

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN

FACULTAD DE MEDICINA



**UTILIDAD DIAGNÓSTICA DE FIBROSIS HEPÁTICA AVANZADA DE UN NUEVO
MÉTODO NO INVASIVO (HEPAMET) EN PACIENTES CON ENFERMEDAD HEPÁTICA
GRASA NO ALCOHOLICA**

Por

DRA. MARÍA FERNANDA CASTILLO MARTÍNEZ


COMO REQUISITO PARA OBTENER EL GRADO DE

SUBESPECIALISTA EN GASTROENTEROLOGÍA Y ENDOSCOPIA DIGESTIVA

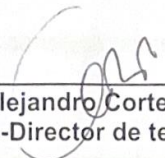
NOVIEMBRE, 2025.

UTILIDAD DIAGNÓSTICA DE FIBROSIS HEPÁTICA AVANZADA DE UN NUEVO
MÉTODO NO INVASIVO (HEPAMET) EN PACIENTES CON ENFERMEDAD HEPÁTICA
GRASA NO ALCOHOLICA

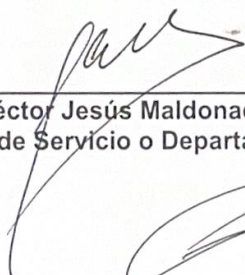
Aprobación de la tesis:



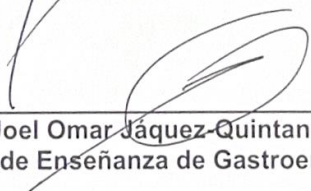
Dr. Diego García Compeán
Director de tesis



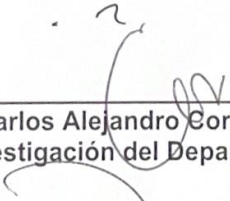
Dr. Carlos Alejandro Cortez-Hernández
Co-Director de tesis



Dr. Héctor Jesús Maldonado-Garza
Jefe de Servicio o Departamento



Dr. Joel Omar Jáquez-Quintana
Coordinador de Enseñanza de Gastroenterología



Dr. Carlos Alejandro Cortez-Hernández
Coordinador de Investigación del Departamento de Medicina Interna



Dr. med. Felipe Arturo Morales Martínez
Subdirector de Estudios de Posgrado

DEDICATORIA Y/O AGRADECIMIENTOS

A mi familia que me ha apoyado siempre, desde que decidí iniciar el camino de la medicina.

A mis padres y mi hermano por siempre brindarme su apoyo tanto emocional como económico y por ser un claro ejemplo de dedicación y entrega al trabajo. Gracias por enseñarme el valor de la familia sobre todo lo demás.

A mis maestros por su paciencia, sus consejos y sus enseñanzas, por ser una pieza fundamental en mi formación.

A mis compañeros por acompañarme a lo largo de estos tres años y convertirse en grandes amigos.

Tabla de Contenido

<u>CAPÍTULO I</u>	5
<u>RESUMEN</u>	5
<u>CAPÍTULO II</u>	7
<u>INTRODUCCIÓN</u>	7
<u>CAPÍTULO III</u>	16
<u>HIPÓTESIS</u>	16
<u>CAPÍTULO IV</u>	17
<u>OBJETIVOS</u>	17
<u>CAPÍTULO V</u>	18
<u>MATERIAL Y MÉTODOS</u>	18
<u>CAPÍTULO VI</u>	26
<u>RESULTADOS</u>	26
<u>DISCUSIÓN</u>	31
<u>CAPITULO VIII</u>	35
<u>CONCLUSIÓN</u>	35
<u>CAPITULO IX</u>	36
<u>BIBLIOGRAFÍA</u>	36

CAPÍTULO I

RESUMEN

Dra. María Fernanda Castillo Martínez

Febrero 2025

Universidad Autónoma de Nuevo León

Título: Utilidad diagnóstica de fibrosis hepática avanzada de un nuevo método no invasivo (HEPAMET) en pacientes con Enfermedad Hepática Grasa No Alcohólica

Número de páginas: 38

Candidato al grado de MEDICO SUBESPECIALISTA en Gastroenterología y Endoscopía Digestiva.

Área de estudio: Gastroenterología.

La fibrosis avanzada es el principal factor asociado a la progresión de la EHGNA a cirrosis hepática. La prevalencia de la EHGNA ha incrementado de forma gradual, tanto que en los últimos años se ha convertido en una de las principales causas de cirrosis. Se han diseñado diversas escalas y métodos no invasivos que permiten identificar y clasificar pacientes con factores de riesgo para el desarrollo de fibrosis avanzada. En este estudio, se realizó la comparación de distintas pruebas no invasivas para demostrar su eficacia en la identificación de fibrosis avanzada. Se incluyeron 226 pacientes; 80 (35.4%) hombres. La mediana de edad fue de 56 años (rango: 24 – 85 años). Se encontraron 30 pacientes (13.3%) con diagnóstico de pre-diabetes, 138 (61.1%) con diabetes mellitus tipo 2, 96 (42.5%) con hipertensión

arterial sistémica y 67 (29.6%) con dislipidemia. La mediana del índice de masa corporal (IMC) fue de 30.2 (rango: 17.3 y 51.1). El 35.8% tenía sobrepeso y el 51.4% tenía obesidad. Por elastografía transitoria, 123 (54.5%) pacientes corresponden al grupo de pacientes sin fibrosis avanzada (<8KPa), 48 (21.2%) a fibrosis avanzada (> 8KPa), y 55 (24.3%) a cirrosis (>12 KPa). El índice HEPAMET presentó el área bajo la curva mas alta para el diagnóstico de fibrosis avanzada, con una sensibilidad del 83%, especificidad del 74% y valores predictivos positivo y negativo de 72% y 84%, respectivamente (tabla 2). La prueba que mostró el mejor valor predictivo negativo para la exclusión de fibrosis avanzada fue NFS de 85%, seguido de HEPAMET con 84%. La escala con mejor sensibilidad fue NFS (91%), sin embargo, mostró una especificidad del 40%. En el caso del diagnóstico de cirrosis, las escalas HEPAMET y FIB4 presentaron valores de sensibilidad, especificidad, VPP y áreas bajo la curva similares de 0.89 (IC 0.85 – 0.94), con VPN de 92% y 91%, respectivamente (tabla 3). La prueba con menor sensibilidad para el diagnóstico de cirrosis fue APRI con 54%, aunque se obtuvo un AUROC de 0.87 (IC 0.82-0.93). La escala HEPAMET es un nuevo método no invasivo que permite la predicción de fibrosis avanzada con área bajo la curva de 85%, sensibilidad del 74% y especificidad del 97%. En este estudio las escalas no invasivas que mostraron un alto rendimiento para el diagnóstico de fibrosis avanzada y cirrosis son HEPAMET y FIB4 comparado con elastografía, con AUROC similar a lo reportado en la literatura. La escala HEPAMET fue superior a BARD y relación AST/ALT para la predicción de fibrosis avanzada.

CAPÍTULO II

INTRODUCCIÓN

1. Marco Teórico

La enfermedad hepática grasa no alcohólica (EHGNA) representa la acumulación excesiva de grasa en el hígado, y se ha convertido en una de las principales causas de cirrosis y hepatocarcinoma a nivel mundial. ¹ La EHGNA representa el continuo de una enfermedad que va desde la esteatosis (NAFLD) hasta la esteato-hepatitis (NASH); tienen una prevalencia del 25% y 5% respectivamente en población general, y presentan correlación estrecha con diversos trastornos metabólicos.² Los principales factores de riesgo para el desarrollo de EHGNA son la diabetes mellitus tipo 2 (DM2), la dislipidemia, el sobrepeso y la obesidad, el síndrome de ovario poliquístico (SOP), y algunos componentes del síndrome metabólico. ³

Se define la NAFLD como la presencia de esteatosis en >5% de los hepatocitos (por imagen o histología) en relación a factores de riesgo metabólicos y en la ausencia de consumo de alcohol (>30gr al día en hombre y >20gr al día en mujeres) u otras enfermedades hepáticas. ² A diferencia de la esteatosis, el estándar de oro para el diagnóstico de NASH es biopsia hepática y se caracteriza por la presencia de inflamación y daño hepatocelular (balonización del hepatocito) con necrosis y progresión más rápida hacia fibrosis, siendo los estadios avanzados de fibrosis el grado 3 y 4. La prevalencia de NAFLD en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 se encuentra por encima del 60%, mientras que en pacientes obesos puede alcanzar hasta el 80%.

Las enzimas hepáticas por si solas presentan pobre sensibilidad y especificidad en el diagnóstico de EHGNA. Por esta razón la biopsia hepática sigue siendo el estándar de oro para la clasificación de la enfermedad y la detección de fibrosis avanzada. La prevalencia de fibrosis avanzada (>F3) en la población general es del 1.5%.⁴ Se estima que aproximadamente, 10% de los pacientes con DM2 y NAFLD, tienen fibrosis avanzada demostrada por biopsia.³ Debido a que la fibrosis es el principal factor relacionado a la progresión a hepatopatía crónica, y su presencia de forma histológica esta asociado a un incremento en la mortalidad, se han diseñado métodos no invasivos para su identificación.¹

Índice de APRI

Inicialmente validado en pacientes con infección por virus de hepatitis C, es una herramienta que utiliza la elevación de la enzima asparato aminotransferasa (AST) y su límite superior normal en relación al recuento plaquetario. Hay pocos estudios sobre su utilización en EHGNA; en este contexto se ha utilizado un valor > 1 para la determinación de fibrosis avanzada con un valor predictivo negativo del 84% y un valor predictivo positivo de 37%, por lo que es útil en el contexto de exclusión de fibrosis avanzada por su mejor valor predictivo negativo, pero no es una herramienta sensible para su identificación.⁵ En otro estudio publicado en 2021, se reportó que un score de 0.72 presentaba un área bajo la curva (AUROC) de 0.92 con una sensibilidad del 84%, especificidad del 88%, VPP del 66% y VPN 95% para la identificación de fibrosis avanzada en EHGNA.⁶

Relación AST/ALT

La relación de AST/ALT ha sido estudiado poco en el contexto de esta enfermedad; es poco específica y correlaciona de forma pobre en el diagnóstico de EHGNA. Comparado con otras escalas, un punto de corte de 0.94 tiene un AUROC de 0.72 con sensibilidad del 61%, especificidad del 77%, VPP de 42% y VPN del 87% para la identificación de fibrosis avanzada.⁶ Generalmente se utiliza un punto de corte de 1 para determinar a los pacientes que presentan baja probabilidad de fibrosis avanzada.¹

Fibrosis score de la Clínica Mayo (NFS)

Escala validada en 2007 en la Clínica Mayo en Estados Unidos; se encuentra reportada en distintas guías como una de las más validadas en población con enfermedad hepática grasa. Consta de seis variables fácilmente accesibles que incluyen el índice de masa corporal (IMC), la presencia o no de diabetes o prediabetes, niveles de AST y ALT, conteo plaquetario y niveles de albúmina. De forma general, valores <1.455 presentan un valor predictivo negativo elevado (93%) y sensibilidad del 90% para excluir la presencia de fibrosis avanzada, mientras que valores >0.675 correlacionan con estadios F3 – F4 con un valor predictivo positivo del 90% y especificidad del 97%.³ Otra revisión, reportó un VPN entre 88 – 93% con corte < 1.45 y VPP entre 78 – 90% con corte de > 0.67 para fibrosis avanzada.⁵ A diferencia de otras escalas, presenta especificidad moderada para el diagnóstico de fibrosis avanzada por lo cual es más utilizada.

BARD score

Puntaje derivado de una cohorte de 827 pacientes con EHGNA diagnosticada por biopsia hepática. Utiliza cuatro variables (con un máximo de cuatro puntos) para su cálculo: presencia de un IMC >28 (1 punto), relación AST/ALT >0.8 (2 puntos), y la presencia de diabetes (1 punto); un puntaje >2 correlacionan con un odds ratio (OR) de 17 para la presencia de fibrosis avanzada.⁷ Al igual que las otras escalas, tiene un bajo VPP de 27% con un alto VPN de 95 – 97%.

FIB-4

El score más utilizado en el contexto de pacientes con hígado graso. Se encuentra en múltiples guías como el puntaje de elección para determinar pacientes que requieren mayor abordaje por medio de otro método diagnóstico no invasivo o biopsia hepática y tiene mejor rendimiento diagnóstico que otras escalas. Consta de cuatro variables: edad, niveles de AST, ALT y plaquetas.

De acuerdo a las guías del 2018 de la Asociación Americana para el estudio de las enfermedades hepáticas (AASLD), un punto de corte < 1.45 presenta poca probabilidad para el diagnóstico de fibrosis avanzada (estadios 0 – 1 de Ishak), mientras que un score > 3.25 con alta probabilidad de la presencia de estadios >F4 de Ishak. Actualmente la AGA utiliza otros puntos de corte para la estratificación de riesgo; puntajes < 1.3 presentan baja probabilidad con un VPN entre el 90 – 95%, mientras que > 2.67 una alta probabilidad de fibrosis avanzada. Una de las desventajas es que parece ser menos confiable en pacientes < 35 años o > 65 años; además en pacientes mayores de 65 años, los puntos de corte utilizados son distintos a los de la población más joven (< 2.0 para excluir fibrosis avanzada con

un VPN entre 82 – 98%, y > 2.67 para probable fibrosis avanzada).⁸ En un estudio realizado en población Latinoamericana, se identificó un AUROC de 0.74 con un VPN de 88% para el diagnóstico de fibrosis avanzada utilizando un punto de corte de 0.44.⁹ Se ha recomendado su uso en conjunto con otras escalas no invasivas para el diagnóstico de fibrosis avanzada, sobre todo en pacientes con puntajes indeterminados.

Hepamet

El score más recientemente validado para la identificación de fibrosis avanzada en EHGNA es el Hepamet.¹⁰ Se desarrolló y validó en 2019 en una cohorte de 2452 pacientes en centros de más de tres países europeos y se comparó con FIB-4 y NFS. Las variables que se tomaron en cuenta para el modelo con mejor rendimiento fueron el sexo, la edad, antecedente de diabetes, niveles de glucosa e insulina, índice HOMA, AST, niveles de albúmina y plaquetas. Un puntaje < 0.12 y > 0.47 identificó pacientes sin y con fibrosis avanzada con una especificidad del 97.2%, sensibilidad del 74%, VPN del 92% y VPP 76.3% con un AUROC de 0.8. Comparado con FIB-4 y NSF presentó superioridad para identificar pacientes con fibrosis avanzada, además de reducir el porcentaje de pacientes clasificados como indeterminados por los otros dos métodos. La escala fue validada en población mexicana en un estudio publicado en el 2021 siendo el estándar de oro para diagnóstico de EHGNA la biopsia hepática; la escala mostró una sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo de 76.7%, 90.1%, 36.7% y 94.3%, respectivamente. Para Hepamet se demostró una AUROC de

0.758, similar a la escala de FIB-4 (0.796) y NFS (0.669), por lo que pudiera ser de utilidad en nuestra población.

Elastografía transitoria

La elastografía transitoria es una de las principales herramientas en el diagnóstico no invasivo de fibrosis avanzada que valora la rigidez hepática medida en unidades de kilopascales. Se realiza por medio del método comercializado denominado Fibroscan, que está formado por una sonda emisora y receptora y un ordenador que procesa la información y genera una imagen de la onda elástica y el valor de la rigidez hepática¹¹. La sonda contiene un mecanismo vibrador que produce la onda mecánica y un transductor que produce la onda de ultrasonidos. La exploración se inicia con el paciente en ayuno, en decúbito supino y con el brazo derecho detrás de la cabeza. La sonda se aplica sobre la silueta hepática, entre las costillas, en la línea media axilar derecha y perpendicular al plano de la piel. El explorador debe mantener la posición de la sonda y pulsar el botón para obtener 10 determinaciones válidas. La onda mecánica produce una vibración de amplitud media y de frecuencia baja (50Hz) que se propaga hasta 65mm de la superficie cutánea y el volumen de parénquima hepático evaluado es 100 veces superior al de la biopsia. En la pantalla del ordenador se genera una imagen de la onda elástica en 2 dimensiones y su morfología puede facilitar la obtención de registros válidos. Se deben realizar 10 determinaciones válidas. Además de la imagen, la pantalla mostrará 3 valores que deben tenerse en cuenta: la razón o relación entre el número de mediciones válidas y el número total de mediciones, el rango intercuartílico (RIC) o variación del total de mediciones válidas con respecto a su valor mediano y el valor final de rigidez o

mediana de las 10 determinaciones válida. La exploración es rápida (5min), sencilla y su rango de detección es entre 2,5 y 75kPa. La Asociación Americana de Gastroenterología recomienda que todos los pacientes con valor \geq 8 – 12 KPa presentan riesgo intermedio de fibrosis avanzada y los pacientes >12 KPa presentan riesgo alto de fibrosis avanzada, con un valor predictivo positivo entre el 76- 88%. Pacientes con un valor menor de 8 KPa puede descartar con sensibilidad del 93% la presencia de fibrosis avanzada.

En diversas guías se ha discutido el uso de las pruebas no invasivas para tamizaje de pacientes con uno o mas factores de riesgo; de forma más reciente, en el 2021 la Asociación Americana de Gastroenterología (AGA) propone un algoritmo de abordaje por medio de dos pruebas no invasivas en pacientes con factores de riesgo ya mencionados. ⁴ Los grupos de pacientes candidatos a la realización de pruebas no invasivas son los pacientes con diabetes mellitus tipo 2, pacientes con 2 o mas factores de riesgo metabólicos (hipertensión, prediabetes, obesidad o dislipidemia) y pacientes en quienes se encuentra de forma incidental esteatosis o elevación de aminotransferasas. En estos pacientes se deberá excluir alguna otra etiología asociada como consumo de alcohol, hepatitis viral o autoinmune según sea el caso. La AGA recomienda que todos los pacientes identificados, sean sometidos a pruebas no invasivas por medio de la aplicación de scores de forma inicial; en la guía el puntaje propuesto es el FIB-4, el cual es uno de los scores que mejor desempeño ha demostrado en identificar pacientes con fibrosis avanzada comparado con otros puntajes. Estudios previos han demostrado que un puntaje de

FIB-4 <1.3 (o <2 en mayores de 65 años) tiene un valor predictivo negativo >90% para excluir fibrosis avanzada. Pacientes con puntajes >2.67 presentan alto riesgo de fibrosis avanzada con valores positivos entre 60 – 80% por lo que deberán ser remitidos a un especialista para mayor evaluación. Se recomienda que los pacientes con valores indeterminados (quienes presentan puntaje entre 1.3 – 2.67) sean sometidos a una segunda prueba no invasiva para medición de rigidez hepática; el método propuesto por la guía es la elastografía transitoria donde un valor de 8 KPa, presenta un 93% de sensibilidad para descartar fibrosis avanzada. En ambos casos, los pacientes con valores menores no requieren mayor evaluación y se recomienda reevaluar en 2 – 3 años. Un valor de >12KPa es considerado alto riesgo para fibrosis avanzada con valores predictivos positivos entre 76 – 88%, por lo que también deberán ser referidos a un especialista para mayor evaluación.

2. Justificación

La enfermedad hepática no alcohólica asociada a hígado graso es una enfermedad con alta prevalencia que se presentan en pacientes con factores de riesgo comunes entre la población mexicana. Factores de riesgo metabólicos como la obesidad, la diabetes mellitus tipo 2, la dislipidemia y el síndrome metabólico son los principales desencadenantes de esta enfermedad. El espectro de la EHGNA es amplio e incluye la esteatosis y la esteatohepatitis, las cuales se diferencian por la presencia de inflamación y necrosis, aunque se requiere de biopsia hepática para poder distinguir entre ambas. Debido a que la fibrosis es el mejor determinante para el desarrollo de complicaciones como hepatopatía crónica, se han creado herramientas no invasivas

que permitan evaluar su presencia sin necesidad de la realización de biopsia hepática, la cual es costosa y presenta riesgo de complicaciones como sangrado, infección en sitio de punción, perforación y lesión a órgano adyacente. Existen por lo menos cinco escalas que previamente se han validado en nuestra población para la identificación de pacientes con riesgo alto de fibrosis avanzada las cuales se aplican de forma fácil y requieren estudios de laboratorio que son solicitados en la consulta de seguimiento. La aplicación de dichas escalas permite el reconocimiento temprano de la enfermedad en forma de tamizaje e identifica de mejor forma los pacientes con riesgo de desarrollo de fibrosis en etapas avanzadas.

3. Originalidad

Originalidad:

Es el primer estudio en nuestra población que compara las escalas previamente mencionadas para la identificación de fibrosis avanzada en pacientes con enfermedad hepática grasa no alcohólica.

CAPÍTULO III

HIPÓTESIS

- Hipótesis alterna: El Hepamet tiene utilidad significativa en el diagnóstico de fibrosis avanzada en la EHGNA.

El Hepamet es superior a los otros índices en el diagnóstico de fibrosis avanzada en la EHGNA.

- Hipótesis nula: El Hepamet no tiene utilidad significativa en el diagnóstico de fibrosis avanzada en la EHGNA.

El Hepamet no es superior que los otros índices en el diagnóstico de fibrosis avanzada en la EHGNA.

CAPÍTULO IV

OBJETIVOS

Objetivo primario

- Determinar la eficiencia diagnóstica del Hepamet en el diagnóstico de fibrosis hepática avanzada en pacientes con EHGNA

Objetivos secundarios

- Comparar la eficiencia diagnóstica del Hepamet con otros índices no invasivos (Fibrosis Mayo Score, Fib-4, BARD, APRI, relación AST/ALT)
- Definir el mejor punto de corte de predicción de fibrosis avanzada en nuestra población.

CAPÍTULO V

MATERIAL Y MÉTODOS

Tipo y diseño de estudio: Transversal, ambispectivo, observacional.

Lugar y sitio: Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González”.

Número de pacientes: 226 pacientes en total.

Duración del estudio: Noviembre 2022 a octubre 2023

Características de la población: Pacientes mayores de 18 años con factores de riesgo para EHGNA y esteatosis hepática en el Hospital Universitario “Dr. José E. González”.

Criterios de inclusión:

- 1) Pacientes mayores de 18 años.
- 2) Factores de riesgo para EHGNA y esteatosis por Elastografía de transición o ultrasonido hepático
- 3) Ausencia de otras causas de esteatosis.

Criterio de exclusión:

- 1) Ingesta de alcohol >30 gr al día en hombre y > 20gr al día en mujeres.
- 2) Infección hepática asociada a virus de hepatitis o autoinmune conocida.
- 3) Diagnóstico de hepatopatía crónica compensada/descompensada
- 4) Pacientes embarazadas.

Criterios de eliminación

- Pérdida de seguimiento o estudios de laboratorio incompletos.

Metodología y Protocolo de estudio

Se incluyeron pacientes referidos de la consulta externa con factores de riesgo para enfermedad por hígado graso o comorbilidades como diabetes mellitus tipo 2 y sobrepeso/obesidad se les realizará una historia clínica donde se obtengan datos como sexo, edad, presencia de comorbilidades, índice de masa corporal y perímetro abdominal, y que cuenten con estudios de laboratorio generales como niveles de plaquetas, aminotransferasas, albúmina, glucosa e insulina. No se solicitarán estudios de laboratorio fuera de los requeridos para cada paciente. Dichos parámetros se requieren para el cálculo de las escalas predictoras de fibrosis por medio de pruebas no invasivas. Una vez establecido el riesgo de fibrosis avanzada, se informará al paciente sobre el riesgo y se solicitará de forma verbal (y como parte del seguimiento establecido en las guías internacionales) el consentimiento para la realización de una segunda prueba no invasiva como la elastografía transitoria.

Índice de APRI

Las variables incluidas son: niveles de aspartato aminotransferasa, su límite superior normal y el conteo plaquetario para su cálculo.

Interpretación:

Sin fibrosis: <0.7

Fibrosis significativa: $0.7 - 1$

Cirrosis: >1

<https://www.mdcalc.com/calc/3094/ast-platelet-ratio-index-apri>

Relación AST/ALT

Las variables incluidas son: niveles de aminotransferasas

Interpretación:

Sin fibrosis avanzada: <1

Fibrosis avanzada: >1

<https://www.omnicalculator.com/health/ast-alt-ratio>

Fibrosis score de la Clínica Mayo (NFS)

Las variables incluidas son: edad, índice de masa corporal, presencia de glucosa alterada en ayuno, niveles de AST/ALT, conteo plaquetario y albúmina.

Interpretación:

Baja probabilidad de fibrosis: <-1.455

Intermedio: $-1.455 - 0.676$

Alta probabilidad de fibrosis >0.676

<https://www.mdcalc.com/calc/3081/naflid-non-alcoholic-fatty-liver-disease-fibrosis-score>

BARD score

Las variables incluidas son: índice de masa corporal, niveles de aminotransferasas, presencia de diabetes.

Interpretación:

Sin fibrosis avanzada: 0 y 1 punto

Fibrosis avanzada: >2 puntos

<https://www.mdcalc.com/calc/10086/bard-score-nafld-fibrosis>

FIB-4

Las variables incluidas son: edad, niveles de aminotransferasas y conteo plaquetario

Interpretación:

Sin fibrosis: <1.3

Indeterminado: 1.3 – 2.67

Fibrosis avanzada >2.67

<https://www.mdcalc.com/calc/2200/fibrosis-4-fib-4-index-liver-fibrosis>

Hepamet

Las variables incluidas son: sexo, edad, diabetes, niveles de glucosa e insulina, índice HOMA, niveles de aspartato aminotransferasa, albúmina y conteo plaquetario

Interpretación:

Riesgo bajo de fibrosis avanzada: <0.12

Riesgo intermedio: 0.12 – 0.47

Riesgo alto: > 0.47

<https://www.hepamet-fibrosis-score.eu/>

Elastografía

La elastografía se llevará a cabo en el equipo de marca Fibroscan (Echosens, Paris Francia). Con el paciente en decúbito supino, ubicando el transductor en el espacio

intercostal la cual emite una onda pulsátil vibratoria que penetra en el tejido hepático y una onda de ultrasonidos que capta la velocidad a la que se propaga la primera onda. Generando en una pantalla de video una imagen correspondiente a la onda elástica con un valor de rigidez hepática medido en kilopascales Se tomarán 10 mediciones evadiendo los vasos sanguíneos y los intestinos. El grado de fibrosis se reporta en el modelo de elasticidad de Young en Kilopascales (kPa). La media, mediana y desviación estándar se calculan automáticamente, utilizando la media como valor para el reporte del grado de fibrosis. El rango intercuartílico (IQR), es una medida de la dispersión estadística que es igual a la diferencia entre los cuartiles superior e inferior. Un valor IQR / media de menos de 30% sugiere que un conjunto de datos es bueno y se utiliza como medida de calidad. Con base en estudios de calidad internacionales previamente publicados se definirán como punto de corte para la detección de fibrosis avanzada ($F \geq 3$) una cifra de 7.9 kPa. Con base en estudios multiétnicos este valor tiene una sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo y un AUROC de 91%, 75%, 52%, and 97% y 0.93 respectivamente¹¹

Mecanismos de confidencialidad

No se publicará ningún dato personal y todos los documentos que contengan datos personales se desecharan una vez concluido el estudio.

El manejo de los pacientes en estudio será el recomendado por las guías internacionales.

Ética

De acuerdo con los principios establecidos en la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial adaptada por 52a Asamblea General, en Edimburgo, Escocia en el año 2000 en su Artículo 11, considerando también el artículo 13, el 15 y las últimas enmiendas de la declaración; que señalan que la investigación debe basarse en un conocimiento cuidadoso del campo científico, se revisó detalladamente la bibliografía para redactar los antecedentes y la metodológica del proyecto.

Esta investigación está de acuerdo con el "Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud" en su Título 2º, Capítulo 1º, Artículo 17, Fracción I, se considera como investigación sin riesgo ya que sólo se evaluará información del expediente clínico y/o electrónico.

ANÁLISIS DE DATOS

Cálculo del tamaño de la muestra

Para el cálculo de la muestra se realizó el método de estimación de proporciones.

Proporción de pacientes con fibrosis avanzada en una población referida a la unidad de servicios medicos 15%.

Se desea determinar el diagnostico de fibrosis avanzada usando un método nuevo (Hepamet). Se desea un intervalo de confianza del 95% con $d= 0.05$

¿Cuántos individuos se requieren?

$$N = \frac{Z^2 p q}{d^2}$$

donde $Z = 1.96$

$$d^2$$

$$p = 0.15$$

$$q = 1 - p = 0.85$$

$$d = 0.05$$

$$n = \frac{(1.96)^2 (0.15) (0.85)}{(0.05)^2} = 195 \text{ individuos}$$

$$\text{Reemplazo } 10\% = 20$$

TOTAL DE $N = 215$

Análisis estadístico e interpretación de la información

Se realizará una base de datos en el programa de Microsoft Office de Excel donde se recopilarán las principales características y datos de los pacientes, así como los valores de pruebas ya descritos previamente. Se realizará análisis estadístico con el paquete estadístico SPSS versión 25.

De todos los pacientes reclutados se realizará una descripción de las características demográficas y clínicas. Las variables continuas sean expresadas como media y desviación estándar; y las variables categóricas como frecuencias y proporciones relativas.

Se calculara capacidad discriminativa estimada mediante la estadística de concordancia-C (área bajo la curva ROC), el coeficiente de rangos no paramétrico de Spearman (r_s) de NFS y de FIB-4 en sus 2 puntos de corte bajo y alto y de APRI, relación AST/ALT y BARD en su único punto de corte los cuales serán comparados con los valores de la elastografía del mismo paciente. Una AUROC mayor de 0.70 será considerada como clínicamente relevante. Se determinara la significancia estadística de las r_s de cada prueba.

Para el estudio de S, E, VPP, VPN, Ex se utilizara la elastografia de transición como estándar ideal de diagnostico de fibrosis avanzada con un valor de corte de 7.9 kPa

Un valor de $p < 0.05$ bimarginal será considerado como estadísticamente significativo.

.

CAPÍTULO VI

RESULTADOS

Se incluyeron 226 pacientes; 80 (35.4%) hombres. La mediana de edad fue de 56 años (rango: 24 – 85 años). Se encontraron 30 pacientes (13.3%) con diagnóstico de pre-diabetes, 138 (61.1%) con diabetes mellitus tipo 2, 96 (42.5%) con hipertensión arterial sistémica y 67 (29.6%) con dislipidemia. La mediana del índice de masa corporal (IMC) fue de 30.2 (rango: 17.3 y 51.1). El 35.8% tenía sobrepeso y el 51.4% tenía obesidad. Por elastografía transitoria, 123 (54.5%) pacientes corresponden al grupo de pacientes sin fibrosis avanzada (<8KPa), 48 (21.2%) a fibrosis avanzada (> 8KPa), y 55 (24.3%) a cirrosis (>12 KPa). En la tabla 1 se demuestran las características generales por grupos.

	Sin fibrosis avanzada (n=123) (< 8 KPa)	Con fibrosis avanzada (n=48) (> 8 KPa)	Con cirrosis (n=55) (> 12KPa)	Valor de p
Edad	52 (24 – 85)	56 (28 – 85)	61(35 – 84)	<0.001
Hombres	45(36.5%)	14 (29.1%)	21 (38.2%)	0.584
Mujeres	78 (63.5%)	34 (70.9%)	34 (61.8%)	
IMC	30.4 (17.3 – 51.1)	30.4 (21.2 – 49.7)	29.3 (19.2- 41.6)	0.288
Prediabetes	20 (16.2%)	8 (16.6%)	2 (3.6%)	0.053
Diabetes mellitus tipo 2	54 (43.9%)	34 (70.8%)	50 (90.9%)	<0.001
Hipertensión arterial sistémica	41 (33.3%)	19 (39.5%)	36 (65.4%)	<0.001
Dislipidemia	36 (29.2%)	14 (29.1%)	16 (29.1%)	0.988
Sobrepeso	42 (34.1%)	17 (35.4%)	22 (40%)	0.455
Obesidad	65 (52.8%)	26 (54.1%)	25 (45.4%)	0.513

Tabla 1. Características generales de la población

Se identificó que la mediana de edad incrementó conforme al grado de fibrosis (con significancia estadística ($p < 0.001$)). La proporción de hombres con cirrosis fue mayor (38.2%) a diferencia del grupo de las mujeres donde el mayor porcentaje se encontraba en el grupo de fibrosis avanzada (70.9%). La mediana del IMC entre los tres grupos fue similar.

Los pacientes con fibrosis avanzada y cirrosis presentaron en mayor proporción, diabetes mellitus (70.8% y 90.9% vs 43.9%) e hipertensión arterial sistémica (39.5% y 69.5% vs 33.3%) comparado con los pacientes sin fibrosis avanzada de forma estadísticamente significativa ($p < 0.001$). La dislipidemia se encuentra distribuida de forma similar en los tres grupos. Se observó un ligero incremento en la proporción de pacientes con sobrepeso en el grupo de fibrosis avanzada y cirrosis (35.4% y 40%) comparado con los pacientes sin fibrosis avanzada. Sin embargo, observamos que la proporción de pacientes con obesidad es mayor en el grupo de pacientes sin fibrosis avanzada en comparado con el grupo de pacientes con cirrosis (52.8% vs 45.4%).

La escala de HEPAMET tuvo 51 (22%) resultados indeterminados, APRI 36 (16%) y FIB4 70 (30.9%). NFS fue la escala con mayor número de indeterminados con 96 (42.4%) pacientes.

El índice HEPAMET presentó el área bajo la curva mas alta para el diagnóstico de fibrosis avanzada, con una sensibilidad del 83%, especificidad del 74% y valores predictivos positivo y negativo de 72% y 84%, respectivamente (tabla 2). La prueba que mostró el mejor valor predictivo negativo para la exclusión de fibrosis avanzada fue NFS de 85%, seguido de HEPAMET con 84%. La escala con mejor sensibilidad fue NFS (91%), sin embargo, mostró una especificidad del 40%.

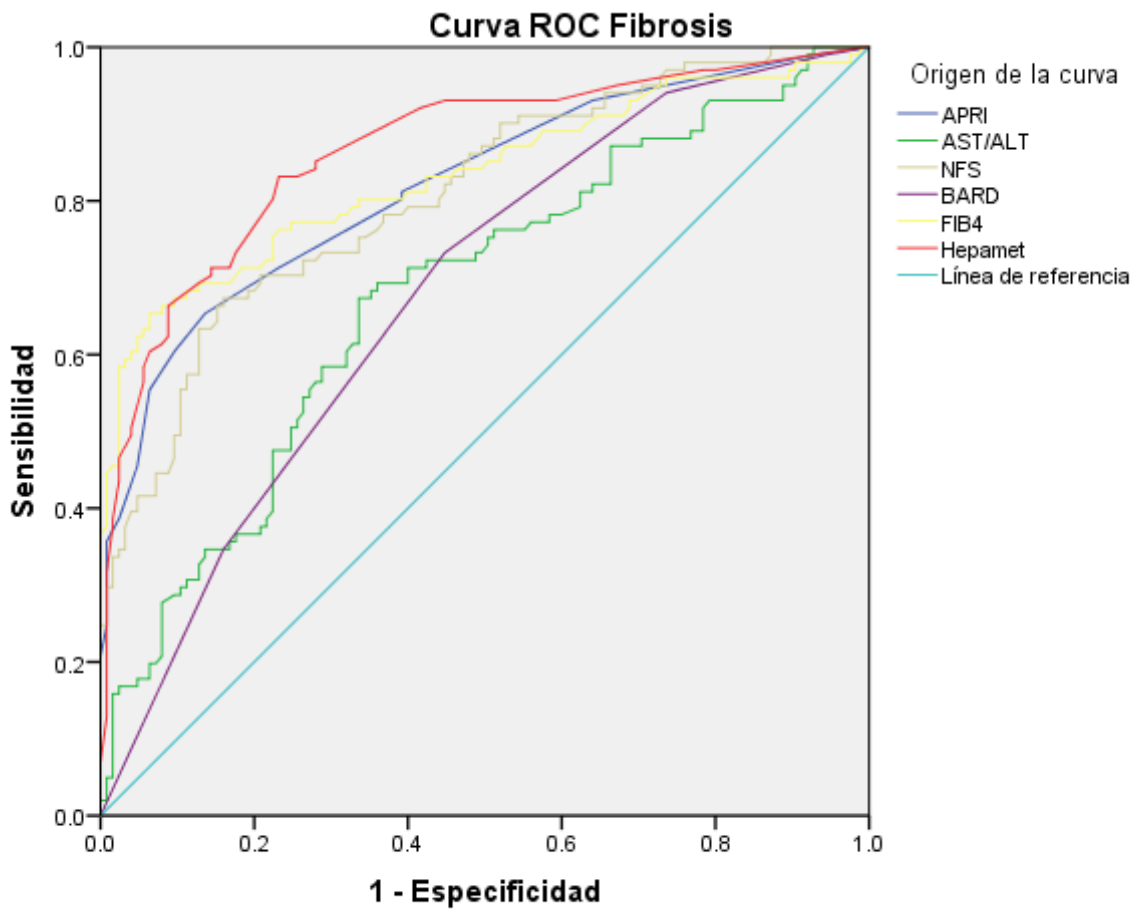
En el caso del diagnóstico de cirrosis, las escalas HEPAMET y FIB4 presentaron valores de sensibilidad, especificidad, VPP y áreas bajo la curva similares de 0.89 (IC 0.85 – 0.94), con VPN de 92% y 91%, respectivamente (tabla 3). La prueba con menor sensibilidad para el diagnóstico de cirrosis fue APRI con 54%, aunque se obtuvo un AUROC de 0.87 (IC 0.82-0.93).

FIBROSIS							
	S	E	VPP	VPN	Exactitud	AUROC (IC)	Indet (%)
HEPAMET	0.83	0.74	0.72	0.84	0.798	0.86 (0.81-0.91)	51 (22%)
FIB4	0.80	0.61	0.62	0.79	0.696	0.83 (0.77-0.89)	70 (31%)
APRI	0.55	0.93	0.87	0.72	0.756	0.82 (0.76-0.87)	36 (16%)
NFS	0.91	0.4	0.55	0.85	0.632	0.80 (0.75-0.86)	96 (42%)
BARD	0.73	0.55	0.56	0.72	0.623	0.68 (0.61-0.75)	NA
AST/ALT	0.69	0.64	0.60	0.72	0.662	0.67 (0.60-0.74)	NA

Tabla 2. Escalas no invasivas para la detección de fibrosis avanzada.

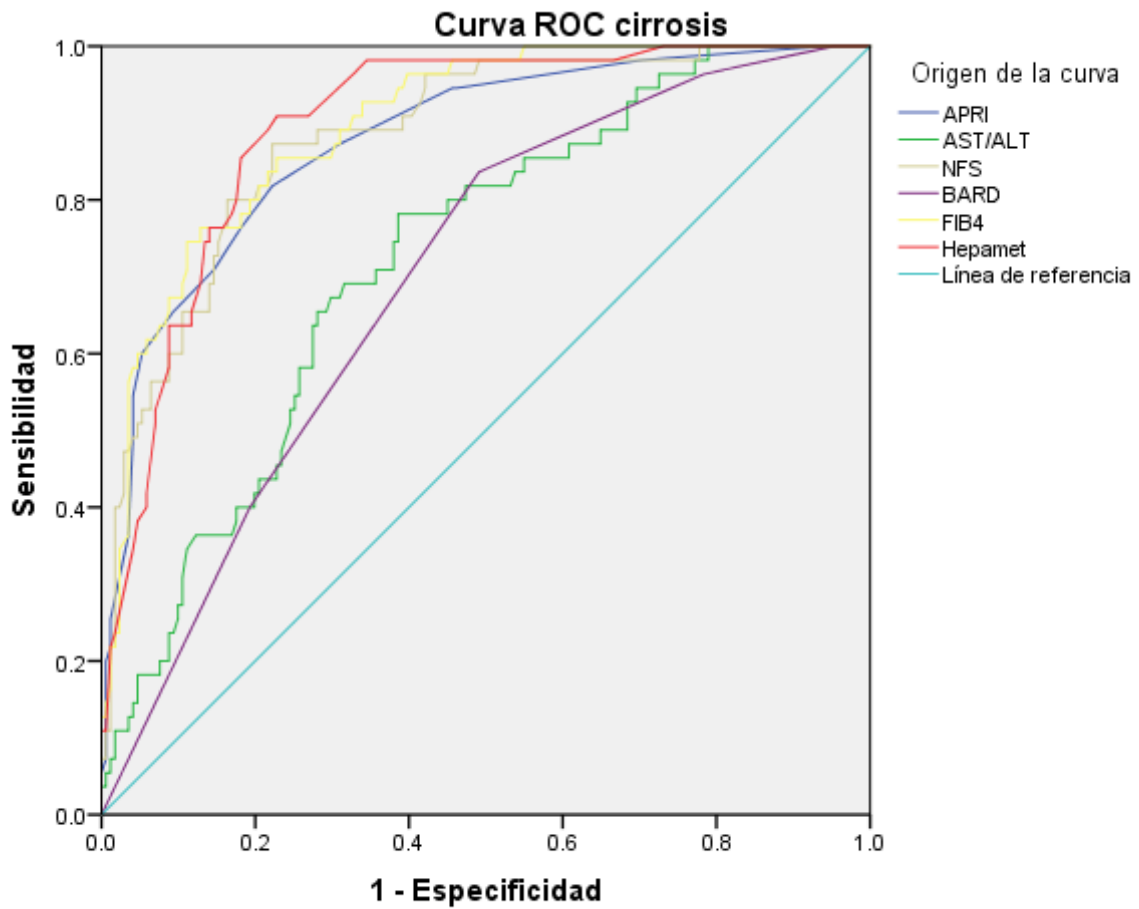
CIRROSIS						
	S	E	VPP	VPN	Exactitud	AUROC (IC)
HEPAMET	0.76	0.84	0.60	0.92	0.820	0.89 (0.85-0.94)
FIB4	0.74	0.88	0.68	0.91	0.845	0.89 (0.85-0.94)
APRI	0.54	0.95	0.81	0.86	0.850	0.87 (0.82-0.93)
NFS	0.76	0.84	0.60	0.91	0.820	0.88 (0.83-0.93)
BARD	NA	NA	NA	NA	NA	0.69 (0.62-0.77)
AST/ALT	NA	NA	NA	NA	NA	0.72 (0.65-0.79)

Tabla 3. Escalas no invasivas para la detección de cirrosis.



Los segmentos de diagonal se generan mediante empates.

Figura 1. Áreas bajo la curva de escalas no invasivas para diagnóstico de fibrosis.



Los segmentos de diagonal se generan mediante empates.

Figura 2. Áreas bajo la curva de escalas no invasivas para diagnóstico de cirrosis.

CAPÍTULO VII

DISCUSIÓN

La fibrosis avanzada es el principal factor asociado a la progresión de la EHGNA a cirrosis hepática. La prevalencia de la EHGNA ha incrementado de forma gradual, tanto que en los últimos años se ha convertido en una de las principales causas de cirrosis. A pesar de ser considerado el estándar de oro para el diagnóstico de cirrosis, la biopsia hepática presenta una serie de desventajas como el costo, su accesibilidad y las complicaciones inherentes al procedimiento. Se han diseñado diversas escalas y métodos no invasivos que permiten identificar y clasificar pacientes con factores de riesgo para el desarrollo de fibrosis avanzada. En este estudio, se realizó la comparación de distintas pruebas no invasivas para demostrar su eficacia en la identificación de fibrosis avanzada. La escala HEPAMET es un nuevo método no invasivo que permite la predicción de fibrosis avanzada con área bajo la curva de 85%, sensibilidad del 74% y especificidad del 97% (10). En nuestro estudio, la escala de HEPAMET, fue la prueba con mejor área bajo la curva para la predicción de fibrosis avanzada y cirrosis en nuestra población (86 y 89%, respectivamente). La escala de HEPAMET, mostró un VPN elevado en 92% para la detección de cirrosis, similar a lo reportado en el estudio de validación en población mexicana de Higuera de la Tinajera et al. (13) reportado en 90% con un punto de corte >0.47 . El VPP en nuestro estudio fue de 60% a diferencia de lo reportado en el estudio previamente mencionado en 37%. Esto pudiera estar asociado a la prevalencia de cirrosis en ambas poblaciones ya que, en nuestro estudio, la prevalencia de cirrosis fue del 24.3% mientras que en el estudio previamente

mencionado fue de 14%. La prevalencia en nuestro estudio pudiera ser mayor debido a que a nuestra Unidad de Hepatología son referidos un mayor número de pacientes con pruebas de función hepática anormales y factores de riesgo para EHGNA que en la población de la consulta de atención primaria.

Cabe destacar que en el estudio de validación de la escala de HEPAMET en población mexicana, los resultados indeterminados fueron mayores con HEPAMET y FIB4, sin embargo, en nuestro estudio, se encontró que la escalas de FIB4 y NFS presentan el mayor número de indeterminados.

El área bajo la curva para la identificación de cirrosis de HEPAMET y FIB4 reportado en nuestro estudio (de 89% en ambos), se reporta de forma similar comparado con otros estudios en población latinoamericana en 80% y 87%, respectivamente (9). En otro estudio realizado en población mexicana (12), las AUROC de las escalas evaluadas en el rendimiento diagnóstico para cirrosis fueron 79% para APRI, 80% para FIB4, 70% para HEPAMET y 68% para NFS, que se encuentran muy por debajo de lo encontrando en nuestro estudio. Cabe destacar que, en el estudio mencionado anteriormente, los puntos de corte utilizados para la detección de cirrosis fueron distintos a los reportados en la literatura, pudiendo no ser comparables con los resultados de nuestro estudio.

En un estudio de 196 pacientes en población asiática, se encontraron de forma similar, áreas bajo la curva para la predicción de fibrosis avanzada de 85% para HEPAMET, 89% para FIB4 y 85% para NFS (14). Otro estudio prospectivo realizado

en 1173 pacientes en población europea (17), encontró que HEPAMET presentó el AUROC más alta para la identificación de pacientes con fibrosis avanzada (80%) mientras que, para la detección de cirrosis, mostró eficacia similar a NFS y FIB4 (82% vs 87% y 85%, respectivamente). En este estudio las escalas de BARD y APRI demostraron áreas bajo la curva de 73% y 70% para la detección de cirrosis, siendo el AUROC de la escala de BARD similar a la de nuestro estudio (69%).

Las pruebas no invasivas tienen la capacidad de identificar pacientes con riesgo bajo de fibrosis avanzada entre individuos con factores de riesgo, y así excluirlos del seguimiento por clínicas especializadas en Hepatología; para esto, se requiere que las pruebas tengan un alto VPN. En nuestro estudio, las pruebas que tuvieron mejor VPN fueron HEPAMET, FIB4 y NFS con valores de 84%, 79%, y 85% para fibrosis avanzada y 92%, 91% y 91% para cirrosis, respectivamente.

Se ha reportado previamente que los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 tienen un mayor riesgo de desarrollo de EHGNA, con una prevalencia que va del 38 – 80% (18). Además, estos pacientes tienen mayor riesgo de presentar fibrosis avanzada o cirrosis (15). Sánchez-Bao et al, estimaron que la prevalencia de fibrosis avanzada en una cohorte de pacientes con historia de DM2 fue del 20% mientras que de cirrosis del 10%. La prevalencia de pacientes con diabetes mellitus tipo 2 con fibrosis avanzada en estudios anteriores va desde el 47 – 56% (12,13); en nuestra población, la proporción de pacientes con DM2 fue elevada en pacientes con fibrosis avanzada y cirrosis, del 70.8% y 90.9%, a diferencia de pacientes sin fibrosis avanzada en 43%.

Previamente se ha descrito que, en pacientes con IMC por arriba de 30, el rendimiento diagnóstico de la elastografía transitoria, pudiera ser menor que en población con IMC normal o sobrepeso. En nuestra población, la prevalencia de pacientes obesos fue de 51.4%, menor que la reportada en estudios anteriores (79% - 91.3%) lo que pudiera influir en la comparación de nuestros hallazgos. En un estudio publicado en 2023 (16), se encontró que entre 373 pacientes con IMC >30 candidatos a cirugía bariátrica, el área bajo la curva para la predicción de fibrosis significativa de HEPAMET, FIB4 y APRI fue de 78%, 74% y 75%, mientras que escalas como BARD y NFS tuvieron un peor rendimiento (65% en ambas).

Una de las principales ventajas de la escala HEPAMET es el número reducido de indeterminados comparado con otras escalas como NFS y FIB4. Además que tiene una AUROC similar a la reportada en la literatura. Las limitantes del uso de la escala HEPAMET es la necesidad de la medición de insulina en pacientes no diabéticos, aunque en población con factores de riesgo se encuentra justificada su medición como parte de la evaluación para determinar la presencia de resistencia a la insulina.

CAPITULO VIII

CONCLUSIÓN

En este estudio las escalas no invasivas que mostraron un alto rendimiento para el diagnóstico de fibrosis avanzada y cirrosis son HEPAMET y FIB4 comparado con elastografía, con AUROC similar a lo reportado en la literatura. La escala HEPAMET fue superior a BARD y relación AST/ALT para la predicción de fibrosis avanzada. HEPAMET tiene una AUROC superior a NFS para la predicción de fibrosis avanzada en pacientes con EHGNA. .

CAPITULO IX

BIBLIOGRAFÍA

1. Petroni ML, Brodosi L, Bugianesi E, Marchesini G. Management of non-alcoholic fatty liver disease. *BMJ*. 2021;372:m4747.
2. Powell E, Wong VWS, Rinella M. Non-alcoholic fatty liver disease. *Lancet*. 2021;397(10290):2212-2224.
3. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Charlton M, Cusi K, Rinella M, et al. The Diagnosis and Management of Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Practice Guidance From The American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2018;67(1):328-357.
4. Kanwal F, Shubrook JH, Adams LA, Pfothenauer K, Wong VWS, et al. Clinical Care Pathway for the Risk Stratification and Management of Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology*. 2021;161;1657-1669.
5. Vilar-Gomez E, Chalasani N. Non-invasive assessment of non-alcoholic fatty liver disease: clinical prediction rules and blood-based biomarkers. *J Hepatol*. 2018;68(2):305-315.
6. Amernia B, Moosavy SH, Fatemeh B, Zoghi G. 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 Iran. *BMC Gastroenterology*. 2021;21:453.

7. Harrison SA, Oliver D, Arnol HL, Gogia S, Neuschwander-tetri BA. Development and validation of a simple NAFLD clinical scoring system for identifying patients without advanced disease. *Gut*. 2008;57(10):1441-7.
8. Mcpherson S, Hardy T, Dufour JF, et al. Age as a confounding factor for the Accurate Non-invasive Diagnosis of Advanced NAFLD Fibrosis. *Am J Gastroenterol*. 2017;112(5):740-751
9. Zambrano-Huaila R, Guedes L, Tadeu-Stefano J, Arrais-deSouza AA, et al. Diagnostic performance of the three non-invasive fibrosis scores in NAFLD patients form a mixed Latin American population. *Ann Hepatol*. 2020;19(6):622-626.
10. Ampuero J, Pais R, Aller R, Gallego-Duran R, Crespo J, et al. Development and Validation of Hepamet Fibrosis Scoring System A simple, noninvasive test to identify Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease with Advanced Fibrosis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020;18(1):216-225.e5.
11. Wong VW, Vergniol J, Wong GL, Foucher J, Chan HL, et al. Diagnosis of fibrosis and cirrhosis using liver stiffness measurement in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2010;51(2):454-20).
12. Priego-Parra BA, Triana Romero A, Bernal-Reyes R, Icaza-Chavez ME, Martínez-Vázquez SE, et al. *Rev Gastroenterol Mexico*. 2024;3:959.
13. Higuera-de-la-Tinajera F, Córdova-Gallardo J, Buganza-Torio E, Barranco-Fragoso B, Torre A, et al. *Dig Dis Sci*. 2021;66(12):4501-4507
14. Chong SH, Chang F, Chuah KH, Sthaneshwar P, Nik Mustapha NR, et al. *Ann Hepatol*. 2023;28(2):100888.

15. Sánchez-Bao, Soto-González A, Delgado-Blanco M, Balboa-Barreiro V, Bellido D. *Front Endocrinol.* 2023;14:1058995.
16. Huang Y, Dong S, Wang C, Dong Z, Chen W. *Front Endocrinol.* 2023;14:1090598.
17. Younes R, Caviglia GP, Govaere O, Romero-Gomez M, Anstee Q, et al. *J Hepatol.* 2021;75:786-794.
18. European Association for the Study of the Liver. *J Hepatol.* 2024;81(3):492-542.