



BUAP

Benemérita Universidad Autónoma de Puebla

Facultad de Medicina



Hospital de Especialidades
Centro Médico Nacional Gral. De Div. Manuel Ávila Camacho

"Correlación de resultados obtenidos mediante elastografía
hepática con FIB4 y escala APRI en pacientes con enfermedad
hepática autoinmune"

Diciembre de 2020.

Tesis presentada para obtener el título de la especialidad de:
Radiología e Imagen

Presenta:
Anahí Didier García Abando

Directores:
Miguel Ángel Mendoza Torres
Yasmin Juárez Mora
Álvaro José Montiel Jarquín

Número de registro: 2020- 2101-014



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



Dictamen de Aprobado

Comité Local de Investigación en Salud 2101.
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CENTRO MEDICO NACIONAL GRAL. DIV. MANUEL AVILA CAMACHO

Registro COFEPRIS 17 CI 21 114 055
Registro CONBIOÉTICA CONBIOETICA 21 CEI 002 2018073

FECHA Miércoles, 23 de septiembre de 2020

M.C. Alvaro José Montiel Jarquín

PRESENTE

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **CORRELACION DE RESULTADOS OBTENIDOS MEDIANTE ELASTOGRAFIA HEPÁTICA CON FIB4 Y ESCALA APRI EN PACIENTES CON ENFERMEDAD HEPÁTICA AUTOINMUNE** que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A P R O B A D O**:

Número de Registro Institucional
R-2020-2101-014

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año un informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requerirá solicitar la reaprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE

Dr. JOSE ALVARO PARRA SALAZAR
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 2101

[Imprimir](#)

IMSS
SEGURIDAD Y SALUD PARA TODOS



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



Dictamen de Aprobado

Comité de Ética en Investigación 21018.
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CENTRO MEDICO NACIONAL GRAL. DIV. MANUEL AVILA CAMACHO

Registro COFEPRIS 17 CI 21 114 055
Registro CONBIOÉTICA CONBIOETICA 21 CEI 002 2018073

FECHA Lunes, 21 de septiembre de 2020

M.C. Alvaro José Montiel Jarquín

P R E S E N T E

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **CORRELACION DE RESULTADOS OBTENIDOS MEDIANTE ELASTOGRAFIA HEPÁTICA CON FIB4 Y ESCALA APRI EN PACIENTES CON ENFERMEDAD HEPÁTICA AUTOINMUNE** que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A P R O B A D O**:

Número de Registro Institucional
Sin número de registro

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año un informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requerirá solicitar la reaprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE

M.C. Georgina Guadalupe Quiroz Bayardo
Presidente del Comité de Ética en Investigación No. 21018

Imprimir

IMSS
SEGURIDAD Y SALUD SOCIAL

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN EN SALUD
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DE PUEBLA

PUEBLA, PUE., A 03 de diciembre del 2020


AUTORIZACION DE IMPRESIÓN DE TESIS DE ESPECIALIDAD


LOS ASESORES: Dra. Yasmín Juárez Mora
Dr. Miguel Ángel Mendoza Torres
DE LA TESIS TITULADA: "Correlación de los resultados obtenidos mediante
elastografía hepática con FIB4 y escala APRI en pacientes
con enfermedad hepática autoinmune"
REALIZADA POR EL MÉDICO RESIDENTE: Anahí Didiey García Abandó
DE LA ESPECIALIDAD: Radiología e Imagen

HACEMOS CONSTAR QUE ESTE TRABAJO CIENTÍFICO HA SIDO REVISADO Y AUTORIZADO EN EL SIRELCIS
CON NÚMERO DE REGISTRO NACIONAL: 2020-2101-0114

AUTORIZAMOS SU IMPRESIÓN


Dr. Miguel Ángel Mendoza Torres
03/12/20
(NOMBRE, FIRMA Y FECHA)


Dra. Yasmín Juárez Mora
03 diciembre 2020
(NOMBRE, FIRMA Y FECHA)


Dr. Alvaro José Montiel Jarquín
DIRECTOR DE EDUCACIÓN E
INVESTIGACIÓN EN SALUD
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DE PUEBLA
UMAE Mat. 99220177
(NOMBRE, FIRMA Y FECHA)

(NOMBRE, FIRMA Y FECHA)



CARTA COMPROMISO

Puebla, Puebla, a 03 de diciembre de 20 20.

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
PRESENTE

El (la) suscrito (a) Anahí Didier García Abando, en mi calidad de estudiante y habiendo sido beneficiario de la residencia médica de Radiología e imagen de fecha 2017-2021 y estando cursando la (el) (maestría/doctorado/residencia) en HEP-UMAE - PUEBLA manifiesto bajo protesta de decir verdad que soy autor del trabajo de Tesis titulado "Correlación de resultados obtenidos mediante elastografía hepática con FIB4 y escala APRI en pacientes con enfermedad hepática autoinmune"

_____, el cual ha sido asesorado por el (los) doctor

(es) Miguel Ángel Mendoza Torres, Yasmín Juárez Mora y Alvaro José Montiel Jargón en las instalaciones del Instituto Mexicano del Seguro Social. Por tanto, para fines de divulgación y publicación sobre la metodología, resultados y/o otra información desarrollada durante el proyecto, reconozco que deberé contar con la autorización escrita de todos los autores.

Asimismo, manifiesto que en caso de que el presente trabajo implique derechos de propiedad industrial e intelectual como resultado de su desarrollo, tomando en consideración que será producto de una investigación practicada en las instalaciones del Instituto y con pacientes, equipos, materiales y diversos instrumentos de su propiedad, se reconoce como legítimo propietario de dicha novedad al Instituto Mexicano del Seguro Social; en donde el suscrito participa en colaboración con mi (los) asesor (es), por lo que mi colaboración y derechos estará sujeta al porcentaje de autoría que corresponda a mi participación en relación con los demás autores en colaboración.

Atentamente

Anahí Didier García Abando

Nombre y firma

Resumen

Título: “CORRELACIÓN DE RESULTADOS OBTENIDOS MEDIANTE ELASTOGRAFÍA HEPÁTICA CON FIB4 Y ESCALA APRI EN PACIENTES CON ENFERMEDAD HEPÁTICA AUTOINMUNE”.

Autores: García Abando Anahí Didier correo: didier_anahi@hotmail.com

Juárez Mora Yasmin, Montiel Jarquín Álvaro José, Mendoza Torres Miguel Ángel,

Sede que presenta: Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional, Gral de Div. Manuel Ávila Camacho.

Introducción: Las enfermedades hepáticas de origen autoinmune (EHA) son distinguidas por la pérdida de tolerancia inmune a distintas proteínas celulares, las cuales desencadenan hepatopatías crónicas. La HAI tiene un daño causado directamente a los hepatocitos por lo que su imagen histológica es de una hepatitis.

Objetivo: Determinar la correlación de resultados obtenidos mediante elastografía hepática con FIB4 y escala APRI en pacientes con diagnóstico de enfermedad hepática autoinmune.

Material y métodos: Se realizó un estudio observacional, transversal, analítico, prospectivo en pacientes de ambos géneros, mayores de 18 años, con diagnóstico de enfermedad hepática autoinmune que aceptan su participación mediante consentimiento informado, a los cuales se les realizó elastografía hepática con ultrasonido ESAOTE Mylab Twice con transductor convexo de 3,5 Mhz correlacionando grado de fibrosis obtenido en kPa con los índices APRI y FIB-4.

Resultados: el promedio de edad fue 54 años, el 33 % fueron hombres y el 66% fueron mujeres, según los resultados obtenidos con los índices FIB 4 y APRI el 61.4 % de los pacientes tienen fibrosis Obteniendo un coeficiente de correlación de 0.745” con un valor de p de < 0.001. Esto indica que la elastografía hepática y los índices FIB4 y APRI existe una correlación positiva.

Conclusión: en el análisis de los resultados obtenidos se identificó que la elastografía hepática y los índices FIB 4 e índice APRI tienen correlación entre sí.

DEDICATORIA

A mis padres, por su apoyo y enseñarme el significado de lo incondicional. Gracias por todo su amor y admiración hacia mí. Todas sus enseñanzas han sido la clave para que sea una persona bien recibida en todos los lugares a los que he ido.

A mi hermano, eres la persona que más admiro, el corazón más noble que conozco y mi orgullo mas grande.

A mis amigos y hermanos que conocí en Puebla, gracias por los momentos y las risas, los recordare siempre con mucho cariño.

RESUMEN

1.- INTRODUCCIÓN.....	9
1.1.- ANTECEDENTES GENERALES	9
1.2-ANTECEDENTES ESPECIFICOS	24
2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	28
3.- JUSTIFICACIÓN	29
4.- MATERIAL Y METODOS	30
4.1-TIPO DE ESTUDIO	30
4.2-PACIENTES	30
4.3-INSTRUMENTOS	31
4.4-PROCEDIMIENTOS	31
4.5-ANALISIS ESTADISTICO.....	31
5.- RESULTADOS	33
6.- DISCUSIÓN	40
7.- CONCLUSIONES	41
8.- BIBLIOGRAFIA	42
9.- ANEXOS	45

ANTECEDENTES

ANTECEDENTES GENERALES

Definición, clasificación y diagnóstico de patologías hepáticas de origen auto inmune (EHA)

Las enfermedades hepáticas de origen autoinmune (EHA) son un grupo de patologías complejas que se caracterizan por la pérdida de tolerancia inmune a distintas proteínas celulares que desencadenan hepatopatías crónicas y progresivas. Las causas son muy poco conocidas pero si existen muchas diferencias clínicas y características diagnósticas que son determinantes para el tratamiento (1,2).

Las EHA se clasifican dependiendo de la célula diana: hepatocito o epitelio biliar. El daño en el hepatocito es característico de la hepatitis autoinmune (HAI); por otro lado, lesiones en el epitelio biliar son típicas de distintas colangiopatías crónicas como cirrosis biliar primaria (CBP), colangitis esclerosante primaria (CEP) y colangitis autoinmune (CA), así como los síndromes de superposición, los cuales son formas variantes de la HA, CBP y CEP, y siempre deben considerarse una vez que se ha diagnosticado una EHA. Sin embargo, todas estas patologías representan trastornos complejos, ya que resultan de la interacción entre factores genéticos y ambientales (1,2).

La HAI tiene un daño causado directamente a los hepatocitos por lo que la su imagen histológica es de una hepatitis. En la CBP, la lesión autoinmune afecta los pequeños conductos biliares interlobulares, causando la apariencia típica de colangitis destructiva no supurativa. En la CEP, la lesión autoinmune o mediada por el sistema inmune afecta los conductos biliares intra y extrahepáticos de tamaño mediano, causando fibrosis concéntrica y obliterante y estenosis de los conductos biliares multifocales que se caracteriza por inflamación crónica y fibrosis obliterante del árbol biliar intra y/o extrahepático, que conduce a colestasis, fibrosis hepática y en última instancia, cirrosis, hígado en etapa terminal enfermedad y muerte (3).

La presencia de autoanticuerpos en el suero de los enfermos constituye un marcador diagnóstico típico para cada una de estas enfermedades. El diagnóstico de HAI depende de varios criterios descriptivos que fueron resumidos por el International AIH Group (IAIHG). Un diagnóstico definitivo requiere la exclusión de otras causas principales de daño hepático, incluidas las enfermedades hepáticas alcohólicas, virales, inducidas por toxinas y hereditarias. El sistema de puntuación incluye características de laboratorio como pruebas de suero hepático, presencia de IgG elevada o γ -globulinas y de autoanticuerpos séricos, asociaciones de antígeno de leucocitos de histocompatibilidad, una infiltración de células mononucleares portal y hepatitis de interfaz en el tejido hepático, así como una respuesta positiva al tratamiento con corticosteroides (4–6).

El diagnóstico de CBP se basa en un patrón de enzimas séricas colestáticas, anticuerpos antimitocondriales séricos (AMA) y / o AMA-M2 específicos, y una histología compatible. Aunque la IgM sérica elevada es característica de estos pacientes, no se considera obligatoria para establecer el diagnóstico. Esta enfermedad se asocia con otros trastornos autoinmunes, como el síndrome de Sjögren, la tiroiditis de Hashimoto y la enfermedad celíaca (4,5).

Los pacientes con síndromes de superposición generalmente presentan síntomas inespecíficos, como fatiga, artralgias y mialgias. Un perfil bioquímico hepático generalmente coexiste con cambios colestáticos de laboratorio. Curiosamente, las transiciones de una a otra HAI también se han informado y se discuten junto con los síndromes de superposición. El diagnóstico del síndrome de superposición requiere las características destacadas de la HAI clásica como hallazgos positivos de anticuerpos antinucleares o de anticuerpos musculares antiestáticos, niveles elevados de inmunoglobulina G y hepatitis de interfaz; así como hallazgos objetivos secundarios de cirrosis biliar primaria (hallazgos positivos de anticuerpos antinucleares, inmunoglobulina M elevada, y lesión del conducto florido) o colangitis esclerosante primaria (colangiografía anormal). La posibilidad de colangitis asociada a inmunoglobulina G4 y daño hepático inducido por fármacos también debe excluirse en pacientes con posible CEP por hepatitis y superposición de HAI por CBP, respectivamente (4,5,7).

Epidemiología de patologías hepáticas de origen auto inmune

La HAI tiene una prevalencia de 5 a 10 casos por cada 100,000 habitantes, y el 80% de estos casos forman parte de la HAI tipo 1, caracterizada por anticuerpos específicos. En Noruega, la incidencia anual fue de 1.9 casos por 100,000 habitantes con una prevalencia de 17 casos por cada 100,000. Hallazgos similares se informaron en España, con una incidencia anual de 0.8 casos por cada 100.000 y una prevalencia de 11.6 casos por 100,000 (8–11).

Por otro lado, la CBP es una enfermedad menos común, incluso es considerada rara, sin embargo su incidencia esta en aumento, aunque no hay estudios concretos acerca de su epidemiología. En EE.UU. existen datos que indican una tasa de incidencia anual de hasta 30 casos por millón de habitantes con tasas de prevalencia de hasta 400 casos por millón de habitantes entre la población caucásica. En otros países, la incidencia y prevalencia es menor. En un estudio realizado en Australia se encontró que las tasas de prevalencia fueron significativamente más altas para los inmigrantes italianos, británicos y griegos, en comparación con la población nativa. En Europa, la incidencia es de 4 casos por millón y la prevalencia de 23. En Canadá, la incidencia es de 3.26 y la prevalencia de 22 casos por millón de habitantes, sin embargo, esta aumento en el 2009 hasta 30 casos como incidencia y 227 como prevalencia. En el Reino Unido, la incidencia es de 31 casos y la prevalencia de 251 por millón (8,9,12–15).

Con respecto a la CEP, al igual que CBP, hay pocos datos disponibles, pero se han reportado incidencias en EE.UU y el norte de Europa de 0.9 a .3 casos por 100,000 habitantes con una prevalencia de 8 a 14 por cada 100,000. Esta enfermedad está fuertemente asociada (60-80%) con enfermedades inflamatorias del intestino, principalmente colitis ulcerosa (80%) pero también enfermedad de Crohn (10%) (9,16,17).

Finalmente, la incidencia de la CAI y los síndromes de superposición varía entre el 10 y el 50% de los pacientes que ya tienen una EHA (9).

Hallazgos histopatológicos en hepatopatías de origen autoinmune

Las características histológicas de la HAI son muy similares a las de la hepatitis crónica sin hallazgos específicos de la enfermedad. El componente inflamatorio se caracteriza principalmente por un infiltrado de células mononucleares que invade el límite de los hepatocitos (placa limitante) e infiltra el parénquima circundante (necrosis fragmentaria). A menudo incluyen eosinófilos y células plasmáticas, y la lesión portal generalmente evita el árbol biliar. La fibrosis generalmente está presente en todas las formas de HAI, pero es extensa solo en la enfermedad avanzada. Las principales características histológicas de la HAI son (8,18,19):

- Infiltrado portal con predominio de plasmocitos, muy denso
- Hepatitis de interfase
- Formaciones de rosetoides hepatocelulares
- Hepatitis lobulillar
- Glóbulos hialinos en células de Kupffer

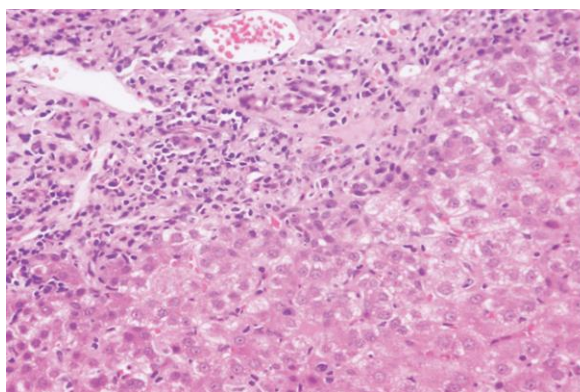


Figura 1. Hematoxilina y eosina 40x. Inflamación portal y periportal con plasmocitos en una hepatitis autoinmune.

La lesión intrahepática típica para CBP es una colangitis destructiva no supurativa crónica que involucra conductos biliares interlobulares pequeños y medianos con un diámetro máximo 80 μ m. Aquí el hígado no se ve afectado de manera uniforme y se divide en cuatro etapas histológicas: la etapa 1 se caracteriza por inflamación en las tríadas porta; la etapa 2 se asocia con extensión de la inflamación más allá de las tríadas portales hacia el parénquima lobular y la ductopenia; la etapa 3 implica septos fibrosos entre tractos portales adyacentes y la etapa 4 es caracterizada por cirrosis hepática (8,20).

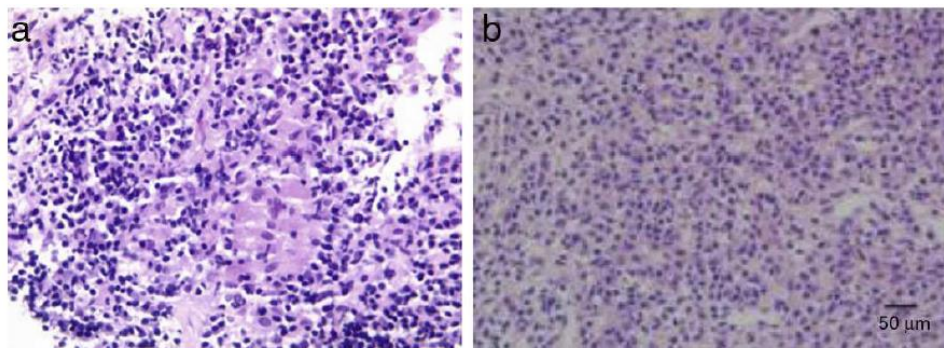


Figura 2. Hematoxilina y eosina 40x. En la primera imagen se observa un granuloma epitelioides en un tracto portal, rodeado de infiltrado linfoplasmocitario del CBP. En la segunda imagen se observa la destrucción de ductos biliares interlobulillares

La CEP se caracteriza principalmente por una fibrosis periductal denominada lesión en “piel de cebolla”. En la tabla 1 se encuentran resumidos los principales hallazgos histopatológicos de las tres principales EHA.

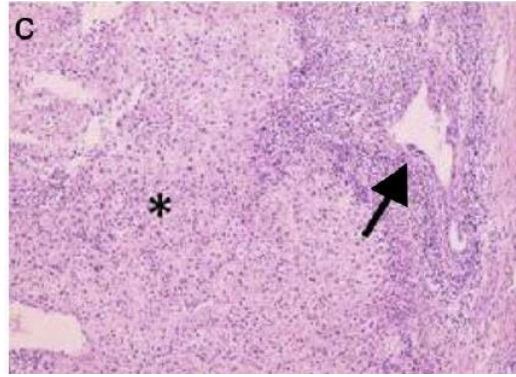


Figura 3. Colangitis no supurativa crónica destructiva (flecha) e infiltrado de interfase y lobulillar (asterisco) característicos de la CEP.

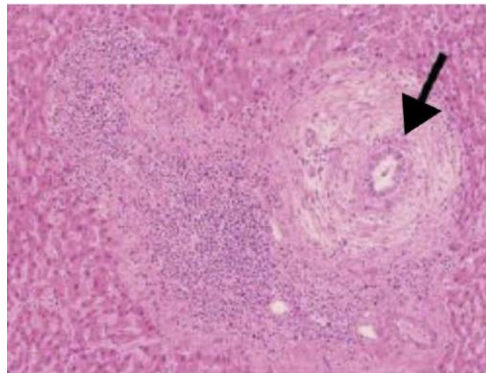


Figura 4. Fibrosis periductal severa, característica de CEP “*Cascara de cebolla*”

Tabla 1. Hallazgos histopatológicos de las EHA (5).			
Característica	HAI	CBP	CEP
<i>Hepatitis de interfase</i>	Si. Hallazgo característico	Presente de forma variable	Presente de forma variable
<i>Inflamación portal</i>	Infiltrado linfoplasmocitario	Infiltrado linfocítico	Infiltrado linfocítico
<i>Cambios biliares</i>	Atípico (menos del 10% de los casos)	Lesión inflamatoria del conducto	Fibrosis periductal (lesión en “piel de cebolla”)
<i>Granulomas</i>	No	Lesión característica, presente solo en algunos de los casos	Atípico (menos del 10% de los casos)

Alteraciones de la elasticidad y su detección mediante elastografía en hepatopatías

En distintas enfermedades hepáticas, las células del hígado se inflaman de forma crónica y se forma un tejido parecido al de una cicatriz, es decir, un tejido más fibroso. Las células sanas del hígado comienzan a ser sustituidas por las células fibrosas, por lo que el tejido se vuelve más rígido, es decir, disminuye su elasticidad, y por lo tanto, disminuye la capacidad normal de funcionamiento. La gravedad de la enfermedad hepática de la que se trate depende de la extensión de esta fibrosis. En la figura 2 se muestra el proceso de fibrosis del hígado. (21,22)

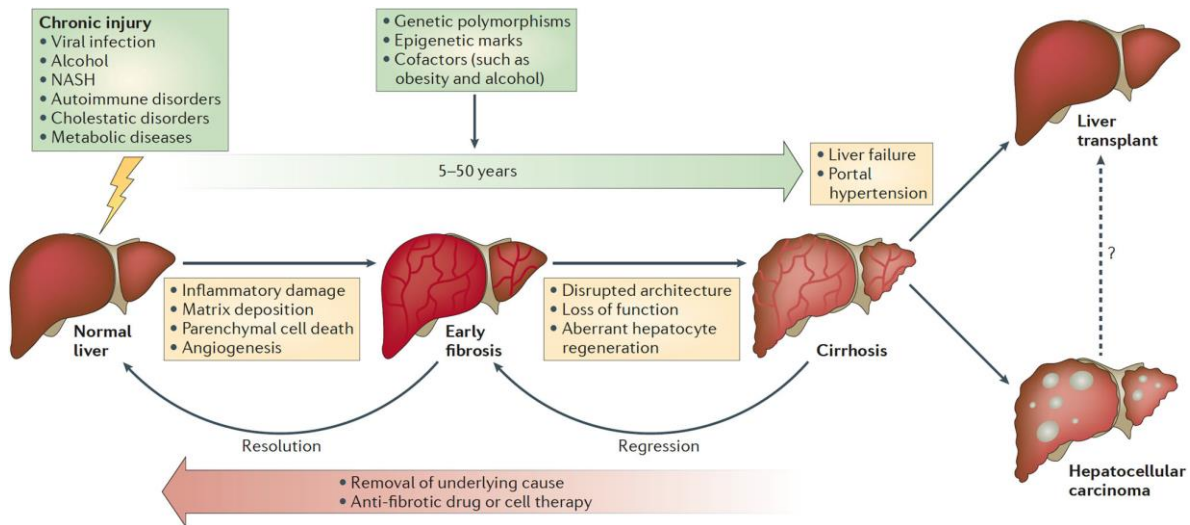


Figura 5. Proceso de fibrosis del hígado, causas y consecuencias (22).

La elastografía es una técnica de imagen en la que se evalúa la elasticidad o rigidez hepática, es decir, el grado de dureza del tejido hepático o fibrosis. La elastografía, mide ondas vibratorias, las cuales, según su velocidad de propagación indican el grado de rigidez o fibrosis. Una onda que se propaga lentamente es característica de un tejido elástico, mientras que una que se propaga rápidamente indica que existe rigidez en el tejido (21,23).

Aunque estas mediciones se realizan principalmente en pacientes con hepatitis viral C, existen otras enfermedades que presentan fibrosis hepática como las EHA, la cirrosis alcohólica, otras hepatitis, esteatosis, etc. Sin embargo, algunas de estas patologías en las que la inflamación del hígado por otras causas y la dilatación de las vías biliares pueden elevar de forma importante el valor de elasticidad hepática sin que esto tenga relación con la presencia de fibrosis por lo que se debe evaluar exhaustivamente todos los datos clínicos para llegar un diagnóstico preciso (21,24).

En el siguiente punto, se describirá el mecanismo de funcionamiento de las elastografía y su medición.

Mecanismo de funcionamiento de la elastografía e índices que mide

Las técnicas de elastografía se utilizan con el fin de determinar las propiedades mecánicas de un tejido, como la dureza; esto se logra mediante la aplicación de fuerzas que deforman el tejido y producen cambios medibles en el mismo. Las fuerzas de aplicación pueden ser compresión estática, manual o por el propio movimiento de los órganos (elastografía semicuantitativa que utiliza fuerzas mecánicas externas), compresión dinámica inducida por vibraciones o compresión mediada por impulsos mecánicos o generados por ultrasonido (elastografía cuantitativa que utiliza fuerzas de radiación acústica internas y son las más utilizadas en la actualidad) (25–27).

En la elastografía estática se comparan datos de la dureza del tejido antes y después de la aplicación de presión; se obtiene una medición indirecta de la elasticidad del tejido midiendo su deformidad después de la compresión, la cual es inversamente proporcional a su dureza. El desplazamiento del tejido deformado se grafica en mapas en escala de grises o en colores (25).

La elastografía por fuerzas de radiación acústica (ARFI) utiliza un transductor unidimensional para la medición de la elasticidad del tejido y permite visualizar el área evaluada en modo bidimensional, ya que se encuentra incorporado a un equipo de ultrasonido convencional. El pulso de baja frecuencia que genera el transductor produce simultáneamente desplazamiento axial del tejido y ondas de choque, y la medida de la velocidad de la onda de choque perpendicular al transductor expresa la dureza del tejido (26).

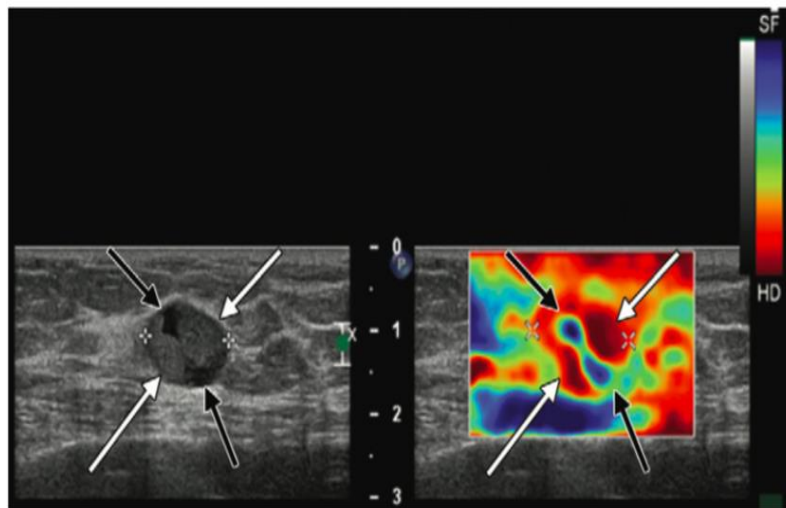
Tipos:

Las técnicas de elastografía se utilizan con el fin de determinar las propiedades mecánicas de un tejido, como la dureza. Esto se logra mediante la aplicación de fuerzas que deforman el tejido y producen cambios medibles en el mismo. Las fuerzas de aplicación pueden ser compresión estática manual o por el propio movimiento de los órganos (elastografía semicuantitativa), compresión dinámica inducida por vibraciones o compresión mediada por impulsos mecánicos o generados por ultrasonido (elastografía cuantitativa) (32).

Elastografía estática o elastografía por compresión (real time Elastography, TRE): es una técnica cualitativa/semicuantitativa en la cual se adquieren y comparan datos de la dureza del tejido antes y después de la aplicación de presión y compresión externa manual. Se obtiene una medición indirecta de la elasticidad del tejido midiendo su deformidad después de la compresión, la cual es inversamente proporcional a su dureza.

El equipo muestra dos imágenes simultáneamente en tiempo real, la imagen ecográfica convencional en modo B y el área de interés de elastografía con un código de colores, superpuesto a la imagen en modo B. (32) El uso principal es en la evaluación de lesiones mamarias y tiroideas, siendo poco útil en la evaluación de la enfermedad hepática crónica. (25).

Fig. 9 Elastografía estática. Ultrasonido en escala de grises (izquierda). Elastografía estática (derecha), muestra masa de contenido mixto, con alta dureza (áreas en rojo indicadas por las flechas blancas) en relación al componente sólido y baja dureza (áreas en azul indicadas por las flechas negras) en relación al componente quístico de apariencia suave.



Elastografía transitoria (FibroScan)

Es una técnica semicuantitativa, consta de un transductor de ultrasonido unidimensional no incorporado a un equipo de ecografía convencional, capaz de generar una vibración con una onda de amplitud moderada y baja frecuencia (50 Hz), cuya velocidad de propagación se mide para determinar la elasticidad del tejido en un cilindro de parénquima con una profundidad de aproximadamente 25- 65 mm de la piel, (32) este volumen es al menos 100 veces más grande que una muestra de biopsia y es por lo tanto mucho más representativo del parénquima hepático. Para lograr una evaluación válida de la rigidez del hígado, se deben obtener al menos 10 mediciones exitosas. (1,25,33).

El rango de valores de elasticidad que se puede detectar va desde 2,5 a 75 kPa y los valores en individuos sin enfermedad hepática están alrededor de 5,5 kPa. (33) La desventaja principal es que no se cuenta con una imagen asociada, por lo que no es posible la visualización ultrasonográfica de la ubicación de la medición, (27) ni se utilizan imágenes en tiempo real; además la medición es difícil en pacientes obesos e imposible en pacientes con ascitis, sin embargo, se ha demostrado sensibilidad de hasta el 91% y 87% para diagnóstico de fibrosis y cirrosis respectivamente, con una especificidad del 91% y 85%, respectivamente. (Fig 10) (25,33).

La elastografía de transición es más conocida como FibroScan® y consta de un transductor de ultrasonido unidimensional no incorporado a un equipo de ecografía convencional, capaz de generar una vibración con una onda pulsátil de amplitud moderada y baja frecuencia que penetra en el tejido hepático, cuya velocidad de propagación se mide para determinar la elasticidad del tejido en un cilindro de parénquima con una profundidad de aproximadamente 25-65 mm. La máquina procesa la información y genera en una pantalla de video una imagen correspondiente a la onda elástica con un valor de rigidez hepática medido en kilopascales (kPa). Si la onda vibratoria viaja lentamente quiere decir que el tejido es elástico, si la onda viaja rápido quiere decir que el hígado es elástico, si la onda viaja rápido quiere decir que el hígado es poco elástico o existe fibrosis. Esta es una de las técnicas más utilizadas para medir la rigidez hepática (22,27).

El valor que resulta de calcular la media de 10 determinaciones hechas por el FibroScan es el valor de rigidez del hígado.

Los valores de elasticidad que puede detectar esta técnica están comprendidos entre 2.5 y 75 kPa y las personas sanas suelen tener un valor alrededor de 5.5 kPa.

Los grados de fibrosis (F) en personas con enfermedad hepática se dividen en 4 según el sistema METAVIR: F0= no fibrosis y F4= máxima fibrosis o cirrosis. Los valores del FibroScan se relacionan con los grados de fibrosis de la siguiente manera (25,33):

- < 7.6 kPa = F0 (no fibrosis) a F1 (fibrosis portal sin septos: fibrosis mínima)
- $7.7-9.4$ kPa = F2 (fibrosis portal con unos pocos septos: fibrosis moderada o fibrosis clínicamente significativa)
- $9.5-14$ kPa = F3 (fibrosis septal con muchos septos, pero no cirrosis: fibrosis severa)
- > 14 kPa = F4 (cirrosis)

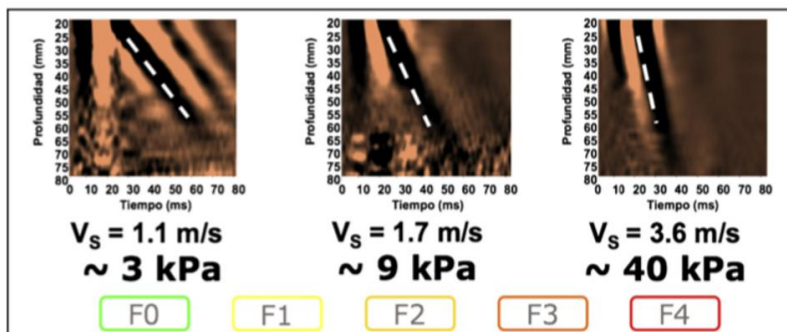


Fig. 10 Elastografía de transición, FibroScan®

Elastografía por fuerzas de radiación acústica (de onda bidimensional)

Es cuantitativa, utiliza un transductor unidimensional para la medición de la elasticidad del tejido, como la elastografía de transición, pero además permite visualizar el área evaluada ($1 \times 0,5$ cm) en modo B bidimensional, ya que se encuentra incorporado a un equipo de ultrasonido convencional. El pulso de baja frecuencia que genera el transductor produce simultáneamente desplazamiento axial del tejido y ondas de choque, la medida de la velocidad de onda de choque perpendicular al transductor expresa la dureza del tejido. (32)

La elasticidad está relacionada con la velocidad de la onda, expresada en kPa. Permite la generación de un mapa bidimensional en tiempo real que se superpone al color en las imágenes en modo B, la gama de colores va del rojo (tejido blando) al azul (tejido duro). (Fig. 11). (27)



Fig. 11 Elastografía por fuerza de radiación acústica, ejemplo de fibrosis grado 3, observada en comparación con el modo B en escala de grises.

Elastografía de tensión por ondas de choque (elastografía en tiempo real o Real Time Supersonic Shear Wave)

Es cuantitativa, se realiza en tiempo real, sin ser afectada por los movimientos del paciente. No requiere un generador externo para la formación de la onda de choque, ya que el transductor produce fuerzas internas que inducen su formación y propagación en el tejido. La medición, se presenta en mapas de colores que dan la referencia anatómica y adicionalmente en kilopascuales, incluyendo el valor promedio con desviaciones estándar.

La técnica adecuada consiste en posicionar al paciente en decúbito supino o con rotación de 30° hacia el lado izquierdo, colocar el transductor en posición intercostal, una vez ajustados los parámetros en modo B, identificando una porción de parénquima hepático libre de vasos sanguíneos a 2cm de la cápsula hepática, se realiza la medición con respiración suspendida, con toma de 10 mediciones en la zona de interés, obteniendo un promedio en kPa y m/s; al menos el 60% de estas mediciones tienen que ser de buena calidad, entendido como una medición con un valor numérico diferente a 0 y una relación entre el rango intercuartílico (IQR) y la mediana menor de 0,30. ³²

También proporciona una medición cualitativa, variando la visualización convencionalmente de rojo (tejido blando) a azul (tejido duro). (27) Mejora las limitaciones de la elastografía transitoria por las cuales la rigidez del hígado no se puede medir con precisión en pacientes con obesidad severa, grasa subcutánea gruesa y ascitis. El valor promedio de rigidez hepática normal o fibrosis mínima es de 5,4 - 6.9 kPa (F0, F1) con sensibilidad del 94%, fibrosis significativa (F2-F3) es de 7 hasta un valor menor de 15 kPa y fibrosis severa más de 15 kPa. (2, 32,35)

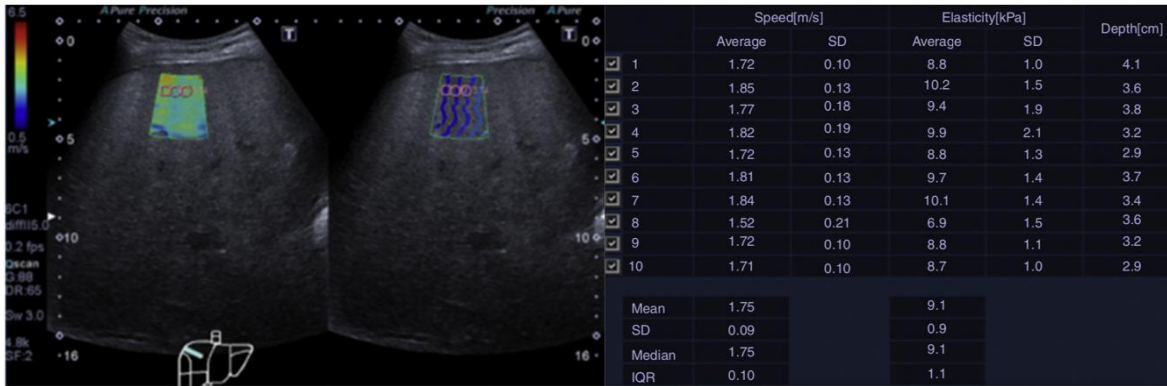


Fig. 12 Elastografía de tensión por ondas de choque. a) Medición adecuada en una porción de parénquima hepático libre de vasos sanguíneos hepática a no más de 2 cm de la cápsula. b) Toma de 10 mediciones en la zona de interés con promedio en kPa y m/s, con un IQR menor de 0,30.

Escalas FIB4 y APRI (qué son, qué miden y cómo clasifican los hallazgos)

El índice de relación AST-plaquetas (APRI: AST-to-platelet ratio index) y los valores de fibrosis-4 (FIB4) son índices que proporcionan un valor para la estadificación de la hepatitis C. APRI es un marcador bioquímico indirecto de fibrosis, que tiene en cuenta el nivel sérico de la enzima aspartato aminotransferasa (AST) y el recuento de plaquetas para establecer los estadios de la enfermedad con buena precisión. Por otro lado, el FIB4 también utiliza datos disponibles comunes en la práctica clínica como la AST, la alanina aminotransferasa (ALT), el recuento de plaquetas y la edad del paciente; no es inferior al APRI para la detección de la fibrosis general y se cree que es superior al APRI para la identificación de la fibrosis avanzada. Las fórmulas para calcular los valores de APRI y FIB4 son (28–30):

$$APRI = \frac{AST(* ULN)}{\text{recuento de plaquetas} \left(\frac{* 10^9}{L}\right)} \times (100)$$

$$FIB4 = \frac{AST \left(\frac{IU}{mL}\right) \times \text{edad}}{\text{recuento de plaquetas} \left(\frac{* 10^9}{L}\right) \times ALT(IU/mL)^{1/2}}$$

A pesar de que estos dos índices fueron creados para la hepatitis C, se han utilizado para más tipos de enfermedades hepáticas. La tabla 2 muestra la clasificación de los valores APRI y FIB4 según la clasificación de estadios para fibrosis Ishak.

Tabla 2. Clasificación de las etapas de fibrosis y cirrosis según los índices APRI y FIB4 (28,31).					
Patología	Ishak	APRI	Patología	Ishak	FIB4
<i>Cirrosis</i>	5-6	>2.00	<i>Cirrosis</i>	4-6	>3.27
<i>No cirrosis</i>	0-4	<1.00	<i>No cirrosis</i>	0-3	<1.45
<i>Fibrosis significativa</i>	3-6	>1.50	<i>Fibrosis significativa</i>	2-6	>1.00
<i>No fibrosis</i>	0-2	<0.50	<i>No fibrosis</i>	0-1	<0.60

ANTECEDENTES ESPECIFICOS

Estudios previos sobre asociación de elastografía con FIB4 y APRI

En un estudio realizado por Yosry y cols. validaron y compararon el rendimiento diagnóstico de FibroScan, APRI, FIB4 y GUCI (índice de cirrosis de la Universidad de Göteborg) para la predicción de la fibrosis hepática y el resultado del tratamiento en pacientes infectados con virus de la hepatitis C que reciben interferón pegilado y ribavirina. Para ello, se incluyeron 182 pacientes con hepatitis C y se clasificaron en fibrosis leve a significativa y fibrosis avanzada. La elastografía y la FIB4 tienen una mayor sensibilidad y especificidad en la detección de fibrosis avanzada del 80%, 77% y 88%, 84%, respectivamente; se encontró que FIB4, IMC y el nivel de alfa-fetoproteína (AFP) son predictores significativos de fibrosis

avanzada con OR de 3.184, 1.170 y 1.241, respectivamente; con respecto a la respuesta virológica, la rigidez, APRI, FIB4 y GUCI fueron significativamente menores en la respuesta virológica sostenida. En conclusión, los puntajes de FibroScan y APRI, FIB4 y GUCI pueden usarse como buenos predictores de fibrosis hepática en la hepatitis C crónica.

Ragazzo y cols. evaluaron la precisión de la elastografía transitoria: FibroScan, el ARFI, la fibrosis hepática mejorada (ELF), el APRI y el FIB-4 en comparación con la biopsia hepática en la hepatitis C. Se incluyeron 107 pacientes que se clasificaron en fibrosis significativa o cirrosis. Las áreas bajo la curva ROC según el grado de fibrosis fueron para fibrosis significativa: FibroScan: 0.83, FIB4: 0.76, ELF: 0.70, APRI: 0.69, y ARFI: 0.67; para fibrosis avanzada: FibroScan: 0.85, ELF: 0.82, FIB-4: 0.77, ARFI: 0.74 y APRI: 0.71; y para cirrosis: APRI: 1, FIB-4: 1, FibroScan: 0.99, ARFI: 0.96 y ELF: 0.94. El estudio concluyó que la elastografía transitoria siguió siendo el método más efectivo para evaluar todos los grados de fibrosis (32).

Mendes y cols. evaluaron el rendimiento diagnóstico para la elastografía transitoria y el APRI utilizado solo y en combinación en comparación con la biopsia hepática y analizaron los resultados. El estudio incluyó 182 pacientes con hepatitis C crónica y sin diagnóstico clínico previo de cirrosis. Según la biopsia hepática, el 56% de los pacientes tenía niveles significativos de fibrosis y el 28% tenía fibrosis avanzada; el desempeño más fuerte para ambas pruebas se observó para la exclusión de la fibrosis avanzada con buenos valores predictivos negativos (89 y 86%, respectivamente); la baja actividad necroinflamatoria en la biopsia se asoció con resultado de elastografía falso negativo; los falsos positivos se asociaron fragmentos de biopsia más pequeños; la correlación entre APRI y FibroScan para fibrosis significativa fue del 100% y 84% para avanzada y se mantuvo alta en ambos casos, falso negativo y falso positivo. Por lo tanto, los autores concluyeron que los bajos indicadores de rendimiento individual podrían ser atribuibles a las limitaciones de la biopsia (33).

En otro estudio realizado por Lannerstedt y cols. evaluaron el valor predictivo de la elastografía transitoria, puntuaciones bioquímicas fáciles de obtener como APRI, FIB4 y AST/ALT-ratio (AAR) y una combinación de estas para detectar fibrosis hepática avanzada en pacientes con enfermedad hepática crónica de diferentes etiologías. Se incluyeron 187

casos de los cuales 50 tenían cirrosis clínica obvia. En todo el grupo, la elastografía se correlacionó significativamente con APRI y FIB4 pero no con AAR; en pacientes con elastografía ≥ 7 kPa, una nueva fórmula que combina esta y el FIB4 mejoró la precisión para detectar fibrosis avanzada; el área bajo la curva característica operativa del receptor (AUROC) y la sensibilidad para la fórmula combinada fue de 0.94 y 0.92, respectivamente, en oposición a 0.90 y 0.87 para elastografía sola; después de la exclusión de casos con cirrosis clínica obvia, solo FIB4 fue un predictor significativo de fibrosis hepática avanzada independiente de elastografía; una fórmula combinada dio un AUROC marginalmente mejorado en este grupo. La combinación de elastografía y FIB4 es útil en la predicción de fibrosis avanzada pero se necesitan estudios más grandes (34).

Udompap y cols. desarrollaron un estudio en el que compararon la precisión de la elastografía transitoria, la elastografía de onda cortante, el índice APRI y el índice FIB4 con la estadificación de fibrosis hepática METAVIR en pacientes con hepatitis viral. Para ello, se incluyeron 121 pacientes con hepatitis B y C crónica sin tratamiento; todos los pacientes se sometieron a biopsia, pruebas bioquímicas y elastografía. Los AUROC de elastografía utilizando sondas M y XL, elastografía de onda, APRI y FIB4 fueron 0.771, 0.761, 0.700, 0.698 y 0.697 respectivamente, para fibrosis significativa; 0.974, 0.973, 0.929, 0.738 y 0.859 para fibrosis avanzada; y 0.954, 0.949, 0.962, 0.765 y 0.962 para cirrosis. La elastografía con sonda M fue comparable a la sonda XL en la detección de todas las etapas de fibrosis. La elastografía transitoria fue superior a la de ondas para evaluar fibrosis significativa y fibrosis avanzada. Para la cirrosis, las actuaciones de las dos elastografías y FIB4 fueron similares, mientras que APRI fue menos precisa en la estadificación de fibrosis hepática. Los autores concluyeron que la elastografía es eficaz para evaluar la fibrosis, particularmente la fibrosis avanzada y la cirrosis, mientras que FIB-4 posee una excelente precisión para predecir la cirrosis (35).

Papadopoulos y cols. realizaron un estudio en el que evaluaron el rendimiento diagnóstico de las puntuaciones APRI y FIB4 en comparación con la rigidez hepática de elastografía transitoria en la detección de fibrosis significativa (F3) o cirrosis (F4). El estudio incluyó 575 pacientes con hepatitis C crónica. Entre los resultados se encontró que el 17.5% de los

pacientes tenían valores elastográficos entre 9 y 11.9 kPa, y se clasificaron como F3, mientras que el 46% se clasificaron como F4 (≥ 12 kPa); los puntajes APRI y FIB4 predijeron a los pacientes con F4 de manera adecuada utilizando valores de corte de 0.65 (con una sensibilidad del 85.5% y especificidad del 77%) y 1.63 (con una sensibilidad del 91% y especificidad del 77%), respectivamente; los valores de corte de 0.64 para APRI y 1.46 para FIB4 predijeron pacientes F3/F4 con una sensibilidad del 72% y 81.5% y especificidad del 83% y 79%, respectivamente; el uso de estos valores de corte con APRI y FIB4 en combinación predijo adecuadamente pacientes con fibrosis o cirrosis significativas con un valor predictivo positivo del 91.5%, mientras que los valores de corte de 0.3 y 0.98, respectivamente, predijeron pacientes F1/F2 con especificidad 94.5% y sensibilidad 26.5%. Por lo tanto, el estudio concluyó que la combinación APRI/FIB4 funcionó bien en la predicción de fibrosis significativa, mientras que FIB4 funcionó bien en la predicción de la cirrosis; además con estos biomarcadores, el 58.5% de los pacientes podrían evitar una elastografía (36).

Finalmente, en un estudio desarrollado por Castera y cols. se evaluó el rendimiento de FibroScan en pacientes con hepatitis C crónica, en comparación y combinado con los marcadores bioquímicos disponibles actualmente (Fibrotest y el índice APRI), y se compararon con una biopsia hepática. Los autores estudiaron 183 pacientes con hepatitis C crónica. Los valores de FibroScan variaron de 2.4 a 75.4 kPa con una mediana de 7.4 kPa; los valores de corte fueron 7.1 kPa para $F \geq 2$, 9.5 kPa para $F \geq 3$, y 12.5 kPa para $F = 4$; las curvas ROC de los valores de FibroScan, Fibrotest y APRI eran del mismo orden (0.83, 0.85 y 0.78, respectivamente, para $F \geq 2$; 0.90, 0.90 y 0.84, respectivamente, para $F \geq 3$; y 0.95, 0.87, y 0.83, respectivamente, para $F = 4$); el mejor rendimiento se obtuvo de la combinación de FibroScan y Fibrotest, con áreas bajo la curva ROC de .88 para $F \geq 2$, 0.95 para $F \geq 3$, y 0.95 para $F = 4$; el examen de biopsia hepática los confirmó en el 84% de los casos para $F \geq 2$, en el 95% para $F \geq 3$ y en el 94% para $F = 4$. En conclusión, FibroScan es un método simple y efectivo para evaluar la fibrosis hepática, con un rendimiento similar al de Fibrotest y APRI, y su combinación podría evitar la biopsia (37).

El **Objetivo general** de este estudio fue determinar la correlación entre los resultados obtenidos mediante elastografía hepática con los índices FIB4 y APRI en pacientes con diagnóstico de enfermedad hepática de origen autoinmune.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Las enfermedades hepáticas de origen autoinmune más comunes son hepatitis autoinmune, cirrosis biliar primaria y colangitis esclerosante primaria. Mientras que la hepatitis autoinmune conduce a una destrucción autoinmune de los hepatocitos (38–40).

Al menos en estudios de resonancia magnética nuclear (RMN) estos trastornos pueden potencialmente diferenciarse imagenológicamente mediante la identificación del grado de distensión/ estenosis biliares, la aparición de imágenes ponderadas por difusión (DWI), patrones de potenciación peribiliar y parenquimatosa, así como cambios en la morfología hepática e hipertensión portal(41).

Otro estudio de imagen que ha despertado interés para diferenciar estas condiciones hepáticas autoinmunes es la elastografía, que mide el grado de rigidez hepática y se sabe está relacionado al grado de fibrosis. Incluso, se ha demostrado que la elastografía es superior a escalas clínicas como la relación aminotransferasa/plaquetas, el puntaje FIB-4 o APRI para diferenciar pacientes con y sin fibrosis significativa o con cirrosis hepática, o infección por hepatitis C (36,37,42). Sin embargo, se desconoce la utilidad de la elastografía para identificar o diferenciar enfermedades hepáticas de origen autoinmune.

Por lo tanto, en el presente estudio se plantea la siguiente:

¿Cuál es la correlación entre los resultados de elastografía hepática con los índices FIB4 y APRI en pacientes con enfermedades hepáticas autoinmunes?

JUSTIFICACIÓN

Magnitud e Impacto: La hepatitis Autoinmune (HAI) tiene una prevalencia de 5 a 10 casos por cada 100,000 habitantes y el 80% de estos se refieren al tipo 1. La CBP a pesar de que es menos común presenta una incidencia anual de 30 casos por un millón en Estados Unidos, mientras que en países europeos la incidencia es de 4 casos por un millón. Con respecto a la CEP existen pocos estudios, pero según reportes se estiman 0.9 a 3 casos por cada 100,000 habitantes con una prevalencia de 8 a 14 por cada 100,000.

Trascendencia: El presente estudio pretendió saber si los resultados obtenidos mediante elastografía hepática tienen alguna relación con los resultados de las escalas FIB4 y APRI en pacientes que tienen diagnóstico histopatológico de enfermedades hepáticas autoinmunes. Razón por la cual se pudo saber si la elastografía tienen potencial para diferenciar patologías autoinmunes sin necesidad de biopsia, en base en el patrón elastográfico. Lo cual en caso de ocurrir es de gran utilidad por ser una herramienta no invasiva.

Factibilidad: Fue factible llevar a cabo el presente proyecto porque, no se requieren de recursos adicionales a los ya destinados para la atención de los pacientes, sólo se requerirá obtener información clínica y paraclínica. Así mismo, es factible este estudio porque se tiene la capacidad técnica para realizarlo.

MATERIAL Y MÉTODOS

Tipo de estudio

- Por la participación del investigador: observacional, descriptivo de correlación.
- Por la temporalidad del estudio: transversal.
- Por la direccionalidad: prospectivo.
- Por la información obtenida: prospectivo.
- Por la institucionalidad: unicéntrico.
- Por el tipo de población: homodémico.

Pacientes

Se estudiaron pacientes adultos mayores de 18 años, de ambos géneros con diagnóstico de enfermedades hepáticas de origen autoinmune atendidos en el Hospital de Alta Especialidad UMAE “General de División Manuel Ávila Camacho” en Puebla, Puebla por el servicio de gastroenterología derivados al área Doppler en el servicio de radiología e imagen para la realización de Elastografía Hepática cuantitativa en un periodo de enero - septiembre de 2020.

A los pacientes con enfermedades hepáticas autoinmunes se les realizó elastografía cuantitativa y cálculo de índice de APRI y FIB- 4 para realizar la correlación entre ambos resultados.

Los Criterios de inclusión para la realización de este estudio fueron pacientes mayores de 18 años de ambos géneros, con diagnóstico de enfermedad hepática de origen autoinmune que aceptaron su participación mediante firma de carta de consentimiento informado.

Los Criterios de exclusión fueron pacientes con radioterapia abdominal previa, pacientes con otra causa de hepatopatía crónica como VHC, por toxicidad, etc.

Para demostrar estos objetivos se utilizaron las siguientes variables: edad, género, peso, IMC, AST, ALT, plaquetas

Instrumentos:

A todos aquellos pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión y aceptaron en participar en el estudio, firmaron una carta de consentimiento informado y se les realizó el procedimiento ultrasonográfico mediante equipo Esaote

Procedimientos:

La técnica del procedimiento ultrasonográfico para la realización de elastografía hepática consistió en colocar al paciente en decúbito supino o con rotación de 30° sobre su costado izquierdo, colocando el transductor en posición intercostal o subcostal, se identificaron la porción de parénquima hepático libre de vasos sanguíneos, idealmente a 2 cm de la cápsula hepática, realizando 10 mediciones con respiración suspendida, obteniendo un promedio en kPa y m/s; siendo al menos el 60% de estas mediciones de buena calidad, entendido como una medición con un valor numérico diferente a 0 y una relación entre el rango intercuartílico (IQR) y la mediana menor de 0,30.

Análisis de datos:

Los datos obtenidos fueron vaciados en una hoja de recolección de datos y analizados posteriormente el programa SPSS v. 25 para Windows.

Los datos fueron analizados mediante estadística descriptiva, medidas de tendencia central y dispersión. Para demostrar la correlación entre los resultados se utilizó rho de Spearman y/o Pearson dependiendo de la distribución de los datos y del tipo de variable.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

Este trabajo de investigación se llevó a cabo de acuerdo al marco jurídico de la Ley General en Salud que clasifica la investigación como **sin riesgo** dado que no se realizaron evaluaciones con métodos invasivos ni se realizará intervención alguna.

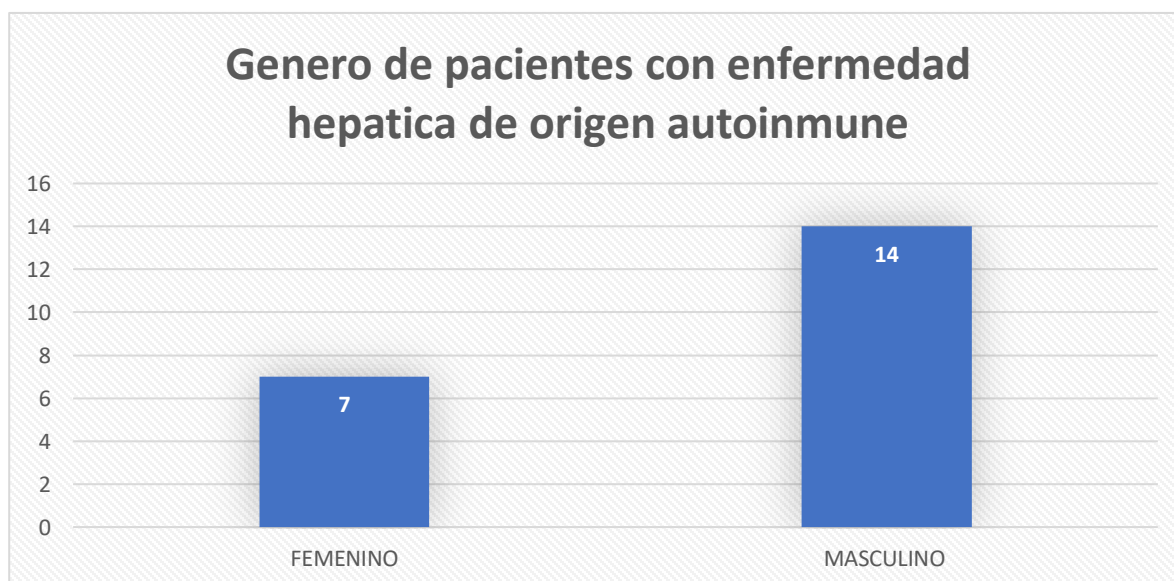
También, el estudio se apegó a los principios éticos para investigaciones médicas en seres humanos establecidos por la Asamblea Médica Mundial en la declaración de Helsinki (1964) y ratificados en Río de Janeiro (2014).

El estudio fue aprobado por el Comité Local de Investigación en Salud. Este protocolo este diseñado de acuerdo con los lineamientos anotados en los siguientes códigos: Reglamento de la ley General de Salud: De acuerdo con el reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación, para la salud, Títulos del primero al sexto y noveno 1987. Norma Técnica No. 313 para la presentación de proyectos e informes técnicos de investigación en las instituciones de Atención a la Salud. Reglamento federal: título 45, sección 46 y que tiene consistencia con las buenas prácticas clínicas. Declaración de Helsinki: Principios éticos en las investigaciones médicas en seres humanos, con última revisión en Escocia, octubre 2000. Principios éticos que tienen su origen en la declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial, titulado: “Todos los sujetos en estudio firmaron el consentimiento informado acerca de los alcances del estudio y la autorización para usar los datos obtenidos en presentaciones y publicaciones científicas. En todo momento se conservó el anonimato de los participantes y los datos serán utilizados únicamente con fines científicos.

RESULTADOS

Se realizó la evaluación de los resultados obtenidos de 21 pacientes que cumplieron con los criterios de selección, en el estudio denominado “Correlación de resultados obtenidos mediante elastografía hepática con FIB4 y escala APRI en pacientes con enfermedad hepática de origen autoinmune”.

De acuerdo a la distribución demográfica, se encontró que, del total de pacientes, 7 (33.3%) fueron del género masculino y 14 (66.7%) femenino. (Gráfica 1)



Gráfica 1. Género de los pacientes con diagnóstico de enfermedad hepática de origen autoinmune.

El promedio de edad fue de 54.24 años, con una mínima de 40 y máxima de 70 años con una desviación estándar de 81 (Tabla 1).

	n	Mínimo	Máximo	Media	Desviación estándar
Edad	21	40	70	54.24	8.185

Tabla 1. Tabla de edad de los pacientes con enfermedad hepática de origen autoinmune.

El peso promedio de los pacientes fue de 87 kg, con un peso mínimo de 59 kg y un máximo de 87 kg, con una desviación estándar de 7.8 (tabla 2).

	n	Mínimo	Máximo	Media	Desviación estándar
Peso	21	59.00	87.00	72.9524	7.88972

Tabla 2. Peso de los pacientes con enfermedad hepática de origen autoinmune.

El índice de masa corporal promedio de los pacientes estudiados fue de 25.3, con una mínima de 21 y una máxima de 31, con una desviación estándar de 2.8 (tabla 3).

	n	mínimo	Máximo	Media	Desviación estándar
Índice de Masa Corporal	21	21.00	31.00	25.3333	2.83431

Tabla 3. Índice de masa corporal en los pacientes con enfermedad hepática de origen autoinmune.

El valor de aspartato amino transferasa para el cálculo de los índices FIB 4 y APRI fue un promedio de 35 U/L, una mínima de 17 U/L, una máxima de 81 U/L y una desviación estándar de 18.07 (Tabla 4).

	n	mínimo	Máximo	Media	Desviación estándar
AST	21	17.00	81.00	35.0476	18.07063

Tabla 4. Valores de AST en pacientes con enfermedad hepática de origen autoinmune.

El valor de Alanina Transaminasa para el cálculo de los índices FIB 4 y APRI fue un promedio de 36 U/L, una mínima de 12 U/L, una máxima de 79 U/L y una desviación estándar de 18.13 (Tabla 5).

	n	mínima	Máximo	Mean	Desviación estándar
ALT	21	12.00	79.00	36.5238	18.13179

Tabla 5. Valores de ALT en pacientes con enfermedad hepática de origen autoinmune.

El valor de plaquetas para el cálculo de los índices FIB 4 y APRI fue un promedio de 357000 por mL, una mínima de 54 000, una máxima de 357 0000 y una desviación estándar de 89 856 (Tabla 6).

	n	Mínima	Máxima	Media	Desviación estándar
Plaquetas	21	54000.00	357000.00	173565	89856.2

Tabla 6. Valores de ALT en pacientes con enfermedad hepática de origen autoinmune.

La asociación de la clasificación de fibrosis obtenida mediante el cálculo de FIB 4 y APRI. (tabla 7).

		CLASIFICACIÓN DE LA ELASTOGRAFÍA				Total
		<7.6 kPa	7.7- 9.4 kPa	9.4 -14 kPa	>14 kPa	
GÉNERO	FEMENINO	3	6	2	3	14
	MASCULINO	2	4	0	1	7
Total		5	10	2	4	21

Tabla 7. Tabla de contingencia de los resultados obtenidos mediante índices FIB 4 y APRI para el calculo de fibrosis en pacientes con enfermedad hepática de origen autoinmune.

El cálculo de METAVIR obtenido mediante elastografía hepática (tabla 8).

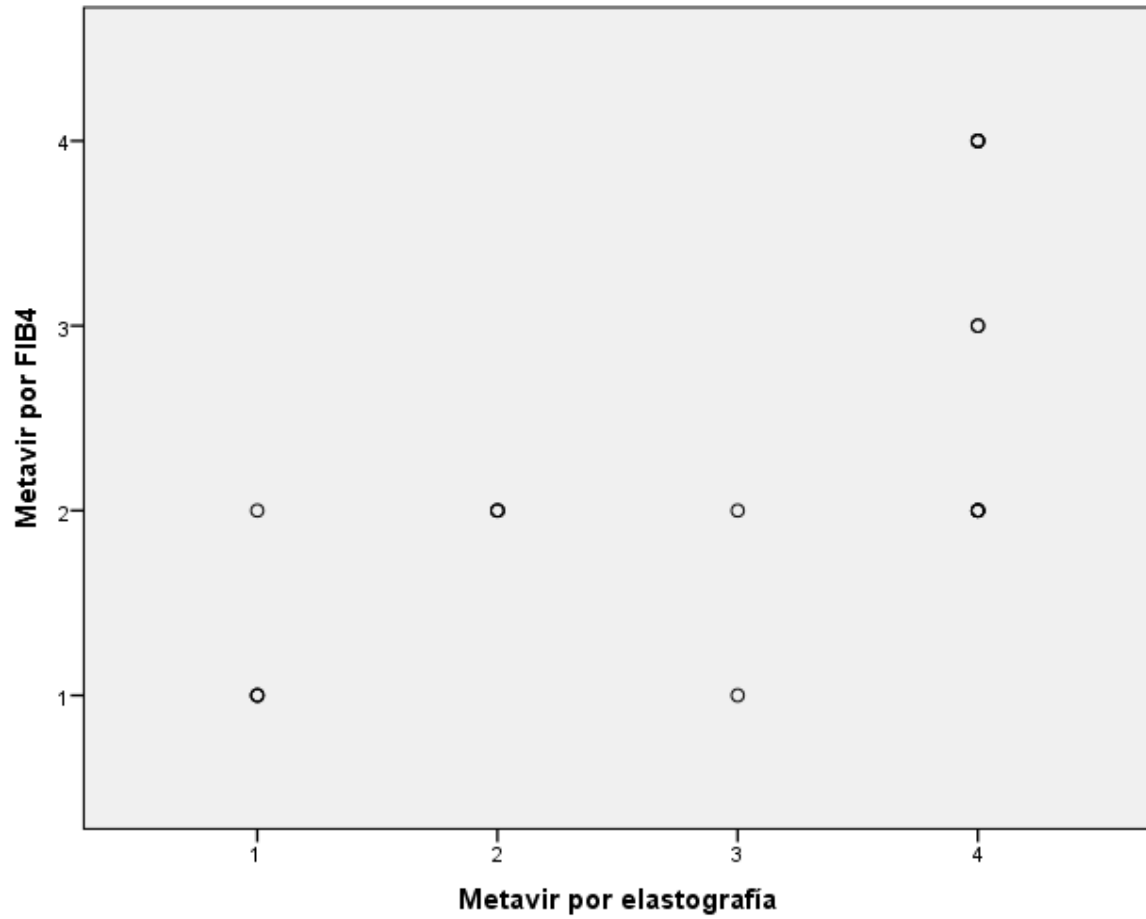
		CLASIFICACIÓN DE LA ELASTOGRAFÍA				Total
		<7.6 kPa	7.7- 9.4 kPa	9.4 -14 kPa	>14 kPa	
GÉNERO	FEMENINO	3	2	1	8	14
	MASCULINO	2	1	1	3	7
Total		5	3	2	11	21

Tabla 8. Tabla de contingencia de los resultados obtenidos mediante elastografía hepática para el cálculo de fibrosis en pacientes con enfermedad hepática de origen autoinmune.

En la tabla 9 se muestra el resultado del test estadístico coeficiente de correlación de Spearman en el que se obtuvo un valor de $p < 0.001$ y una fuerza de asociación de 0.745. Esto indica que entre la elastografía hepática y los índices FIB4 y APRI existe una correlación positiva, es decir, que el aumento del valor obtenido para el grado de fibrosis con los índices FIB 4 y APRI, se relaciona al aumento en el valor obtenido para el grado de fibrosis en la elastografía hepática. El coeficiente de correlación o también llamada fuerza de asociación de 0.745 indica que la correlación existente entre estos es fuerte (rango de 0.5 a 1).

			FIB 4/APRI	ELASTOGRAFIA
Spearman	FIB 4/ APRI	Coeficiente de correlación	1.000	.745**
		Valor de p	.	.000
		N	21	21
	Elastografía Hepática	Coeficiente de correlación	.745**	1.000
		Valor de p	.000	.
		N	21	21

Tabla 9 coeficiente de correlación y valor de p entre elastografía hepática y los índices FIB4 y APRI.



Grafica 2. Grafica de Spearman, coeficiente de Correlación entre cálculo de Metavir por cálculo de FIB4 y APRI con Metavir por elastografía hepática.

DISCUSION

De acuerdo al estudio realizado por Yosry y cols. La elastografía y la FIB4 tienen una mayor sensibilidad y especificidad en la detección de fibrosis avanzada mayor del 80 %; se encontró que FIB4, IMC y el nivel de alfafetoproteína (AFP) son predictores significativos de fibrosis avanzada con respecto a la respuesta virológica, la rigidez, APRI, FIB4 y GUCI fueron significativamente menores en la respuesta virológica sostenida. Lo que se demuestra en este estudio donde el Calculo de FIB 4 y el índice de APRI alta sensibilidad en pacientes con enfermedad hepática independientemente de la etiología. (32).

En otro estudio realizado por Lannerstedt y cols. evaluaron el valor predictivo de la elastografía transitoria, puntuaciones bioquímicas fáciles de obtener como APRI, FIB4 y AST/ALT-ratio (AAR) y una combinación de estas para detectar fibrosis hepática avanzada en pacientes con enfermedad hepática crónica de diferentes etiologías. La combinación de elastografía y FIB4 es útil en la predicción de fibrosis avanzada pero se necesitan estudios más grandes. El presente estudio demuestra que la elastografía hepática con FIB4 y APRI es útil para el diagnostico de fibrosis avanzada independientemente de su etiología y no es necesario el uso de otro método de estudio para la predicción de la fibrosis hepática. (34).

Papadopoulos y cols. realizaron un estudio en el que evaluaron el rendimiento diagnóstico de las puntuaciones APRI y FIB4 en comparación con la rigidez hepática de elastografía transitoria en la detección de fibrosis significativa (F3) o cirrosis (F4). El estudio incluyó 575 pacientes con hepatitis C crónica. Entre los resultados se encontró que el 17.5% de los pacientes tenían valores elastográficos entre 9 y 11.9 kPa, y se clasificaron como F3, mientras que el 46% se clasificaron como F4 (≥ 12 kPa). En el presente estudio realizado a 21 pacientes con enfermedad hepática de origen autoinme se encontró que el 9.5% de los pacientes tenían valores elastograficos entre 9.4- 14 kPa y se clasificaron como F3, mientras que el 52% de los mismos tuvieron valores > 14 kPa y fueron clasificados como F4, lo que demuestra la similitud que existe en la evolución de la fibrosis en pacientes con enfermedad hepática crónica. (36).

CONCLUSIONES

El cálculo de índices de APRI y FIB 4 con la elastografía hepática tienen correlación entre sí, ya que existe evidencia científica de la eficacia de cada uno como variables independientes.

El grado de fibrosis hepática obtenida mediante elastografía no solo es útil en enfermedades de origen viral sino en otras etiologías.

BIBLIOGRAFÍA

1. Moreno Otero R, García Buey L. Actualidades en las enfermedades hepáticas autoinmunes. In: Méndez Sanchez N, Uribe M, editors. *Hepatólogía Conceptos básicos y clínicos*. Ciudad de México, México: McGraw-Hill Medical; 2016.
2. Invernizzi P, Mackay IR. Autoimmune liver diseases. *World J Gastroenterol*. 2008;14(21):3290–1.
3. Carbone M, Neuberger JM. Autoimmune liver disease, autoimmunity and liver transplantation. *J Hepatol*. 2014;60(1):210–23.
4. Rust C, Beuers U. Overlap syndromes among autoimmune liver diseases. *World J Gastroenterol*. 2008;14(21):3368–73.
5. Aguilar-Nájera O, Velasco-Zamora JA, Torres A. Diagnóstico y tratamiento de los síndromes de sobreposición de hepatitis autoinmune. *Rev Gastroenterol Mex*. 2015;80(2):150–9.
6. Manns MP. Recent developments in autoimmune liver diseases. *J Gastroenterol Hepatol*. 1997;12(9–10):S256–71.
7. Bunchorntavakul C, Reddy KR. Diagnosis and management of overlap syndromes. *Clin Liver Dis*. 2015;19(1):81–97.
8. Kerkar N, Chan A. Autoimmune Hepatitis, Sclerosing Cholangitis, and Autoimmune Sclerosing Cholangitis or Overlap Syndrome. *Clin Liver Dis*. 2018;22(4):689–702.
9. Invernizzi P. Geoepidemiology of autoimmune liver diseases. *J Autoimmun*. 2010;34(3):300–6.
10. Primo J, Merino C, Fernandez J, Moles JR, Llorca P, Hinojosa J. Incidence and prevalence of autoimmune hepatitis in the area of the Hospital de Saguntoe. *Gastroenterol Hepatol*. 2004;27:239–43.
11. Boberg KM, Aadland E, Jahnsen J, Raknerud N, Stiris M, Bell H. Incidence and prevalence of primary biliary cirrhosis, primary sclerosing cholangitis, and autoimmune hepatitis in a Norwegian population. *Scand J Gastroenterol*. 1998;33:99–103.
12. Prince MI, Chetwynd A, Diggle P, Jamer M, Metcalf J V, James OF. The geographical distribution of primary biliary cirrhosis in a well-defined cohort. *Hepatology*. 2001;34:1083–8.
13. Kim WR, Lindor KD, Locke 3rd GR, Therneau TM, Homburger HA, Batts KP. Epidemiology and natural history of primary biliary cirrhosis in a US community. *Gastroenterology*. 2000;119:1631–6.
14. Myers RP, Shaheen AA, Fong A, Burak KW, Wan A, Swain MG. Epidemiology and natural history of primary biliary cirrhosis in a Canadian health region: a population-based study. *Hepatology*. 2009;
15. Sood S, Gow PJ, Christie JM, Angus PW. Epidemiology of primary biliary cirrhosis in Victoria, Australia: high prevalence in migrant populations. *Gastroenterology*. 2004;127:470–5.
16. Bambha K, Kim WR, Talwalkar J, Torgerson H, Benson JT, Therneau TM. Incidence, clinical spectrum, and outcomes of primary sclerosing cholangitis in a United States community. *Gastroenterology*. 2003;125:1364–9.
17. Kingham JG, Kochar N, Gravenor MB. Incidence, clinical patterns, and outcomes of primary

- sclerosing cholangitis in South Wales, United Kingdom. *Gastroenterology*. 2004;126:1929–30.
18. Czaja AJ, Bianchi FB, Carpenter HA, Krawitt EL, Lohse AW, Manns MP. Treatment challenges and investigational opportunities in autoimmune hepatitis. *Hepatology*. 2005;41:207–15.
 19. López Panqueva RP. Algoritmos útiles para el diagnóstico histopatológico de la enfermedad hepática con base en los patrones de daño hepático. *Rev Col Gastroenterol*. 2016;31(4):443–57.
 20. Invernizzi P, Lleo A, Podda M. Interpreting serological tests in diagnosing autoimmune liver diseases. *Semin Liver Dis*. 2007;26:161–72.
 21. Moreira VF, Garrido E. Elastografía hepática (Fibroscan®) en hepatología. *Rev Esp Enferm Dig*. 2013;105(4):235.
 22. Dhyani M, Anvari A, Samir AE. Ultrasound elastography: liver. *Abdom Imaging*. 2015;40(4):698–708.
 23. Jiménez-Ridruejo JM, Gómez-Domínguez E, Moreno-Otero R. Medición de la elasticidad hepática. Utilidad potencial del FibroScan®. *GH Contin*. 2008;7(1):27–30.
 24. Dighe M, Bruce M. Elastography of Diffuse Liver Diseases. *Semin Roentgenol*. 2016;51(4):358–66.
 25. Murad Gutiérrez V, Romero Enciso JA. Elastografía hepática: ¿qué es, cómo se hace y cómo se interpreta? *Radiología*. 2017;1–7.
 26. Sigrist RMS, Liao J, El Kaffas A, Chammas MC, Willmann JK. Ultrasound Elastography: Review of Techniques and Clinical Applications. *Theranostics*. 2017;7(5):1303–29.
 27. Gennisson JL, Deffieux T, Fink M, Tanter M. Ultrasound elastography: Principles and techniques. *Diagn Interv Imaging*. 2013;94:487–95.
 28. de Oliveira AC, El-Bacha I, Vianna M V, Parise ER. Utility and limitations of APRI and FIB4 to predict staging in a cohort of nonselected outpatients with hepatitis C. *Ann Hepatol*. 2016;15(3):326–32.
 29. Sterling RK, Lissen E, Clumeck N, Sola R, Correa MC, Montaner J, et al. Development of a Simple Noninvasive Index to Predict Significant Fibrosis in Patients With HIV/HCV Coinfection. *Hepatology*. 2006;43(6):1318–25.
 30. Wai CT, Greenson JK, Fontana RJ, Kalbfleisch JD, Marrero JA, Conjeevaram HS, et al. Simple Noninvasive Index Can Predict Both Significant Fibrosis and Cirrhosis in Patients With Chronic Hepatitis C. *Hepatology*. 2003;38(2):518–26.
 31. Kim WR, Berg T, Asselah T, Flisiak R, Fung S, Gordon SC, et al. Evaluation of APRI and FIB-4 scoring systems for non-invasive assessment of hepatic fibrosis in chronic hepatitis B patients. *J Hepatol*. 2016;64:773–80.
 32. Ragazzo TG, Paranagua-Vezozzo D, Lima FR, de Campos Mazo DF, Pessoa MG, Oliveira CP, et al. Accuracy of transient elastography-FibroScan®, acoustic radiation force impulse (ARFI) imaging, the enhanced liver fibrosis (ELF) test, APRI, and the FIB-4 index compared with liver biopsy in patients with chronic hepatitis C. *Clin (Sao Paulo)*. 2017;72(9):516–25.
 33. Mendes LC, Ferreira PA, Miotto N, Zanaga L, Gonçalves E, Lazarini MS, et al. Transient elastography and APRI score: looking at false positives and false negatives. Diagnostic performance and association to fibrosis staging in chronic hepatitis C. *Braz J Med Biol Res*. 2016;49(9):e5432.

34. Lannerstedt H, Konopski Z, Sandvik L, Haaland T, Løberg EM, Haukeland JW. Combining transient elastography with FIB4 enhances sensitivity in detecting advanced fibrosis of the liver. *Scand J Gastroenterol.* 2013;48(1):93–100.
35. Udompap P, Sukonrut K, Suvannarerg V, Pongpaibul A, Charatcharoenwitthay P. Prospective Comparison of Transient Elastography, Point Shear Wave Elastography, APRI, and FIB-4 for Staging Liver Fibrosis in Chronic Viral Hepatitis. *J Viral Hepat.* 2019;4.
36. Papadopoulos N, Vasileiadi S, Papavdi M, Sveroni E, Antonakaki P, Dellaporta E, et al. Liver fibrosis staging with combination of APRI and FIB-4 scoring systems in chronic hepatitis C as an alternative to transient elastography. *Ann Gastroenterol.* 2019;32(5):498–503.
37. Castéra L, Vergniol J, Foucher J, Le Bail B, Chanteloup E, Haaser M, et al. Prospective comparison of transient elastography, Fibrotest, APRI, and liver biopsy for the assessment of fibrosis in chronic hepatitis C. *Gastroenterology.* 2005;128(2):343–50.
38. Mieli-Vergani G, Vergani D. Autoimmune hepatitis. *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology.* 2011.
39. Parés A. Primary biliary cholangitis TT - Colangitis biliar primaria. *Med Clin (Barc).* 2018/03/09. 2018 Sep;151(6):242–9.
40. Adam L, Zoldan K, Hofmann M, Schultheiss M, Bettinger D, Neumann-Haefelin C, et al. Follicular T Helper Cell Signatures in Primary Biliary Cholangitis and Primary Sclerosing Cholangitis. *Hepatol Commun.* 2018;
41. Song C, Lewis S, Kamath A, Hectors S, Putra J, Kihira S, et al. Primary sclerosing cholangitis: diagnostic performance of MRI compared to blood tests and clinical scoring systems for the evaluation of histopathological severity of disease. *Abdom Radiol (New York).* 2020 Feb;45(2):354–64.
42. Corpechot C, Gaouar F, El Naggari A, Kemgang A, Wendum D, Poupon R, et al. Baseline values and changes in liver stiffness measured by transient elastography are associated with severity of fibrosis and outcomes of patients with primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology.* 2013/12/31. 2014 Apr;146(4):970-e16.



ANEXO 1. HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

UMAE Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional
Gral. de Div. Manuel Ávila Camacho

**“CORRELACION DE RESULTADOS OBTENIDOS MEDIANTE ELASTOGRAFIA HEPÁTICA
CON FIB4 Y ESCALA APRI EN PACIENTES CON ENFERMEDAD HEPÁTICA AUTOINMUNE”**

Nombre: _____ **Edad:** _____ **No. exped:** _____

Sexo () M () F	Plaquetas _____ frag/mL	Clasificación según APRI () Índice <1.0 () Índice 1-2 () Índice >2
Peso _____ kg	Índice FIB-4 _____ valor	Clasificación índice FIB-4 () Sin fibrosis () Zona intermedia () Con fibrosis significativa
IMC _____ Kg/m ²	Índice APRI _____ valor	Elastografía _____ promedio
AST _____ UI/L		
ALT _____ UI/L		

ANEXO 1. CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO



**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN
Y POLÍTICAS DE SALUD
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD**

**CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO
(ADULTOS)**

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN EN PROTOCOLOS DE INVESTIGACIÓN

Nombre del estudio:	Correlación de resultados obtenidos mediante elastografía hepática con fib4 y escala APRI en pacientes con enfermedad hepática autoinmune
Patrocinador externo (si aplica):	N. A.
Lugar y fecha:	Puebla, Puebla.
Número de registro:	
Justificación y objetivo del estudio:	Correlación de resultados obtenidos mediante elastografía hepática con fib4 y escala APRI en pacientes con enfermedad hepática autoinmune
Procedimientos:	Ultrasonido Doppler hepático y elastosonografía hepática.
Posibles riesgos y molestias:	Ninguna para usted.
Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio:	Determinación cuantitativa del grado de fibrosis hepática mediante un método no invasivo.
Información sobre resultados y alternativas de tratamiento:	El resultado se entrega inmediatamente al término del estudio.
Participación o retiro:	
Privacidad y confidencialidad:	
En caso de colección de material biológico (si aplica):	
<input type="checkbox"/>	No autoriza que se tome la muestra.
<input type="checkbox"/>	Si autorizo que se tome la muestra solo para este estudio.
<input type="checkbox"/>	Si autorizo que se tome la muestra para este estudio y estudios futuros.
Disponibilidad de tratamiento médico en derechohabientes (si aplica):	
Beneficios al término del estudio:	
En caso de dudas o aclaraciones relacionadas con el estudio podrá dirigirse a:	
Investigador responsable:	Álvaro José Montiel Jarquín,
Colaboradores:	Anahí García, Yasmin Juárez Mora, Miguel Ángel Mendoza
En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a: Comisión de Ética de Investigación de la CNIC del IMSS: Avenida Cuauhtémoc 330 4° piso Bloque "B" de la Unidad de Congresos, Colonia Doctores. México, D.F., CP 06720. Teléfono (55) 56 27 69 00 extensión 21230, Correo electrónico: comision.etica@imss.gob.mx	

Nombre y firma del sujeto

Nombre y firma de quien obtiene el consentimiento

Testigo 1

Testigo 2

Nombre, dirección, relación y firma

Nombre, dirección, relación y firma

Este formato constituye una guía que deberá completarse de acuerdo con las características propias de cada protocolo de investigación, sin omitir información relevante del estudio.

Clave: 2810-009-013