fibrosis avanzada

Los pacientes con várices esofágicas tuvieron niveles mayores de los cuatro índices, en comparación con aquéllos sin várices [Tabla 4 y Figura 4].

Tabla 4. Distribución de los marcadores no invasivos de fibrosis, de acuerdo a la presencia de várices esofágicas

Marcador	Total (n=151)	Várices (n=75)	Sin várices (n=76)	P
Índice APRI	1.27 (0.79 - 2.14)	1.65 (1.03 - 3.28)	1.10 (0.69 - 1.40)	<0.001*
Índice Forns	8.06 (6.20 - 9.65)	9.16 (7.87 - 10.5)	7.18 (5.55 - 8.20)	<0.001*
Índice FIB-4	3.55 (2.35 - 5.17)	4.62 (3.50 - 8.16)	2.74 (1.71 - 3.57)	<0.001*
MELD	10 (8 -13)	12 (9 -16)	9 (7 -10)	<0.001*

Los datos se presentan como mediana (percentil 25, percentil 75). Valor de p mediante prueba U de Mann-Whitney entre pacientes con várices y sin várices.
*p<0.05

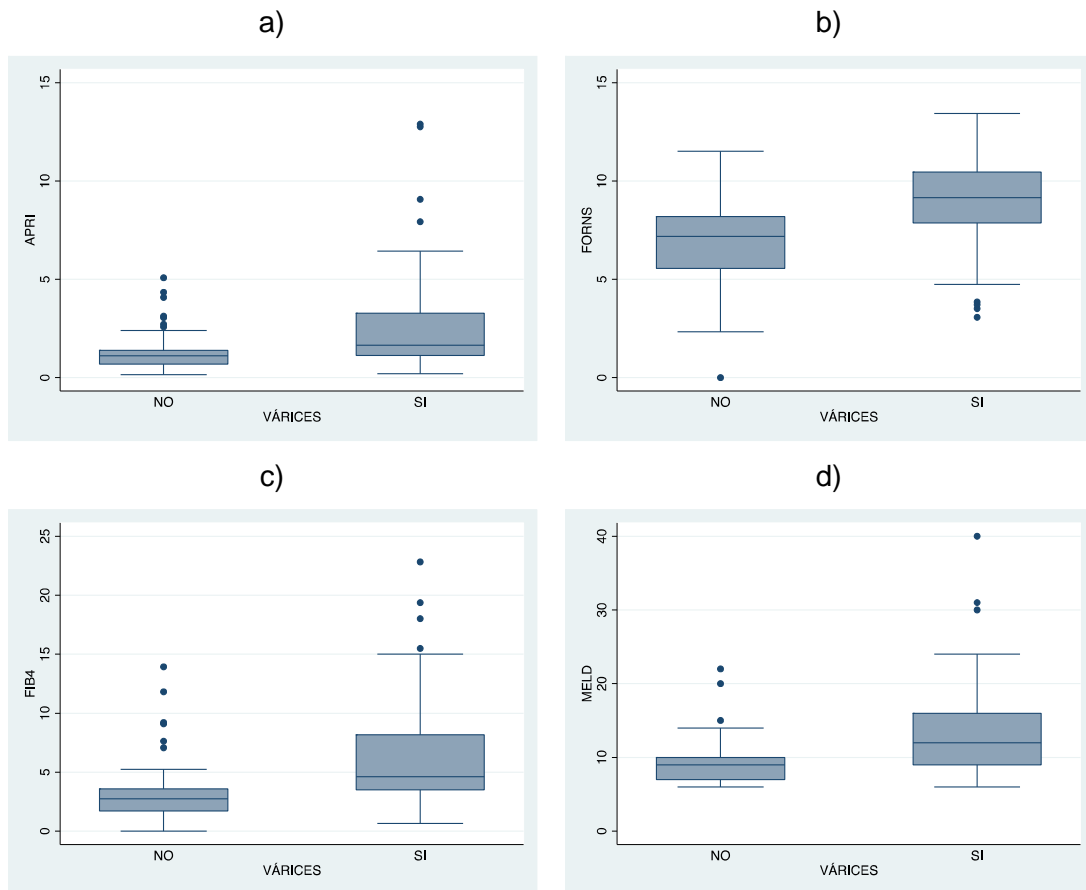


Figura 4. Distribución de los índices APRI, Forns, FIB-4 y MELD en 151 pacientes con diagnóstico de cirrosis o hepatopatía crónica, con fibrosis avanzada:

- a) Índice APRI, de acuerdo a la presencia de várices esofágicas,
- b) Índice FORNS, de acuerdo a la presencia de várices esofágicas,
- c) Índice FIB-4, de acuerdo a la presencia de várices esofágicas,
- d) MELD, de acuerdo a la presencia de várices esofágicas,

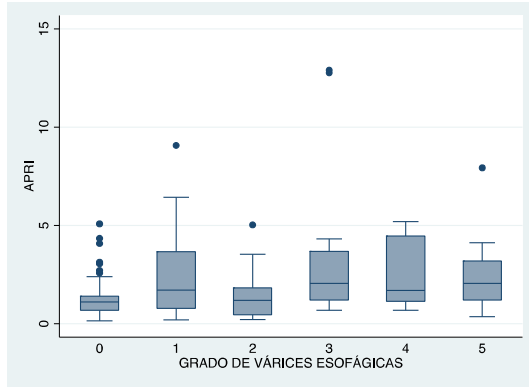
Se encontraron diferencias en los niveles de APRI, FORNS, FIB-4 y MELD en los pacientes de acuerdo al grado de várices esofágicas (valores de p de 0.0003, 0.0001 y 0.0001 respectivamente) [Tabla 5 y Figura 5].

Tabla 5. Distribución de los marcadores no invasivos de fibrosis, de acuerdo a los grados de várices esofágicas

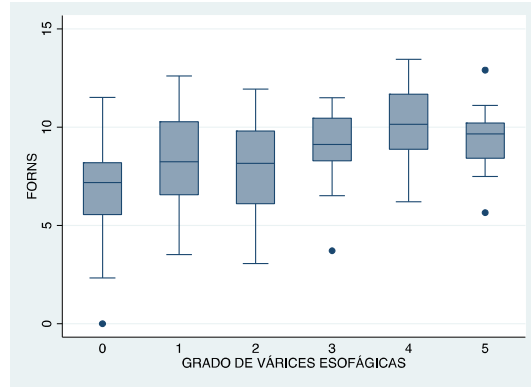
Várices	APRI	FORNS	FIB4	MELD
Grado 0	1.1 (0.69 - 1.39)	7.18 (5.55 - 8.19)	2.73 (1.71 - 3.57)	9 (7 - 10)
Grado I	1.71 (0.79 - 3.67)	8.23 (6.57 - 10.3)	4.62 (3.5 - 8.73)	10 (9 - 13)
Grado II	1.19 (0.46 - 1.83)	8.15 (6.1 - 9.8)	4.07 (1.1 - 5.59)	11 (7 - 18)
Grado III	2.05 (1.21 - 3.68)	9.12 (8.29 - 10.5)	5.07 (3.49 - 8.24)	14 (12 - 17)
Grado IV	1.7 (1.14 - 4.46)	10.1 (8.88 - 11.7)	5.34 (4.03 - 9.04)	10 (9 - 15)
Grado V	2.06 (1.2 - 3.19)	9.65 (8.42 - 10.2)	4.62 (3.6 - 6.6)	14 (10 - 22)
P	0.0003*	0.0001*	0.0001*	0.0001*

Los datos se presentan como mediana (percentil 25, percentil 75). Valor de p mediante prueba de Kruskal-Wallis *p<0.05

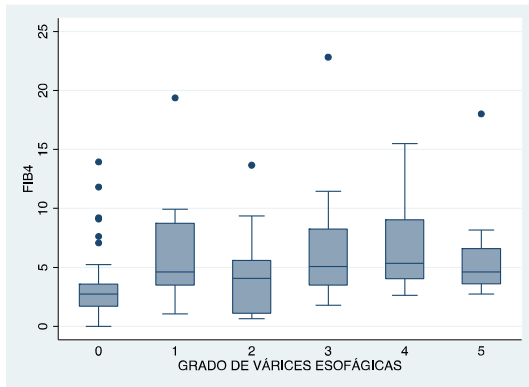
a)



b)



c)



d)

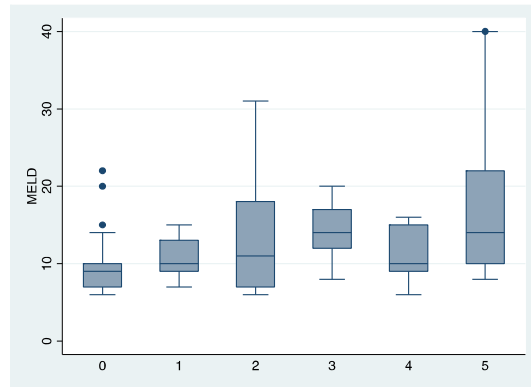


Figura 5. Distribución de los índices APRI, Forns y FIB-4 en 151 pacientes con diagnóstico de cirrosis o hepatopatía crónica, con fibrosis avanzada de acuerdo al grado de várices esofágicas:

- a) Índice APRI, de acuerdo al grado de várices esofágicas,
- b) Índice FORNS, de acuerdo al grado de várices esofágicas,
- c) Índice FIB-4, de acuerdo al grado de várices esofágicas,
- d) Índice MELD, de acuerdo al grado de várices esofágicas,

Curvas ROC de los marcadores no invasivos de fibrosis para la presencia de várices esofágicas.

Al analizar las curvas ROC, el índice FIB-4 presentó la mayor área bajo la curva para la presencia de várices esofágicas, seguida del índice FORNS, MELD y el índice APRI. [Tabla 6 y Figura 6]

Tabla 6. Área bajo la curva y mejor punto de corte de los marcadores no invasivos de fibrosis, para la presencia de várices esofágicas

Marcador	Área bajo la curva (IC95%)	Mejor punto de corte
APRI	0.6952 (0.6104-0.7799)	≥ 1.48
FORNS	0.7612 (0.6837-0.8387)	≥ 8.23
FIB-4	0.7809 (0.7039-0.8579)	≥ 3.34
MELD	0.7498 (0.6724-0.8272)	≥ 13

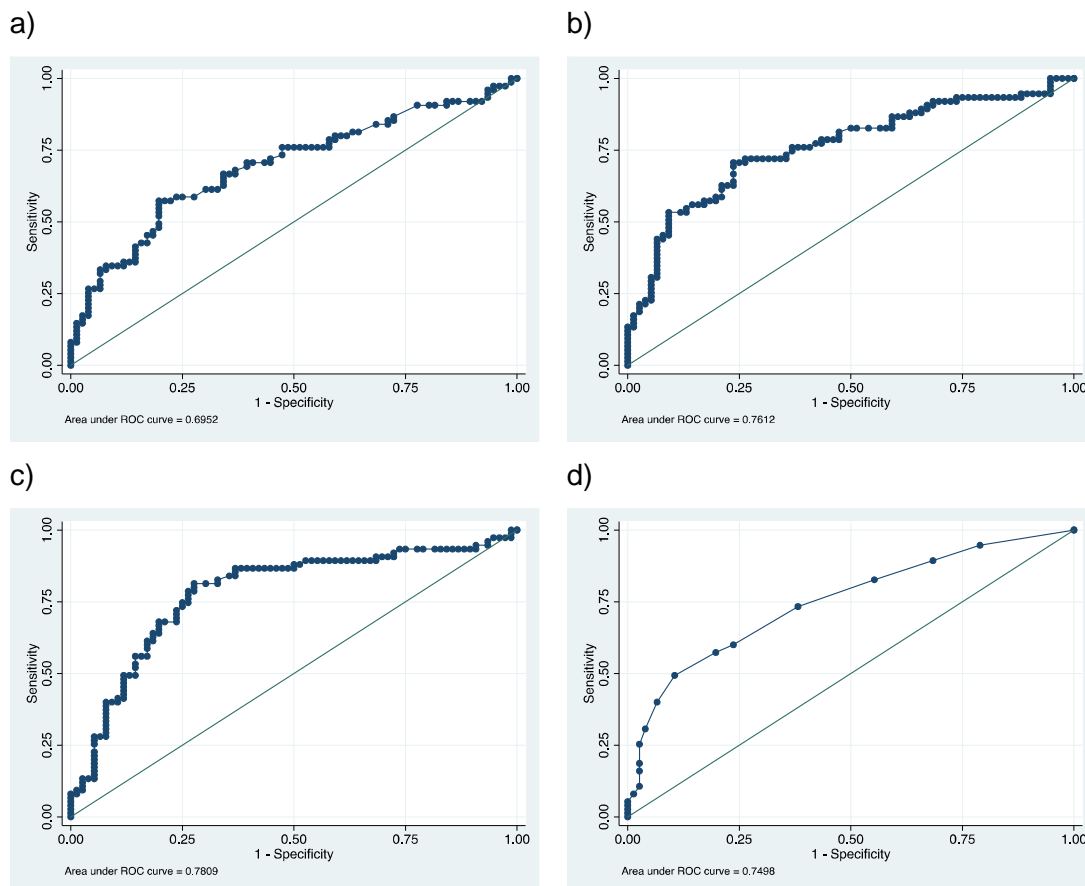


Figura 6. Curvas ROC para la presencia de várices esofágicas por a) APRI, b) FORNS, c) FIB-4 y d) MELD

Sensibilidad, especificidad y valores predictivos de los marcadores no invasivos de fibrosis para la presencia de várices esofágicas.

La sensibilidad y especificidad del índice APRI para el punto de corte de fibrosis (≥ 1.50) fue de 56.0% y 80.3%; para el índice FORNS (≥ 6.90) de 87.2% y 41.3%; para el índice MELD de 49.3% y 89.5%; y para el índice FIB4 (≥ 2.67) de 88% y 50%.

Utilizando los puntos de corte detectados por las curvas ROC, la sensibilidad y especificidad del índice APRI fue de 57.3% y 80.3%; para el índice FORNS 98.7% y 5.3%; y para el índice FIB4 de 21.3% y 94.7% [Tabla 7].

Tabla7. Sensibilidad, especificidad y valores predictivos de los marcadores no invasivos de fibrosis para la presencia de várices esofágicas

Marcador	Sen	Esp	VPP	VPN	OR
APRI					
• ≥ 1.50	56.0%	80.3%	73.7%	64.9%	0.19
• ≥ 1.48	57.3%	80.3%	74.1%	65.6%	0.18
FORNS					
• ≥ 6.90	87.2%	41.3%	58.5%	70.5%	0.30
• ≥ 3.34	98.7%	5.3%	50.7%	80.0%	0.24
FIB-4					
• ≥ 2.67	88.0%	50.0%	63.5%	80.9%	0.14
• ≥ 8.23	21.3%	94.7%	80.0%	55.0%	0.20
MELD					
• ≥ 13	49.3%	89.5%	82.2%	64.2%	0.12

Sen, sensibilidad; Esp, especificidad; VPP, valor predictivo positivo; VPN, valor predictivo negativo; OR, Odds ratio.

DISCUSIÓN

Como se menciono con anterioridad, la presencia de varices esofágicas es una de las complicaciones más graves de la cirrosis con una mortalidad global del 9.2% siendo la 7° causa de mortalidad en México con una mortalidad promedio del 20% durante el primer episodio de sangrado, es por eso que la detección oportuna y la medicina preventiva es una prioridad en éstos casos .

Con el paso del tiempo diversos investigadores se han dado a la tarea de explorar nuevas opciones como Tafarel et al que en 2011 mostraron la posibilidad de que algunos marcadores e índices no invasivos de fibrosis hepática pudieran servir como predictores de la presencia de varices esofágicas resultando el MELD ≥ 8 tener una sensibilidad del 80% y especificidad del 51% y el APRI >1.64 tener una sensibilidad 56% y especificidad del 69.8% para la detección de las mismas; si bien es cierto que la población fue grande (300 pacientes) , solamente se tomo en cuenta a pacientes con infección por virus de hepatitis C y abuso de alcohol que aunque representan más del 50% de las causas de cirrosis, en nuestro medio, también se cuenta con un amplio grupo de pacientes con cirrosis de otras etiologías como la autoinmune. En éste mismo estudio se demostró que la clasificación de Child Pugh Turcotte (CPT) no es un buen predictor de la presencia de varices esofágicas.

Otros estudios como los de Levy et al y Burton et al , mostraron que el índice MELD no es un buen predictor de la presencia de varices esofágicas, sin embargo en el primero solo se tomaron en cuenta a pacientes con Cirrosis biliar primaria y en el segundo, algo criticable es que se tomaron en cuenta también a las varices gástricas y en algunos pacientes la clasificación endoscópica utilizada para las VE no fue la misma.

En 2006 Sanyal et al estudiaron a 1016 pacientes cirróticos, clínicamente estables y reportaron una correlación entre un puntaje alto del APRI, niveles bajos de plaquetas y niveles altos de AST con la presencia de varices esofágicas, sin embrago en su cohorte había pacientes en tratamiento con bloqueadores β -adrenérgicos, además de pacientes con un puntaje de CPT menor a 7 excluyendo a aquellos pacientes con mayor probabilidad de presencia de varices esofágicas dada la descompensación de la función hepática

Sebastiani et al. reportaron una débil correlación entre el índice APRI y la presencia de varices esofágicas con un punto de corte de 1.4 con una sensibilidad del 54% y especificidad del 69%

A diferencia de los demás estudios , éste incluyó a pacientes con fibrosis avanzada y cirrosis de diversas etiologías y se valoraron otros índices aparte de los ya múltiplemente estudiados (APRI, CPT y MELD) ; uno de ellos el índice FORNS que en nuestro medio ha mostrado mayor correlación con las biopsias hepáticas y es de fácil determinación dadas las variables que utiliza que son representativas de la función hepática mostrando una sensibilidad del 57% y especificidad del 80% , además del fIB-4 con una sensibilidad del 88% y especificidad del 50%. Reportándose puntajes más altos tanto de los marcadores como del índice en el grupo con varices esofágicas que en el grupo sin ellas. Otro de los puntos a favor de nuestro estudio fue el haber incluido a pacientes sin ningún tipo de tratamiento previo que pudieran modificar el tamaño de las varices.

Así se obtuvo que el APRI >2.05 , el FORNS > 9 , FIB-4 > 4.62 y el MELD > 10 se correlaciona con la presencia de varices esofágicas clínicamente significativas, siendo por curvas ROC el mejor punto de corte para cada una: APRI ≥ 1.48 (S-57%, E-80%); FORNS ≥ 8.23 (S-98%, E-53%) ; FIB-4 ≥ 3.34 (S- 21.3, E-94.7%) y el MELD ≥ 13 (S-49%, E-89%) los mejores puntos de corte para la determinación de varices esofágicas. Siendo el FORNS el marcador más sensible y el FIB-4 el más específico.

A diferencia de otros estudios el APRI obtuvo una baja sensibilidad (56%) pero una especificidad considerable del 80% así como el MELD.

La simplicidad y factibilidad del estudio lo hacen reproducible en el consultorio médico de ahí la importancia del mismo, pero aunque es una posibilidad predictiva, hasta el momento no existe mayor prueba diagnóstica que la realización de endoscopia alta.

CONCLUSIONES:

1. Las varices esofágicas se correlacionan con niveles altos de AST, niveles bajos de plaquetas y prolongación de los tiempos de coagulación (INR) que están en estrecha relación con la función hepática.
2. A mayor puntuación de los índices y marcadores no invasivos de fibrosis hepática mayor probabilidad de presencia de varices esofágicas.
3. El MELD ≥ 8 (según literatura previa) y ≥ 13 según nuestro estudio puede ser un predictor de la presencia de varices esofágicas; con una buena área bajo la curva (0.74) pero baja sensibilidad.
4. Los índices no invasivos de fibrosis hepática FIB-4 y FORNS pueden ser buenos predictores de la presencia de varices esofágicas, con mejores resultados que el APRI. De fácil cálculo y con variables comúnmente obtenidas del expediente clínico o durante la visita médica de control. Lo que permitirá al médico en caso de ser necesario priorizar a los pacientes para ser enviados a realización de estudio endoscópico e iniciar tratamiento profiláctico con bloqueadores β adrenérgicos.
5. Ningún otro estudio es tan sensible y específico como la esofagogastroduodenoscopia para la detección de varices esofágicas, ya que no solo es un estudio diagnóstico, sino que también terapéutico. Es por ello todo paciente con cirrosis o fibrosis hepática avanzada debe de ser referido a realización de búsqueda intencionada de varices esofágicas mediante estudio endoscópico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Harvey B. Lefton, Anthony Rosa, Matthew Cohen. Diagnosis and Epidemiology of Cirrhosis.. *Med Clin N Am* 93 (2009) 787–799
2. Arun J. Sanyal, Jaime Bosch, Andres Blei, Vincente Arroyo. Portal Hypertension and Its Complications. *GASTROENTEROLOGY* 2008;134:1715–1728
3. Jean Rodrigo Tafarel, Luciano Henrique Lenz Tolentino, Lucianna Motta Correa, Danielle Rossana Bonilha, Patricia Piauilino. Prediction of esophageal varices in hepatic cirrhosis by noninvasive markers. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology* 2011, Vol 23 No 9
4. Ethan J. Halpern. Noninvasive Assessment of Portal Hypertension—Can US Aid in the Prediction of Portal Pressure and Monitoring of Therapy?, *Radiology: Volume 240: Number 2—August 2006*
5. Toniutto P, Fabris C, Bitetto D, Falleti E, Avellini C. Role of AST to platelet ratio index in the detection of liver fibrosis in patients with recurrent hepatitis C after liver transplantation.. *J Gastroenterol Hepatol.* 2007 Nov;22(11):1904-8.
6. Vallet-Pichard A, Mallet V, Nalpas B, Verkarre V, Nalpas A, ET AL FIB-4: an inexpensive and accurate marker of fibrosis in HCV infection. comparison with liver biopsy and fibrotest.. *Hepatology.* 2007 Jul;46(1):32-6.
7. Mallet V, Dhalluin-Venier V, Roussin C, Bourliere M. et al. The accuracy of the FIB-4 index for the diagnosis of mild fibrosis in chronic hepatitis B.. *Aliment Pharmacol Ther.* 2009 Feb 15;29(4):409-15. Epub 2008 Nov 17.
8. González Guilabert, Maria Isabel; Hinojosa Mena-Bernal, Carmen; del Pozo González, Jorge; del Pozo Pérez, Miguel Angel. Retrospective study of FibroScan, APRI, FIB-4 and FORNS indexes compared with liver biopsy in the evaluation of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C mono-infection and HIV coinfection.. *Gastroenterol Hepatol.* 2010;33:425-32. - vol.33 núm 06
9. C. Ortiz-Olvera, NX; Herrera-Chi, BA; Méndez-Navarro, J; Morán-Villota, S; Dehesa-Violante, M. Evaluación de índices no invasivos de fibrosis en pacientes mexicanos con hepatitis crónica por virus. *Rev Gastroenterol Mex.* 2010; 75 :389-95 - vol.75 núm 04
10. Laurent Castera. Non-invasive assessment of liver fibrosis in chronic hepatitis C.. *Hepatol Int.* 2011 June; 5(2): 625–634.
11. Doris Nguyen and Jayant A. Talwalkar. Noninvasive Assessment of Liver Fibrosis. *HEPATOLOGY*, June 2011
12. Mircea Grigorescu. Noninvasive Biochemical Markers of Liver Fibrosis.. *J Gastrointest Liver Dis* June 2006 Vol.15 No.2, 149-159
13. Aurora Loeza-del-Castillo; Francisco Paz-Pineda; Edgar Oviedo-Cárdenas; Francisco Sánchez-Ávila. AST to platelet ratio index (APRI) for the noninvasive evaluation of liver fibrosis. *Annals of Hepatology* 2008; 7(4): October-December: 350-357
14. J. C. MARÍN GABRIEL Y J. A. SOLÍS HERRUZO. Predicción de fibrosis hepática con pruebas no invasivas. Una apuesta de futuro. *EV ESP ENFERM DIG (Madrid)* Vol. 100, N.º 10, pp. 605-610, 2008
15. Massimo Pinzani, , Francesco Vizzutti. Fibrosis and Cirrhosis Reversibility: Clinical Features and Implications. *Clin Liver Dis* 12 (2008) 901–913
16. C. Rudolf E Stauber, Carolin Lackner. Noninvasive diagnosis of hepatic fibrosis in chronic hepatitis *World J Gastroenterol* 2007 August 28; 13(32): 4287-4294
17. Grandes Ibáñez, J.; Pérez, M.; Lamas, J.L.; Ocampo, A.; Martínez Vázquez, C.; Ribera. Grade of consistency existing in the grade of hepatic fibrosis calculated with the APRI and FORNS biochemistry indexes and transient elastography (Fibroscan) in patients coinfecting with HIV-HCV. *A. Rev Clin Esp.* 2010;210:317-22. - vol.210 núm 07
18. Monia Mendeni, Emanuele Foca, Daria Gotti, Nicoletta Ladisa, Gioacchino Angarano, et al. Evaluation of Liver Fibrosis: Concordance Analysis between Noninvasive Scores

- (APRI and FIB-4) Evolution and Predictors in a Cohort of HIV-Infected Patients without Hepatitis C and B Infection..CID 2011:52 (1 May)
19. Marco Arrese J.1y Francisco Barrera M Virtudes y defectos del índice MELD (Model for End-Stage Liver Disease).. Gastroenterol. latinoam 2010; Vol 21, Nº 4: 515-518
 20. M. Romera, R. Corpas y M. Romero Gómez. La resistencia a la insulina en la valoración no invasiva de la fibrosis en pacientes con hepatitis C. Estudio comparativo de métodos bioquímicos.. REV ESP ENFERM DIG 2006; 98(3): 161-169
 21. Jean Rodrigo Tafarel, Luciano Henrique Lenz Tolentino, Lucianna Motta Correa, Danielle Rossana Bonilha, Patricia Piaulino, et al.Prediction of esophageal varices in hepatic cirrhosis by noninvasive markers. European Journal of Gastroenterology & Hepatology 2011, Vol 23 No 9
 22. Guadalupe Garcia-Tsao,Arun J. Sanyal,Norman D. Grace,William Carey. Prevention and Management of Gastroesophageal Varices and Variceal Hemorrhage in Cirrhosis.. HEPATOLOGY, Vol. 46, No. 3, 2007
 23. P.WITTERS,K. FRESON,C.VERSLYPE,K.PEERLINCK,M.HOYLAERTS, et al. Review article: blood platelet number and function in chronic liver disease and cirrhosis.. Aliment Pharmacol Ther 27, 1017–1029
 24. Arun J. Sanyal, Jaime Bosch, Andres Blei, Vincente Arroyo. Portal Hypertension and Its Complications. GASTROENTEROLOGY 2008;134:1715–1728
 25. Guadalupe Garcia-Tsao, M.D., and Jaime Bosch . Management of Varices and Variceal Hemorrhage in Cirrhosis., M.D. N Engl J Med 2010;362:823-32.
 26. Jaime Bosch, Annalisa Berzigotti, Juan G. Abraldes, and Juan Carlos Garcia-Pagan.Portal Hypertension and gastrointestinal Bleeding. SEMINARS IN LIVER DISEASE/VOLUME 28, NUMBER 1 2008
 27. Guadalupe Garcia-Tsao, Jaime Bosch,and Roberto J. Groszmann. Portal Hypertension and Variceal Bleeding—Unresolved Issues. Summary of an American Association for the Study of Liver Diseases and European Association for the Study of the Liver Single-Topic Conference.. HEPATOLOGY, Vol. 47, No. 5, 2008
 28. Guadalupe Garcia-Tsao, William D. Carey, Arun J. Sanyal, Norman D. Grace.Prevention and Management of Gastroesophageal Varices and Variceal Hemorrhage in Cirrhosis. Am J Gastroenterol 2007;102:2086–2102
 29. De Franchis R. Revising consensus in portal hypertension: Report of the Baveno V consensus workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension. . Journal of Hepatology 2010 ; 53:762–768.vol.
 30. Giannini E, Botta F, Borro P, Risso D, Romagnoli P, Fasoli A, et al. Platelet count/spleen diameter ratio: proposal and validation of a non-invasive parameter to predict the presence of oesophageal varices in patients with liver cirrhosis. Gut 2003; 52:1200–1205.
 31. Sharma SK, Aggarwal R. Prediction of large esophageal varices in patients with cirrhosis of the liver using clinical, laboratory and imaging parameters. J Gastroenterol Hepatol 2007; 22:1909–1915.
 32. De Franchis R, Dell’Era A, Primignani M. Diagnosis and monitoring portal hypertension. Digest Liver Dis 2008; 40:312–317.
 33. Roberts LR, Kamath PS. Pathophysiology and treatment of variceal hemorrhage. Mayo Clin Proc 1996; 71:973–983.
 34. Madhotra R, Mulcahy HE, Willner I, Reuben A. Prediction of esophageal varices in patients with cirrhosis. J Clin Gastroenterol 2002; 34:81–85.
 35. Baig WW, Nagaraja MV, Varma M, Prabhu R. Platelet count to spleen diameter ratio for the diagnosis of esophageal varices: is it feasible? . Can J Gastroenterol 2008; 22:825–828.
 36. Thabut D, Moreau R, Lebrec D. Noninvasive assessment of portal hypertension in patients with cirrhosis. Hepatology 2011; 53:683–694.
 37. Lefton HB, Rosa A, Cohen M. Diagnosis and epidemiology of cirrhosis. Med Clin N Am 2009; 93:787–799.

38. Burton JR, Liangpunsakul S, Lapidus J, Giannini E, Chalasani N, Zaman A. Validation of a multivariate model predicting presence and size of varices. *J Clin Gastroenterol* 2007; 41:609–615.
39. Zaman A, Hapke R, Flora K, Rosen HR, Benner K. Factors predicting the presence of esophageal or gastric varices in patients with advanced liver disease. *Am J Gastroenterol* 1999; 94:3292–3296.
40. Murray KF, Carithers RL Jr. AASLD practice guidelines: evaluation of the patient for liver transplantation. *Hepatology* 2005; 41:1–26.
41. Levy C, Zein CO, Gomez J, Soldevila-Pico C, Firpi R, Morelli G, et al. Prevalence and predictors of esophageal varices in patients with primary biliary cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5:803–808.
42. Bosch J, Berzigotti A, Garcia-Pagan JC, Abraldes JG. The management of portal hypertension: rational basis, available treatments and future options. *J Hepatol* 2008; 48:(Suppl1):S68–S92.
43. Sanyal AJ, Fontana RJ, Di Bisceglie AM, Everhart JE, Doherty MC, Everson GT, et al.; HALT-C Trial Group. The prevalence and risk factors associated with esophageal varices in subjects with hepatitis C and advanced fibrosis. *Gastrointest Endosc* 2006; 64:855–864.
44. Sebastiani G, Tempesta D, Fattovich G, Castera L, Halfon P, Bourliere M, et al. Prediction of oesophageal varices in hepatic cirrhosis by simple serum non-invasive markers: results of a multicenter, large-scale study. *J Hepatol* 2010; 53:630–638.
45. Caste´ra L, Le Bail B, Roudot-Thoraval F, Bernard PH, Foucher J, Merrouche W, et al. Early detection in routine clinical practice of cirrhosis and oesophageal varices in chronic hepatitis C: comparison of transient elastography (Fibroscan) with standard laboratory tests and non-invasivescores. *J Hepatol* 2009; 50:59–68.

ANEXO I – HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

NOMBRE _____

EDAD _____ GÉNERO _____

DIAGNÓSTICO _____ FECHA DE DIAGNÓSTICO _____

CHILD PUGH _____ MELD _____

BIOPSIA HEPÁTICA (Fecha) _____

Reporte:

ULTRASONIDO (FECHA) _____ DATOS DE CIRROSIS Si NO

ESPLENOMEGALIA SI NO

ENDOSCOPIA(FECHA) _____

VARICES ESOFÁGICAS SI NO GRADO (Dagradi)

LABORATORIOS PREVIOS A LA 1ER ENDOSCOPIA(FECHA) _____

AST		HB	
ALT		HTO	
FA		LEUCOCITOS	
GGT		PLAQUETAS	
DHL			
ALBUMINA		COLESTEROL	
PROTEINAS		TRIGLICERIDOS	
B. TOTAL			
B. DIRECTA		TP	
B. INDIRECTA		INR	
RELACIÓN ALT/FA		TTP	
RELACIÓN AST/ALT			

	< 0.5 (Ausencia de Fibrosis/ Fibrosis leve) (F0-F1 METAVIR)	> 0.6-1.4 Indeterminado para fibrosis	≥ 1.5 Fibrosis significativa (F2-F4 METAVIR)
APRI			

	< 4.2 (Ausencia de Fibrosis/ Fibrosis leve) (F0-F1 METAVIR)	4.3-6.8 Indeterminado	> 6.9 Fibrosis significativa (F2-F4 METAVIR)
FORNS			

	< 1.30 (Ausencia de Fibrosis/ Fibrosis leve) (F0-F1 METAVIR)	1.31-2.66 Indeterminado para fibrosis	> 2.67 Fibrosis significativa (F2-F4 METAVIR)
FIB-4			