



FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
SECCIÓN DE POSGRADO

**ESTADIAJE DE FIBROSIS HEPÁTICA CON BIOMARCADORES
NO INVASIVOS EN DIABETES MELLITUS**

PRESENTADA POR
SAMUEL ELIAS MENDOZA MATTA

TESIS PARA OPTAR AL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN MEDICINA
INTERNA

LIMA – PERÚ

2015



Reconocimiento - No comercial - Sin obra derivada
CC BY-NC-ND

El autor sólo permite que se pueda descargar esta obra y compartirla con otras personas, siempre que se reconozca su autoría, pero no se puede cambiar de ninguna manera ni se puede utilizar comercialmente.

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>



USMP
UNIVERSIDAD DE
SAN MARTIN DE PORRES

FACULTAD DE MEDICINA HUMANA

SECCIÓN DE POSGRADO

**ESTADIAJE DE FIBROSIS HEPÁTICA CON BIOMARCADORES
NO INVASIVOS EN DIABETES MELLITUS**

TESIS

PARA OPTAR AL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA

PRESENTADA POR

SAMUEL ELIAS MENDOZA MATTA

Lima-Perú

2015



**ESTADIAJE DE FIBROSIS HEPÁTICA CON BIOMARCADORES NO
INVASIVOS EN DIABETES MELLITUS**

ÍNDICE

	Pág.
ÍNDICE DE TABLAS	iv
ÍNDICE DE GRÁFICOS	v
RESUMEN	vi
ABSTRACT	vii
INTRODUCCIÓN	1
Planteamiento del problema	2
Justificación del tipo de estudio y diseño	3
Objetivos	4
General	4
Específicos	4
CAPÍTULO I. MARCO TEÓRICO	
Antecedentes de investigación	5
Bases teóricas	11
Definiciones conceptuales	20
Hipótesis / prototipo o producto	22
CAPÍTULO II. METODOLOGÍA	
Tipo de estudio y diseño utilizado	23
Sujetos, universo y muestra	23
Procedimientos de recolección, procesamiento y análisis de los datos	24
Instrumentos de recolección utilizados	25
Aspectos éticos	25
CAPÍTULO III. RESULTADOS	26
CAPÍTULO IV. DISCUSIÓN, CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	
Discusión	32
Conclusiones	35
Recomendaciones	36
BIBLIOGRAFÍA	37
ANEXOS	43

ÍNDICE DE TABLAS

	Pág.
Tabla 1. Características sociodemográficas	26
Tabla 2. Tipo de diabetes	27
Tabla 3. Características clínicas	28
Tabla 4. Resultados de laboratorio	28
Tabla 5. Patologías	29
Tabla 6. Estadiaje de fibrosis hepática según la prueba de Fibrotest	30
Tabla 7. Factores asociados a fibrosis avanzada-severa (Fibrotest)	31



ÍNDICE DE GRÁFICOS

	Pág.
Gráfico 1. Grupo de edad	27
Gráfico 2. Sexo	27
Gráfico 3. Patologías	29
Gráfico 4. Estadiaje de fibrosis hepática	30
Gráfico 5. Factores asociados a fibrosis avanzada-severa (Fibrotest)	31



RESUMEN

Objetivo: Determinar el estadiaje de la fibrosis hepática usando biomarcadores no invasivos (Fibrotest) en pacientes con diabetes mellitus.

Material y métodos: El diseño del estudio fue descriptivo, retrospectivo con una muestra de 84 pacientes con diabetes mellitus a quienes se les realizaron la prueba Fibrotest en el Hospital de la Policía durante el período diciembre 2010 a julio 2011.

Resultados: La edad promedio de los pacientes con diabetes mellitus fue de $55,2 \pm 15,2$ años, respecto al tipo de diabetes la más frecuente fue el Tipo 2 (96,4%). El estudio de Fibrotest permitió detectar que el 54,8% presentaba fibrosis hepática, y según la clasificación METAVIR; el 29,8% tenía fibrosis mínima (F1), 13,1% fibrosis moderada (F2), 9,5% de los pacientes fueron clasificados con fibrosis avanzada (F3) y 2,4% fibrosis severa – cirrosis (F4). Asimismo al analizar los factores que se asocian a fibrosis avanzada/severa en pacientes diabéticos se observó que la edad > 50 años, sobrepeso, enfermedad cardiovascular, antecedente de úlcera de pie y ALT > 40 UI/L estuvieron significativamente relacionados ($p < 0,05$).

Conclusión: El estudio de Fibrotest permitió detectar que el 54,8% de los pacientes con diabetes mellitus presentaba fibrosis hepática, siendo el estadiaje de fibrosis mínima el más frecuente, seguido de ello se encontró fibrosis moderada, avanzada y severa/cirrosis.

Palabras clave: Fibrotest, fibrosis hepática, diabetes mellitus, biomarcadores.

ABSTRACT

Objective: to determine the staging of liver fibrosis using noninvasive biomarkers (Fibrotest) in patients with diabetes mellitus.

Material and methods: the study design was descriptive and retrospective, with a sample of 84 patients with diabetes mellitus in whom Fibrotest was performed; at the Police Hospital during the period December 2010 to July 2011.

Results: the average age of the patients with diabetes mellitus was $55,2 \pm 15,2$ years, regarding the type of diabetes was more common Type 2 (96.4%). The evaluation of Fibrotest allowed detecting that 54,8% had liver fibrosis, and according to the METAVIR classification; 29.8% had minimal fibrosis (F1), 13,1% moderate fibrosis (F2), 9.5% of patients were classified with advanced fibrosis (F3) and 2,4% severe fibrosis - cirrhosis (F4). Also, when the factors that are associated with advanced / severe fibrosis in diabetic patients were analyzed, it was observed that: age > 50 years, obesity, cardiovascular disease, history of foot ulcer and ALT > 40 IU / L were significantly related ($p < 0.05$).

Conclusion: the study of Fibrotest allowed detecting that 54.8% of the patients with diabetes mellitus had liver fibrosis, being minimal staging of fibrosis the most common, followed by moderate, advanced and severe / cirrhosis fibrosis.

Keywords: Fibrotest, liver fibrosis, diabetes mellitus, biomarkers.

INTRODUCCIÓN

El hígado desempeña un papel único como centro metabólico del cuerpo, su peso promedio en individuos adultos es aproximadamente de $1,400 \pm 270\text{g}$ en cadáveres, sin diferencias significativas relacionadas con el género, se compone de cinco tipos distintos de células que ocupan cerca del 80% de su volumen y el 20% restante corresponde a los espacios extracelulares y componentes de la matriz extracelular.¹ La fibrosis es una respuesta común del hígado a la lesión crónica producida por una variedad de agresiones, como enfermedades metabólicas, infecciones virales, abuso en la ingesta de alcohol, drogas y ataque autoinmune a los hepatocitos, conductos biliares, o anomalías congénitas.¹⁷

La biopsia hepática, considerada tradicionalmente como la referencia estándar para estadificar la fibrosis, ha sido muy cuestionada en la última década, por lo que se ha propuesto el desarrollo de tecnologías no invasivas basadas en enfoques distintos pero complementarios, uno biológico que considera los niveles séricos de los productos procedentes de la fibrosis y otro físico que evalúa la cicatrización del órgano por métodos tales como, el ultrasonido, la resonancia magnética y la elastografía, algunos de ellos estudiados y validados inicialmente en pacientes con hepatitis C.³⁸ Existe la necesidad de establecer marcadores hepatoespecíficos no invasivos para el diagnóstico de fibrosis hepática, ya que actualmente no se cuenta con un parámetro o panel que cumpla con los criterios de eficacia y confiabilidad, requeridos para su uso diagnóstico.²²

La utilización de una nueva técnica con biomarcadores hepáticos no invasivos (Fibrotest) para predecir el grado de fibrosis hepática ya está siendo utilizada en varios países como método de screening.²²

Planteamiento del problema

Los pacientes con diabetes tienen riesgo de hígado graso no alcohólico (HGNA), estado patológico cada vez más reconocido en el que los lípidos se acumulan en el hígado en ausencia de excesivo consumo de alcohol. Aunque la mayoría de los pacientes con HGNA tienen esteatosis leve, éste representa solo un aspecto de la enfermedad ya que el espectro va desde esteatosis leve pasando por la esteatohepatitis, fibrosis, cirrosis e insuficiencia hepática.

HGNA es ahora reconocida como la causa más común de alteración crónica del hígado en los Estados Unidos, dada la actual epidemia de obesidad en este país industrializado. Paralelo a la obesidad, la prevalencia de la diabetes mellitus tipo 2 se ha elevado a un nivel sin precedentes en la última década.¹³ El impacto negativo de la diabetes en el compromiso de retina, riñón, sistema nervioso y cardiovascular es bien conocido, pero poco se sabe sobre sus efectos en el hígado.¹⁵

Las guías existentes no consideran la detección de la enfermedad hepática asociado a diabetes mellitus con buen control metabólico, sin embargo ha sido descrita en estudios de series de pacientes no controlados pero no evaluaron el desarrollo de enfermedad grave hepática.¹³

La alanina aminotransferasa (ALT) y la ecografía no son los métodos adecuados para el diagnóstico de la fibrosis hepática, incluso ni como pruebas de detección. En la última década, marcadores no invasivos se han desarrollado como una alternativa a la biopsia hepática para evaluar fibrosis hepática.³⁶ La prueba más utilizada y útil es el Fibrotest, tiene un alto grado de precisión y reproducibilidad en la predicción de fibrosis, cirrosis y pronóstico de los pacientes con enfermedades crónicas del hígado, incluso con HGNA.³⁷

Formulación del Problema:

¿Cuál es el estadiaje de fibrosis hepática usando biomarcadores no invasivos (Fibrotest) en pacientes con diabetes mellitus del Servicio de Medicina del Hospital de la Policía en el período de diciembre 2010 a julio 2011?

Justificación del tipo de estudio y diseño

Justificación teórico–científica

Los pacientes con diabetes mellitus tienen alto riesgo de presentar hígado graso no alcohólico progresando a esteatohepatitis y cirrosis, por lo que es importante el diagnóstico temprano con el uso de métodos no invasivos como los biomarcadores hepáticos que es una prueba serológica de fácil reproducibilidad, menos riesgo de complicaciones y de menor costo con respecto a la biopsia hepática. El presente trabajo se realiza debido a que existen pocos estudios de enfermedad hepática asociado a diabetes mellitus a pesar de ser una enfermedad prevalente con una gran repercusión en la morbimortalidad.

Justificación práctica

La utilización de biomarcadores hepáticos no invasivos (Fibrotest) nos ayudara describir el estadiaje de fibrosis hepática en pacientes con diabetes mellitus, además conocer factores de riesgo asociados a enfermedad hepática severa para tomar medidas de prevención adecuadas y a la vez se utilice como base de datos para estudios posteriores.

Objetivos:

General:

- Conocer el estadiaje de fibrosis hepática con el uso de biomarcadores no invasivos (Fibrotest) en pacientes con diabetes mellitus del Servicio de Medicina del Hospital de la Policía en el período de diciembre 2010 a julio 2011.

Específicos

- Conocer el estadiaje de fibrosis hepática según el biomarcador Fibrotest en pacientes con diabetes mellitus.
- Describir las características sociodemográficas de los pacientes con diabetes mellitus a quienes se les realizó Fibrotest.
- Describir las características clínicas de los pacientes con diabetes mellitus a quienes se les realizó Fibrotest.
- Identificar los factores asociados a fibrosis hepática avanzada/severa en pacientes con diabetes mellitus a quienes se les realizó Fibrotest.

CAPÍTULO I

MARCO TEÓRICO

Antecedentes de investigación

Las publicaciones realizadas sobre fibrosis hepática por Ransohoff, D. y Feinstein, A. hace 30 años en la evaluación sobre la eficacia de las pruebas diagnósticas han mejorado, como la biopsia hepática guiada por imágenes (tomografía, ecografía) con un mejor riesgo de complicaciones, considerando que según la metodología clásica utiliza la biopsia como el patrón de oro.²

La precisión de la biopsia hepática se relaciona con el tamaño (longitud) y la fragmentación de la muestra obtenida.³ Por otro lado la precisión de un biomarcador para el diagnóstico de fibrosis avanzada es muy sensible a la variabilidad en la prevalencia de etapas que definen fibrosis avanzada y no avanzada (sesgo de espectro).⁴

A pesar de estas cuestiones metodológicas, la casi totalidad de los editoriales y comentarios publicados en los últimos seis años se han centrado en los métodos que utilizan la biopsia como patrón de referencia ideales.^{5, 6} Sin embargo, sobre la base de los datos basados en la evidencia, la metodología tiene que cambiar para evitar conclusiones erróneas entre los principales líderes de opinión, así como en las directrices oficialmente aceptadas.^{3, 4, 7}

La evolución de la fibrosis a cirrosis se asocia con cambios en la morfología, la función, la hemodinámica y predisposición a neoplasias.⁸ En la hepatitis crónica C viral, Yano, M., *et ál.*⁸ mostraron la gravedad de la fibrosis hepática y la tasa de progresión a cirrosis a los 10 años. Neal, K. y Irving, W.¹⁰ encontraron fibrosis

hepática es un indicador pronóstico independiente de los resultados clínicos en una gran cohorte prospectiva de pacientes con hepatitis crónica C viral. En la enfermedad hepática alcohólica, fibrosis hepática significativa y hepatitis alcohólica se han convertido en importantes determinantes pronóstico.^{9, 10}

El estudio realizado por Naveau, S., *et ál.*¹¹ de forma retrospectiva con un panel de pruebas usando biomarcadores de 218 pacientes con hepatopatía alcohólica. El rendimiento diagnóstico de tres pruebas con biomarcadores Fibrotest, FibroMeter A y HepaScore resultaron áreas similares producidos bajo la característica de funcionamiento del receptor curva (AUROCs) al inicio del estudio para la detección de fibrosis avanzada (AUROC de 0,83) y la cirrosis (AUROC de 0,92) en comparación con la histología. Estas pruebas resultaron un rendimiento pronóstico comparable a la histología (AUROC que van desde 0,77 a 0,80) y superior a la puntuación de Child-Pugh (AUROC 0,67) para la variable combinada.¹¹ En un modelo multivariado, Fibrotest (riesgo proporción de 23,2) según estadiaje de la fibrosis en relación a la biopsia (riesgo de 1.5) demostraron una asociación independiente mortalidad asociada al hígado. Curiosamente, la hepatitis alcohólica diagnosticada por biopsia o sugerido por otra prueba de panel (Prueba Ash) no apareció para informar el pronóstico en el modelo multivariado. Pueden ser necesarios mayores estudios prospectivos que estratifican hepatitis alcohólica y la fibrosis de diseccionar estas entidades patológicas estrechamente asociados.

Un estudio realizado por Ngo, Y., *et ál.*¹² demostraron que los biomarcadores en la línea base puede predecir los resultados clínicos en hepatitis crónica C viral. El

pronóstico AUC de muerte relacionada con el VHC a los cinco años fue de 0,87 para la biopsia en comparación con 0,96 para Fibrotest.

En un estudio de cohortes realizado por Ong, J., *et ál.*¹³ en Estados Unidos se determinó que la incidencia de hígado graso no alcohólico era casi dos veces mayor entre los pacientes con diabetes. Sin embargo, la muestra del estudio consistió en su mayoría de varones ancianos que requerían cuidados en el hospital, para lo cual la duración de la diabetes era desconocida. Recientemente, Porepa, *et ál.*¹⁴ en Canadá evaluaron si los adultos con diabetes recién diagnosticada se encontraban en mayor riesgo de enfermedad hepática grave. Ellos encontraron que la tasa de incidencia de una enfermedad hepática grave fue 8,19 por 10000 personas/año entre las personas con diabetes recién diagnosticada y 4,17 por 10000 personas/año entre los que no tenían diabetes.

Morling, J., *et ál.*¹⁵ elaboraron una investigación en Reino Unido, titulada: “Using non-invasive biomarkers to identify hepatic fibrosis in people with type 2 diabetes mellitus: The Edinburgh type 2 diabetes study” con la finalidad de determinar el nivel de fibrosis hepática utilizando cinco biomarcadores no invasivos en pacientes con diabetes tipo 2. Se estudió una cohorte de base poblacional de 831 participantes de 60 a 74 años se sometieron a una evaluación por ultrasonido para el hígado graso y se evaluó la relación aspartato aminotransferasa sérica y alanina aminotransferasa (AST/ALT), el índice de la relación aspartato plaquetas (APRI), Panel europeo de fibrosis hepática (ELF), puntuación Fibrosis-4 (FIB4) y la medición del tiempo de elasticidad hepática (LSM). Los resultados concluyen que existe marcada diferencia en la proporciones de cohorte con el estudio

completo. La correlación entre el 5% superior de la distribución para cada par de biomarcadores fue pobre, APRI y FIB4 tenían el mejor correlación positiva (76,4%), pero la correlación para todos los demás pares de biomarcadores séricos fue entre 18% y 34%. La correlación con LSM fue pobre (16,9%). Se concluye que existió poca correlación entre los cinco biomarcadores de la fibrosis hepática estudiados. Utilizando el 5% superior de cada biomarcador resultó una buena correlación sobre la ausencia de enfermedad hepática avanzada, pero mala correlación sobre la presencia de enfermedad avanzada. Se requiere trabajo adicional para validar estos marcadores contra la biopsia del hígado y determinar su valor predictivo para puntos finales clínicos relacionados con el hígado.¹⁵

De Lédinghen, V., *et ál.*¹⁶ realizaron un estudio en Francia, titulado: “Screening for liver fibrosis by using FibroScan® and Fibrotest in patients with Diabetes” con el objetivo de identificar a los pacientes con fibrosis hepática grave en pacientes hospitalizados por diabetes a través de un método no invasivo y evaluar los factores asociados a cirrosis severa. Se incluyeron 277 pacientes con diabetes y clínica de fibrosis hepática. La prevalencia de fibrosis grave fue 15,5%. Por análisis univariado, los factores asociados con la fibrosis severa fueron la edad, la diabetes tipo 2, índice de masa corporal, síndrome metabólico, eventos cardiovasculares previos, sin retinopatía, antecedentes de úlcera en el pie y la alanina aminotransferasa elevada. En el análisis multivariante, los factores asociados con la fibrosis severa fueron la edad > 50 años, la diabetes tipo 2, sin retinopatía y antecedentes de úlcera en el pie. El estudio mostró una elevada prevalencia de fibrosis severa en pacientes diabéticos hospitalizados

especialmente los pacientes mayores de 50 años con diabetes tipo 2 y antecedentes de úlcera del pie.¹⁶

Williamson, R., *et ál.*¹⁶ publicaron un estudio en Reino Unido, titulado: “Prevalence of and risk factors for hepatic steatosis and nonalcoholic Fatty liver disease in people with type 2 diabetes: the Edinburgh Type 2 Diabetes Study” con la finalidad de determinar la prevalencia y los correlatos clínicos de estas condiciones en una gran cohorte de personas con diabetes tipo 2. Se incluyeron a 939 participantes, de 61 a 76 años. La esteatosis hepática estaba presente en el 56,9% de los participantes. La prevalencia de hígado graso no alcohólico en la población estudiada fue de 42,6%. Los predictores independientes de hígado graso no alcohólico fueron IMC, menor duración de la diabetes, HbA1C, los triglicéridos y el uso de Metformina. Estos se mantuvieron sin cambios después de la exclusión de los participantes con pruebas de la fibrosis hepática del grupo sin esteatosis hepática. Se concluye que las asociaciones con características del síndrome metabólico podrían ser utilizadas para apuntar a la detección de esta condición.¹³

Jacqueminet, S., *et ál.*¹⁴ desarrollaron una investigación en Francia titulada: “Screening for liver fibrosis by using a noninvasive biomarker in patients with Diabetes” con el propósito de examinar la estrategia de cribado con un biomarcador no invasivo de la fibrosis (Fibrotest) en pacientes con diabetes. Se estudiaron a 1131 pacientes diabéticos. El biomarcador predijo fibrosis hepática avanzada en 63 de 1131 (5,6%) pacientes. Un total de 45 pacientes fue investigados, y la fibrosis avanzada fue confirmada en 32 pacientes, 5 casos de cirrosis, y 4 casos de carcinoma hepatocelular. En la población con diabetes tipo 2

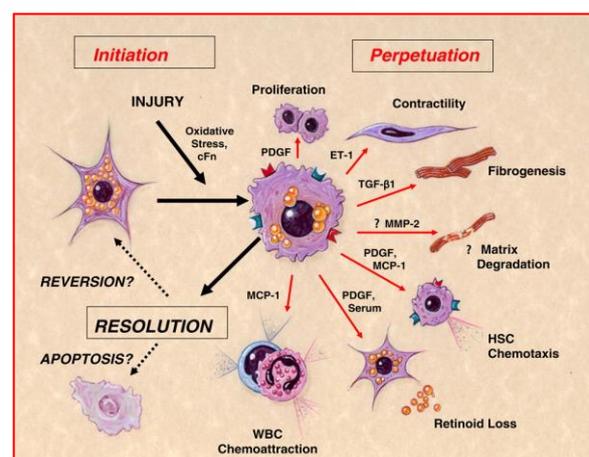
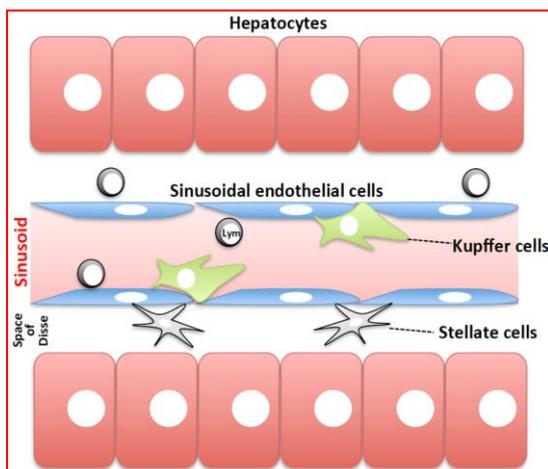
quienes tenían 45 años o más, la prevalencia de fibrosis avanzada confirmado fue del 4,3% (30/696) y el carcinoma hepatocelular fue de 5,7 de 1000 (4/696). Se concluye que el biomarcador de fibrosis hepática podría ser utilizado para la detección de fibrosis avanzada en los pacientes con diabetes tipo 2.¹⁴

Roesch, F., *et ál.*¹⁷ realizaron un estudio en México, titulado: “Frecuencia del hígado graso no alcohólico en un grupo de pacientes con síndrome metabólico estudiado en la Ciudad de Veracruz” con la finalidad de conocer la frecuencia, así como las características clínicas, bioquímicas y ultrasonográficas del HGNA en 337 sujetos, los cuales fueron divididos en cuatro grupos: peso normal, sobrepeso, obesos y diabéticos tipo 2, habiéndose descartado aquellos que refirieron antecedentes de hepatitis o consumo de bebidas alcohólicas. Se identificaron 53 casos (15,72%) con características de HGNA, perteneciendo al grupo diabético el 28%. El 73,58% de los pacientes con esta entidad fueron mujeres y 26,41% hombres. La edad promedio de los pacientes diabéticos fue 56,42 años. Respecto a los exámenes de laboratorio se tuvieron los siguientes valores: glucosa (124,5 mg/dL), colesterol (221,3 mg/dL), triglicéridos (331 mg/dL), colesterol HDL (95 mg/dL), aspartato aminotransferasa (80 U/L), alanina aminotransferasa (96,5 U/L), proteínas totales (7,5 U/L) y fosfatasa alcalina (101 U/L). Se concluye que es de gran importancia tener presente la posibilidad de esta enfermedad en la población que presenta síndrome metabólico, para evitar la progresión a la cirrosis y a hepatocarcinoma.¹⁷

Bases teóricas

Fibrosis hepática

La fibrosis hepática es la acumulación de cicatrices fibrosas en el hígado. Estas cicatrices son una respuesta normal del organismo ante las lesiones, pero cuando se produce fibrosis este proceso de generación se complica. Cuando los hepatocitos sufren daños debido a infecciones víricas, consumo de alcohol, toxinas, traumatismos u otros factores, se activa el sistema inmunológico y el proceso de regeneración se inicia. La lesión o necrosis de los hepatocitos estimula la liberación de citocinas, factores de crecimiento y otras sustancias químicas por parte de las células inmunitarias. Estos mensajeros químicos activan el funcionamiento de las células estrelladas, células de apoyo situadas alrededor de los sinusoides hepático, para que produzcan colágeno, glucoproteínas, proteoglucanos y otras sustancias. Todos estos elementos se depositan en el hígado, provocando la acumulación de matriz extracelular (tejido conjuntivo no funcional). Al mismo tiempo, se altera el proceso de degradación del colágeno. En un tejido sano, existe equilibrio entre la síntesis (fibrogénesis) y la degradación (fibrólisis) del tejido matricial. La fibrosis aparece cuando el tejido se acumula a un ritmo más rápido del que puede ser degradado y eliminado.¹⁸



1. Clasificación histológica de fibrosis hepática. La escala METAVIR

La cuantificación de la fibrosis hepática se ha realizado, durante años, mediante el análisis histológico de una pequeña muestra del tejido hepático (obtenida por vía percutánea o transyugular). Sin embargo, la fiabilidad de la biopsia para graduar la fibrosis es limitada. La muestra de tejido hepático representa sólo una de cada 50000 partes del hígado, la distribución de la fibra puede ser heterogénea, se requiere un correcto procesado de la muestra y de un observador experimentado para su idónea interpretación.²⁰

La escala METAVIR gradúa la fibrosis en 5 estadios:²¹

- F0 (ausencia de fibrosis)
- F1 (fibrosis portal con septos)
- F2 (aumento de tractos portales con rara formación de septos)
- F3 (septos numerosos sin fibrosis)
- F4 (cirrosis histológica).

1.1 Fibrosis hepática y alcohol

La hepatopatía alcohólica se caracteriza por la infiltración de polimorfonucleares más depósito de colágeno alrededor de los sinusoides y las venas centrolobulillares. En estas regiones hay mayor actividad del alcohol-deshidrogenasa y, por ende, mayor síntesis de acetaldehído, metabolito del alcohol con mayor capacidad fibrogénica. El compuesto también induce considerable estrés oxidativo y estimula la actividad de las células de Kupffer, que liberan citoquinas proinflamatorias. Estos factores intervienen en la activación de las células estrelladas hepáticas, las que participan en la producción de bandas

de colágena muy evidentes que forman puentes de fibrosis, el cual es el paso previo a cirrosis.²²

1.2 Fibrosis hepática y esteatosis hepática no alcohólica

El hígado graso no alcohólico se refiere al espectro del daño hepático que va desde esteatosis a la esteatohepatitis, fibrosis y cirrosis. La prevalencia de HGNA es de 10 a 24% de la población general, y se incrementa hasta 4,6 veces más en población obesa.²³ El hígado graso no alcohólico (HGNA) es una entidad cuya importancia ha sido reconocida recientemente como causa frecuente e importante de elevación de aminotransferasas y de daño hepático crónico, evoluciona de forma asintomática. Las pruebas hepáticas pueden ser normales o mostrar discreta elevación de aminotransferasas a predominio de la alanino aminotransferasa.²⁴

1.3 Síndrome metabólico y fibrosis hepática

El síndrome metabólico comprende una serie de alteraciones entre las que destacan la obesidad, especialmente obesidad central, con una circunferencia en la cintura > 94 cm. en el hombre y > 80 cm. en la mujer; con frecuencia se acompaña de un índice de masa corporal (IMC) mayor de 30 kg/m². Otros componentes del síndrome metabólico son la insulinoresistencia o diabetes mellitus, dislipidemia con aumento en la cifra de triglicéridos en el suero > 150 mg/dl, disminución de las lipoproteínas de alta densidad (HDL) con cifras < 40 mg/dl en el hombre y < de 50 mg/dl en la mujer e hipertensión arterial > 140/90 mmHg. Se considera insulinoresistencia a la alteración más importante del síndrome metabólico y se refiere precisamente a la mayor cantidad de insulina

que se requiere para llevar a cabo funciones celulares y tisulares tanto a nivel del hígado, músculo y en el tejido adiposo.²⁵

1.4 Dislipidemia y fibrosis hepática

En los pacientes con obesidad visceral se puede presentar hígado graso con esteatosis hepática. De la misma manera se producen las alteraciones hepáticas en los pacientes con hígado graso por enfermedad no alcohólica, síndrome metabólico y resistencia a la insulina. La esteatohepatitis no alcohólica es menos común: 2 a 3% de los adultos norteamericanos y 20 a 25% de los adultos obesos cumplen con los criterios diagnósticos. Los hepatólogos afirman que dentro de las siguientes décadas la esteatohepatitis no alcohólica será la causa más común de enfermedad hepática, desplazando a otras causas como hepatitis C, hepatitis B y alcohol. En los pacientes adultos obesos la esteatosis hepática puede progresar rápidamente hacia el estadio final de la enfermedad hepática, es decir, fibrosis hepática y diferentes grados de cirrosis, que se presenta en 3% de los adultos obesos. Se debe realizar estudio por sospecha de hígado graso no alcohólica en: pacientes obesos, diabéticos tipo 2, pacientes con HOMA (Homeostasis Model Assessment) superior a 1,64, con resistencia insulínica, historia familiar de esteatosis hepática o esteatohepatitis no alcohólica, síndrome metabólico y en pacientes mayores de 50 años, factor que es más significativo en hombres que en mujeres y en hispanoamericanos que en pacientes de raza blanca o negra.²⁶

1.5 Fibrosis hepática y VIH

La mortalidad asociada a insuficiencia hepática es la principal causa de muerte en pacientes infectados por el VIH (virus de la inmunodeficiencia humana) en

España, asociado al grado de inmunodeficiencia, la edad del paciente y la coinfección por el virus de la hepatitis B (VHB) y el virus de la hepatitis C (VHC). El consumo de alcohol debe añadirse a estos factores, ya que puede complicar en gran medida la evolución de la enfermedad en este tipo de paciente. El VHC y el VIH comparten las mismas vías de infección y así, la coinfección por VIH y VHC es muy común entre los usuarios de drogas intravenosas. La progresión del daño hepático producido por la infección viene determinada por el grado de fibrosis. Son muchos los factores que se cree predicen la progresión de la fibrosis hepática; entre ellos, el uso de determinadas familias de antirretrovirales, aunque el grado de su verdadera implicación todavía no se conoce con absoluta certeza.²⁷

De forma constante, en todos los análisis efectuados, se ha encontrado una asociación entre el grado de inmunodepresión de los pacientes, medido por la cifra de células CD4+ en el momento de la biopsia y el grado de fibrosis hepática, de tal modo que los pacientes más inmunocomprometidos presentan lesiones hepáticas más graves. En un estudio se encontró que el 52% de los pacientes con cifras de células CD4+ iguales o inferiores a 250 células/mm³ presentaban una tasa de progresión de la fibrosis superior a 0,2; mientras que este porcentaje era del 30% (p=0,03). Se ha comprobado que a medida que cae el número de células CD4+, el grado de respuesta CD8 específica frente a VHC es inferior.²⁸

1.6 Fibrosis y diabetes

La diabetes mellitus se caracteriza por una falta de insulina causando elevación de glucosa en sangre, a menudo con resistencia a la insulina asociada. Con el tiempo, especialmente en individuos genéticamente susceptibles, la hiperglicemia

crónica puede causar lesión tisular. Una respuesta patológica a la lesión tisular es el desarrollo de fibrosis en la matriz extracelular (MEC). Los principales factores que regulan la MEC en la diabetes se cree que son las citoquinas pro-escleróticas y la proteasa / sistemas anti-proteasa.

La diabetes de larga data conduce a anomalías estructurales y funcionales en la vasculatura que caracterizan a las complicaciones diabéticas micro y macrovasculares: retinopatía, nefropatía, cardiomiopatía, enfermedad vascular periférica, trastornos cerebrovasculares, y la aterosclerosis.²⁹

Los pacientes con diabetes tipo 1 tienen menor riesgo de fibrosis hepática que los pacientes con diabetes tipo 2.³⁰ En sujetos con diabetes mellitus tipo 2 la incidencia de esteatosis hepática no-alcohólica (EHNA) es cercana al 50%, en la población obesa es de 76 a 90%, de los cuales alrededor del 35% desarrollará EHNA.³¹

Alrededor de un cuarto de los pacientes progresan a secuelas graves del hígado, incluyendo la enfermedad hepática terminal y carcinoma hepatocelular.³² Los que están en mayor riesgo son los pacientes con significativa necro-inflamación y fibrosis hepática.

Se ha publicado un estudio poblacional que incluye a 420 pacientes con EHNA seguidos durante una media de 8 años; han fallecido un 12,6% de los sujetos, lo que supone una mortalidad superior a la esperada en la población general. La enfermedad hepática constituyó la tercera causa de muerte de estos pacientes.³³

Su progresión a fibrosis y cirrosis ha sido menos documentado porque esto requiere una biopsia hepática.

El aumento de ALT se asoció con un riesgo cinco veces mayor de fibrosis grave, como se esperaba, aunque debe considerarse que ALT normal no excluye la fibrosis en los pacientes con hígado graso no alcohólico.

1.7 Hipertensión arterial y fibrosis hepática

Entre los factores más importantes de riesgo para fibrosis están: edad mayor de 50 años, TGP, TGO mayor que la TGP, triglicéridos mayor a 1,7 mmol/l, hipertensión arterial, obesidad central, IMC mayor que 31 y diabetes mellitus tipo 2, y la presencia de actividad necroinflamatoria en la biopsia. Entre las personas que no son diabéticas ni obesas, se plantea que los factores de riesgo son: niveles elevados de glucemia en ayunas, hipertrigliceridemia, hiperuricemia, obesidad central, hipertensión arterial y bajos niveles de lipoproteínas de alta densidad (HDL).³⁵

2. Diagnóstico de fibrosis

La biopsia hepática, considerada tradicionalmente como la “prueba de oro” para estadificar la fibrosis, ha sido muy cuestionada en la última década, por lo que se ha propuesto el desarrollo de técnicas no invasivas basadas en enfoques distintos pero complementarios: uno biológico que considera los niveles séricos de los productos procedentes de la fibrosis y otro físico que evalúa la cicatrización del órgano por métodos tales como, el ultrasonido, la resonancia magnética y la elastografía, algunos de ellos estudiados y validados inicialmente en pacientes con hepatitis C. Existe la necesidad de establecer marcadores hepatoespecíficos no invasivos para el diagnóstico de fibrosis hepática.¹

Esta visión general de los datos basados en la evidencia demuestra que la revolución en el diagnóstico no invasivo de la fibrosis hepática se asocia con cambios en la metodología para la evaluación de biomarcadores. El biomarcador perfecto y método estadístico perfecto aún no existen en un mundo que no tiene un estándar de oro perfecto. Sin embargo, los biomarcadores validados actualmente han demostrado, durante los últimos 10 años, que pueden facilitar la detección, el diagnóstico, el tratamiento y el seguimiento de cientos de miles de pacientes sin necesidad de una biopsia hepática.³⁶

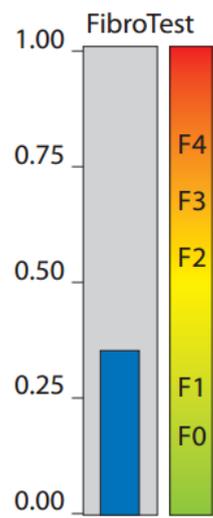
Fibrotest (FT)

Es una prueba para la evaluación del grado de fibrosis y actividad necroinflamatoria, comercializada con diferentes nombres en Europa y América.

Es FT es una test de sangre no invasivo que combina resultados cuantitativos de 06 marcadores bioquímicos (α 2-macroglobulina, haptoglobina, GGT, bilirrubinas totales, apolipoproteína A1 y ALT), con la edad y género del paciente en un algoritmo patentado para generar una medición del grado de fibrosis y de actividad necroinflamatoria del hígado, provee de un estimado cuantitativo numérico de 0 a 1, correspondiente al sistema de puntuación METAVIR de etapas F 0 a 4 y de grados A 0-3.³⁶

El uso de Fibrotest fue validado para el diagnóstico inicial de fibrosis, pero también para el monitoreo de pacientes, con o sin tratamiento; en 2006, la Alta Autoridad Francesa de Salud (HAS) recomendó el uso de Fibrotest en primera elección como herramienta diagnóstica de fibrosis en hepatitis crónica C no tratada.³⁸

FIBROTEST¹



Result 0.31
(F1)

Para interpretar la escala
vea al lado

Resultado
de 0 a 1

FibroTest	METAVIR Estadio de fibrosis estimada	Knodell Estadio de fibrosis estimada	Ishak Estadio de fibrosis estimada
0.75-1.00	F4	F4	F6
0.73-0.74	F3-F4	F3-F4	F5
0.59-0.72	F3	F3	F4
0.49-0.58	F2	F1-F3	F3
0.32-0.48	F1-F2	F1-F3	F2-F3
0.28-0.31	F1	F1	F2
0.22-0.27	F0-F1	F0-F1	F1
0.00-0.21	F0	F0	F0

¹ Extraído de: BioPredictive. Práctica del Fibrotest para hepatitis C. Espacio Médicos. BioPredictive. Disponible en: <http://www.biopredictive.com/intl/physician/physicians/fibrotest-for-hcv/#toc3>.

Definiciones conceptuales

Alfa-2 Macroglobulina: Es una proteína plasmática encontrada en la sangre. Se produce en el hígado y es un componente mayor de la banda alfa-2 de la electroforesis de las proteínas.

Apolipoproteína A1: Es una proteína que contiene y transporta lípidos en la sangre. Se trata de una heteroproteína antipática con un grupo prostético lipídico que forma parte de las lipoproteínas. El prefijo apo- del término apolipoproteína significa que es la parte fundamental y proteica de las lipoproteínas, pero no se debe confundir la apolipoproteína con la apoproteína de la misma, que es la parte proteica.

Diabetes mellitus tipo 1: Es debida a la ausencia en la producción de insulina por la destrucción autoinmune de las células β de los islotes de Langerhans del páncreas esto regulado por células T.

Diabetes mellitus tipo 2: Es una enfermedad metabólica caracterizada por altos niveles de glucosa en la sangre, debido a una resistencia celular a las acciones de la insulina, combinada con una deficiente secreción de insulina por el páncreas

Esteatohepatitis no alcohólica: Inflamación grasa del tejido hepático de causa no alcohólica.

Fibrotest: prueba de biomarcadores usando suero sanguíneo para generar una puntuación que se correlaciona con el daño hepático.

Haptoglobina: Es una proteína plasmática que se une a la hemoglobina libre formando complejos de hemoglobina-haptoglobina, retirados de la circulación a través del hígado y catabolizados por las células del parénquima hepático.

Fibrosis hepática: Involucra múltiples eventos celulares y moleculares que inducen un excesivo depósito de proteínas de matriz extracelular que distorsionan la arquitectura del parénquima hepático, cuya etapa final es conocida como cirrosis.

Microangiopatía diabética: Es una enfermedad de los vasos sanguíneos relacionado con el curso crónico de la enfermedad y se caracteriza por una proliferación del endotelio, acumulo de glicoproteínas en la capa íntima y espesor de la membrana basal de los capilares y pequeños vasos sanguíneos.

Morbimortalidad: Es la combinación dos subconceptos como la morbilidad y la mortalidad. La morbilidad es la presencia de un determinado tipo de enfermedad en una población. La mortalidad, a su vez, es la estadística sobre las muertes en una población también determinada.

Pie diabético: El pie diabético se define como la alteración de base neuropática, inducida por la hiperglucemia, en la que con o sin coexistencia de isquemia, se produce la lesión y/o ulceración del pie, previamente acontece un desencadenante traumático sobre el mismo.

Retinopatía diabética: Complicación ocular de la diabetes que está causada por el deterioro de los vasos sanguíneos que irrigan la retina.

Screening: Es un anglicismo utilizado para indicar una estrategia aplicada sobre una población para detectar una enfermedad en individuos sin signos o síntomas de esa enfermedad, también denominado prueba de tamizaje o cribado.

Síndrome metabólico: Es una serie de factores de riesgo o enfermedades en un mismo individuo que aumentan su probabilidad de padecer una enfermedad cardiovascular o diabetes mellitus.

Transaminasas: Son enzimas intracelulares, ubicadas en el citoplasma y/o en las mitocondrias. Se encuentran en muchos tejidos, principalmente en el hígado, músculo cardíaco y en el músculo estriado, en cantidades y proporciones diferentes. Las que se determinan comúnmente son la transaminasa glutámico oxaloacética o aspartato amino transferasa (GOT) y la transaminasa glutámico pirúvica o alanino aminotransferasa (GPT).

Hipótesis / prototipo o producto

Por ser una investigación de tipo descriptiva no requiere planteamiento de hipótesis.



CAPÍTULO II

METODOLOGÍA

Tipo de estudio y diseño

La presente investigación es de tipo observacional, descriptivo, retrospectivo y transversal.

Sujetos, universo y muestra

Universo: Todos los pacientes hospitalizados en el servicio de medicina del Hospital de la Policía.

Población: Pacientes hospitalizados con diagnóstico de diabetes mellitus en el Servicio de Medicina del Hospital de la Policía.

Muestra: La muestra estuvo conformada por los pacientes hospitalizados con diagnóstico de diabetes mellitus y que se les realizó Fibrotest en el Servicio de Medicina del Hospital de la Policía desde diciembre 2010 hasta julio 2011.

Tamaño muestral: 84 pacientes con diabetes mellitus que cumplieron con los criterios de inclusión y ninguno de exclusión.

Tipo de Muestreo: No probabilístico.

Criterios de inclusión

➤ **Criterios de inclusión**

- Pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus
- Pacientes que fueron hospitalizados en el servicio de medicina del Hospital de la policía durante el periodo de tiempo señalado.
- Pacientes que se le realizó Fibrotest.

Criterios de exclusión

- Pacientes con hepatitis viral (A,B,C,D,E)
- Hepatitis inducida por fármacos
- Colestasis intrahepática (cáncer de páncreas, litiasis biliar)
- Hemolisis severas
- Pacientes que tenían enfermedad autoinmunitaria o inducida genéticamente (hemocromatosis, Wilson, deficiencia de alfa-1 antitripsina)

VARIABLES DE ESTUDIO:

- Hipertensión arterial
- Dislipidemia
- Síndrome metabólico
- Diabetes mellitus
- Enfermedad cardiovascular
- Fibrosis Hepática
- Edad
- Sexo

Procedimientos de recolección, procesamiento y análisis de los datos

Procesamiento y plan de análisis de los datos.

Se diseñó una base de datos en el programa estadístico SPSS V.22 en español; previo control de calidad del registro en la base de datos, considerando la operacionalización de las variables (Ver Anexo 3) y objetivos (Ver Anexo 1). Para las variables cuantitativas se determinó medidas de tendencia central y medidas de dispersión. Para las variables cualitativas: se elaboraron frecuencias absolutas

y relativas. Análisis Inferencial: se planteó analizar el grado de asociación de las variables estudiadas sobre la base del cálculo de la prueba chi-cuadrado, se consideró significativo un valor $p < 0,05$.

Instrumentos de recolección utilizados

Se elaboró una ficha para la recolección de datos de las historias clínicas de los pacientes en estudio (Ver Anexo 2). En todos los casos, los parámetros clínicos y patológicos se determinaron en el momento de la evaluación de la fibrosis hepática mediante la interpretación de Fibrotest (Ver Anexo 4)

Aspectos éticos

La investigación se realizó cumpliendo con todos los principios éticos de acuerdo a una normatividad a nivel internacional y a nivel nacional. La investigación se llevó a cabo cuando se obtuvo la autorización de la institución. Por ser un estudio de tipo descriptivo carece de consentimiento informado debido a la participación altruista de los sujetos, a su vez ofrece todas las garantías de seguridad a los participantes debido a que no hay manipulación de exposición tratamiento, no hay contacto personal entre investigadores y sujetos. Además se mantendrá la confidencialidad de la información de los participantes en la investigación.

CAPÍTULO III

RESULTADOS

Se presentan los resultados del comportamiento clínico y epidemiológico de 84 pacientes con diabetes mellitus a quienes se les realizaron la prueba Fibrotest atendidos en el Servicio de Medicina del Hospital de la Policía desde diciembre 2010 a julio 2011, que cumplieron los criterios de inclusión.

Tabla 1. Características sociodemográficas de los pacientes con diabetes mellitus a quienes se les realizó la prueba de Fibrotest en el Servicio de Medicina del Hospital de la Policía, 2010 – 2011

Características sociodemográficas	$\bar{X} \pm DS$ (Min. - Máx.)	
	55,2 \pm 15,2 (15 - 75)	
Grupo de edad	N	%
< 44 años	14	16,7
45 a 64 años	43	51,2
> 64 años	27	32,1
Sexo		
Masculino	35	41,7
Femenino	49	58,3
Total	84	100,0

La edad promedio de los pacientes fue de 55,2 \pm 15,2 años, con una distribución de grupo etario según la Asociación Americana de Diabetes (ADA), donde más de la mitad de pacientes tenían entre 45 a 64 años (51,2%), seguido de los pacientes mayores de 64 años (32,1%). Predominó el sexo femenino (58,3%) frente al masculino (41,7%) (Ver tabla 1 y gráficos 1 y 2).

Gráfico 1. Grupos de edad de los pacientes con diabetes mellitus a quienes se les realizó la prueba de Fibrotest en el Servicio de Medicina del Hospital de la Policía, 2010 – 2011

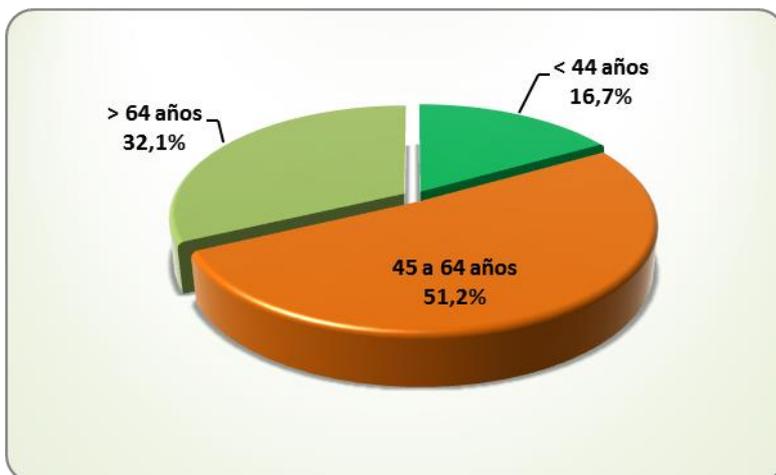


Gráfico 2. Sexo de los pacientes con diabetes mellitus a quienes se les realizó la prueba de Fibrotest en el Servicio de Medicina del Hospital de la Policía, 2010 – 2011

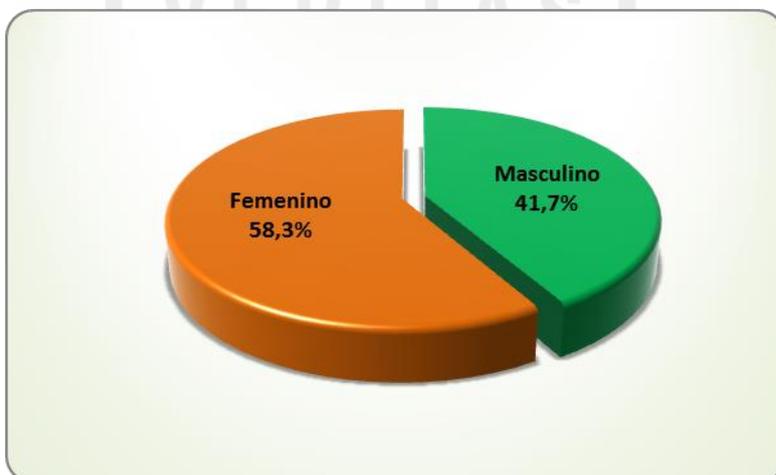


Tabla 2. Tipo de diabetes de los pacientes a quienes se les realizó la prueba de Fibrotest en el Servicio de Medicina del Hospital de la Policía, 2010 – 2011

Tipo de diabetes	N	%
Diabetes mellitus 1	3	3,6
Diabetes mellitus 2	81	96,4
Total	84	100,0

La mayoría de pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus que fueron atendidos en el servicio de medicina del Hospital de la Policía en el periodo de estudio, con diagnóstico diabetes mellitus tipo 2 (96,4%), sólo tres (3,6%) pacientes tenían diabetes mellitus tipo 1 (Ver tabla 2).

Tabla 3. Características clínicas de los pacientes con diabetes mellitus a quienes se les realizó la prueba de Fibrotest en el Servicio de Medicina del Hospital de la Policía, 2010 – 2011

Características clínicas	$\bar{x} \pm DS$
Índice de masa corporal	25,3 \pm 4,5
Circunferencia de cintura (cm)	92,3 \pm 14,4
Circunferencia de cadera (cm)	92,3 \pm 19,9
Duración mediana de diabetes (años)	15 [9 – 24]*

* Mediana (Cuartil 1 – Cuartil 3)

Sobre las características clínicas de los pacientes con diabetes mellitus que realizaron la prueba de Fibrotest, se observó que el IMC promedio fue 25,3 \pm 4,5. La circunferencia de cintura promedio fue 92,3 \pm 14,4 cm y la circunferencia de cadera promedio 92,3 \pm 19,9 cm. Por otro lado, la duración mediana de la diabetes en los pacientes fue 15 años, es decir el 50% de los pacientes han tenido la enfermedad menos de 15 años. Además, el 25% menos de 9 años, mientras el 75% hasta 24 años (Ver tabla 3).

Tabla 4. Resultados de laboratorio de los pacientes con diabetes mellitus a quienes se les realizó la prueba de Fibrotest en el Servicio de Medicina del Hospital de la Policía, 2010 – 2011

Resultados de laboratorio	Me \pm (Q1 – Q3)*
Colesterol total (mg/dl)	184,4 [150,8 - 219,3]
Triglicéridos (mg/dl)	106,3 [73,5 - 145,3]
HDL (mg/dl)	51,4 [42,5 - 64,2]
Cantidad de plaquetas (mil/mm ³)	247 [203 – 303]
Tiempo de protrombina (seg)	12,5 [11,5 – 14]
AST (IU/L)	24 [20–31]
ALT (IU/L)	40 [18–48]
GGT (IU/L)	27 [18–53]
Total bilirrubina (mg/dl)	0,53 [0,41–0,76]
Creatinina (mg/dl)	0,82 [0,7–1,01]

*Mediana \pm (Cuartil 1 – Cuartil 3)

En relación a los resultados de laboratorio, el valor mediano de colesterol en los pacientes fue 184,4 mg/dl, de los triglicéridos 106,3 mg/dl, del HDL 51,4 mg/dl. Asimismo, la cantidad de plaquetas fue de 247 mil/mm³. La mediana del tiempo de protrombina fue 12,5 seg. En cuanto a la cantidad mediana del AST fue 24

IU/L, del ALT fue 24 IU/L, del GGT fue 27 IU/L. Además, la cantidad mediana del total de bilirrubina fue 0,53 mg/dl y de la creatinina fue 0,82 mg/dl (Ver tabla 4).

Tabla 5. Patologías de los pacientes con diabetes mellitus a quienes se les realizó la prueba de Fibrotest en el Servicio de Medicina del Hospital de la Policía, 2010 – 2011

Patologías	N	%
Hipertensión arterial	27	32,1
Enfermedad cardiovascular	15	17,9
Antecedente de úlcera en el pie	5	6,0
Dislipidemia	3	3,6
Retinopatía	2	2,4

Entre las patologías más frecuentes que presentaron los pacientes que realizaron la prueba de Fibrotest fueron hipertensión arterial (32,1%), enfermedad cardiovascular (17,9%). Las patologías menos frecuente fueron dislipidemia (3,6%) y retinopatía (2,4%), también se observó cinco (6%) antecedentes de úlcera de la piel (Ver tabla 5 y gráfico 3); hay que tener en cuenta que un mismo paciente ha podido presentar más de una patología.

Gráfico 3. Patologías de los pacientes con diabetes mellitus a quienes se les realizó la prueba de Fibrotest en el Servicio de Medicina del Hospital de la Policía, 2010

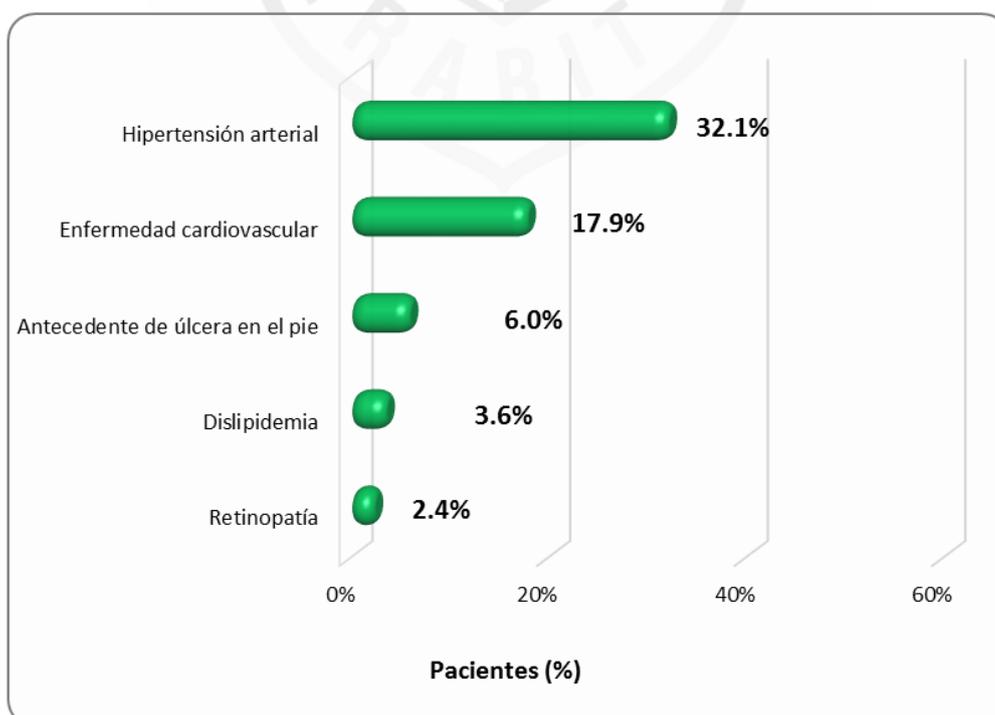


Tabla 6. Estadía de fibrosis hepática según la prueba de Fibrotest en pacientes con diabetes mellitus del Servicio de Medicina del Hospital de la Policía, 2010 – 2011

Fibrosis hepática	N	%
F0 (Sin fibrosis)	38	45,2
F1 (Fibrosis mínima)	25	29,8
F2 (Fibrosis moderada)	11	13,1
F3 (Fibrosis avanzada)	8	9,5
F4 (Fibrosis severa - cirrosis)	2	2,4
Total	84	100,0

La prueba serológica de Fibrotest permitió detectar que el 54,8% de los pacientes diabéticos presentaba fibrosis hepática; al usar la clasificación de METAVIR se encontró que el 29,8% de los pacientes tenían fibrosis mínima (F1), 13,1% fibrosis moderada (F2), el 9,5% fibrosis avanzada (F3) y 2,4% fibrosis severa – cirrosis (F4) (Ver tabla 6 y gráfico 4).

Gráfico 4. Estadía de fibrosis hepática de los pacientes con diabetes mellitus en el Servicio de Medicina del Hospital de la Policía, 2010 – 2011

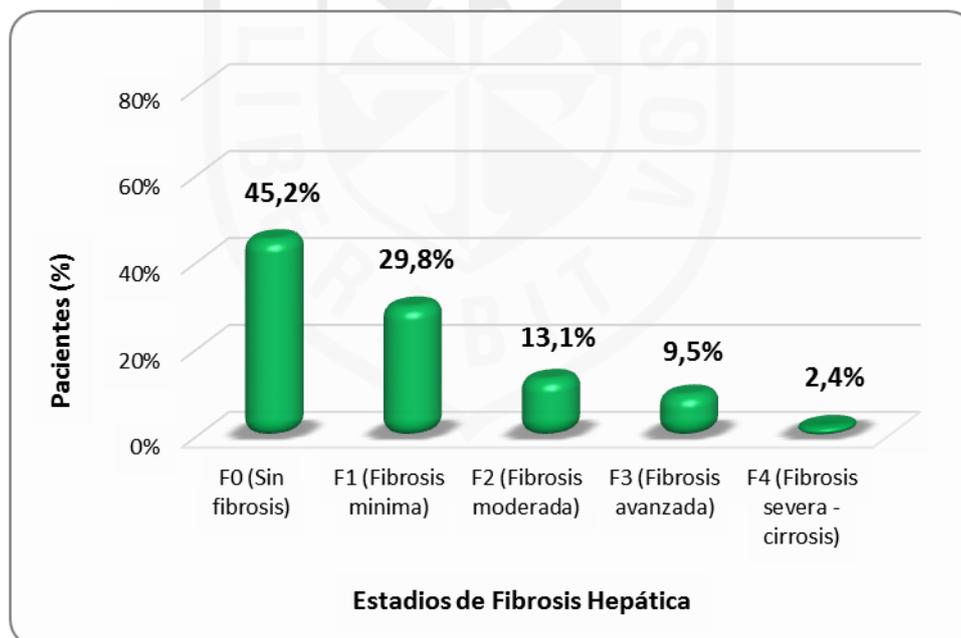


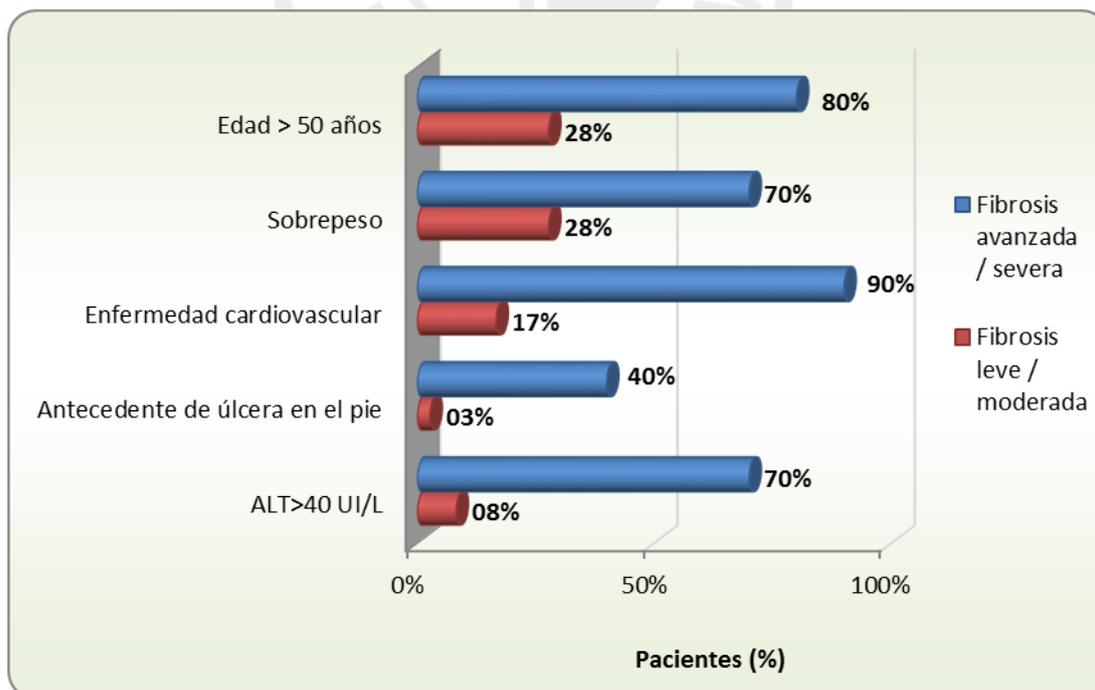
Tabla 7. Factores asociados a fibrosis avanzada-severa (Fibrotest) en los pacientes con diabetes mellitus en el Servicio de Medicina del Hospital de la Policía, 2010 – 2011

Factores	Fibrosis avanzada - severa (Fibrotest \geq 0,59) (n=10)		Fibrosis leve - moderada (Fibrotest < 0,59) (n=36)		p(*)
	N	%	N	%	
Edad > 50 años	8	80,0	10	27,8	0,009
Sobrepeso	7	70,0	10	27,8	0,038
Hipertensión arterial	9	90,0	18	50,0	0,056
Dislipidemia	2	20,0	1	2,8	0,369
Enfermedad cardiovascular	9	90,0	6	16,7	<0,001
Retinopatía	2	20,0	-	-	-
Antecedente de úlcera en el pie	4	40,0	1	2,8	0,006
ALT>40 UI/L	7	70,0	3	8,3	<0,001

(*) Prueba Chi Cuadrado

En cuanto a los factores asociados a fibrosis avanzada/severa, se constató que los pacientes con edad mayor a 50 años, con sobrepeso, con enfermedad cardiovascular, con antecedente de úlcera en el pie y con valores del ALT superior a 40 UI/L, están relacionados significativamente con el estado de fibrosis avanzada/severa ($p < 0,05$) (Ver tabla 7 y gráfico 5).

Gráfico 5. Factores asociados a fibrosis avanzada-severa (Fibrotest) en los pacientes con diabetes mellitus en el Servicio de Medicina del Hospital de la Policía, 2010 – 2011



CAPÍTULO IV

DISCUSIÓN, CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

Discusión

Respecto al estadiaje de fibrosis hepática usando biomarcadores no invasivos (Fibrotest) en 84 pacientes con diabetes mellitus del Servicio de Medicina del Hospital de la Policía, se encontró que la edad promedio fue $55,2 \pm 15,2$ años, donde predominó el grupo etario de 45 a 64 años (51,2%) al igual que el sexo femenino (58,3%). En relación a estas características sociodemográficas en el estudio de Morling, J., *et ál.*¹⁵ se determinó el nivel de fibrosis hepática utilizando cinco biomarcadores no invasivos en pacientes con diabetes tipo 2, siendo uno de ellos (Fibrotest), la edad promedio fue 67,9 años y predominó el sexo masculino (51,3%). Asimismo De Lédinghen, V., *et ál.*¹⁶ identificaron fibrosis hepática grave en pacientes hospitalizados por diabetes a través de FibroScan® y Fibrotest encontrando también predominio del sexo masculino (62%) y edad promedio 55 años. En la investigación de Jacqueminet, S., *et ál.*¹⁴ se tuvo 2 grupos de estudio (con y sin antecedente hepático) y un grupo control donde la edad promedio del grupo sin antecedente hepático fue 53,8 años mientras que el género masculino fue el más frecuente (53%). A diferencia de nuestra investigación estos estudios mostraron predominio del sexo masculino y esto se debe, probablemente, que exista mayor disponibilidad de salas de hospitalización para pacientes mujeres con respecto a varones.

Respecto a las características de los pacientes encontramos que el tipo de diabetes más frecuente fue la diabetes mellitus tipo II (96,4%), asimismo el 50% de los pacientes han tenido diabetes mellitus con una duración menor a 15 años. Además el promedio del índice de masa corporal fue 23,3 (normal), circunferencia de cintura y de cadera 92,3 cms en ambos casos. A diferencia de nuestro estudio, Morling, J., *et ál.*¹⁵ tuvieron una duración mediana de la diabetes menor (6,71 años), mientras que el promedio de IMC fue 31,4 kg/m² (obesidad). Asimismo, De Lédinghen, V., *et ál.*¹⁶ tuvieron como tipo de diabetes más frecuente DM tipo 1 (52%) y el promedio de IMC fue 25 kg/m² (normal), la circunferencia de cintura fue 91,2 cm en varones y 93,3 cm en mujeres; la circunferencia de cadera fue 91,1 y 93,5 cm respectivamente, siendo estos valores antropométricos similares a los encontrados en nuestra investigación. Por su parte Jacqueminet, S., *et ál.*²⁰ encontraron que el promedio de IMC en sus pacientes fue 28,2 kg/m² (sobrepeso). En relación a los resultados de laboratorio encontramos que el 50% de los pacientes diabéticos que participaron en el estudio tuvieron colesterol total menor a 184,4 mg/dl, triglicéridos menor a 106,3 mg/dl y HDL menor a 51,4 mg/dl. Asimismo, la cantidad de plaquetas fue menor a 247 mil/mm³, el tiempo de protrombina menor a 12,5 seg, la cantidad del AST menor a 24 IU/L, ALT menor a 24 IU/L y GGT menor a 27 IU/L. Además la cantidad mediana del total de bilirrubina fue menor a 0,53 mg/dl y creatinina menor a 0,82 mg/dl. Siendo estos valores normales.

La conversión de la calificación FibroTest en etapas de acuerdo a las tres clasificaciones histológicas de METAVIR; donde el 45.2% de los pacientes resultaron sin fibrosis (F0), 29,8% fibrosis mínima (F1), 13,1% fibrosis moderada (F2), el 9,5% de los pacientes fueron clasificados con fibrosis avanzada (F3) y

2,4% fibrosis severa – cirrosis (F4). Cabe señalar, que 2 pacientes presentaron fibrosis severa (cirrosis).

Por su parte Jacqueminet, S., *et ál.*¹⁴ encontraron que el 71% de los pacientes diabéticos sin antecedente de enfermedad hepática no presentaron fibrosis hepática, 4% tuvo fibrosis mínima, 3,2% fibrosis moderada, 1,7% fibrosis avanzada y 0,7% cirrosis. Se observa que en ambos estudios la proporción de la tipología de fibrosis hepática es similar.

Por otro lado, la edad > 50 años, sobrepeso, enfermedad cardiovascular, antecedente de úlcera de pie y ALT > 40 UI/L fueron factores asociados al estado de fibrosis avanzada/severa en pacientes con diabetes mellitus ($p < 0,05$). Al igual que nuestro estudio, De Lédinghen, V., *et ál.*¹⁶ encontraron como factores asociados a fibrosis severa en pacientes diabéticos (análisis univariado): la edad mayor a 50 años, antecedente de úlcera de pie y ALT > 40 UI/L. Además la retinopatía, DM tipo 2 e IMC > 25 kg/m² también mostraron relación significativa a diferencia de nuestro estudio. Los mismos autores al realizar un análisis multivariado determinaron que solo la edad > 50 años, DM tipo 2, retinopatía y el antecedente de úlcera de pie fueron significativos ($p < 0,05$) para fibrosis hepática avanzada/severa. La detección de fibrosis hepática se recomienda a los pacientes con diabetes tipo 2 y edad mayor de 50 años, como lo mencionan Jacqueminet, S., *et ál.*¹⁴

Conclusiones

- La edad promedio de los pacientes diabéticos a quienes se le realizaron la prueba Fibrotest fue $55,2 \pm 15,2$ años, donde predominó el grupo etario de 45 a 64 años al igual que el sexo femenino.
- La diabetes más frecuente fue la diabetes mellitus tipo 2, asimismo la mitad de los pacientes tuvieron un diagnóstico de DM menos de 15 años. Además el promedio del índice de masa corporal, circunferencia de cintura y de cadera fue normal.
- La prueba de Fibrotest permitió detectar que más del 50% de los pacientes con diabetes mellitus presentan fibrosis hepática y el estadio más frecuente fue “fibrosis mínima”, seguido de fibrosis “moderada”, “avanzada” y “severa”, siendo esta última la menos frecuente.
- Los factores asociados significativamente a fibrosis avanzada/severa fueron la edad mayor a 50 años, el sobrepeso, la enfermedad cardiovascular, el antecedente de pie diabético y los valores del ALT superior a 40 UI/L ($p < 0,05$).
- Se aprecia que las complicaciones crónicas de la diabetes se asocian fuertemente con la fibrosis hepática.

Recomendaciones

- Para próximas investigaciones, ampliar el periodo de estudio y el tamaño de la muestra para mejorar la representatividad de los resultados encontrados.
- Considerar los resultados de esta investigación para realizar el diagnóstico de fibrosis hepática temprana en pacientes diabéticos usando Fibrotest.
- Se sugiere realizar a posteriori estudios analíticos que nos permitan establecer otros factores de riesgo de fibrosis hepática severa en pacientes diabéticos.
- Para la realización de próximos estudios, tener en cuenta la diferenciación de la muestra según el tipo de diabetes mellitus ya que la literatura muestra diferencias entre ellas respecto a la presencia de fibrosis hepática.



BIBLIOGRAFÍA

1. Cequera, A., de León, G. Biomarcadores para fibrosis hepática, avances, ventajas y desventajas. *Revista de Gastroenterología de México*. 2014; 79(3):187-199.
2. Ransohoff, D., Feinstein, A. Problems of spectrum and bias in evaluating the efficacy of diagnostic tests. *N Engl J Med* 1978; 299:926-30.
3. Bedossa, P., Poynard, T. An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C. The METAVIR Cooperative Study Group *Hepatology* 1996; 24:289-93.
4. Poynard, T., Halfon, P., Castera, L., Munteanu, M., Imbert, F., Ratziu, V., *et al.* Standardization of ROC curve areas for diagnostic evaluation of liver fibrosis markers based on prevalences of fibrosis stages. *Clin Chem* 2007; 53:1615-22.
5. Gebo, K., Herlong, H., Torbenson, M., Jenckes, M., Chander, G., Ghanem, K., *et al.* Role of liver biopsy in management of chronic hepatitis C: A systematic review. *Hepatology* 2002; 36:S161- S172.
6. Parkes, J., Indra, I., Roderick, P., Rosenberg, W. Performance of serum marker panels for liver fibrosis in chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2006;44:462–74.
7. Poynard, T., Munteanu, M., Ngo, Y., Moussalli, J., Lebray, P., Thabut, D., *et al.* Fibrotest is effective in patients with normal transaminases, when accuracy is standardized on fibrosis stage prevalence. *J Viral Hepat* 2008; 15:472-3.
8. Yano, M., Kumada, H., Kage, M., Ikeda, K., Shimamatsu, K., Inoue, O., *et ál.* The long-term pathological evolution of chronic hepatitis C. *HEPATOLOGY* 1996; 23:1334-1340.

9. Chedid, A., Mendenhall, C., Gartside, P., French, S., Chen, T., Rabin, L. Prognostic factors in alcoholic liver disease. VA Cooperative Study Group. *Am J Gastroenterol* 1991; 86:210-216.
10. Neal, K., Irving, W. Excess mortality rates in a cohort of patients infected with the hepatitis C virus: a prospective study. *Gut* 2007; 56:1098-1104.
11. Naveau, S., Gaudé, G., Asnacios, A., Agostini, H., Abella, A., Barri, N., *et ál.* Diagnostic and prognostic values of non-invasive biomarkers of fibrosis in patients with alcoholic liver disease. *Hepatology* 2009;49 (1):97-105.
12. Ngo, Y., Munteanu, M., Messous, D., Charlotte, F., Imbert, F., Thabut, D., *et ál.* A prospective analysis of the prognostic value of biomarkers (Fibrotest) in patients with chronic hepatitis C. *Clin Chem* 2006;52:1887- 1896.
13. Williamson, R., Price, J., Glancy, S., Perry, E., Nee, L., Hayes, P., *et ál.* Prevalence of and risk factors for hepatic steatosis and nonalcoholic Fatty liver disease in people with type 2 diabetes: the Edinburgh Type 2 Diabetes Study. *Rev Diabetes Care*. 2011; 34 (5): 1139-44.
14. Jacqueminet, S., Lebray, P., Morra, R., Munteanu, M., Devers, L., Messous, D., *et ál.* Screening for liver fibrosis by using a noninvasive biomarker in patients with Diabetes. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2008; 6: 828–831.
15. Morling, J., Fallowfield, J., Guha, I., Nee, L., Glancy, S., Williamson, R., *et ál.* Using non-invasive biomarkers to identify hepatic fibrosis in people with type 2 diabetes mellitus: The Edinburgh type 2 diabetes study. *Journal of Hepatology* 2014; 60: 384–391.
16. De Lédinghen, V., Vergniol, J., Gonzales, C., Foucher, J., Maury, E., Chemineau, L., *et ál.* Screening for liver fibrosis by using FibroScan® and

- Fibrotest in patients with Diabetes. *Rev Digestive and Liver Disease* 2012; 44(5): 413– 418.
17. Roesch, F., Dorantes, A., Carrillo, M., Martínez, C., Rojas, S., Bonilla, S., *et ál.* Frecuencia del hígado graso no alcohólico en un grupo de pacientes con síndrome metabólico estudiado en la Ciudad de Veracruz. *Rev Gastroenterol Mex* 2006; 71 (4): 446-452.
18. Franciscus, A. ¿Qué es la fibrosis? [Monografía de internet]. San Francisco; Hepatitis C Support Projec; 2009. [Citada el 09/10/2014]. [Dos páginas]. Disponible en: <http://www.hcvadvocate.org/hepatitis%5Cspfactsheets/fibrosis.pdf>.
19. Domínguez, M., Colmeno, J., y Bataller, R. Tratamiento de la fibrosis hepática. *Gastroenterol Hepatol.* 2009; 32(9):627–632.
20. Carrión, J. Utilidad del Fibroscan ® para evaluar la fibrosis hepática. *Gastroenterol Hepatol.* 2009; 32 (6): 415–423.
21. Álvarez, D., Anders, M., Mella, J., Amante, M., Orozco, F., Mastai, R. Utilidad de la elastografía de transición (Fibroscan®) en la evaluación de la fibrosis hepática en pacientes con hepatopatía crónica. *Medicina (B. Aires).* 2012; 72(1): 10-14.
22. Bataller, R., Ginés, P. Nuevas Perspectivas Terapéuticas en Fibrosis Hepática: Bases Patogénicas. *Med Clin.* 2002; 118(9):339-46.
23. Lizardi, J., Becerra, I., Chávez, N., Ramos, M., Uribe, M. Prevalencia de hígado graso no alcohólico y síndrome metabólico en población asintomática. *Rev Gastroenterol Mex.* 2006; 71(4):453-459.

24. Poniachik, J., Mancilla, C., Contreras, J., Csendes, A., Smok, G., Cavada, G., *et ál.* Obesidad: factor de riesgo para esteatohepatitis y fibrosis hepática. *Rev Méd Chile* 2002; 130: 731-736.
25. Wolpert, E., Kershenobich, D. Esteatosis y esteatohepatitis no alcohólica. [Monografía de internet]. México; UNAM; 2009. [Citada el 09/10/2014]. [14 páginas]. Disponible en: http://www.facmed.unam.mx/sms/temas/2009/08_ago_2k9.pdf
26. Eckel, R. Manejo de comorbilidades en la obesidad II: dislipidemia, hígado graso, apnea del sueño, cardiopatía. *Medwave*. [Artículo de internet]. 2009 [Citada el 09/10/2014]; 9(04): [alrededor de 8 pantallas]. Disponible en: <http://www.medwave.cl/link.cgi/Medwave/PuestaDia/Congresos/3853>.
27. Sainz de la Olla, P., Alía, C., Marco, A., López, A., De Juan Ramírez, J., Herrero, A., *et ál.* Evolución de la fibrosis hepática en reclusos coinfectados por VIH y VHC que inician tratamiento con inhibidores de la proteasa potenciados. *Rev Esp Sanid Penit*. 2013; 15(2): 54-62.
28. Pineda, J. Factores de progresión a cirrosis en pacientes coinfectados por VIH y VHC. Identificación y manejo clínico. [Monografía de internet]. España. *Rev Esp Sanid Penit*. 2005. [Citada el 09/10/2014]. 7(3). [Aproximadamente 12 pantallas]. Disponible en: <http://www.sanipe.es/OJS/index.php/RESP/article/view/294/645>.
29. Ban, C., Twigg, S. Fibrosis in diabetes complications: Pathogenic mechanisms and circulating and urinary markers. *Vasc Health Risk Manag*. 2008; 4(3): 575-596.

30. Barisio, M., Actis, A., Outomuro, D. Hígado graso no alcohólico: una entidad cada vez más frecuente y de pronóstico incierto. *Rev. gastroenterol. Perú.* 2009; 29(1): 44-50.
31. Videla, L., Obregón, A., Pettinelli, P. Patología de hígado graso no-alcohólico (HGNA) asociada a obesidad: mecanismos patogénicos. *Medwave.* [Artículo de internet]. 2011 [Citada el 09/10/2014]; 11(07): [alrededor de 8 pantallas]. Disponible en: <http://www.mednet.cl/link.cgi/medwave/revisiones/revisionclinica/5068>.
32. Bugianesi, E., Leona, N., Vanni, E., Marchesini, G., Brunello, F., Carucci, P. *et ál.* Expanding the natural history of nonalcoholic steatohepatitis: from cryptogenic cirrhosis to hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology.* 2002; 123(1):134-40.
33. Caballería, L., Torán, P., Auladell, M., Pera, G. Esteatosis hepática no alcohólica. *Puesta al día. Aten Primaria.* 2008; 40(8):419-24.
34. Cabrera, J., Ricardo, Y., Noguera, C. Predictores de fibrosis hepática en pacientes con esteatohepatitis no alcohólica. *CCM.* 2014; 18(1): 33-44.
35. El-Serag, H., Everhart, J. Diabetes increases the risk of acute hepatic failure. *Gastroenterology.* 2002;122 (7):1822-8.
36. Guha, I. Back to the Future with Noninvasive Biomarkers of Liver Fibrosis. *Hepatology,* 2009;49(1): 9-11.
37. CIBIC. Fibrotest y Fibromax: Nuevos biomarcadores no invasivos de enfermedades hepáticas. [Monografía de internet]. Argentina. CIBIC. [Citada el 09/10/2014]. [Aproximadamente 3 pantallas]. Disponible en: <http://www.cibic.com.ar/laboratorios-bioquimicos/fibrotest-y-fibromax-nuevos->

[biomarcadores-no-invasivos-de-enfermedades-hepaticas/#sthash.NcA8dBNG.dpuf](https://doi.org/10.1016/j.dpu.2016.05.001).

38. BioPredictive. Práctica del Fibrotest para hepatitis C. Espacio Médicos.

BioPredictive. Disponible en: http://www.biopredictive.com/intl/physician/fibrotest-for-hcv/view?set_language=es





Anexo 1: Matriz de consistencia

Fibrosis hepática con biomarcadores no invasivos (Fibrotest) en diabetes mellitus								
Matriz de consistencia								
Problema	Objetivos		Hipótesis	Variables	Diseño metodológico	Diseño estadístico	Población y muestra	Instrumentos
	General	Específicos						
¿Cuál es el estadiaje de fibrosis hepática más frecuente usando biomarcadores no invasivos (Fibrotest) en pacientes con diabetes mellitus del Servicio de Medicina del Hospital de la Policía en el período de diciembre 2010 a julio 2011?	Determinar el estadiaje de fibrosis hepática más frecuente usando biomarcadores no invasivos (Fibrotest) en pacientes con diabetes mellitus del Servicio de Medicina del Hospital de la Policía en el período de diciembre 2010 a julio 2011.	<p>Describir las características sociodemográficas de los pacientes con diabetes mellitus a quienes se les realizó Fibrotest.</p> <p>Describir las características clínicas de los pacientes con diabetes mellitus a quienes se les realizó Fibrotest.</p> <p>Clasificar el estadiaje de fibrosis hepática según el biomarcador Fibrotest en pacientes con diabetes mellitus.</p> <p>Identificar los factores asociados a fibrosis hepática avanzada/severa en pacientes con diabetes mellitus a quienes se les realizó Fibrotest.</p>	No aplicable por ser un estudio descriptivo	<ul style="list-style-type: none"> Hipertensión arterial Dislipidemia Síndrome metabólico Diabetes mellitus Enfermedad cardiovascular Fibrosis Hepática Edad Sexo 	El presente trabajo de investigación es de tipo observacional, descriptivo, retrospectivo y de corte transversal.	Se diseñó una base de datos en el programa estadístico SPSS V.22 en español; previo control de calidad del registro en la base de datos, considerando la Operacionalización de las variables y objetivos. Para las variables cuantitativas se determinó medidas de tendencia central y medidas de dispersión. Para las variables cualitativas: se elaboraron frecuencias absolutas y relativas. Análisis Inferencial: se planteó analizar el grado de asociación de las variables estudiadas sobre la base del cálculo de la prueba Chi-cuadrado, se consideró significativo un valor $p < 0,05$.	<p>Población: Pacientes hospitalizados con diagnóstico de diabetes mellitus en el Servicio de Medicina del Hospital de la Policía.</p> <p>Muestra: La muestra estuvo conformada por todos los pacientes hospitalizados con diagnóstico de diabetes mellitus y que se les realizó Fibrotest en el Servicio de Medicina del Hospital de la Policía desde diciembre 2010 hasta julio 2011, los cuales fueron 84 que cumplieron con los criterios de inclusión y ninguno de exclusión.</p>	Para la recolección de datos se utilizó la ficha de recolección de datos construida según los objetivos del estudio.

Anexo 2: Instrumento de recolección de datos:

Ficha de Datos:

Fibrosis hepática con biomarcadores no invasivos (Fibrotest) en diabetes mellitus

Número de Ficha:

Fecha:

ID: Edad:

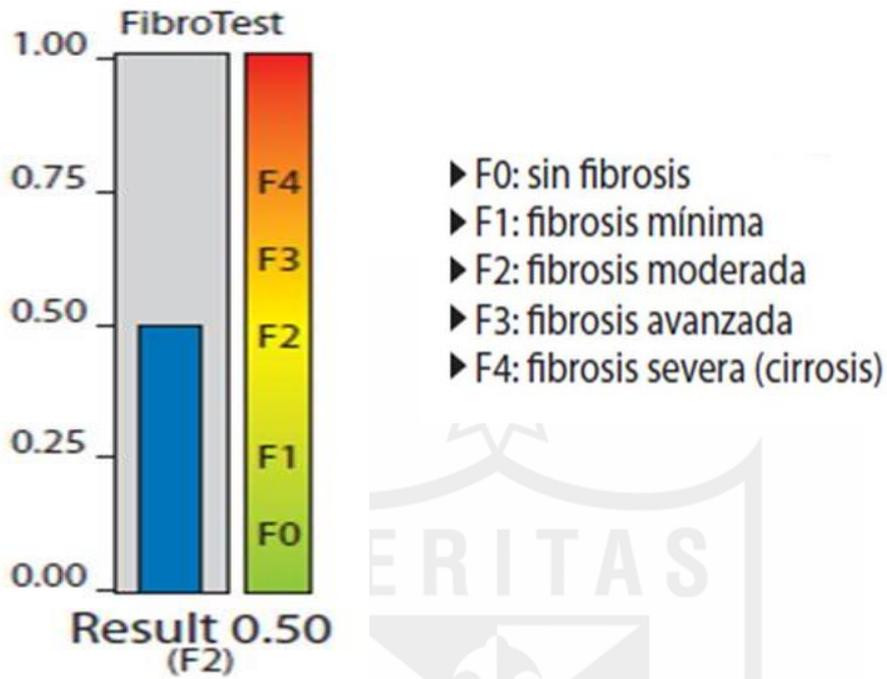
DM-1	Varón	Peso		IMC	
DM-2	Mujer	Talla			
Hemoglobina glicosilada		Triglicéridos		Colesterol	
HDL		TGO		TGP	
Bilirrubina		Tiempo de protrombina(s)		GGTL	
Numero de plaquetas		Duración de diabetes (a)			
Circunferencia de cintura(cm)		Circunferencia de cadera(cm)		Creatinina	
Fibrotest	F4	0,75-1,00	HTA (SÍ)		
	F3-F4	0,73-0,74			
	F3	0,59-0,72		Pie diabético	SÍ
	F2	0,49-0,58			NO
	F1-F2	0,32-0,48	HTA (NO)	Enfermedad CV.	SÍ
	F1	0,28-0,31			NO
	F0-F1	0,22-0,27		Retinopatía	SÍ
	F0	0,00-0,21			NO

Anexo 3: Operacionalización de variables

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	INDICADORES	ESCALA DE MEDICIÓN	FUENTE
Hipertensión arterial	Enfermedad crónica caracterizada por un incremento continuo de las cifras de la presión sanguínea en las arterias	Medida de presión arterial mayor a 140/90 mmHg	Presente Ausente	Cualitativo de tipo nominal	Datos procedentes de la ficha de recolección de datos
Dislipidemia	Diversas condiciones patológicas cuyo único elemento común es una alteración del metabolismo de los lípidos	Alteración del metabolismo de los lípidos con su consecuente alteración de las concentraciones de lípidos y lipoproteínas en la sangre	Colesterol total Triglicéridos HDL	Cuantitativa discreta	Datos procedentes de la ficha de recolección de datos
Diabetes mellitus	Trastorno metabólico que afecta a diferentes órganos y tejidos, dura toda la vida y se caracteriza por un aumento de los niveles de glucosa en la sangre	Síntomas clásicos de la enfermedad y una glicemia al azar \geq 200 mg/dl - Medición de glucosa \geq 126 mg/dl - Test de tolerancia \geq 200 mg/dl - Hemoglobina glicosilada \geq 6.5 mmol/mol	- Diabetes mellitus tipo I - Diabetes mellitus tipo II - Uso de antidiabéticos orales - Uso de insulina - Pie diabético - Retinopatía diabética	Cualitativo de tipo nominal	Datos procedentes de la Ficha de recolección de datos.
Enfermedad cardiovasculares	Enfermedades relacionadas con el corazón o los vasos sanguíneos, (arterias y venas)	Historia anterior de Infarto de miocardio y/o stroke	Presente Ausente	Cualitativo de tipo nominal	Datos procedentes de la Ficha de recolección de datos.
Fibrosis Hepática	Cualquier agresión crónica al hígado induce una inflamación que provoca la formación de una cicatriz fibrosa del tejido hepático	Fibrotest: F1 fibrosis mínima F2 fibrosis moderada F3 fibrosis avanzada F4 fibrosis severa	TGO TGP Bilirrubina Tiempo de protrombina GGTL Plaquetas	Cuantitativa discreta	Datos procedentes de la Ficha de recolección de datos.
Sexo	Condición biológica que determina al individuo	Género al que pertenece el individuo	Varón Mujer	Cualitativa de tipo nominal	Datos procedentes de la ficha de recolección de datos.
Edad	Números de años cumplidos	Número de años cumplidos al momento de la evaluación	Número de años	Cuantitativa discreta	Datos procedentes de la ficha de recolección de datos.

Anexo 4: Interpretación de Fibrotest

Interpretación de Fibrotest



- La conversión de ActiTest en estadios de acuerdo a las 3 clasificaciones histológicas más conocidas (METAVIR, Knodell e Ishak)

FibroTest	METAVIR Fibrosis stage estimate	Knodell Fibrosis stage estimate	Ishak Fibrosis stage estimate
0.75-1.00	F4	F4	F6
0.73-0.74	F3-F4	F3-F4	F5
0.59-0.72	F3	F3	F4
0.49-0.58	F2	F1-F3	F3
0.32-0.48	F1-F2	F1-F3	F2-F3
0.28-0.31	F1	F1	F2
0.22-0.27	F0-F1	F0-F1	F1
0.00-0.21	F0	F0	F0