

UNIVERSIDAD AUTONOMA DE NUEVO LEON

FACULTAD DE MEDICINA



**“USO DE ESCALAS CLINICAS NO INVASIVAS DE FIBROSIS PARA
PREDECIR ETIOLOGIA VARICEAL EN PACIENTES CON SANGRADO DE
TUBO DIGESTIVO ALTO”**

Por

DR. CARLOS EUGENIO GONZÁLEZ MARTÍNEZ

**COMO REQUISITO PARCIAL PARA OBTENER EL GRADO DE
ESPECIALISTA EN GASTROENTEROLOGIA Y ENDOSCOPIA
DIGESTIVA**

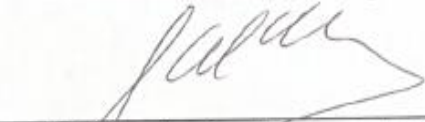
**"USO DE ESCALAS CLINICAS NO INVASIVAS DE FIBROSIS PARA
PREDECIR ETIOLOGIA VARICEAL EN PACIENTES CON SAGRADO DE
TUBO DIGESTIVO ALTO"**

Aprobación de la tesis:



Dr. Carlos Alejandro Cortez Hernández
Director de la tesis

Dr. Joel Omar Jaquez Quintana
Coordinador de Enseñanza

Dr. Carlos Alejandro Cortez Hernández
Coordinador de Investigación

Dr. Héctor Jesús Maldonado Garza
Jefe de Servicio o Departamento

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

DEDICATORIA Y/O AGRADECIMIENTOS

A Karla, mi esposa, su amor es el motor que me impulsa.

A mis padres, por siempre apoyarme en mi camino.

A todos mis maestros.

TABLA DE CONTENIDO

Capítulo I	Página
1. RESÚMEN	6
Capítulo II	
2. INTRODUCCIÓN	7
Capítulo III	
3. HIPÓTESIS	10
Capítulo IV	
4. OBJETIVOS	11
Capítulo V	
5. MATERIAL Y MÉTODOS	12
Capítulo VI	
6. RESULTADOS.	16
Capítulo VII	
7. DISCUSIÓN	25
Capítulo VIII	
8. CONCLUSIÓN	28

Capítulo IX

9.BIBLIOGRAFÍA	29
----------------------	----

Capítulo X

10. RESUMEN AUTOBIOGRÁFICO	31
----------------------------------	----

RESUMEN

Introducción y Objetivo

El sangrado de tubo digestivo alto (STDA) exige una rápida diferenciación entre la etiología variceal (STDAV) y no variceal (STDANV) para optimizar el manejo pre-endoscópico. Hasta el 35% de los casos de STDAV se dan sin cirrosis previa conocida. El objetivo fue evaluar la utilidad de las escalas no invasivas de fibrosis (FIB-4, APRI e índice de LOK) para predecir un origen variceal en el primer episodio de STDA.

Métodos

Se realizó un estudio prospectivo con 106 pacientes con STDA de primera vez (sin hepatopatía conocida). Se calcularon los índices de fibrosis al ingreso y a las 24 horas, y se compararon los resultados entre el grupo STDAV (19) y STDANV (87), utilizando el Análisis de Curvas ROC para determinar el rendimiento diagnóstico.

Resultados

Todas las escalas mostraron un buen rendimiento para predecir la etiología variceal. Los ABC (Áreas Bajo la Curva) al ingreso fueron: Índice de LOK (0.888), FIB-4 (0.848) y APRI (0.842). Estos índices demostraron un alto Valor Predictivo Negativo (VPN): Índice de LOK (97.0%), FIB-4 (94.2%). Individualmente, el recuento de plaquetas exhibió el mejor ABC (0.904), con un VPN de 95.7% para descartar el sangrado variceal (punto de corte < 155). El rendimiento diagnóstico de los índices mejoró a las 24 horas.

Conclusión

Las escalas no invasivas de fibrosis, particularmente el Índice de LOK y el recuento de plaquetas, son herramientas valiosas para predecir y descartar con alta certeza un origen variceal en pacientes con STDA de primera vez. Su uso puede guiar a los médicos de urgencias en la implementación temprana del manejo específico.

INTRODUCCION

El sangrado de tubo digestivo alto se define como cualquier sangrado que se origina dentro del aparato gastrointestinal, desde el interior del esófago hasta el duodeno, por encima del ligamento de Treitz. Este por lo general se manifiesta con hematemesis o melena, aunque ocasionalmente puede presentarse como hematoquecia en caso de pérdidas abundantes con tránsito intestinal acelerado¹.

Representa uno de los padecimientos más comunes en gastroenterología que requieren de hospitalización, con una incidencia estimada de 80-150 por cada 100mil habitantes. En estados unidos es responsable de 350,000 ingresos anuales con un costo aproximado a los 4mil millones de dólares^{1,2}.

Las etiologías más comunes del sangrado de tubo digestivo en nuestro medio son La enfermedad ulcero péptica y el sangrado de varices esofagogástricas, relacionado a la hipertensión portal². Aunque en el manejo inicial estas entidades tienen un tratamiento similar, requiriendo de reanimación con cristaloides, transfusión de hemoderivados y otras medidas de estabilización, otros elementos del manejo preendoscopico son muy diferentes. Mientras que en el sangrado de tubo digestivo no variceal, se utilizan inhibidores de bomba de protones para inhibir el ácido gástrico, en el sangrado de tipo variceal se utilizan medicamentos vasoactivos para reducir la presión del sistema portal y requieren de antibióticos profilácticos para prevenir la traslocación bacteriana ^{3,4}. Por lo tanto, es esencial que el clínico pueda detectar qué pacientes tienen mayor probabilidad de una etiología variceal, para iniciar el tratamiento específico que requieren. Esto resulta sencillo en pacientes ya conocidos con historia de cirrosis hepática, sin embargo hasta 35% de los pacientes con STDAV no tenían historia previa de cirrosis⁵, y resulta complicado en pacientes sin estigmas francos de hepatopatía crónica detectar la hipertensión portal. Además, los pacientes con sangrado de tubo digestivo de tipo variceal presentan mayor mortalidad y complicaciones⁶, y las guías internacionales recomiendan la endoscopia superior de forma más temprana, que los pacientes con sangrado de tubo digestivo no variceal⁷.

El uso de escalas no invasivas de fibrosis representa una posibilidad atractiva para este fin. Estas escalas utilizan parámetros demográficos, de laboratorio o biomarcadores, para estimar la probabilidad y el grado de fibrosis de un paciente y han demostrado utilidad en la clínica para predecir pacientes con fibrosis hepática avanzada, priorizando a aquellos que se benefician de mayor abordaje etiológico (como la biopsia hepática) o inicio de terapia médica⁸.

Entre los más utilizados existe el FIB-4 el cual se calcula con parámetros fáciles de obtener en la atención primaria de estos pacientes, incluye: la edad, AST, ALT y plaquetas del paciente, y ya es recomendada en guías clínicas como parte del tamizaje y estratificación de riesgo en pacientes con hígado graso no alcohólico y hepatopatía alcohólica^{9,10}.

La fibrosis hepática y la hipertensión portal son dos parámetros que están directamente relacionados, es decir a mayor fibrosis hepática mayor presión portal, por lo que la fibrosis hepática avanzada es el principal factor de riesgo para desarrollar hipertensión portal y sus complicaciones (como el sangrado variceal)¹¹. Por lo tanto, resulta lógico utilizar estas escalas para predecir la presencia de varices en pacientes con hepatopatía crónica en el contexto ambulatorio y discernir a que paciente llevar a una endoscopia de tamizaje de varices e iniciar profilaxis primaria, algunos estudios lo han utilizado de con este fin¹². Actualmente el Fib-4 está recomendada en el último consenso de Baveno junto con la elastografía transitoria para predecir la hipertensión portal clínicamente significativa e iniciar profilaxis primaria con beta bloqueadores^{7,11}.

Otras escalas clínicas predictoras de fibrosis que se han descrito incluyen el APRI, y el índice de Lok^{13,14}.

Antecedentes

Las escalas no invasivas de fibrosis ya han sido utilizadas en el pasado para predecir la presencia de varices en pacientes con hepatopatía crónica en el contexto ambulatorio.

En un estudio multicéntrico se encontró que una combinación del índice de Lok y de Forn tenían un área bajo la curva de 0.8 y un valor predictivo negativo de >90% para excluir la presencia de varices esofágicas clínicamente significativas, en una cohorte de pacientes cirróticos sin sangrado de tubo digestivo ¹².

Un estudio similar encontró utilidad en el número de plaquetas, APRI y FIB-4 para predecir sangrado variceal¹⁵.

Otros estudios realizados han buscado utilidad en pacientes hospitalizados por sangrado de tubo digestivo alto.

En un estudio retrospectivo se analizó la utilidad de las escalas APRI, AAR, índice de Lok para predecir la presencia de varices en pacientes con y sin cirrosis, además se utilizaron también para predecir a las varices como agente etiológico del sangrado. Encontraron áreas bajo la curva para número de plaquetas, APRI, AAR e índice de LOK de 0.80, 0.82, 0.64 y 0.80 para predecir la presencia de varices en estos pacientes, sin embargo las áreas bajo la curva fueron menores para predecir a las varices como las lesiones culpables en estos pacientes y no tuvieron valor para predecirla en pacientes con cirrosis¹⁶.

Sin embargo, este fue un estudio retrospectivo, que no utilizó otros marcadores como el FIB-4 y no discriminó entre pacientes con antecedentes ya conocidos de hepatopatía crónica o episodios previos de sangrado, por lo que resta su utilidad real en la clínica.

Planteamos el siguiente estudio para definir si el uso de escalas no invasivas de fibrosis es útil para diferenciar entre sangrado de tubo digestivo alto variceal del no variceal, en pacientes que acuden a la sala de urgencias de nuestro hospital.

HIPOTESIS

Las escalas no invasivas de fibrosis como el FIB-4, APRI índice de LOK etc., son útiles para predecir qué pacientes con sangrado de tubo digestivo alto de primera vez tienen una etiología variceal de su sangrado.

hipótesis alterna.

Las escalas no invasivas de fibrosis como el FIB-4, APRI índice de LOK etc., son útiles para predecir qué pacientes con sangrado de tubo digestivo alto de primera vez tienen una etiología variceal de su sangrado.

OBJETIVOS

Objetivo general

Valorar el rendimiento diagnóstico de la escala no invasiva de fibrosis FIB-4, APRI e índice de LOK para predecir la presencia de varices en el paciente con sangrado de tubo digestivo de primera vez.

Objetivo secundario

Comparar la utilidad de las diferentes escalas entre si.

Valorar el rendimiento diagnóstico de parámetros individuales como las plaquetas para predecir la presencia de varices en el paciente con sangrado de tubo digestivo de primera vez.

MATERIALES Y METODOS

Se incluirán de forma prospectiva a todos los pacientes que ingresen al servicio de urgencias del hospital universitario José Eleuterio González con diagnóstico de primer evento de sangrado de tubo digestivo alto. Para todos los pacientes se registrarán datos demográficos y epidemiológicos, así como valores laboratoriales a su ingreso y a las 24 horas, para calcular las escalas no invasivas de fibrosis.

Estos parámetros incluirán: nombre, edad, genero, numero de registro, fecha de ingreso, fecha de endoscopia, días de hospitalización, comorbilidades, signos vitales al ingreso, hemoglobina, plaquetas, leucocitos, glucosa, creatinina, BUN, enzimas hepáticas AST y ALT, fosfatasa alcalina, bilirrubina total, tiempos de coagulación e INR. Estos datos se obtendrán del expediente clínico del paciente.

Se registrará la información de la endoscopia superior de los pacientes, registrando la etiología determinada del sangrado establecida por los médicos endoscopistas. Para el desenlace primario el resultado de la endoscopia se registrará como sangrado variceal o no variceal.

Todos los datos se registrarán en una hoja de cálculo digital por los investigadores, se calculará para cada paciente la escala FIB-4, APRI, AAR e índice de LOK, al ingreso y a las 24 horas.

Para todos los pacientes se considerará STDA la historia de cualquier manifestación de sangrado (Melena, Hematemesis, melanemesis o hematoquecia) y que haya tenido alteración hemodinámica, caída de hemoglobina o requerimiento transfusional.

El tratamiento en nuestra institución incluye la estabilización hemodinámica con cristaloideos y la administración de inhibidores de bomba de protones en todos los casos de pacientes con STDA, la trasfusión de concentrados eritrocitarios en caso de valores de hemoglobina menores a 7 g/dl o en casos de choque hemorrágico refractario, y la administración de medicamentos vasoactivos y administración de profilaxis antibiótica en caso de sospecha clínica de sangrado por hipertensión portal.

El tratamiento endoscópico estándar de estos pacientes en nuestra institución va en línea con guías internacionales e incluye para el STDANV la doble terapia en casos de sangrado de normalmente con inyección de adrenalina y agregando la electrocoagulación bipolar, o la terapia hemostática mecánica con clips. Para el STDAV la terapia endoscópica suele ser ligadura variceal para Varices esofágicas y varice esofagogástrica o la inyección con cianoacrilato en varices gástricas aisladas.

Los investigadores no influirán en el tratamiento de estos pacientes, y esta quedara a cargo del personal médico de las áreas de urgencias y piso de hospitalización que se encuentre el paciente, así como de los gastroenterólogos endoscopistas que atenderán estos casos.

Criterios de inclusión:

Pacientes > 18 años con diagnóstico de sangrado de tubo digestivo alto de primera vez y sin antecedentes de hepatopatía crónica o enfermedad ulcero-péptica.

Que ingresen al servicio de urgencias del hospital universitario y que se les realice una endoscopia superior que defina el origen del sangrado.

Criterios de exclusión:

Pacientes que cuenten con diagnóstico previo de hepatopatía crónica o enfermedad ulcero péptica

Pacientes a los que no se les realice endoscopia superior

Pacientes con enfermedades hematológicas o hepáticas agudas en los que los parámetros de las pruebas no invasivas estén alterados.

Cálculo de la muestra

Se realizó el cálculo de la muestra para calcular número de pacientes necesarios para una prueba diagnóstica.

Se utilizó la siguiente fórmula:

$$N = \frac{4(Z\alpha)^2(pq)}{IC^2}$$

En donde:

N = total de sujetos a estudiar.

$Z\alpha$ = es la desviación normal estandarizada para el nivel de significación establecido (sus valores pueden encontrarse en el cuadro 4).

p = es la proporción esperada, son los valores de sensibilidad o especificidad que se esperan encontrar.

q = 1 – p.

IC^2 = es la amplitud máxima permitida del intervalo de confianza alrededor del cual consideramos que está el verdadero valor de la sensibilidad o especificidad.

Asumiendo una sensibilidad del 95 (basándonos en una prueba piloto realizada de manera retrospectiva con datos retrospectivos de nuestro centro) y asumiendo una amplitud máxima del intervalo de confianza de 0.1, obtuvimos una N de 103 para realizar nuestro estudio.

Análisis estadístico

Se analizarán las variables continuas para determinar su distribución mediante el método de Kolmogorov-Smirnov y Shapiro Wilks. Las variables categóricas se reportarán como números y porcentajes, variables continuas de distribución normal como medias y desviación estándar y las de distribución anormal como medianas y rangos. Se utilizará la prueba T de Student para comparar variables independientes de distribución normal y la U de Mann-Whitney para las variables no normales. La prueba chi cuadrada se utilizará para comparar variables categóricas.

Se utilizarán el análisis de curvas ROC para encontrar el valor predictivo para sangrado variceal de las diferentes escalas no invasivas de fibrosis. Se calculara el área bajo la curva con intervalos de confianza y el valor de p para su significancia estadística. Mediante el uso de índice de Youden, se encontrara el punto de corte mas balanceado para las diferentes escalas no invasivas de fibrosis, y con este se calculara la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo (VPP), valor predictivo negativo (VPN), y el *Likelyhood ratio* positivo. Se tomará un valor de p menor a 0.05 como estadísticamente significativo.

RESULTADOS

Se incluyeron un total de 106 pacientes que ingresaron con STDA a nuestra sala de urgencias y que fueron sometidos a endoscopia superior. 43 pacientes fueron mujeres y 63 hombres. La edad promedio fue de 58 ($DE \pm 15$). Al realizar la endoscopia superior y esclarecer la etiología, 19 (17.9%) de los pacientes tuvieron STDAV y 87 (82.1%) tuvieron STDANV. De los pacientes con STDAV el 100% presentaron Varices esofágicas y se trataron con ligadura y 2 de ellos presentaron además varices gástricas al momento de la endoscopia, pero no se consideraron como la causa del sangrado y no recibieron tratamiento específico. De los pacientes con STDNV, 33 pacientes (37.9%) tuvieron Ulceras gástricas, 17 (19.5%) úlceras duodenales y 21 (24.1%) gastritis erosiva. De los pacientes con STDANV se requirió tratamiento endoscópico en 8 pacientes (9.1%), todos recibieron terapia dual con coagulación bipolar e inyección de adrenalina. Al comparar diferentes variables entre nuestros grupos, se encontró diferencia estadísticamente significativa en: el número de plaquetas (120 (91.6-151) vs. 237 (189.5-339), $p < 0.0001$), glóbulos blancos, (10.14 (± 3.6) vs. 12.2 (± 5.4), $p = 0.046$), AST (28 (17.2-57.2) vs. 17 (12-27), $p = 0.003$), ALT (25 (19-29.7) vs. 17 (12-24.7), $p = 0.009$), BD (0.3 (0.2-0.4) vs. 0.1 (0.1-0.2), $p < 0.0001$), TP (14.3 (13.2-17.1) vs. 12.2 (11.6-12.4), $p < 0.0001$), INR (1.3 (1.2-1.5) vs. 1.0 (1.0-1.1), $p < 0.0001$), Lactato (4 (1.9-6.2) vs 1.6 (1.1-2.3), $p = 0.0001$). La Tabla 1 muestra una comparación entre ambos grupos.

Al realizar las diferentes escalas no invasivas de fibrosis se encontró diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en todas las escalas (Tabla 1). El análisis de las diferentes escalas no invasivas de fibrosis se puede observar en la Tabla 2 y Tabla 3. Al ingreso el punto de corte ideal utilizando FIB-4 fue una puntuación > 2.13 (S: 78.5%, E: 85.06%, ABC .848 $p < 0.0001$, VPP 56.9%, VPN 94.2%), el de APRI fue > 0.4 (S: 68.42%, E: 89.66%, ABC .842, $p < 0.0001$, VPP: 62.3%, VPN: 91.9%) el del índice de Lok fue > 0.61 (S: 89.47%, E: 83.95%, ABC .888, $p < 0.0001$, VPP: 58.2%, VPN: 97%). A las 24 horas, el punto de corte ideal

utilizando FIB-4 fue >2.54 (S:94.7%, E: 83.91%, AUC 0.889, $p = <0.0001$, VPP: 59.5%, VPN: 98.5%) y el de APRI fue >0.3 (S:94.74%, E: 80.46%, ABC .899, $p = <0.0001$ VPP:54.8% y VPN:98.4%). La Figura 1. Muestra la comparativa de las diferentes curvas graficadas.

Se realizó también un análisis de curvas ROC para los parámetros que resultaron con diferencia estadísticamente significativa en la comparación de ambos grupos, plaquetas, TP, INR, y Lactato. Se encontró para las plaquetas un ABC de 0.904 ($p = <0.001$) y con un punto de corte de <155 plts la sensibilidad y especificidad fue de 84.2% y de 88.5% respectivamente. Para el tiempo de protrombina (TP) el ABC fue de 0.831 y para INR fue de 0.832. El Lactato obtuvo un ABC de 0.789. Los resultados completos de este análisis se pueden observar en la Tabla 4. Y una comparación de las curvas ROC de estos parámetros se pueden observar en la figura 2.

Tabla 1. Comparación de características clínicas de ambos grupos.

	STDAV	STDANV	
	(19)	(87)	<i>p-value</i>
Edad	55.2 (±11.1)	59.3 (±15.8)	0.089
Hombres	13 (68.4%)	50 (57.4%)	0.380
Mujeres	6 (31.5%)	(42.5%)	0.380
FC	97 (±15)	96 (±17)	0.596
PAM	73 (56.5-86.0)	80 (69.2-87)	0.219
Hb	9.2 (5.6-10.2)	8.7 (6-10.9)	0.583
PLTS	120 (91.6-151)	237 (189.5-339)	<0.0001
WBC	10.14 (±3.6)	12.2 (±5.4)	0.046
Lactato	4 (1.9-6.2)	1.6 (1.1-2.3)	0.0001
Albumina	3.03 (±0.54)	3.35 (±0.66)	0.056
ALT	25 (19-29.7)	17 (12-24.7)	0.009
AST	28 (17.2-57.2)	17 (12-27)	0.003
ALP	82.0 (71-100.5)	75 (55-101)	0.373
BD	0.3 (0.2-0.4)	0.1 (0.1-0.2)	<0.0001
BI	0.8 (0.5-0.9)	0.3 (0.3-0.4)	<0.0001
TP	14.3 (13.2-17.1)	12.2 (11.6-12.4)	<0.0001
INR	1.3 (1.2-1.5)	1.0 (1.0-1.1)	<0.0001
BUN	27 (22-47)	32.5 (19-60)	0.588
Cr	0.8 (0.6-1.0)	0.9 (0.7-1.9)	0.077

GBS	12 (10-14)	11 (8-13)	0.411
FIB-4	2.86 (2.30-4.66)	0.98 (0.57-1.71)	<0.0001
I-LOK	0.81 (0.65-0.96)	0.27 (0.15-0.50)	<0.0001
APRI	0.6 (0.3-1.1)	0.2 (0.1-0.3)	<0.0001

ALT: Alanino-aminotransferasa, ALP: Fosfatasa alcalina, APRI: relación AST plaquetas, AST: Aspartato aminotransferasa
BD: Bilis directa, BI: Bilis indirecta, BUN: nitrógeno de la urea sérica, Cr: Creatinina, FC: Frecuencia cardiaca, FIB-4: índice
fibrosis 4, GBS: Escala de Glasgow-Blatchford, Hb: Hemoglobina, I-LOK: índice de LOK, INR: índice internacional
normalizado, PAM: Presion arterial media, PLTS: Plaquetas, WBC: Leucocitos,

Tabla 2: comparación de los diferentes marcadores no invasivos para predecir etiología variceal en STDA al ingreso.

Marcador no invasivo	ABC (IC 95%)	Valor-p	Punto de corte	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)	VPP (%)	VPN (%)	LR+	LR-
FIB-4	0.848 (0.765-0.910)	<0.0001	>2.13	78.95	85.06	56.9	94.2	5.28	0.25
APRI	0.842 (0.759-0.906)	<0.0001	>0.40	68.42	89.66	62.3	91.9	6.61	0.35
I-LOK	0.888 (0.810-0.943)	<0.0001	>0.61	89.47	83.95	58.2	97.0	5.57	0.13

ABC: área bajo la curva, APRI: relación AST plaquetas, FIB-4: índice fibrosis 4, I-LOK: índice de LOK, VPP: Valor predictivo positivo, VPN: Valor predictivo negativo.

Tabla 3: comparación de los diferentes marcadores no invasivos para predecir etiología variceal en STDA a las 24 horas de ingreso.

Marcador no invasivo	ABC (IC 95%)	Valor- <i>p</i>	Punto de corte	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)	VPP (%)	VPN (%)	LR+	LR-
FIB-4	0.889 (0.814-0.942)	<0.0001	>2.54	94.74	83.91	59.5	98.5	5.89	0.06
APRI	0.899 (0.825-0.949)	<0.0001	>0.30	94.74	80.46	54.8	98.4	4.85	0.06

ABC: área bajo la curva, APRI: relación AST plaquetas, FIB-4: índice fibrosis 4, VPP: Valor predictivo positivo, VPN: Valor predictivo negativo.

Tabla 4: comparación de otros parámetros relevantes para predecir etiología variceal en STDA al ingreso.

Marcador no invasivo	ABC (IC 95%)	Valor- <i>p</i>	Punto de corte	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)	VPP (%)	VPN (%)	LR+	LR-
Lactato	0.789 (0.698-0.863)	<0.0001	>2.4	73.68	77.38	44.9	92.2	3.26	0.34
TP	0.831 (0.743-0.899)	<0.0001	>13	84.21	76.54	47.3	95.2	3.59	0.21
INR	0.832 (0.745-0.900)	<0.001	>1.19	78.95	77.78	47.0	93.7	3.55	0.27
Plts	0.904 (0.831-0.952)	<0.001	<155	84.20	88.50	64.7	95.7	7.33	0.18

ABC: área bajo la curva, TP: Tiempo de protrombina, INR: índice internacional normalizado, Plts: Plaquetas, VPP: Valor predictivo positivo, VPN: Valor predictivo negativo,

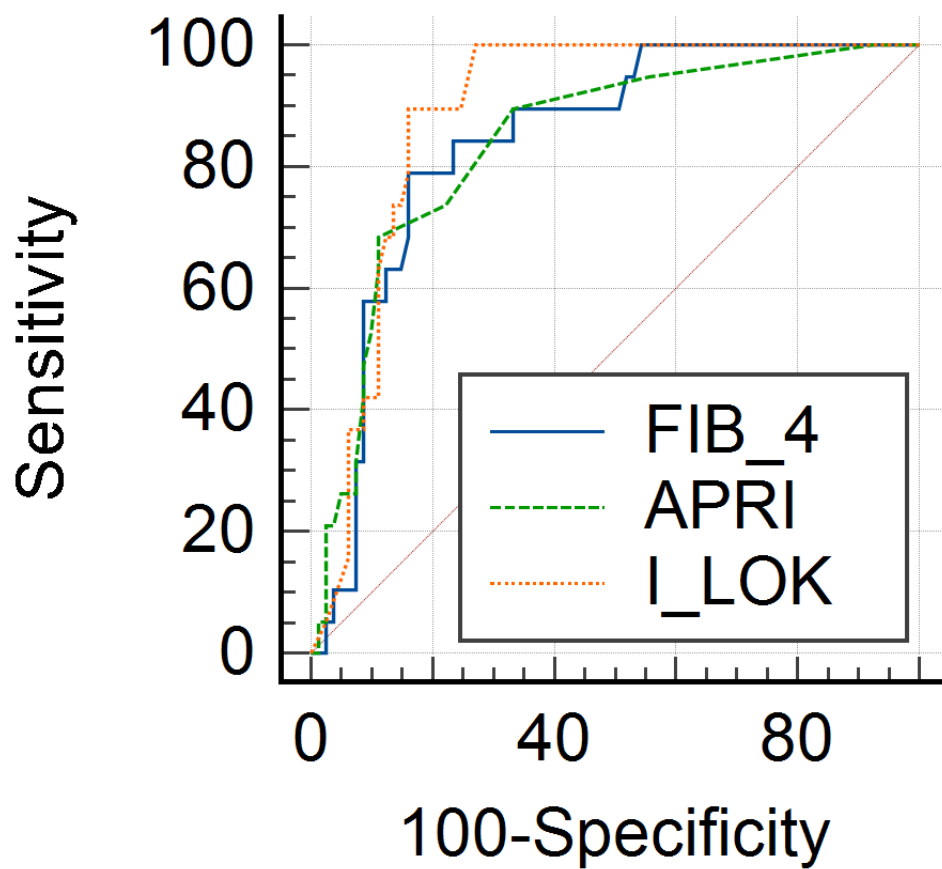


Figura 1. Comparativa de las curvas ROC de los diferentes índices no invasivos de fibrosis calculados al ingreso para predecir etiología variceal de sangrado.

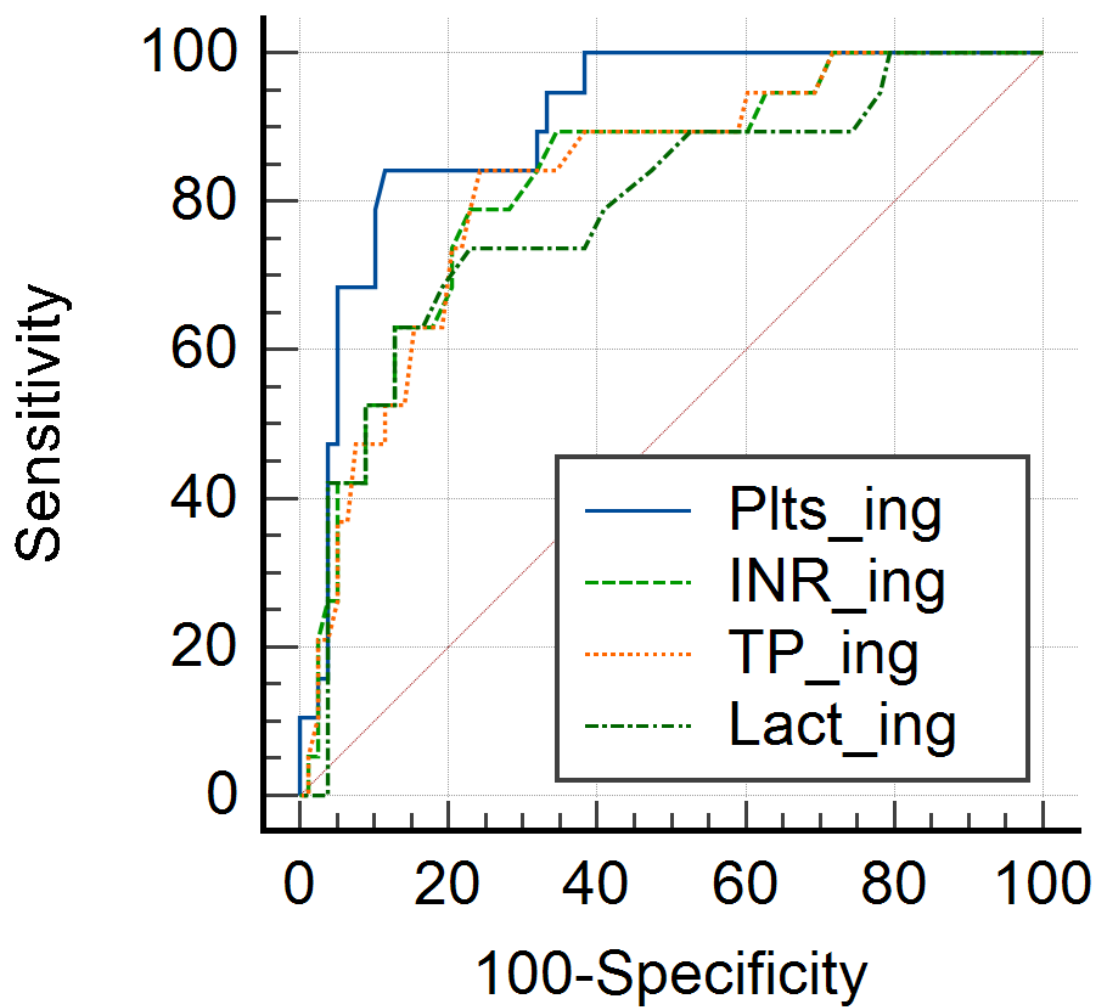


Figura 2. Comparativa de las curvas ROC del INR, TP, Lactato y Plaquetas al ingreso para predecir etiología variceal de sangrado.

DISCUSION

Las escalas no invasivas de fibrosis se utilizan actualmente dentro del escrutinio de pacientes en riesgo de tener fibrosis hepática significativa, y los estratifica para después realizarles pruebas más específicas, o continuar con vigilancia intermitente. Su uso resulta fácil pues se obtienen a partir de laboratorios que se realizan de forma rutinaria en el cuidado de estos pacientes. Esta facilidad de uso y su buen valor predictivo para descartar o sospechar fibrosis significativa del hígado nos llevó a investigar su uso en pacientes con STDA.

En nuestro estudio, encontramos que las escalas no invasivas de fibrosis (FIB-4, APRI e índice de LOK) tienen buen rendimiento para predecir un origen variceal de sangrado, en pacientes con STDA de primera vez. El ABC de todas las pruebas las coloca como pruebas de buena capacidad diagnóstica para esto (FIB-4 .848, APRI .842, I-LOK .888). El rendimiento fue ligeramente mejor para el índice de LOK que para FIB-4 y APRI, creemos que esto pudiera deberse a la incorporación en este último índice del INR, que refleja la capacidad sintética del hígado y pudiera detectar mejor a pacientes con hepatopatía crónica e hipertensión portal; además el FIB-4 toma en cuenta la edad y da mayores puntajes a mayor edad, sobrestimando en estos pacientes la probabilidad de fibrosis significativa. También observamos que el rendimiento diagnóstico de las pruebas mejora con los laboratorios de las 24 horas al ingreso, probablemente debido a que después de este periodo de tiempo, pacientes con STDA logran una redistribución de volumen intravascular y una medición más fidedigna de sus cifras plaquetarias, que tienen gran peso en los índices no invasivos de fibrosis.

Utilizando el índice de Youden para nuestras pruebas, encontramos sensibilidad moderadas (78.5%, 68.42%, 89.47%) y especificidades más altas (85.06%, 89.66%, 83.95), todas las pruebas presentan mejor valor predictivo negativo que positivo, y por lo tanto se pudieran utilizar por médicos de primer contacto para descartar la posibilidad de sangrados de tipo variceal en estos pacientes.

Se realizó también de forma exploratoria un análisis individual de los parámetros que mostraron diferencia estadística y que integran a las escalas no invasivas de fibrosis. Se encontró ligera superioridad de las plaquetas sobre las escalas no invasivas de fibrosis en cuanto área bajo la curva (0.904). Este análisis confirma una observación que se tiene bien establecida en el campo de la gastroenterología, que el parámetro de más peso para predecir el origen variceal de un sangrado de tubo digestivo es la cifra plaquetaria y que en la evolución de un paciente con hepatopatía crónica este parámetro comienza a descender con el desarrollo de hipertensión portal clínicamente significativa (García Tsao). De hecho, actualmente el consenso de Baveno VII toma en consideración un punto de corte de menos de 20 kpa y más de 150 plaquetas, para descartar una endoscopia de escrutinio en pacientes con hepatopatía crónica avanzada.

Nuestros hallazgos van en línea con hallazgos de estudios previos que se han realizado en poblaciones similares.

Cifici y cols. compararon a paciente con hepatopatía crónica con y sin STDAV, encontraron que el número de plaquetas, el FIB-4 y el APRI fueron estadísticamente significativos entre los grupos, y al realizar un análisis de curvas ROC encontraron un ABC para el FIB-4 de 0.63, y para el APRI de 0.59. En este estudio las plaquetas también tuvieron una mejor área bajo la curva que los marcadores (ABC 0.70)¹⁵.

Otro estudio similar por Zhang y cols. en pacientes con cirrosis internados en un hospital sin sangrado activo, encontró para APRI un ABC de 0.729 para predecir varices en esta población, con un punto de corte de 1.4 la sensibilidad fue de 93% con especificidad de 60%¹⁷. Nuestro estudio encontró mejores áreas bajo la curva, pero se realizó en una población abierta de pacientes con STDA y sin diagnóstico previo de hepatopatía crónica.

Rockey y cols realizaron un estudio similar al nuestro de predicción de varices esofágicas en una cohorte de pacientes ingresados por sangrado de tubo digestivo. En su estudio las plaquetas, APRI, AAR e índice de Lok obtuvieron las áreas bajo la curva de 0.76, 0.77, 0.57 y 0.73 respectivamente¹⁶. En nuestro estudio obtuvimos mejores valores probablemente a la selección de pacientes con primer evento de

sangrado y sin estigmas de hepatopatía crónica. Ellos no analizaron el FIB-4 dentro de su estudio.

CONCLUSION

Los índices no invasivos de fibrosis muestran buen rendimiento para predecir una etiología variceal en pacientes son STDA de primera vez y sin estigmas clínicos de hepatopatía crónica. Las plaquetas por si solas continúan siendo un buen marcador para este fin. Su uso puede guiar al clínico de primer contacto para iniciar tratamiento adecuado en el periodo pre-endoscópico de estos pacientes. Desarrollar puntajes específicos para identificar al sangrado variceal previo a la endoscopia resulta un área de oportunidad a futuro.

BIBLIOGRAFIA

1. Laine L. Upper Gastrointestinal Bleeding Due to a Peptic Ulcer. Solomon CG, ed. *N Engl J Med*. 2016;374(24):2367-2376. doi:10.1056/NEJMcp1514257
2. Kamboj AK, Hoversten P, Leggett CL. Upper Gastrointestinal Bleeding: Etiologies and Management. *Mayo Clin Proc*. 2019;94(4):697-703. doi:10.1016/j.mayocp.2019.01.022
3. de Franchis R, Bosch J, Garcia-Tsao G, et al. Baveno VII – Renewing consensus in portal hypertension. *J Hepatol*. 2022;76(4):959-974. doi:10.1016/j.jhep.2021.12.022
4. Barkun AN, Almadi M, Kuipers EJ, et al. Management of Nonvariceal Upper Gastrointestinal Bleeding: Guideline Recommendations From the International Consensus Group. *Ann Intern Med*. 2019;171(11):805-822. doi:10.7326/M19-1795
5. de JA, Serra' MA, Wassel' H, Rodrigo' JM. morbidity and mortality after the first episode of upper gastrointestinal bleeding in liver cirrhosis. *J De*.
6. S L, F DF, V M, et al. Acute upper gastrointestinal bleeding in patients with liver cirrhosis and in noncirrhotic patients: epidemiology and predictive factors of mortality in a prospective multicenter population-based study. *J Clin Gastroenterol*. 2005;39(4). doi:10.1097/01.mcg.0000155133.50562.c9
7. De Franchis R, Bosch J, Garcia-Tsao G, et al. Baveno VII – Renewing consensus in portal hypertension. *J Hepatol*. 2022;76(4):959-974. doi:10.1016/j.jhep.2021.12.022
8. Berzigotti A, Tsochatzis E, Boursier J, et al. EASL Clinical Practice Guidelines on non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis – 2021 update. *J Hepatol*. 2021;75(3):659-689. doi:10.1016/j.jhep.2021.05.025
9. Tapper EB, Parikh ND. Diagnosis and Management of Cirrhosis and Its Complications: A Review. *JAMA*. 2023;329(18):1589. doi:10.1001/jama.2023.5997
10. Rinella ME, Neuschwander-Tetri BA, Siddiqui MS, et al. AASLD Practice Guidance on the clinical assessment and management of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2023;77(5):1797-1835. doi:10.1097/HEP.0000000000000323
11. Kaplan DE, Ripoll C, Thiele M, et al. AASLD Practice Guidance on risk stratification and management of portal hypertension and varices in cirrhosis. *Hepatology*. 2024;79(5):1180-1211. doi:10.1097/HEP.0000000000000647
12. Sebastiani G, Tempesta D, Fattovich G, et al. Prediction of oesophageal varices in hepatic cirrhosis by simple serum non-invasive markers: Results of a multicenter, large-scale study. *J Hepatol*. 2010;53(4):630-638. doi:10.1016/j.jhep.2010.04.019
13. Wai CT, Greenson JK, Fontana RJ, et al. A Simple Noninvasive Index Can Predict Both Significant Fibrosis and Cirrhosis in Patients With Chronic Hepatitis C. *Hepatology*. 2003;38(2):518-526. doi:10.1053/jhep.2003.50346
14. As L, Mg G, Zd G, et al. Predicting cirrhosis in patients with hepatitis C based on standard laboratory tests: results of the HALT-C cohort. *Hepatol Baltim Md*. 2005;42(2). doi:10.1002/hep.20772

15. Cifci S, Ekmen N. Evaluation of Non-invasive Fibrosis Markers in Predicting Esophageal Variceal Bleeding. *Clin Endosc.* 2021;54(6):857-863. doi:10.5946/ce.2021.028
16. Rockey DC, Elliott A, Lyles T. Prediction of Esophageal Varices and Variceal Hemorrhage in Patients with Acute Upper Gastrointestinal Bleeding. *J Investig Med.* 2016;64(3):745-751. doi:10.1136/jim-2015-000047
17. Zhang F, Liu T, Gao P, Fei S. Predictive Value of a Noninvasive Serological Hepatic Fibrosis Scoring System in Cirrhosis Combined with Oesophageal Varices. *Can J Gastroenterol Hepatol.* 2018;2018:1-6. doi:10.1155/2018/7671508

RESUMEN AUTOBIOGRAFICO

Carlos Eugenio Gonzalez Martinez

Nace un 17 de agosto de 1993 en la ciudad de Monterrey Nuevo León. Sus padres

El Dr. Carlos Gonzalez Cepeda y QCB. María del Rosario Martinez Hinojosa.

Es criado en la ciudad de Piedras Negras Coahuila, y cursa sus estudios de primaria en la escuela de "*Our Lady of Refuge School*" en la ciudad vecina de Eagle Pass Texas. La secundaria y preparatoria la cursa en el Colegio México de Piedras Negras.

A la edad de 17 años ingresa a la Facultad de Medicina de la UANL, donde se gradúa con honores en el 2017. Inicia la residencia en Medicina Interna en el Hospital Universitario "José Eleuterio Gonzalez" en el 2019. En el 2023 completa esta y pasa después a formarse en Gastroenterología y Endoscopia Digestiva en el mismo hospital.

En 2024 contrae matrimonio con su esposa, la Dra. Karla Cuellar Calderón. Actualmente se encuentra terminando su residencia en Gastroenterología y planea realizar la alta especialidad en Endoscopia Terapéutica Avanzada.