

PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DEL ECUADOR
FACULTAD DE MEDICINA
POSGRADO DE GASTROENTEROLOGÍA Y ENDOSCOPIA



**NIVEL DE CONCORDANCIA ENTRE FIB4 Y RESULTADOS DE ELASTOGRAFÍA
HEPÁTICA REALIZADAS ENTRE ENERO DE 2017 A DICIEMBRE DE 2020 EN EL
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CARLOS ANDRADE MARÍN**

**DISERTACIÓN PREVIA A LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN
GASTROENTEROLOGÍA Y ENDOSCOPIA DIGESTIVA**

AUTOR:

Dr. Milton Efraín Carrera Carrera

DIRECTORA DE TESIS:

Dra. Estefhaníe Elizabeth Villalba Leiva

TUTOR METODOLÓGICO:

Dr. Carlos Enrique Carrera Reyes

Quito – Ecuador

2022

DEDICATORIA

Al cielo, donde se encuentran Dios y mis seres queridos. En especial para ti papá, a quien mirando hacia arriba busco entre las nubes para escuchar tu consejo en mi alma, te dedico mi esfuerzo allá donde te encuentres. Te extraño y te ofrezco mis logros, todo este viaje y los próximos por navegar son para ti.

A mi mamá Fernanda, la brújula de mi vida, dando guía y sentido a mi existencia. Eres mi más grande pilar, muestra del más profundo amor incondicional. Siempre quiero llenarte de orgullo.

A mis hermanos Luis Antonio y María Fernanda, que son el ancla que me mantiene en puerto seguro y el faro que me encamina a tierra firme. Siempre he contado con su soporte y me han reconfortado después de cada tormenta. Como hermanos, el sueño de uno también será el sueño del otro.

A Monserrate, mi compañera durante este viaje. Has aliviado mi equipaje y lo has llenado con entrañables experiencias. Solos podemos llegar más rápido, pero juntos llegaremos más lejos.

A toda mi familia, mis tíos y primos, quienes han sido el viento que empuja la vela, su apoyo lo he sentido a cada instante.

Para todos ustedes, gracias. Este logro también es suyo. Los amo.

AGRADECIMIENTOS

Es indudable que el haber llegado a cumplir este sueño, no se podía sin la intervención de muchas personas y circunstancias, les extiendo mi más sincero agradecimiento.

A la Pontificia Universidad Católica del Ecuador, mi alma mater, que me ha formado desde médico con su visión holística y ahora como especialista he podido aplicarla de manera amplia. Mantienen ese deseo de formar galenos y especialistas con alta exigencia académica y calidad humana. En representación el Dr. Galo Pazmiño como líder de este programa de posgrado, siempre preocupado por el mejoramiento de las condiciones en donde nos formamos, acorde a las rigurosas exigencias de su programa de estudios.

A mis queridos docentes, de forma particular a la Dra. Estefhaníe Villalba y la Dra. Paulette Sánchez. Mi más profundo respeto y admiración para ustedes, son ejemplo de humanismo y sabiduría con los pacientes y dentro de las aulas. Les agradezco de forma especial la manera de hacerme comprender la empatía que debe tener el médico hacia su paciente.

De igual manera, al Dr. Carlos Carrera por su entrega, paciencia y guía durante este proyecto científico, cada aporte suyo ha sido valioso para este estudio.

A mis compañeros y amigos de la especialidad, con todos ustedes este camino ha sido más llevadero. Son gratos los recuerdos en las aulas y en los correderos de los hospitales.

Nada de esto sería útil sin mis pacientes. Por ellos son los que me dediqué largas noches de estudio y estuantes jornadas laborales. Cada nuevo conocimiento y destrezas adquiridas son para mejorar su estado de salud, cada lágrima derramada es para hacerme entender que cada vida cuenta.

TABLA DE CONTENIDO

DEDICATORIA	i
AGRADECIMIENTOS	ii
TABLA DE CONTENIDO	iii
LISTA DE TABLAS	v
LISTA DE FIGURAS	vi
GLOSARIO DE TÉRMINOS	vii
RESUMEN	viii
ABSTRACT	ix
CAPÍTULO I	1
1. INTRODUCCIÓN	1
CAPÍTULO II	3
2. MARCO TEÒRICO	3
2.1 DEFINICIÓN	3
2.2 EPIDEMIOLOGÍA	3
2.3 PATOGENIA	4
2.4 ETIOLOGÍA	6
2.5 MÉTODOS PARA CUANTIFICAR FIBROSIS	7
2.6 BIOPSIA HEPÁTICA	8
2.7 MÉTODOS NO INVASIVOS	9
2.8 ELASTOGRAFIA	10
2.9 TECNICA DE REALIZACIÓN	10
2.10 VENTAJAS Y DESVENTAJAS	11
2.11 ESCALA FIB-4	12
2.12 VENTAJAS Y DESVENTAJAS	13
2.13 FIB-4 COMPARADO A ELASTOGRAFIA HEPÁTICA	14
CAPÍTULO III	17
3. METODOLOGÍA	17
3.1 TIPO Y DISEÑO DE ESTUDIO	17
3.2 POBLACIÓN	17
3.3 MUESTRA	17
3.4 CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN	17

3.4.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN	17
3.4.2 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	18
3.5 PROCEDIMIENTO DE RECOLECCION DE LA INFORMACIÓN	18
3.6 INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS	18
3.7 PLAN DE ANÁLISIS DE DATOS	19
3.8 ASPECTOS BIOÉTICOS	20
CAPÍTULO IV	21
4. RESULTADOS	21
5. DISCUSIÓN	29
CAPÍTULO VI	34
6. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	34
6.1 CONCLUSIONES	34
6.2 RECOMENDACIONES	36
CAPÍTULO VII	37
7. REFERENCIAS CITADAS	37
8. ANEXOS	43
ANEXO 1. Lista de instituciones participantes en la investigación.	43
ANEXO 2. Cuadro de operacionalización de variables	44
ANEXO 3. Protocolo de anonimización	46

LISTA DE TABLAS

Tabla 1. Etiología de la cirrosis.....	7
Tabla 2. Sistema METAVIR: Fibrosis	9
Tabla 3. Clasificación del índice FIB-4.....	13
Tabla 4. Características demográficas de los pacientes que se realizaron elastografía hepática, HECAM de enero de 2017 a diciembre de 2020	21
Tabla 5. Caracterización de resultados de pruebas diagnósticas de los pacientes en quienes se realizaron elastografía hepática, HECAM de enero 2017 a diciembre de 2020.	22
Tabla 6. Distribución de pacientes que se realizaron elastografía, según sexo y enfermedad, HECAM enero de 2017 a diciembre de 2020.	24
Tabla 7. Descripción de los resultados las pruebas FIB-4 y elastografía, HECAM de enero de 2017 a diciembre de 2020	25
Tabla 8. Motivo de solicitud de elastografía hepática según enfermedades y resultados de FIB-4 y elastografía, HECAM de enero de 2017 a diciembre de 2020.	26
Tabla 9. Nivel de concordancia entre las pruebas FIB-4 y elastografía, HECAM enero de 2017 a diciembre de 2020.	27

LISTA DE FIGURAS

Ilustración 1. Diagrama de progresión de cicatrización en las hepatopatías crónicas.....	6
Ilustración 2. Relación entre los valores del índice FIB-4 y sexo, HECAM enero de 2017 a diciembre de 2020.	22
Ilustración 3. Relación entre los valores de elastografía hepática y sexo, HECAM enero de 2017 a diciembre de 2020.	23
Ilustración 4. Curva ROC de validez diagnóstica del índice FIB4, HECAM enero de 2017 a diciembre de 2020.	28

GLOSARIO DE TÉRMINOS

ALT: Aspartato aminotransferasa

APRI: Índice de relación de niveles de plaquetas y aspartato-aminotransferasa

AST: Alanina aminotransferasa

CEISH: Comité de Ética de Investigación en Seres Humanos

DAMP: Patrones moleculares asociados al daño

EHGNA: Enfermedad del hígado graso no alcohólico

FIB4 / FIB-4: Fibrosis-4 index

HECAM: Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín

INEC: Instituto Nacional de Estadística y Censos

MEC: Matriz extracelular

MRE: Elastografía por resonancia magnética

METAVIR: Meta-analysis of Histological Data in Viral Hepatitis

PUCE: Pontificia Universidad Católica del Ecuador

SWE: Elastografía de ondas de corte en tiempo real

VHB: Virus de la hepatitis B

VHC: Virus de la hepatitis C

RESUMEN

Introducción: El mejor método para establecer fibrosis y cirrosis hepática es la biopsia, pero es un método invasivo, que no está exento de limitaciones y complicaciones. Actualmente existen métodos no invasivos para estimar fibrosis o cirrosis hepática como la elastografía y el índice FIB-4. **Objetivo:** Asociar los resultados obtenidos de la escala FIB-4 con la elastografía hepática. **Metodología:** Estudio de concordancia de prueba diagnóstica, realizado a partir de datos del Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín entre enero de 2017 a diciembre de 2020. Participaron 204 pacientes a quienes se les realizó elastografía hepática y se les calculó el índice FIB-4. Para el análisis univariado se utilizaron medidas de tendencia central y dispersión, para el análisis bivariado el chi cuadrado y U Mann Whitney, y para establecer el nivel de concordancia se recurrió al índice de kappa de Cohen. Se trabajó con el paquete estadístico SPSS 28.0. **Resultados:** La mayoría de participantes fueron del sexo masculino (54,4%), con edad media de 57,2 años y la enfermedad motivo de solicitud más frecuente fue la EGHNA. La mayor parte de pacientes, según los resultados de FIB-4 y elastografía, pertenecieron a la categoría de no/moderada fibrosis (F0-F2) con 74,5% y 55,4% respectivamente, los participantes masculinos presentaron con mayor frecuencia fibrosis avanzada (F3-F4). Se estableció un nivel de concordancia de 0.51. **Conclusión:** Existe un nivel de concordancia moderado entre el índice FIB-4 y la elastografía hepática.

Palabras clave: FIB-4, elastografía hepática, concordancia.

ABSTRACT

Introduction: The best method to establish liver fibrosis and cirrhosis is the biopsy, but it is an invasive method, which is not exempt from limitations and complications. Currently there are non-invasive methods to estimate liver fibrosis or cirrhosis such as elastography and the FIB-4 index. **Objective:** To associate the results obtained from the FIB-4 scale with hepatic elastography. **Methodology:** Diagnostic test concordance study, carried out from data from the Carlos Andrade Marín Hospital of specialties, between January 2017 and December 2020. 204 patients participated, who underwent liver elastography and the FIB-4 index was calculated. For the univariate analysis, measures of central tendency and dispersion were used, for the bivariate analysis the chi square and U Mann Whitney, and to establish the level of concordance, the Cohen's kappa index was used. The SPSS 28.0 statistical package was used. **Results:** The majority of participants were male (54.4%), with a mean age of 57.2 years and the most frequent disease reason for elastography request was NAFLD. Most of the patients, according to the FIB-4 and elastography indicators, belonged to the category of no/moderate fibrosis (F0-F2) with 74.5% and 55.4% respectively, and the male participants presented the highest frequency of advanced fibrosis (F3-F4). A level of agreement of 0.51 was established. **Conclusion:** There is a moderate level of agreement between the FIB-4 index and liver elastography.

Keywords: FIB-4, hepatic elastography, concordance.

CAPÍTULO I

1. INTRODUCCIÓN

La fibrosis hepática es el acúmulo de matriz extracelular en el parénquima del hígado y forma parte de las alteraciones estructurales en múltiples hepatopatías crónicas en respuesta a una lesión en este órgano. Se trata de un proceso dinámico y potencialmente reversible (Younossi et al., 2011; Garcia Buey et al., 2012). La cirrosis por su parte, es la etapa más avanzada de la fibrosis, incluye la distorsión del parénquima hepático y el desarrollo potencial de insuficiencia hepática, lo que conlleva al aumento de la morbi-mortalidad de los pacientes (Kamath & Shah, 2022). La cirrosis sigue siendo una causa de fallecimiento prevalente en el Ecuador, fue la décima etiología causante de muertes generales en el 2020 (INEC, 2020). La identificación temprana de fibrosis y cirrosis hepática permite un abordaje anticipado del paciente para control de los factores de riesgo que lo han desencadenado y el posterior tratamiento de sus comorbilidades y posibles complicaciones.

El mejor método para establecer fibrosis y cirrosis en el hígado es la biopsia. Se trata de un método invasivo, requiere hospitalización y no está exento de limitaciones y complicaciones que incluyen la muerte (Wang & Hou, 2015). Actualmente se cuenta con métodos no invasivos fiables para estimar fibrosis o cirrosis en el hígado como lo son la elastografía hepática y el índice FIB-4 (EASL-ALEH, 2015). En el Ecuador las pruebas diagnósticas de fibrosis como la biopsia hepática tiene una disposición limitada a solo ciertos hospitales especializados en algunas ciudades del país, mientras que la elastografía hepática no es ampliamente conocida.

La elastografía ha sido validada mundialmente como un método seguro, eficaz y certero para la estimación de fibrosis en el hígado. Es el método no invasivo que guarda la mayor concordancia con los resultados cuando se lo compara con la biopsia hepática. De igual forma, el FIB-4 se ha consolidado internacionalmente como el método no invasivo a base de

biomarcadores, que más se aproxima a la predicción de fibrosis o cirrosis frente al análisis histopatológico de la biopsia del hígado (EASL-ALEH, 2015; Xiao et al., 2017).

La aplicación de una herramienta diagnóstica como el FIB-4 siendo sencilla, rápida, relativamente accesible a partir de pruebas analíticas ampliamente disponibles y que se puede emplear en todos los niveles de salud, es imprescindible para el mejoramiento de la capacidad del clínico para la detección temprana y seguimiento de la progresión de pacientes que presentan sospecha o diagnóstico de fibrosis y cirrosis hepática.

No existe literatura que valide la prueba del FIB-4 en el Ecuador y mundialmente solo hay estudios que avalan su uso en ciertas hepatopatías específicas (McPherson et al., 2010; Subasi et al., 2015; Kaya et al., 2020).

Este estudio busca establecer el nivel de concordancia entre el índice FIB-4 comparado con los resultados de elastografía hepática. Se analizó a partir de los resultados de pacientes que hayan sido sometidos a elastografía hepática entre enero de 2017 a diciembre de 2020 en el Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín de la ciudad de Quito, por lo que se describieron las características sociodemográficas de la población estudiada, las hepatopatías por lo que se solicitó el estudio y la relación entre estas etiologías con los resultados del FIB-4 y de la elastografía del hígado.

Este trabajo no requirió intervenir en los pacientes, los datos analizados ya se encuentran en el historial médico digitalizado. El estudio y resultados están a disposición de estudiantes, docentes, profesionales de la salud y de otras áreas, tanto para información como para formular o ampliar la investigación concerniente al tema expuesto.

CAPÍTULO II

2. MARCO TEÒRICO

2.1 DEFINICIÓN

La fibrosis hepática es una reacción de reparación anormal de la lesión hepática crónica ocasionada por diversas etiologías. Se caracteriza por la producción excesiva y difusa del depósito de matriz extracelular (MEC) en el hígado. En el organismo se inicia un mecanismo proinflamatorio cuando persiste la lesión con el tiempo. Con la reacción inflamatoria, la estructura hepática normal y la función fisiológica de los tejidos hepáticos se destruyen paulatinamente, lo que conlleva con el tiempo a la producción de tejidos cicatriciales que reemplazan al parénquima hepático (Tan et al., 2021). La fibrosis del hígado es la antesala de la cirrosis, es una etapa de la evolución de la hepatopatía crónica en donde se puede revertir la misma y no desarrollar cirrosis, este proceso ha pasado de ser considerado estático a uno dinámico (Jiao et al., 2009; Younossi et al., 2011; Garcia Buey et al., 2012; Friedman & Bansal, 2006).

La cirrosis, es el estadio final de una amplia variedad de patologías crónicas que afectan al hígado, su definición se da por histopatología como la fibrosis hepática difusa sumada a la sustitución de la arquitectura normal del hígado por nódulos. La velocidad de progresión de hepatopatía crónica a cirrosis es muy variable desde el punto de vista de su etiología, puede ocurrir en semanas hasta años (Kamath & Shah, 2022).

2.2 EPIDEMIOLOGÍA

La cirrosis del hígado es una de las principales causas de mortalidad y morbilidad alrededor del mundo. Representa la décimo primera causa de muerte y la decimoquinta causante de morbilidad, abarcando aproximadamente el 2,2 % de las muertes y el 1,5 % de discapacidad ajustado anualmente por persona en todo el mundo en el 2016 (Cheemerla & Balakrishnam, 2021). La cirrosis causó 1,32 millones de muertes en 2017 a nivel mundial, aproximadamente

dos tercios fueron hombres y un tercio mujeres, constituyendo el 2,4 % de todas las muertes registradas (Sepanlou et al., 2020). En países como México y Chile, ocupa el quinto y en Perú el séptimo lugar como causa de muerte general dentro de su población (Rodriguez et al., 2008; Alonso et al., 2010; Moscol, 2003). Las principales etiologías en los países desarrollados son la infección por el virus de la hepatitis B (VHB) y C (VHC), el consumo excesivo del alcohol y la enfermedad por hígado graso no alcohólico (EHGNA) (Poordad, 2015; Tsochatzis et al., 2014).

En el Ecuador, según el censo de defunciones generales del año 2020 del Instituto Nacional de Estadística y Censos (INEC), la cirrosis hepática fue considerada como la décima causa de muerte tanto en hombres como en mujeres, llegando hasta el 2.1% y 1.8% de los decesos globales respectivamente, ocasionando 2314 defunciones en ese año, de las cuales casi dos tercios fueron en los hombres (INEC, 2020).

Conociendo que la fibrosis hepática es la precuela de la cirrosis, Ginés y colaboradores recopilaron resultados sobre la detección de fibrosis mediante distintos métodos no invasivos en Europa. La prevalencia de detección de fibrosis del hígado se encontró entre 0,7 % y 7,5 % en cohortes basadas en la población general frente a 18% al 27% en estudios realizados a pacientes con riesgo de enfermedad crónica del hígado, demostrando que la frecuencia de la fibrosis hepática presenta una tendencia al aumento en la población estudiada. La EHGNA fue la principal causa de fibrosis hepática en todos los estudios (Ginès et al., 2021).

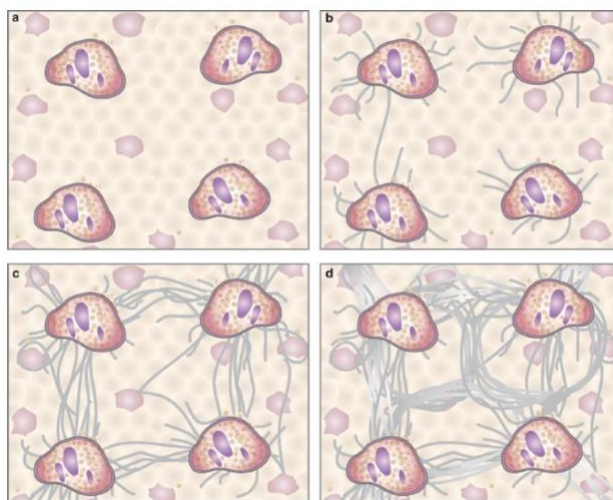
2.3 PATOGENIA

La fibrosis hepática es la formación de tejido fibroso cicatricial en respuesta a un daño del parénquima secundario a una patología hepática crónica (Cheng & Wong, 2017). Con una lesión hepática de corto plazo, no se presenta la fibrosis hepática debido a que existe un equilibrio de los factores pro-fibrosis y anti-fibrosis. Sin embargo, si ocurre una injuria prolongada o crónica en el hígado, existe necrosis y apoptosis de los hepatocitos. Cuando el

hepatocito sufre dicho daño libera patrones moleculares asociados al daño (DAMP), lo que estimula la activación de las células estrelladas (Tan et al., 2021).

Las células estrelladas se han encontrado como las principales implicadas en la fibrosis hepática. En el hígado normal, estas células se encuentran en el espacio de Disse, en la cara parietal de las células endoteliales de los sinusoides hepáticos (Schwabe & Wells, 2015). Cuando se activan frente a una lesión al hígado, una célula estrellada se transforma en un miofibroblasto. Esta activación provoca la síntesis de varias formas de matriz extracelular (MEC) lo que, frente a un desbalance de los factores pro y anti-fibrosis, ocasiona paulatina y progresivamente el depósito de MEC, reemplazando el tejido hepático normal por tejido fibroso. Además, las células estrelladas secretan actina, lo que afecta a la motilidad y la contractilidad en el músculo liso en el hígado aumentando su rigidez (Tan et al., 2021; Yang et al., 2014). La fibronectina y el colágeno de tipo I y III son los tipos principales de MEC sintetizados por las células estrelladas. El depósito de la MEC provoca una mayor activación de las células estrelladas, ocasionando una retroalimentación positiva entre los mismos y perpetuando este proceso (Kamath & Shah, 2022). Además de la célula estrellada, otra estirpe celular como el fibroblasto portal, pueden culminar en transformarse en miofibroblasto que produce colágeno. El fibroblasto se ubica más cerca del espacio porta y está comprometido en la fibrosis hepática que se desarrolla en respuesta a la lesión colestásica portal, como en la cirrosis biliar primaria o la colangitis esclerosante primaria (Singh et al., 2017). La cirrosis por su parte, se define como la etapa final y más avanzada de fibrosis, caracterizada por la formación de nódulos de regeneración del parénquima hepático, que se separan y encapsulan entre tabiques fibróticos y se asocian igualmente con importantes y más severos cambios angioarquitectónicos (Pinzani & Massimo, 2015).

Ilustración 1. Diagrama de progresión de cicatrización en las hepatopatías crónicas



Los paneles representan las etapas de la enfermedad con (a) cicatrización del tracto portal, (b) tabiques fibróticos formados desde los tractos porta y se unen focalmente, (c) fibrosis en puente que une los espacios porta, y (d) cirrosis completamente establecida con presencia de nódulos (Wang & Hou, 2015). *Traducido de: “Younossi et al. Liver biopsy assessment in chronic viral hepatitis: a personal, practical approach”*

2.4 ETIOLOGÍA

La cirrosis hepática es la patología final del desarrollo de la fibrosis a partir de una injuria al hígado mantenida en el tiempo, existe una amplia variedad de etiologías que provocan esta lesión. Algunas se deben a enfermedades que desencadenan en daño hepático y otras debidas a alteraciones genéticas o enfermedades hereditarias. Se incluyen entonces patologías prevenibles como las infecciones virales hepatotropas, el daño en el hígado secundario a ingesta de tóxicos como alcohol o medicamentos y además las enfermedades con afectación metabólica. Hay un gran número de pacientes en los que no se identifica una causa aparente de la hepatopatía donde se enmarcan como cirrosis criptogénica (Kamath & Shah, 2022; Tsochatzis, Bosch, & Burroughs, 2014).

La hepatitis viral crónica sigue siendo la causa más frecuente de cirrosis, ocupa más de la mitad de los casos sobre todo en países desarrollados. La infección por VHB es la principal etiología seguida de la infección por VHC, posteriormente se han identificado como causantes el consumo de alcohol, la cirrosis criptogénica, las enfermedades hepáticas autoinmunes,

enfermedades hereditarias y la cirrosis relacionada con EHGNA. Llama la atención que en algunos estudios la cirrosis criptogénica se la ha atribuido a pacientes con alteraciones metabólicas, lo que podría suponer que la cirrosis se deba a EHGNA (Asrani et al., 2019).

Tabla 1. Etiología de la cirrosis

Víricas
Virus de la hepatitis B
Virus de la hepatitis C
Virus de la hepatitis B+D
Autoinmunitarias
Cirrosis biliar primaria
Colangitis esclerosante primaria
Hepatitis autoinmunitaria
Tóxicas
Alcohol
Arsénico
Metabólicas
Deficiencia de α 1 -antitripsina
EHGNA
Enfermedad de Wilson
Galactosemia
Glucogenosis
Hemocromatosis
Biliares
Atresia
Litiasis
Tumor
Vasculares
Fibrosis cardiaca
Síndrome de Budd-Chiari
Genéticas
Deficiencia de lipasa ácida lisosómica
Fibrosis quística
Iatrogénicas
Fármacos: dosis altas de vitamina A, metotrexato
Lesión biliar
Criptogénica

Tomado de: "Sleisenger y Fordtran, 2022. Enfermedades digestivas y hepáticas"

2.5 MÉTODOS PARA CUANTIFICAR FIBROSIS

La fibrosis forma parte de los cambios en la estructura del hígado en la mayoría de hepatopatías crónicas. La determinación del grado de fibrosis es un factor directamente relacionado con el riesgo de desarrollar cirrosis y las complicaciones subsecuentes en las

enfermedades crónicas del hígado virales y no virales, por lo que la determinación de la extensión y el estadiaje de la fibrosis hepática es fundamental para el manejo del paciente, para el seguimiento de las posibles complicaciones y para la evaluación de la respuesta al tratamiento (Frulio & Trillaud, 2013; Younossi et al., 2011).

2.6 BIOPSIA HEPÁTICA

El método de referencia para la evaluación del daño tisular en pacientes con enfermedad hepática crónica ha sido biopsia hepática. Es considerada el estándar de oro para evaluar la arquitectura del hígado en diferentes hepatopatías, permite analizar microscópicamente la estructura, el daño y la posible etiología la fibrosis o cirrosis del hígado (Wang & Hou, 2015). El análisis histopatológico requiere de una muestra lo suficientemente grande para ser un estudio representativo del hígado dada que la distribución de la fibrosis es heterogénea, una vez obtenido el tejido se ha encontrado variabilidad en los resultados interobservador relacionada con la discordancia entre los patólogos en la interpretación de la biopsia, principalmente si no son experimentados o especializados en hígado (Regev et al., 2002; Rousselet et al., 2005). Este método proporciona un análisis fijo en el momento de la toma de la muestra y no permite profundizar en la dinámica del proceso de la fibrosis (progresión o regresión) (D'Ambrosio et al., 2012).

Se han validado varios sistemas de puntuación para estadificar y calificar las muestras histológicas obtenidas de la biopsia hepática. Se pueden aplicar independientemente de la etiología de la enfermedad. Estos sistemas de puntuación se centran esencialmente en dos aspectos: la inflamación y la fibrosis. El sistema más utilizado y aceptado actualmente es el METAVIR (Meta-analysis of Histological Data in Viral Hepatitis). Este algoritmo refleja los resultados de la severidad de inflamación y el grado de fibrosis de F0 a F4 según los hallazgos bajo el microscopio (Bedossa & Poynard, 1996; Theise, 2007; Chowdhury & Mehta, 2022).

Tabla 2. Sistema METAVIR: Fibrosis

Descripción	Grado de fibrosis	Severidad de fibrosis
No fibrosis/ No cicatrices	F0	
Fibrosis peri portal sin formación de septos	F1	Fibrosis inicial
Fibrosis peri portal con escasos septos	F2	Fibrosis moderada
Fibrosis peri portal con numerosos septos, pero sin cirrosis (fibrosis en puente)	F3	Fibrosis avanzada
Fibrosis en puente y formación de nódulos de regeneración	F4	Cirrosis

Traducido de: "Theise et al. Liver biopsy assessment in chronic viral hepatitis: a personal, practical approach"

Dados los problemas técnicos implicados, a pesar del poder diagnóstico de la biopsia del hígado, no puede ser considerada una herramienta de tamizaje de fibrosis. Además, sigue siendo un procedimiento invasivo y de alto costo que requiere de personal altamente capacitado con el fin de obtener resultados idóneos y representativos, lo que ocasiona que el uso de la biopsia aún sea limitado. Es preciso recordar el carácter invasivo de la biopsia hepática, que mantiene un riesgo de complicaciones poco frecuentes, pero que incluyen la muerte (Subar et al., 2011; Kaya et al., 2020). Sin embargo, la biopsia se mantiene dentro de los principales recursos de los hepatólogos al momento de evaluar la etiología de las enfermedades complejas o cuando no existe concordancia entre los síntomas del paciente y el grado de fibrosis reportado por los estudios no invasivos.

2.7 MÉTODOS NO INVASIVOS

Las limitaciones de la biopsia hepática han provocado el desarrollo de métodos no invasivos para la evaluación de la fibrosis en el hígado. Algunos de estos métodos son ahora de uso común y reducen, pero no eliminan, la necesidad de una biopsia dentro del contexto clínico. Se cuenta con métodos no invasivos que dependen de dos enfoques diferentes: uno físico

basado en la medida de la rigidez hepática, una característica intrínseca del tejido evaluado; o un enfoque biológico fundamentado en la cuantificación de los biomarcadores séricos que, aunque no son específicos del hígado, se han asociado con el estadio de fibrosis hepática (EASL-ALEH, 2015).

Actualmente se encuentran disponibles varios modelos para cuantificación de fibrosis hepática por métodos no invasivos utilizando biomarcadores sanguíneos como: el índice de aspartato aminotransferasa a plaquetas (APRI), fibrosis-4 (FIB-4), NAFLD score (NFS) y el puntaje BARD. Por su parte, entre los métodos físicos utilizados al presente, se pueden mencionar: la elastografía por resonancia magnética (MRE), la elastografía transitoria (FibroScan) y la elastografía de ondas de corte en tiempo real (SWE) (Xiao et al., 2017).

2.8 ELASTOGRAFIA

Las técnicas de elastografía, como fundamento físico, son utilizadas con el propósito de determinar ciertas propiedades de un tejido, como la rigidez. Se basa en la medición de la velocidad de propagación de una onda de baja frecuencia a través del tejido del hígado. Esta velocidad está directamente relacionada con la rigidez, cuanto más rígido es el tejido, más rápido se propagará la onda elástica (Sandrin et al., 2003; EASL-ALEH, 2015). Este objetivo se logra mediante la transmisión de fuerzas que deforman el tejido estudiado y producen cambios cuantificables en el mismo. Existen dos métodos aplicables para el estudio: la elastografía semicuantitativa que aplica fuerzas mecánicas externas y la elastografía cuantitativa que utiliza fuerzas de propagación acústica internas. Esta última es la más utilizada en la actualidad en los métodos de elastografía como la SWE (Gutiérrez & Romero, 2017).

2.9 TECNICA DE REALIZACIÓN

La medición se realiza con el paciente en decúbito supino y elevación del brazo derecho. El transductor debe colocarse en el espacio intercostal 9 al 11, identificando una porción de

parénquima hepático libre de vasos grandes y a 2 cm de la cápsula hepática, se realiza la medición en espiración mantenida, el transductor capta aproximadamente un cilindro de tejido hepático de 1 cm de ancho y 4 cm de largo. Deben hacerse por lo mínimo 10 mediciones en la zona, reportar los valores de la media y la mediana, el índice de variación (IQR) debe ser menor al 30% y se reportan los resultados en kilopascales (kPa) a ser correlacionados con la escala METAVIR. Al menos el 60% de estas mediciones deben tener un resultado válido mayor a 0 (Barr et al., 2015; Gutiérrez & Romero, 2017).

2.10 VENTAJAS Y DESVENTAJAS

La elastografía incluye como ventaja que se trata de un estudio de tiempo corto (menor a 5 minutos), los resultados se obtienen de forma inmediata, se pueden realizar al pie de la cama y no es un proceso dificultoso, puede ser aplicado por un profesional de la salud con un entrenamiento de al menos 100 determinaciones. Además, ofrece una excelente concordancia inter e intraobservador (con un coeficiente de correlación intra clase de 0,98) y puede ser considerada una prueba estándar para la mediación de la rigidez hepática (Boursier et al., 2008; (EASL-ALEH, 2015).

Las limitaciones de la elastografía principalmente se deben a características morfológicas y orgánicas de los pacientes que no permiten una correcta evaluación del hígado. Disminuyen la eficacia del estudio pacientes con índice de masa corporal (IMC) mayor a 28 kg/m², con panículo adiposo abundante en la región intercostal, la presencia de ascitis, el hígado desplazado por otros órganos, espacios intercostales estrechos o anomalías en la superficie de la piel donde se ubica el transductor. Además, no es aplicable en pacientes con elevación marcada de transaminasas, colestasis extrahepática o con fallo cardiaco derecho. Es importante que la elastografía debe ser aplicada por un profesional con experiencia para obtener una correcta interpretación de los resultados (Millonig et al., 2010; Mueller, 2010; EASL-ALEH, 2015).

La elastografía hepática es un método físico confiable para el diagnóstico de cirrosis en individuos con enfermedad hepática crónica, particularmente para el descarte de cirrosis, cuenta con valores predictivos negativos y positivos del 96% y 74% respectivamente (Ganne-Carrié et al., 2006). Se ha comparado en varios estudios a la elastografía con la biopsia hepática obteniendo que detecta con mayor exactitud la cirrosis con un área bajo la curva de funcionamiento del receptor (AUROC) del 0,80 al 0,99, que la fibrosis significativa con AUROC de 0,65 al 0,97 (EASL-ALEH, 2015; Xiao et al., 2017). Se ha utilizado eficazmente en el seguimiento de pacientes con infecciones de los virus de hepatitis B y C como respuesta al tratamiento y predicción de cirrosis (Bartres & Lens, 2013; Lee, 2014). Cabe recalcar que la interpretación de los resultados de la elastografía siempre debe estar en manos de un clínico experimentado y ser analizado con pleno conocimiento de los datos epidemiológicos, de la etiología de la enfermedad estudiada y los parámetros básicos de biomarcadores (EASL-ALEH, 2015).

2.11 ESCALA FIB-4

El fibrosis-4 index (FIB-4), es un índice biológico simple, calculado a partir de pruebas de laboratorio de rutina fácilmente disponibles. Se calcula con los valores de plaquetas y transaminasas (Aspartato aminotransferasa (AST) y Alanina aminotransferasa (ALT)) estratificado por la edad. Fue publicado mediante el estudio original de Sterling et al., donde incluyeron a 832 pacientes, se calculó el puntaje FIB-4 y se compararon los resultados frente a la biopsia hepática, pudiendo diferenciar con fidelidad la fibrosis leve a moderada y la cirrosis en pacientes coinfectados con VIH/VHC, con lo que se hubiera logrado reducir la necesidad de biopsia hepática hasta en el 70% de los sujetos (Sterling et al., 2006).

Ecuación 1: Fórmula del índice FIB-4

$$\text{FIB-4} = \text{Edad (años)} \times \text{AST (U/L)} / \text{Plaquetas (10}^9\text{/L)} \times (\text{ALT (U/L)})^{1/2}$$

Traducido de: “Sterling et al. The accuracy of the FIB-4 index for the diagnosis of mild fibrosis in chronic hepatitis B”

Los resultados del cálculo de fórmula del FIB-4 se han comparado con las puntuaciones Ishak y METAVIR reportadas en las biopsias hepáticas, según el valor asignado se traduce a la predicción de fibrosis en el hígado. Cabe recalcar que en el estudio de publicación del FIB-4 se agruparon los resultados en 3 categorías: no fibrosis/media fibrosis, indeterminado y fibrosis significativa, siendo el valor indeterminado considerado como bajo para obtener fibrosis significativa y requiriendo otras pruebas diagnósticas para el descarte (Sterling et al., 2006; McPherson et al., 2010).

Tabla 3. Clasificación del índice FIB-4

FIB 4	ISHAK	METAVIR
≤ 1,45	0-3	F0-F1
1,45-3,25		F2
≥ 3,25	4-6	F3-F4

Traducido de: “Mohamadnejad et al. A Comparative Study of Ishak and METAVIR Scoring Systems. International Journal of Organ Transplantation Medicine”

2.12 VENTAJAS Y DESVENTAJAS

Las ventajas que incluyen los métodos no invasivos de análisis de biomarcadores para cuantificar la fibrosis son su alta aplicabilidad (>95%), su buena reproducibilidad entre datos de laboratorios, el costo relativamente bajo de los requerimientos para el cálculo y su amplia disponibilidad en la práctica clínica (Poynard et al., 2011; EASL-ALEH, 2015).

Sin embargo, las desventajas se marcan porque los biomarcadores no son específicos del hígado y sus resultados pueden estar influenciados por los cambios fisiológicos de cada parámetro individual. Sumado a esto, pueden existir patologías que pueden afectar las variables

del cálculo, que no son necesariamente hepatopatías, como la existencia de hemólisis o el síndrome de Gilbert, que pueden arrojar resultados falsos positivos. De igual forma, la hepatitis aguda o las trombocitopenias puede dar resultados falsos positivos por la relación de transaminasas y plaquetas (Poynard et al., 2004; EASL-ALEH, 2015).

Reportes recientes han demostrado su utilidad sobre todo para la exclusión de fibrosis y cirrosis en la enfermedad por hígado graso no alcohólico (EHGNA) e infección por VHB y VHC, con sensibilidad y especificidad del 30% y 96% respectivamente (Mallet et al., 2009; Subasi et al., 2015; Xiao et al., 2017). Algunos estudios que incluyen desde 145 hasta 463 pacientes, han comparado varias puntuaciones de fibrosis hepática como método no invasivo a partir de biomarcadores frente a la biopsia hepática en pacientes con EHGNA, obtuvieron que el FIB-4 tiene la mejor precisión diagnóstica para la fibrosis avanzada con un AUROC de 0,73 a 0,86 (McPherson et al., 2010; Kaya et al., 2020).

La fibrosis hepática rara vez progresa en una escala lineal, por lo que es esencial evaluar el progreso de la fibrosis con el tiempo. Sin embargo, el uso de pruebas invasivas y las imágenes repetidas pueden no ser una opción viable para la mayoría de los pacientes, por lo que el uso de escalas de obtención relativamente sencillas, como el FIB-4, presentan un valor esencial. Adicionalmente, la interpretación de cada prueba no invasiva requiere un análisis crítico para evitar falsos resultados (EASL-ALEH, 2015).

2.13 FIB-4 COMPARADO A ELASTOGRAFIA HEPÁTICA

Múltiples publicaciones han comparado los métodos no invasivos en referencia a la biopsia hepática para valorar su eficacia diagnóstica de fibrosis. Uno de los metaanálisis más grandes fue realizado por Xiao y colaboradores, incluyeron a 13,294 pacientes, la mayoría con EHGNA (82%), en quienes se realizaron biopsias de hígado y se habían comparado con varios predictores de fibrosis no invasivos, tanto por biomarcadores como por métodos físicos.

Reportaron que la sumatoria de los AUROC para la detección de fibrosis avanzada y cirrosis (F3-F4) por elastografía, sea MRE (0.93 y 0.92) o SWE (0.91 y 0.97), fueron superiores y estadísticamente significativos ($p < 0.01$) comparados al AUROC del índice FIB-4 (0.80 y 0.85) (Xiao et al., 2017).

En Noruega, Lannerstedt et al. analizaron a 187 pacientes con múltiples etiologías de hepatopatía crónica, compararon la elastografía y el FIB-4 frente a los resultados histopatológicos de la biopsia hepática. Encontraron que entre la elastografía y el FIB-4 se compara adecuadamente a la biopsia con AUROC de 0,90 y 0,87 cada una y existe una buena correlación de resultados entre las dos pruebas no invasivas con un índice kappa de 0,505 ($p < 0.001$). En esta muestra la etiología más frecuente fue la viral (36,9%) y el alcoholismo (18,2%), el EHGNA fue cuarta (14,4%) (Lannerstedt et al., 2013).

En los Estados Unidos, Alhankawi realizó un estudio retrospectivo con 195 pacientes que padecían de EHGNA entre 2013 a 2017, comparó la correlación entre elastografía con FIB-4, APRI y el índice AST/ALT. Demostró que la mayor correlación de la elastografía se da con el FIB-4 (0.472, $p < 0.0001$), con un AUROC de 0.705, sobre todo para la detención de fibrosis significativa (F2-F4) (Alhankawi et al., 2018). Mientras que una investigación realizada en Irán donde se incluyeron a 205 pacientes, de igual manera con EHGNA, se compararon la elastografía hepática con predictores de fibrosis con biomarcadores. Hallaron que el FIB-4 presenta un índice de correlación moderado de 0,572 ($p < 0.001$), con un AUROC para detectar fibrosis significativa de 0,913 (Amernia et al., 2021). De igual forma, en 2020 Ishtiaq y colaboradores publicaron un estudio transversal que incluía 80 pacientes con infección crónica de VHC, compararon la elastografía frente a puntajes de predicción de fibrosis con biomarcadores. Reportaron que la mayor asociación positiva entre las pruebas investigadas fue la correlación moderada entre la elastografía y el FIB-4 (0.488, $p < 0.0001$), además encontraron que el FIB-4 tiene una adecuada precisión en la predicción de fibrosis hasta el 72% según el

modelo de su investigación (Ishtiaq et al., 2020). De forma similar Cheng et al. encontraron la correlación entre FIB-4 y elastografía en 502 pacientes de China con VHC, se reportó un valor de concordancia general de 0,458, pero estratificado por edad de 0,655 como una asociación buena, sobre todo en paciente de 50 a 60 años (Cheng, 2018).

De manera regional, García realizó un estudio de concordancia en México a 21 pacientes con hepatitis autoinmune, comparando SWE con el índice de FIB-4. Reportó una concordancia buena de 0,745 entre los dos métodos no invasivos (García, 2020).

El más reciente estudio de concordancia entre elastografía con FIB-4 se hizo en una población de España con 84 pacientes infectados con VHC sin hepatopatía avanzada. Se encontró que, entre los dos métodos no invasivos como elastografía y biomarcadores, existió un nivel de concordancia catalogado como bueno, con un índice kappa de Cohen de 0,78 para el FIB-4, correspondiéndose para la detención de fibrosis en el hígado (Yela, 2022).

CAPÍTULO III

3. METODOLOGÍA

3.1 TIPO Y DISEÑO DE ESTUDIO

Estudio de concordancia de prueba diagnóstica.

3.2 POBLACIÓN

Se toma como referencia a los pacientes realizados elastografía hepática en el Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín de la ciudad de Quito entre enero de 2017 y diciembre de 2020.

3.3 MUESTRA

Para calcular la muestra del presente estudio, se utilizó como herramienta la fórmula para estimar el tamaño de muestra en pruebas diagnósticas del programa estadístico EPIDAT, bajo los siguientes supuestos según los reportes de dichas pruebas a ser analizadas:

Datos:

Sensibilidad esperada: 98,2%

Especificidad esperada: 74,3%

Prevalencia de la enfermedad: 3,2%

Nivel de confianza: 95%

Resultados:

Tamaño de muestra: 213

Obteniendo un total de 213 pacientes, aplicando el 10% de posibles pérdidas se obtiene un valor mínimo de 192 pacientes.

3.4 CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN

3.3.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- a) Datos de historias clínicas de pacientes mayores de 18 años, de ambos sexos, realizados elastografía hepática registrados en el sistema AS400 en el Hospital de

Especialidades Carlos Andrade Marín en el periodo de enero de 2017 a diciembre de 2020.

- b) Que cuenten con resultados de transaminasas y plaquetas con un periodo de diferencia de ± 15 días de haberse realizado la elastografía hepática

3.3.2 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- a) Datos de historias clínicas con expedientes incompletos o inexistentes.
- b) Datos de historias clínicas de pacientes sin etiología compatible de presentar riesgo de cirrosis o fibrosis hepática.
- c) Datos de historias clínicas de pacientes que hayan firmado una orden directa de que sus datos no sean revelados.
- d) Datos de historias clínicas de pacientes menores de 18 años.

3.5 PROCEDIMIENTO DE RECOLECCION DE LA INFORMACIÓN

Para el procedimiento de obtención de información, se procedió según el protocolo de anonimización de datos de la institución y las recomendaciones del Ministerio de Salud Pública del Ecuador. Intervino el departamento de investigación y el de estadística del Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín que se nos generó la base de datos necesarios para la presente investigación. Es preciso comentar que, el investigador no manipuló ni de manera física ni electrónica los registros clínicos de los pacientes. Se puede ver el protocolo de anonimización de datos en el anexo 1.

3.6 INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Se diseñó un formulario para la recolección de información requerida, en la cual están contempladas todas las variables expuestas en el cuadro de operacionalización.

3.7 PLAN DE ANÁLISIS DE DATOS

Se registraron todos los datos en una tabla de Microsoft Office Excel 2019 y se analizaron estadísticamente los datos en el programa estadístico IBM SPSS Statistics 28.0.

La presentación de los resultados se realizó en tablas e ilustraciones. Para el análisis de las variables cuantitativas se utilizó la media, desviación estándar, mediana y rango intercuartil (RIQ); para el análisis bivariado se recurrió al estadístico chi cuadrado para variables cualitativas, y para medir el nivel de concordancia al estadístico kappa de Cohen, tomando como valor de significancia a un valor de p de 0.05 variable.

En la presente investigación se procedió a calcular los productos de FIB-4 a partir de los valores de edad, transaminasas y plaquetas de cada paciente según la base de datos entregada. Los resultados referenciales de la escala FIB-4 se dividen en tres categorías ya mencionadas, sin embargo, desde el estudio publicado por Sterling et al. y posteriores investigaciones señalan que el rendimiento de la sensibilidad y especificidad de la prueba, sumado a la conveniencia de comparación con otros métodos, mejora si se dividen en 2 categorías: $< 3,25$ como no/moderada fibrosis y $\geq 3,25$ como fibrosis avanzada; esto llevado a una escala de uso general como el METAVIR se los agrupa como F0 a F2 y de F3 a F4 respectivamente (Sterling et al., 2006; Sebastiani et al., 2015; Kaya et al., 2020; Yela, 2022).

Por su parte, los resultados de kilopascales (Kpa) reportados en las elastografías hepáticas se contrastan con valores de la escala METAVIR desde F0 a F4. Varias investigaciones y pruebas de validación en comparación a la biopsia hepática han concluido que, con mayor eficiencia de la prueba, esta se puede dividir en 2 apartados, ya que su diferencia es estadísticamente significativa cuando se separan en: no/moderada fibrosis de F0 a F2 y fibrosis significativa de F3 a F4. Según la Guía de práctica clínica de la Sociedad de Radiólogos en ultrasonido hepático de 2020 estipulan que, un valor de < 9 Kpa, puede descartar la fibrosis

significativa mediante este método no invasivo, en ausencia de otros marcadores clínicos (Mancini, 2017; Barr, 2020; Amernia et al., 2021).

Por lo tanto, siguiendo la metodología establecida por las citadas investigaciones y a conveniencia de la edición de una tabla comparativa para obtener los valores de chi cuadrado y el índice kappa de Cohen, se decidió para el presente estudio que la comparativa de los resultados de FIB-4 y elastografía hepática se dividirán en dos categorías: no/moderada fibrosis (F0-F2) y fibrosis significativa (F3-F4) con los valores descritos de cada prueba.

3.8 ASPECTOS BIOÉTICOS

Se trata de un estudio de concordancia de prueba diagnóstica, de carácter observacional. El beneficio de esta investigación es puramente académico y científico. Se realizó mediante la obtención de datos de fuentes secundarias, lo cual no interfiere en la evolución, manejo o pronóstico del paciente.

Los datos obtenidos fueron anonimizados, se almacenaron en un dispositivo informático con clave de seguridad para protección de la misma. Se mantuvo la confidencialidad de los datos, sin discriminación de género, según las normas éticas del Ministerio de Salud Pública del Ecuador y respetando las normas de la Declaración de Helsinki, bajo absoluta reserva de la información y mediante la designación de un código alfanumérico, se contó con previa autorización Comité de Ética de Investigación en Seres Humanos (CEISH) del Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín y de la Pontificia Universidad Católica del Ecuador (PUCE) (Anexo 3).

No se ha estipulado ningún tipo de ganancia económica para los participantes y fue netamente financiado por el investigador principal.

CAPÍTULO IV

4. RESULTADOS

Se obtuvo una base de datos entregada por la Coordinación de Investigación del Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín (HECAM), existieron un total de 226 pacientes realizados elastografía hepática entre enero de 2017 a diciembre de 2020; de estos 22 fueron descartados: 8 participantes no tenían una etiología compatible para presentar riesgo de cirrosis o fibrosis hepática y 14 porque no contaban con valores de transaminasas o plaquetas con ± 15 días de diferencia de haberse realizado la elastografía, por lo que se contó con una muestra válida de 204 individuos.

La muestra estuvo caracterizada por pacientes en su mayoría del sexo masculino (54,4%), el grupo de edad más frecuente fue el de 41 a 64 años (61,3%) con una edad media de 57,2 años, se pueden ver las variables de edad y sexo en la tabla 4.

Tabla 4. Características demográficas de los pacientes que se realizaron elastografía hepática, HECAM de enero de 2017 a diciembre de 2020.

	n: 204	%		
Sexo				
Femenino	93	45,6		
Masculino	111	54,4		
Edad				
≤ 20 años	1	0,5		
21 a 40 años	18	8,8		
41 a 64 años	125	61,3		
≥ 64 años	60	29,4		
	Media	Desviación estándar	Mínimo	Máximo
Edad (años)	57,2	12,8	19	86

Fuente: base de datos del HECAM
Elaboración: Milton Carrera

Según los datos recolectados y expuestos en la tabla 5, los resultados de plaquetas presentaron una media de 212 014, por su parte los valores mínimos y máximos de transaminasas como AST y ALT fueron de 11,3 a 720 y desde 2,1 a 666,3 respectivamente, sin embargo, la mediana se mantuvo en valores referenciales de 35 y 34,7 cada una. Con respecto a los resultados de los métodos no invasivos, el índice FIB-4 muestra su mediana en 1,6 como referencia a no/moderada fibrosis (F0-F2), de igual manera los resultados de las elastografías realizadas presentan valores de 8,4 Kpa, consideradas como no/moderada fibrosis (F0-F2).

Tabla 5. Caracterización de resultados de pruebas diagnósticas de los pacientes que se realizaron elastografía hepática, HECAM enero de 2017 a diciembre de 2020.

	Media	Desviación estándar	Mínimo	Máximo
Plaquetas (10⁹/L)	212 014	94 393	25 000	615 000
	Mediana	RIQ*	Mínimo	Máximo
AST (U/L)	35,0	25,6 – 59,0	11,3	720,0
ALT (U/L)	34,7	22,4 – 64,5	2,1	666,3
FIB-4	1,6	0,96 – 3,4	0,18	24,4
Elastografía (KPa)	8,4	5,3 – 8,4	2,0	36,5

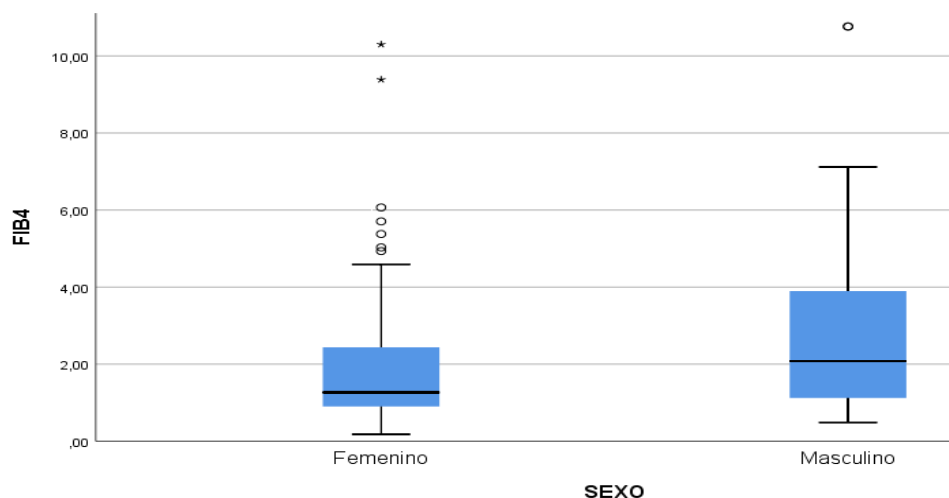
*RIQ: Rango intercuartil

Fuente: base de datos del HECAM

Elaboración: Milton Carrera

En relación con los valores del índice FIB-4 y el sexo se puede verificar que, en los pacientes masculinos existe en promedio un mayor puntaje en comparación con el sexo femenino, siendo estas diferencias estadísticamente significativas (valor p: 0,002. U Mann Whitney) (Ilustración 2).

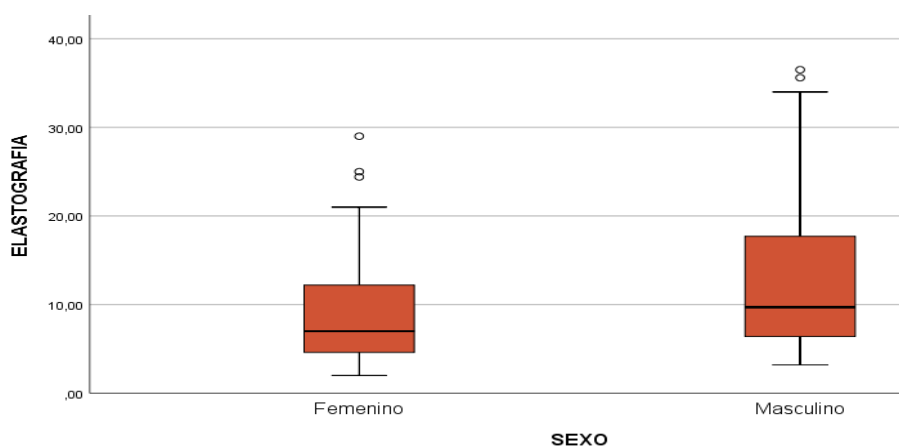
Ilustración 2. Relación entre los valores del índice FIB-4 y sexo, HECAM enero de 2017 a diciembre de 2020.



Fuente: base de datos del HECAM.
Elaboración: Milton Carrera

Mientras que respecto a los valores de kilopascales (Kpa) de las elastografías hepáticas en referencia el sexo, muestran que en el sexo masculino existe un reporte de mayor puntaje en comparación con el sexo femenino, siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p \leq 0,05$. U Mann Whitney) (Ilustración 3).

Ilustración 3. Relación entre los valores de elastografía hepática y sexo, HECAM enero de 2017 a diciembre de 2020.



Fuente: base de datos del HECAM
Elaboración: Milton Carrera

En la tabla 6 se resumen los motivos de solicitud de elastografía. La más frecuente en ambos sexos fue la EHGNA ocupando casi la mitad de los casos con 96 pacientes (47,1%), seguido por otras causas (18,6%) que incluyeron enfermedades hereditarias, criptogénica o infecciosas; y el alcohol en conjunto con las enfermedades autoinmunes en tercer lugar de frecuencia (27/204; 13,2% cada una). Estratificando por sexo, seguido de la EHGNA en ambos marcadores, en pacientes del sexo femenino ocuparon la segunda etiología más común la hepatitis autoinmune (25,8%) y otras causas como la tercera (15,0%); mientras que en el sexo masculino el alcohol (23,4%) y otras causas (21,6%) fueron los motivos de solicitud más frecuentes.

Tabla 6. Distribución de pacientes que se realizaron elastografía, según sexo y enfermedad, HECAM enero de 2017 a diciembre de 2020.

	Sexo (Frecuencia relativa)		Total
	Femenino	Masculino	
Alcohol	1 (1,1%)	26 (23,4%)	27 (13,2%)
Autoinmune	24 (25,8%)	3 (2,7%)	27 (13,2%)
EHGNA	46 (49,4%)	50 (45,1%)	96 (47,1%)
VHB	6 (6,5%)	4 (3,6%)	10 (4,9%)
VHC	2 (2,2%)	4 (3,6%)	6 (3,0%)
Otros	14 (15,0%)	24 (21,6%)	38 (18,6%)
Total	93 (100%)	111 (100%)	204 (100,0%)

Fuente: base de datos del HECAM
Elaboración: Milton Carrera

Una vez calculados los valores del índice FIB-4 y obtenidos los resultados de las elastografías hepáticas, se agruparon por conveniencia según la predicción de fibrosis con los valores de corte ya mencionados con anterioridad y su equivalente a la escala METAVIR. De los métodos no invasivos estudiados, más de la mitad de los casos tanto en FIB-4 como en la elastografía hepática (74,5% y 55,4% respectivamente), fueron catalogados como no/moderada fibrosis (F0-F2), como se resumen en la tabla 7.

Tabla 7. Descripción de los resultados las pruebas FIB-4 y elastografía, HECAM enero de 2017 a diciembre de 2020.

	Resultados (METAVIR)	n: 204	%
FIB-4	No/moderada fibrosis (F0-F2)	152	74,5
	Fibrosis avanzada (F3-F4)	52	25,5
Elastografía	No/moderada fibrosis (F0-F2)	113	55,4
	Fibrosis avanzada (F3-F4)	91	44,6

Fuente: base de datos del HECAM
Elaboración: Milton Carrera

En la tabla 8 se resume el motivo de solicitud de cuantificación de fibrosis hepática por elastografía. Se compararon las etiologías frente a los métodos de predicción de fibrosis hepática no invasivos estudiados en esta investigación. La mayoría de los casos se predijeron como no/moderada fibrosis (F0-F2) (Tabla 7), pero de estos la EHGNA siendo la etiología de solicitud más frecuente, abarcó la mayoría de los casos tanto de no/moderada fibrosis (F0-F2) (FIB-4 51,3% y elastografía 55,8%) y fibrosis significativa (F3-F4) (FIB-4 34,6% y elastografía 36,3%), en ambos indicadores, siendo estadísticamente significativo ($p \leq 0,05$, chi cuadrado). En relación con los valores del índice FIB-4 y el sexo se puede verificar que, en los pacientes masculinos existe en promedio un mayor puntaje en comparación con el sexo femenino, siendo estas diferencias estadísticamente significativas ($p \leq 0,05$. U Mann Whitney) (Ilustración 2).

Tabla 8. Motivo de solicitud de elastografía hepática según enfermedades y resultados de FIB-4 y elastografía, HECAM enero de 2017 a diciembre de 2020.

Enfermedades	FIB-4		Elastografía	
	No/moderada fibrosis (%)	Fibrosis avanzada (%)	No/moderada fibrosis (%)	Fibrosis avanzada (%)
Alcohol	13 (8,6)	14 (26,9)	9 (8)	18 (19,8)
Autoinmune	20 (13,2)	7 (13,5)	11 (9,7)	16 (17,6)
EHGNA	78 (51,3)	18 (34,6)	63 (55,8)	33 (36,3)
Hepatitis B	9 (5,9)	1 (1,9)	8 (7,1)	2 (2,2)
Hepatitis C	5 (3,3)	1 (1,9)	3 (2,7)	3 (3,3)
Otras	27 (17,8)	11 (21,2)	19 (16,8)	19 (20,9)
Total	152 (100)	52 (100)	113 (100)	91 (100)

*Estadísticamente significativo: $\leq 0,05$, estadístico chi cuadrado.

EHGNA: Enfermedad de hígado graso no alcohólico

Fuente: base de datos del HECAM

Elaboración: Milton Carrera

En la tabla 9 resume el análisis de variables para estimar la concordancia que existe entre el indicador de FIB-4 con la elastografía, una vez diseñada una tabla comparativa se evidencia un valor de kappa de Cohen del 0,51; además, la sensibilidad que se obtuvo fue de 52,7% y la especificidad de 96,4%, estadísticamente significativo ($p \leq 0,001$, chi cuadrado).

Tabla 9. Nivel de concordancia entre las pruebas FIB-4 y elastografía, HECAM enero de 2017 a diciembre de 2020.

		Elastografía			
		Fibrosis avanzada (F3-F4)	No/moderada fibrosis (F0-F2)	Total	
FIB-4	Fibrosis avanzada (F3-F4)	48 (23,5%)	4 (2%)	52 (25,5%)	Valor p: 0,001*
	No/moderada fibrosis (F0-F2)	43 (21,1%)	109 (53,4%)	152 (74,5)	
	Total	91 (44,6%)	113 (55,4%)	204 (100%)	Nivel: ** 0,51
Sensibilidad		52,7%			
Especificidad		96,4%			
Valor predictivo positivo		92,3%			
Valor predictivo negativo		71,7%			

***Estadístico:** chi cuadrado, estadísticamente significativo $\leq 0,05$

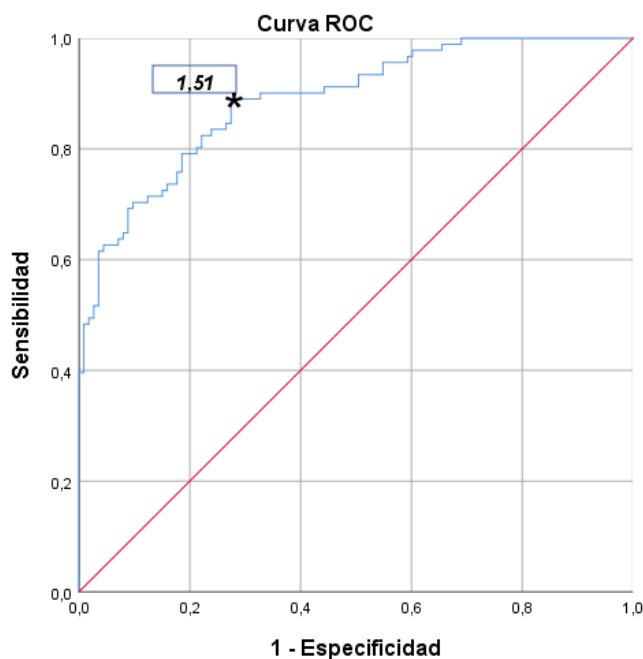
****Estadístico:** índice kappa de Cohen

Fuente: base de datos del HECAM
Elaboración: Milton Carrera

Debido que el FIB-4 se ha validado para el uso de pacientes con alteración del metabolismo las grasas en el hígado y siendo en el presente estudio la etiología más frecuente, tomamos la EHGNA aislada y comparamos su índice de concordancia con los resultados de FIB-4 y elastografía. Se obtuvo una mejor concordancia según el índice kappa de Cohen de 0,559, con una sensibilidad de 94,4% y especificidad de 79,4% ($p < 0,001$, chi cuadrado).

Además, tomando a los pacientes con indicación por alcoholismo, siendo la segunda etiología más frecuente, se encontró una concordancia con un valor kappa de Cohen de 0,4, sensibilidad 85,7% y especificidad de 53,8% ($p < 0,02$, chi cuadrado).

Ilustración 4. Curva ROC de validez diagnóstica del índice FIB4, HECAM enero de 2017 a diciembre de 2020.



Fuente: base de datos del HECAM
Elaboración: Milton Carrera

Se diseñó la curva ROC para el índice FIB-4 y la elastografía, se obtuvo que el área bajo la curva AUROC fue de 0,889 con corte de 1,51 para una sensibilidad del 89% y una especificidad del 72,6%.

CAPÍTULO V

5. DISCUSIÓN

Debido a la escasa disponibilidad de la biopsia y elastografía hepática en nuestro medio, es necesaria la implementación de pruebas de estimación de fibrosis no invasivas que puedan ser válidas y útiles en nuestro territorio. Basado en esta premisa, la presente investigación estableció un nivel de concordancia (0,51; $p < 0,001$) catalogado como moderada entre el índice FIB-4 y la elastografía hepática de los pacientes del Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín en un periodo de cuatro años.

Este valor de concordancia obtenido es similar a los reportados en estudios realizados por Lannerstedt (2013), Alhankawi (2018), Ishtiaq (2020) y Amernia (2021) en poblaciones de Noruega, Estados Unidos, Pakistán e Irán (total 1169 pacientes), quienes obtuvieron índices de correlación entre 0,458 a 0,572, de igual manera siendo una concordancia moderada, estadísticamente significativo en todos los estudios ($p < 0,001$). En el primer reporte mencionado se analizaron varias etiologías, mientras que en las demás muestras que se estudiaron fueron con pacientes que presentaban un solo tipo de hepatopatía en específico, como la EHGNA o VHC. Por otro lado, en los estudios de García (2020) y Yela (2022) en ciudadanos de México y España, el índice FIB-4 y la elastografía hepática presentan una concordancia catalogada como buena de 0,745 y 0,78 ($p < 0,001$) cada una. Cabe recalcar que en estas dos últimas investigaciones el tamaño de muestra es menor (total 103 pacientes) y se enfocaron en participantes que solo presentaban un tipo de hepatopatía como VHC y hepatitis autoinmune respectivamente. La concordancia obtenida en esta investigación refleja que los resultados de ambas pruebas no invasivas son comparables en magnitud moderada. Se podría utilizar el índice FIB-4 en lugar de la elastografía hepática cuando exista sospecha de fibrosis o cirrosis del hígado, tomando en cuenta que las características clínicas y analíticas de cada individuo

deben ser analizadas a detalle para para evitar interpretaciones erróneas y en caso de duda diagnóstica recurrir a las otras pruebas disponibles.

Según los cortes del diseño de esta investigación, la sensibilidad y especificidad obtenidas de la prueba FIB-4 en todas las etiologías, demuestra que se puede discriminar con precisión la fibrosis significativa (F3-F4) frente a estadios menores usando este índice, lo que concuerda con los valores reportados por Yela (2022). Sin embargo, tomando en cuenta que la patología más frecuente como motivo de solicitud fue la EHGNA, se analizaron los resultados solo en esta etiología. La concordancia mejoró (0,559; $p < 0,001$) y de igual forma la sensibilidad como la especificidad, estos datos son muy similares a lo que reporta Amernia (2021) en su estudio exclusivo de pacientes con EHGNA, con lo que siguiendo la tendencia mundial de que la EHGNA probablemente se convertirá en la primera etiología de la cirrosis, nos alienta a que el uso de predictores de fibrosis con datos bioquímicos como el índice FIB-4 es fiable y puede jugar un rol importante la prognosis de los pacientes en la práctica clínica (Ginès et al., 2021).

En cuanto al AUROC calculado se obtuvo un valor de 0,889 para el índice FIB-4 con corte en 1,51, de igual forma con estos valores la sensibilidad y especificidad aumentaron. Estos resultados tienen semejanza a lo descrito por Lannerstedt (2013) y Alhankawi (2018), el primer estudio realizado en pacientes con múltiples hepatopatías y el segundo enfocado en EHGNA, lo que demuestra un buen rendimiento diagnóstico del FIB-4 comparado a la elastografía hepática y que puede ser aplicado en sospecha de fibrosis o cirrosis por diferentes etiologías. Cabe recalcar que es probable que puedan modificarse los valores de corte del FIB-4 para tener un mejor rendimiento del índice, el AUROC obtenido fue con resultados que están cercanos a la primera categoría del FIB-4 la cual descarta totalmente fibrosis, por lo que se puede predecir que la prueba FIB-4 se compara de mejor manera a los resultados de elastografía hepática en aseverar la ausencia de fibrosis (F0-F1) frente a etapas tempranas o avanzadas de la misma (F2-F4), tal como lo describen Amernia (2021) y Alhankawi (2018) en sus publicaciones.

De los participantes de esta muestra se observó que estuvo caracterizada en su mayoría por pacientes del sexo masculino. Se ha encontrado similitud en los reportes de Alhankawi (2018), Lannerstedt (2013) y Amernia (2021) donde el sexo masculino fue el más frecuente con más de la mitad de los casos en cada uno. La mayor frecuencia de pacientes se presenta en el grupo de edad de adultos medios. Esta población es similar a la que se trabajó en otros reportes comparativos como los de Lannerstedt (2013), Alhankawi (2018), Cheng (2018) y García (2020). Esto indica que los pacientes con sospecha de hepatopatía pertenecen a la población trabajadora, lo que implica posibles repercusiones en el ámbito social, laboral y económico.

En la presente investigación, en primera instancia se obtuvieron los resultados de las elastografías hepáticas, posteriormente se calculó el índice FIB-4 para su comparativa. Se obtuvo que de las elastografías reportadas la mediana en kilopascales correspondió, según el corte establecido anteriormente, a que más de la mitad de los pacientes estudiados presentan una clasificación de no/moderada fibrosis (F0-F2). Este reporte muestra semejanza a lo presentado por Lannerstedt (2013), Cheng (2018), Amernia (2021) y Yela (2022) donde la mayor parte de pacientes fueron catalogados como no/moderada fibrosis (F0-F2). Estratificado por sexo, en la no/moderada fibrosis (F0-F2), quien tuvo la predominancia fue el sexo femenino. Mientras que de los pacientes que presentaron fibrosis significativa (F3-F4) la mayor frecuencia se presentó en los hombres con dos terceras partes de los casos. Estos datos se encuentran a la par con los reportes realizados a nivel mundial por Senpalau (2020) y a escala nacional por el INEC (2020), en donde la fibrosis avanzada (F3-F4) como causante de muerte presenta que la mayoría de los pacientes pertenecen al sexo masculino, reportando las mismas proporciones de las defunciones por esta enfermedad en comparación a este estudio. Con los registros obtenidos en la presente investigación, categorizado por edad, los pacientes con fibrosis significativa (F3-F4) tienen como media 60,6 años. Existe semejanza de esta investigación con lo reportado por Senpalau y colaboradores (2020) quienes en su análisis a

nivel mundial describen que la fibrosis avanzada se presenta con mayor frecuencia en pacientes con edades comprendidas entre los 50 a 74 años; de igual manera dentro de este grupo etario pertenecieron los pacientes con fibrosis significativa (F3-F4) en los reportes de Lannerstedt (2013) y Cheng (2018). Como se describió con anterioridad, el inicio del estudio de fibrosis hepática se da en el grupo de edad de adultos medianos, pero la presentación de fibrosis significativa se da en años posteriores debido a la característica de cronicidad de las hepatopatías, lo que puede indicar que ante la sospecha de estas enfermedades ya se debe intervenir para la prevención del desarrollo de fibrosis o cirrosis hepática.

Dentro de la muestra estudiada, el motivo de solicitud más frecuente de elastografía hepática fue la EHGNA, ocupando casi la mitad de los casos. Además, dentro de los pacientes catalogados como fibrosis significativa (F3-F4), tanto en elastografía hepática como en el FIB-4, la EHGNA fue el motivo de solicitud más frecuente. Estos hallazgos se comparan al estudio de Lannerstedt (2013) quien, en su análisis de predictores de fibrosis bajo la sospecha de hepatopatía crónica por múltiples etiologías, reportó que las enfermedades de sospecha más frecuentes fueron las infecciones virales (36,9%) seguido del alcoholismo (18,2%) y en cuarto lugar la EHGNA (14,4%). Sin embargo, existe similitud de los resultados con la publicación más reciente de Amernia (2021) donde en pacientes con EHGNA encontraron que aproximadamente un cuarto de los participantes tuvo fibrosis significativa (F3-F4). De igual manera, según la revisión multicéntrica de Ginès y colaboradores (2021), donde se incluyeron más de 140000 pacientes para el cribado de fibrosis, encontraron que la mayor causa de fibrosis significativa (F3-F4) se debió a EHGNA, con más de un tercio de los casos. Estos hallazgos son comparables con los resultados de la presente investigación, demostrando que la hepatopatía por EHGNA se ha convertido en la primera causa de cirrosis en varias regiones del mundo, incluso en muchos países desarrollados donde las causas virales eran las más prevalentes. Se da a entender que la EHGNA en nuestro país sigue la tendencia mundial a ser

considerada en los próximos años como la principal causante de la enfermedad hepática crónica y que probablemente los hombres seguirán ocupando más de la mitad de los casos (Kamath & Shah, 2022).

CAPÍTULO VI

6. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

6.1 CONCLUSIONES

- Existe un nivel de concordancia moderado entre el índice FIB-4 y la elastografía hepática. Tanto la concordancia como el AUROC obtenidos son semejantes a los reportados en investigaciones con similar diseño a nivel mundial.
- Cuando se calcula el nivel de concordancia solo a pacientes con EHGNA, su valor es mayor entre el índice FIB-4 y la elastografía hepática, pero se mantiene como moderado. Estos resultados son similares a los reportados en estudios internacionales realizados con pacientes que presentan EHGNA en específico.
- El índice FIB-4 puede descartar con un alto grado de certeza la fibrosis significativa (F3-F4) de la no/moderada fibrosis (F0-F2), lo que permitiría el uso preferente de este índice frente a otras pruebas diagnósticas menos disponibles en nuestro medio, cuando existe sospecha de fibrosis en las hepatopatías crónicas.
- Los pacientes de sexo masculino presentan con mayor frecuencia fibrosis significativa (F3-F4) en las pruebas FIB-4 y elastografía hepática. En este estudio son casi dos tercios de los casos, lo que concuerda con reportes nacionales y mundiales de cirrosis.
- La mayoría de individuos con fibrosis significativa (F3-F4) pertenecen al grupo de edad de adultos medios, la media de edad se sitúa en los 60,6 años. Estos datos son semejantes a múltiples reportes alrededor del mundo y debe ser el grupo etario donde se debe enfocar el cribado de fibrosis hepática cuando presentan riesgo para ello.
- El motivo de solicitud de elastografía hepática más frecuente fue la EHGNA con casi la mitad de los casos, seguido de otras causas y en tercer lugar compartido por el alcohol y las hepatopatías autoinmunes. Estos resultados son similares a estudios mundiales de

cribado de fibrosis, mostrando que la EHGNA toma la mayoría de casos de hepatopatía crónica y fibrosis.

- De los participantes realizados elastografía hepática por EHGNA, más de un tercio presentaron fibrosis significativa (F3-F4) siendo la mayoría, tanto en los resultados de elastografía como del índice FIB-4. Estos datos revelan que la EHGNA en nuestra muestra se mantiene según la tendencia mundial de ser considerada como la etiología principal para desencadenar en cirrosis hepática, por lo que en nuestro medio se deberá tomar especial atención a los pacientes que presenten factores de riesgo para EHGNA y sospecha de hepatopatía crónica para realizar una temprana detección de la fibrosis en el hígado.

6.2 RECOMENDACIONES

- En este estudio de concordancia no se compararon los resultados frente a la biopsia hepática. Si bien se trata del estándar de oro para cuantificar fibrosis en el hígado, en nuestro medio no está ampliamente disponible. Sin embargo, la elastografía hepática es la prueba con mayor semejanza diagnóstica a la biopsia. Se alienta a diseñar estudios comparativos frente al método invasivo mencionado.
- La muestra de la presente investigación es tomada de un solo hospital. Aunque en muchos otros centros no se dispone de la biopsia o elastografía hepática, el hospital de donde se obtuvieron los datos es de referencia en nuestro país, acuden pacientes de todo el territorio nacional, sin embargo, es recomendable realizar estudios multicéntricos.
- Se recomienda divulgar el uso de escalas de predicción de fibrosis hepática con biomarcadores como el FIB-4 en todos los niveles de atención de salud, ya que cuenta con una concordancia moderada comparado a la elastografía hepática y tiene la capacidad de discriminar fibrosis avanzada.
- El recomendable diseñar protocolos de cuantificación de fibrosis a nivel nacional, iniciando con los métodos no invasivos fiables y seleccionando casos que requieran de otros métodos menos disponibles.
- Es necesaria la implementación del cribado de fibrosis hepática en pacientes con factores de riesgo para EHGNA y cirrosis, ya que viene siendo tendencia mundial que esta etiología se convierta en la principal causa de hepatopatía crónica.

CAPÍTULO VII

7. REFERENCIAS CITADAS

- Alhankawi, D., HunJung, K., Sharma, S., Weinberger, J., & Park, J. (2018). Transient Elastography (Fibroscan) Compared to FIB-4, APRI, and AST/ALT Ratio for Assessment of Liver Significant Fibrosis in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease: 988. *Official Journal of the American College of Gastroenterology-ACG*, 113, S556.
- Alonso Ft, Garmendia MI, De Aguirre M, Searle J. (2010). Análisis de la tendencia de la mortalidad por cirrosis hepática en Chile: Años 1990 a 2007. *Revista médica de Chile*. Oct;138(10).
- Amernia, B., Moosavy, S. H., Banookh, F., & Zoghi, G. (2021). FIB-4, APRI, and AST/ALT ratio compared to FibroScan for the assessment of hepatic fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease in Bandar Abbas, Iran. *BMC Gastroenterology*, 21(1). <https://doi.org/10.1186/s12876-021-02038-3>
- Asrani SK, Devarbhavi H, Eaton J, Kamath PS. (2019). Burden of liver diseases in the world. *Journal of Hepatology*. Jan;70(1):151–71
- Bartres C, Lens S. (2013) Elastografía hepática (Fibroscan®) en hepatología. *Revista Española de Enfermedades Digestivas*. Apr;105(4):235–5.
- Barr RG, Ferraioli G, Palmeri ML, Goodman ZD, Garcia-Tsao G, Rubin J. (2015). et al. Elastography Assessment of Liver Fibrosis: Society of Radiologists in Ultrasound Consensus Conference Statement. *Radiology*. Sep;276(3):845–61.
- Barr, R. G., Wilson, S. R., Rubens, D., Garcia-Tsao, G., & Ferraioli, G. (2020). Update to the Society of Radiologists in Ultrasound Liver Elastography Consensus Statement. *Radiology*, 192437. <https://doi.org/10.1148/radiol.2020192437>
- Bedossa P, Poynard T. (1996). An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C. *Hepatology*. Aug;24(2):289–93.
- Boursier J, Konaté A, Gorea G, Reaud S, Quemener E, Oberti F. (2008). et al. Reproducibility of liver stiffness measurement by ultrasonographic elastometry. *Clinical Gastroenterology and Hepatology: The Official Clinical Practice Journal of the American Gastroenterological Association*. Nov 1; 6(11):1263–9. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18995217/>
- Cheemerla S, Balakrishnan M. (2021). Global Epidemiology of Chronic Liver Disease. *Clinical Liver Disease*. May;17(5):365–70.

- Cheng JY-K, Wong GL-H. (2017). Advances in the diagnosis and treatment of liver fibrosis. *Hepatoma Research*. Aug 8;3(8):156.
- Cheng, P.-N., Chiu, H.-C., Chiu, Y.-C., Chen, S.-C., & Chen, Y. (2018). Comparison of FIB-4 and transient elastography in evaluating liver fibrosis of chronic hepatitis C subjects in community. *PLOS ONE*, 13(11), e0206947. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0206947>
- Chowdhury AB, Mehta KJ. (2022). Liver biopsy for assessment of chronic liver diseases: a synopsis. *Clinical and Experimental Medicine*. Feb 22.
- D'Ambrosio R, Aghemo A, Rumi MG, Ronchi G, Donato MF, Paradis V. (2012). A morphometric and immunohistochemical study to assess the benefit of a sustained virological response in hepatitis C virus patients with cirrhosis. *Hepatology* (Baltimore, Md). Aug 1; 56(2):532–43. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22271347/>
- Friedman SL, Bansal MB. (2006). Reversal of hepatic fibrosis — Fact or fantasy? *Hepatology*. 43(S1): S82–8.
- Frulio N, Trillaud H. (2013). Ultrasound elastography in liver. *Diagnostic and Interventional Imaging*. May;94(5):515–34.
- Ganne-Carrié N, Ziol M, de Ledinghen V, Douvin C, Marcellin P, Castera L. (2006). Accuracy of liver stiffness measurement for the diagnosis of cirrhosis in patients with chronic liver diseases. *Hepatology*. 44(6):1511–7.
- García, A. (2020). “Correlación de resultados obtenidos mediante elastografía hepática con FIB4 y escala APRI en pacientes con enfermedad hepática autoinmune” <https://repositorioinstitucional.buap.mx/bitstream/handle/20.500.12371/15640/20210622085704-9670-T.pdf?sequence=1>
- García Buey L, González Mateos F, Moreno-Otero R. (2012). Cirrosis hepática. *Medicine - Programa de Formación Médica Continuada Acreditado*. Jan;11(11):625–33.
- Ginès P, Castera L, Lammert F, Graupera I, Serra-Burriel M, Allen AM. (2021). et al. Population screening for liver fibrosis: Toward early diagnosis and intervention for chronic liver diseases. *Hepatology*. Dec 10;75(1):219–28.
- Guía De Práctica Clínica EASL-ALEH. (2015). Pruebas no invasivas para la evaluación del pronóstico y severidad de la enfermedad hepática. Disponible en: https://easl.eu/wp-content/uploads/2018/10/-Non-invasive_tests_ES.pdf
- Instituto Nacional de Estadísticas y Censos INEC. (2020). Registro Estadístico de Defunciones Generales. Disponible en:

https://www.ecuadorencifras.gob.ec/documentos/web-inec/Poblacion_y_Demografia/Defunciones_Generales_2020/2021-06-10_Principales_resultados_EDG_2020_final.pdf

- Ishtiaq, A., Shah, S., Iftikhar, S., Baig-Ansari, N., & Ashraf, H. (2020). Relationship of FIB-4 index with transient elastography in chronic hepatitis C patients having APRI ≥ 0.5 - ≤ 2 in a resource-limited setting in Pakistan. *Journal of Family Medicine and Primary Care*, 9(11), 5564. https://doi.org/10.4103/jfmmpc.jfmmpc_1294_20
- Jiao J, Friedman SL, Aloman C. (2009). Hepatic fibrosis. *Current Opinion in Gastroenterology*. May;25(3):223–9.
- Kamath PS, Shah VH. (2022). Perspectiva general de la cirrosis. In: Elsevier, España. *Sleisenger y Fordtran Enfermedades digestivas y hepáticas*. p. 1164–71.
- Kaya E, Bakir A, Kani HT, Demirtas CO, Keklikkiran C, Yilmaz Y. (2020). Simple Noninvasive Scores Are Clinically Useful to Exclude, Not Predict, Advanced Fibrosis: A Study in Turkish Patients with Biopsy-Proven Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gut and Liver*. Jul 15;14(4):486–91.
- Lannerstedt, H., Konopski, Z., Sandvik, L., Haaland, T., Løberg, E. M., & Haukeland, J. W. (2013). Combining transient elastography with FIB4 enhances sensitivity in detecting advanced fibrosis of the liver. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 48(1), 93–100. Disponible en; <https://doi.org/10.3109/00365521.2012.746389>
- Lee S. (2014). Non-invasive diagnosis of hepatitis B virus-related cirrhosis. *World Journal of Gastroenterology*. 20(2):445.
- Mallet V, Dhalluin-Venier V, Roussin C, Bourliere M, Pettinelli Me, Giry C. (2009). et al. The accuracy of the FIB-4 index for the diagnosis of mild fibrosis in chronic hepatitis B. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. Feb;29(4):409–15.
- Mancini, M., Salomone Megna, A., Ragucci, M., De Luca, M., Marino Marsilia, G., Nardone, G., Coccoli, P., Prinster, A., Mannelli, L., Vergara, E., Monti, S., Liuzzi, R., & Incoronato, M. (2017). Reproducibility of shear wave elastography (SWE) in patients with chronic liver disease. *PLOS ONE*, 12(10), e0185391. Disponible en: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0185391>
- Millonig G, Friedrich S, Adolf S, Fonouni H, Golriz M, Mehrabi A. (2010). et al. Liver stiffness is directly influenced by central venous pressure. *Journal of Hepatology*. Feb 1;52(2):206–10. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20022130/>

- McPherson S, Stewart SF, Henderson E, Burt AD, Day CP. (2010). Simple non-invasive fibrosis scoring systems can reliably exclude advanced fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Gut*. Aug 26;59(9):1265–9.
- Mohamadnejad M, Tavangar SM, Sotoudeh M, Kosari F, Khosravi M, Geramizadeh B. (2010) et al. Histopathological Study of Chronic Hepatitis B: A Comparative Study of Ishak and METAVIR Scoring Systems. *International Journal of Organ Transplantation Medicine*. 1(4):171–6. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25013582/>
- Moscol M. (2003). Epidemiología de la Cirrosis Hepática en el Perú. Symposium APEH, 2. Disponible en: <http://repebis.upch.edu.pe/articulos/ead/v6n2/a6.pdf>
- Mueller S. (2010). Increased liver stiffness in alcoholic liver disease: Differentiating fibrosis from steatohepatitis. *World Journal of Gastroenterology*. 16(8):966.
- Murad Gutiérrez, V.; Romero Enciso, J.A. (2017). Elastografía hepática: ¿qué es, ¿cómo se hace y cómo se interpreta? *Radiología*, (), S0033833817301911. doi:10.1016/j.rx.2017.11.002
- Pinzani, Massimo (2015). Pathophysiology of Liver Fibrosis. *Digestive Diseases*, 33(4), 492–497.
- Poordad FF. (2015). Presentation and complications associated with cirrhosis of the liver. *Current Medical Research and Opinion*. Feb 20;31(5):925–37.
- Poynard T, Munteanu M, Deckmyn O, Ngo Y, Drane F, Messous D. (2011). et al. Applicability and precautions of use of liver injury biomarker FibroTest. A reappraisal at 7 years of age. *BMC Gastroenterology*. Apr 14;11(1).
- Poynard T, Munteanu M, Imbert-Bismut F, Charlotte F, Thabut D, Le Calvez S. (2004). et al. Prospective Analysis of Discordant Results between Biochemical Markers and Biopsy in Patients with Chronic Hepatitis C. *Clinical Chemistry*. Aug 1;50(8):1344–55.
- Regev A, Berho M, Jeffers LJ, Milikowski C, Molina EG, Pylsopoulos NT. (2002). et al. Sampling error and intraobserver variation in liver biopsy in patients with chronic HCV infection. *The American Journal of Gastroenterology*. Oct;97(10):2614–8.
- Rousselet M-C, Michalak S, Dupré F, Croué A, Bedossa P, Saint-André J-P. (2005). et al. Sources of variability in histological scoring of chronic viral hepatitis. *Hepatology*. Jan 19;41(2):257–64.

- Rodríguez A, Said H, Romero V, Altamirano J. (2008). Gastroenterología. Artículo original. *Rev Hosp Jua Mex.* 75(4):257–63. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/juarez/ju-2008/ju084d.pdf>
- Sandrin L, Fourquet B, Hasquenoph J-M, Yon S, Fournier C, Mal F. (2003). et al. Transient elastography: a new noninvasive method for assessment of hepatic fibrosis. *Ultrasound in Medicine & Biology.* Dec;29(12):1705–13.
- Sebastiani, G., Alshaalan, R., Wong, P., Rubino, M., Salman, A., Metrakos, P., Deschenes, M., & Ghali, P. (2015). Prognostic Value of Non-Invasive Fibrosis and Steatosis Tools, Hepatic Venous Pressure Gradient (HVPG) and Histology in Nonalcoholic Steatohepatitis. *PLOS ONE*, 10(6), e0128774.
- Schwabe R, Wells R. (2015). Origin and Function of Myofibroblasts in the Liver. *Seminars in Liver Disease.* May 14;35(02):097-106.
- Sepanlou SG, Safiri S, Bisignano C, Ikuta KS, Merat S, Saberifiroozi M. (2020). et al. The global, regional, and national burden of cirrhosis by cause in 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology.* Mar;5(3):245–66.
- Singh S, Muir AJ, Dieterich DT, Falck-Ytter YT. (2017). American Gastroenterological Association Institute Technical Review on the Role of Elastography in Chronic Liver Diseases. *Gastroenterology.* May;152(6):1544–77.
- Sterling RK, Lissen E, Clumeck N, Sola R, Correa MC, Montaner J. (2006). et al. Development of a simple noninvasive index to predict significant fibrosis in patients with HIV/HCV coinfection. *Hepatology.* 43(6):1317–25.
- Subar D, Khan A, O'Reilly D. (2011). Complications of Liver Biopsy. *Liver Biopsy.* Sep 6
- Subasi CF, Aykut UE, Yilmaz Y. (2015). Comparison of noninvasive scores for the detection of advanced fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology.* Feb;27(2):137–41.
- Tan Z, Sun H, Xue T, Gan C, Liu H, Xie Y. (2021). Liver Fibrosis: Therapeutic Targets and Advances in Drug Therapy. *Frontiers in cell and developmental biology.* Jan 1; 9:730176. Disponible en: <http://europepmc.org/article/MED/34621747>
- Theise ND. (2007). Liver biopsy assessment in chronic viral hepatitis: a personal, practical approach. *Modern Pathology.* Feb;20(S1): S3–14.
- Tsochatzis EA, Bosch J. (2014). Burroughs AK. Liver cirrhosis. *The Lancet.* 2014 May;383(9930):1749–61.

- Wang Y, Hou J-L. (2015). Current Strategies for Quantitating Fibrosis in Liver Biopsy. *Chinese Medical Journal*. Jan 20;128(2):252–8.
- Xiao G, Yang J, Yan L. (2014). Comparison of diagnostic accuracy of aspartate aminotransferase to platelet ratio index and fibrosis-4 index for detecting liver fibrosis in adult patients with chronic hepatitis B virus infection: A systemic review and meta-analysis. *Hepatology*. Nov 24;61(1):292–302.
- Xiao G, Zhu S, Xiao X, Yan L, Yang J, Wu G. (2017). Comparison of laboratory tests, ultrasound, or magnetic resonance elastography to detect fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease: A meta-analysis. *Hepatology*. Sep 26;66(5):1486–501.
- Yang L, Kwon J, Popov Y, Gajdos GB, Ordog T, Brekken RA. (2014). et al. Vascular Endothelial Growth Factor Promotes Fibrosis Resolution and Repair in Mice. *Gastroenterology*; 146(5):1339-1350.e1. Disponible en: [https://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085\(14\)00152-8/fulltext](https://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085(14)00152-8/fulltext)
- Yela, E., Sole, N., Quintero, S., Yela, E., Sole, N., & Quintero, S. (2022). Buena concordancia entre la elastografía de transición y las pruebas combinadas APRI y FIB-4 en presos con hepatitis C sin enfermedad hepática avanzada. *Revista Española de Sanidad Penitenciaria*, 24(1), 33–37. Disponible en: <https://doi.org/10.18176/resp.00047>
- Younossi ZM, Stepanova M, Rafiq N, Makhlof H, Younoszai Z, Agrawal R. (2011). et al. Pathologic criteria for nonalcoholic steatohepatitis: Interprotocol agreement and ability to predict liver-related mortality. *Hepatology*. May 14;53(6):1874–82.

8. ANEXOS

ANEXO 1. Lista de instituciones participantes en la investigación.

Nombre de la institución	Pública/ Privada	Dirección postal	Persona de contacto	Correo electrónico persona contacto	Teléfono persona de contacto
Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín	Pública	Ayacucho N19-63 y Av. 18 de septiembre, Quito, Ecuador	Dra. Estefhaníe Elizabeth Villalba Leiva	e.villalbaleiva@hotmail.com	0984055279

ANEXO 2. Cuadro de operacionalización de variables

VARIABLE	DEFINICIÓN	TIPO DE VARIABLE	DIMENSIÓN	UNIDAD DE MEDIDA	INDICADOR
Sexo	Características fisiológicas y sexuales con las que nacen las personas	Cualitativo Nominal	Demográfica	---	Hombre Mujer
Edad	Tiempo de vida desde su nacimiento hasta la actualidad	Cuantitativo Discreta	Demográfica	Años	Años cumplidos
Enfermedad	Tipo de patología hepática por la cual fue solicitada el estudio	Cualitativo Nominal	Patología médica	---	EHGNA Alcoholismo Hepatitis B Hepatitis C Otros (hereditarias, biliar, trasplante)
Aspartato aminotransferasa	Enzima que se produce principalmente en los hepatocitos, cataliza la reacción entre el L-aspartato y el 2-oxoglutarato. Aumenta en casos de injuria hepática	Cuantitativo Continua	Laboratorio	U/L	AST
Alanina aminotransferasa	Enzima que se produce principalmente en los hepatocitos, cataliza la reacción entre la alanina y el ácido α -cetoglutarico.	Cuantitativo Continua	Laboratorio	U/L	ALT

	Aumenta en casos de injuria hepática				
Plaquetas	Fragmentos de células implicados predominantemente en la coagulación y función del hígado	Cuantitativo Continua	Laboratorio	McL	Plaquetas
FIB-4	Valor por fórmula matemática y escala como predictor de fibrosis hepática	Cualitativo Continua	Laboratorio	(Edad x AST) / (Plaquetas x $\sqrt{\text{ALT}}$)	FIB-4 < 3.25, FIB-4 \geq 3.25
Elastografía	Prueba de diagnóstico por imagen que busca fibrosis en el hígado	Cualitativo Continua	Imagen/Rigidez	kPa	< 5.0 kPa (F0-F1), < 9 kPa (F2), < 13 kPa (F3), \geq 17 kPa (F4)

ANEXO 3. Protocolo de anonimización

1. Definición del equipo de trabajo:

- Responsable de la fuente de los datos inicial: Se encuentra a cargo del Ing. Roberto Carlos Tobar Lemus. Coordinador General de Planificación y Estadísticas, Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín.
- Responsable de protección de datos: para la protección de los datos se encuentra designado la Ing. Pamela Stephanie Castañeda Delgado. Oficinista del departamento de estadística del Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín.
- Responsable de la información personal anonimizada: en cuanto al manejo de la información anonimizada, el Dr. Edison Fernando Sanchez Delgado. Asistente de Estadística (Equipo de Vigilancia Epidemiológica y Control de Infecciones).
- Equipo de evaluación de riesgos: Dra. Adriana Elizabeth Campoverde Avila, Coordinación de docencia del Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín.
- Equipo de seguridad de la información y proceso de anonimización: Dr. Luis Gustavo Jarrin Yerovi. Asistente coordinación general de investigación.

Luego, de asegurar el proceso de anonimización, la información se facilitará a la investigador, Dr. Carrera Milton.

2. Objetivos de la información anonimizada

- Proveer los datos desagregados para ser utilizados, sin generar conflictos con los titulares de los datos para cumplir con el objetivo general del estudio que es: “Asociar los resultados obtenidos de elastografías hepáticas con la escala FIB-4”, cabe mencionar que los datos serán de divulgación pública al ser parte del repositorio digital de la biblioteca de la Pontificia Universidad Católica del Ecuador.

3. Preanonimización

- Las variables directas a ser eliminadas de la base de datos son: cédula de identidad, número de historia clínica, nombres y apellidos, fecha de nacimiento, lugar de residencia, estado civil.

4. Anonimización

- Se utiliza la técnica sin perturbación, de supresión local.
- Se renombra el archivo Excel de los datos con una codificación numérica

- Se otorga a la investigadora en archivo digital cifrado con clave que únicamente el responsable de información personal anonimizada lo conoce, para evitar alteración voluntaria o involuntaria en los datos obtenidos.

5. Control

- El responsable de protección de los datos, solicitará cada mes la base de datos en la que se estará trabajando para determinar riesgo de Re- identificación en la misma.

Una vez terminada la investigación, el responsable de la fuente inicial de los datos solicitará de vuelta el documento de base de datos cifrado.