



UNIVERSIDAD PERUANA
CAYETANO HEREDIA

Facultad de
MEDICINA

DESEMPEÑO DIAGNÓSTICO DE BIOMARCADORES SÉRICOS: FIB-4,
APRI, NAFLD SCORE VERSUS BIOPSIA HEPÁTICA EN LA VALORACIÓN
DE FIBROSIS AVANZADA EN PACIENTES OBESOS ATENDIDOS EN LA
CLÍNICA AVENDAÑO EN LOS AÑOS 2016 A 2018

DIAGNOSTIC PERFORMANCE OF SERUM BIOMARKERS: FIB-4, APRI,
NAFLD SCORE VERSUS LIVER BIOPSY IN THE ASSESSMENT OF
ADVANCED FIBROSIS IN OBESE PATIENTS CARE AT THE AVENDAÑO
CLINIC IN THE YEARS 2016 TO 2018

TESIS PARA OPTAR POR EL TÍTULO PROFESIONAL DE MÉDICO
CIRUJANO

AUTORES

EDUARDO MIGUEL CASTILLO BEJAR

YOSHELIN ESTHEFANI ALIAGA ALIAGA

ASESOR

ADELINA ZARELA LOZANO MIRANDA

LIMA-PERÚ

2024

JURADO

Presidente: Doctor Jorge Luis Huerta Mercado Tenorio

Vocal: Doctor Ricardo Arturo Prochazka Zarate

Secretario: Doctor Eduar Alban Bravo Paredes

Fecha de sustentación: 03 de octubre de 2024

Calificación: Aprobado

ASESOR DE TESIS

ASESOR

Doctora Adelina Zarela Lozano Miranda

ORCID: 0000-0002-4355-9643

AGRADECIMIENTOS

Con profunda estima quiero agradecer a mis asesores la Dra. Adelina Lozano y al Dr. Jorge Tarrillo quienes nos ayudaron incansablemente para el desarrollo de esta tesis. Así mismo dar mención a mis padres Corina Bejar y Emiliano Castillo quienes me apoyaron en todo momento en el desarrollo de este manuscrito; a mis tíos Yovana Bejar, Lucho Bejar, Roberto Bejar y David Gomero; a mis amigos Alessandro Portugal, Andrea Navarro, Axel Rueda, Rubbens Bhrayand, Mariana Espinoza y Lijiaelena Blanco.

DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERÉS

Los autores declaran no tener conflictos de interés para la realización y redacción de este proyecto. los datos expuestos en el informe son acordes a lo hallado y analizado.

RESULTADO DEL INFORME DE SIMILITUD

DESEMPEÑO DIAGNÓSTICO DE BIOMARCADORES SÉRICOS: FIB-4, APRI, NAFLD SCORE VERSUS BIOPSIA HEPÁTICA EN LA VALORACIÓN DE FIBROSIS AVANZADA EN PACIENTES OBESOS ATENDIDOS EN LA CLÍNICA AVENDAÑO EN LOS AÑOS 2016 A 2018

INFORME DE ORIGINALIDAD



FUENTES PRIMARIAS

1	Submitted to Universidad Mariano Gálvez de Guatemala Trabajo del estudiante	3%
2	dge1.insp.mx Fuente de Internet	2%
3	www.degruyter.com Fuente de Internet	2%
4	Submitted to Universidad Autónoma de Nuevo León Trabajo del estudiante	1%
5	duict.upch.edu.pe Fuente de Internet	1%
6	ichgcp.net Fuente de Internet	1%
7	hdl.handle.net Fuente de Internet	1%

TABLA DE CONTENIDOS

I. INTRODUCCIÓN:	1
II. OBJETIVOS:	6
III. MATERIAL Y MÉTODOS:	7
IV. RESULTADOS	10
V. DISCUSIÓN	12
VI. CONCLUSIONES	17
VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	18
VIII. ANEXOS:	24

RESUMEN

Objetivos: describir el desempeño diagnóstico de los tests séricos: FIB-4, APRI, NAFLD score versus la biopsia hepática en la valoración de fibrosis avanzada en pacientes obesos atendidos en la clínica Avendaño del 2016 a 2018. **Materiales y métodos:** es un estudio de tipo observacional, transversal, analítico y retrospectivo de pacientes obesos evaluados para ser sometidos a cirugía bariátrica. Como parte del protocolo estandarizado de la clínica, los pacientes también fueron sometidos a biopsia hepática previa firma de consentimiento para estudiar el compromiso hepático causado por la obesidad. En esta población de pacientes se calcularon las pruebas APRI, FIB-4 y NAFLD score y se determinó su validez, seguridad y razón de probabilidad. **Resultados:** Se evaluaron 203 pacientes obesos, hallando que la media de IMC fue 37.99, 41 pacientes con diabetes mellitus; la media de las plaquetas fue de 302.23 U/mm³, de la TGP fue de 53.73 U/L, de la TGO fue de 35.58 U/L, de la albúmina fue de 4.38 gr/dL y de la glucosa fue de 92.59 mg/dL. 19.7 % presentaron fibrosis hepática avanzada. La prueba de FIB-4 reportó una sensibilidad de 2.5 %, especificidad de 98.39 %, valor predictivo positivo (VPP) de 50 % y valor predictivo negativo (VPN) de 80.58 %. La prueba de APRI reportó una sensibilidad de 10 %, especificidad de 98.16 %, VPP de 57.14 % y VPN de 81.63 %. La prueba de NAFLD reportó una sensibilidad de 10%, especificidad de 99.39 %, VPP de 80% y VPN de 81.82 %. **Conclusión:** los tests no invasivos APRI, FIB-4 y NAFLD score index son altamente específicos, pero poco sensibles.

Palabras clave: **NAFLD, Síndrome metabólico, Fibrosis hepática, FIB-4, APRI**

ABSTRACT

Objectives: To describe the diagnostic performance of serum tests: FIB-4, APRI, NAFLD score versus liver biopsy in the assessment of advanced fibrosis in obese patients treated at the Avendaño clinic from 2016 to 2018. **Materials and methods:** This is an observational, cross-sectional, analytical and retrospective study of obese patients evaluated to undergo gastric sleeve surgery. As part of the clinic's standardized protocol, patients also underwent liver biopsy after signing a consent to study liver involvement caused by obesity. In this patient population, the APRI, FIB-4 and NAFLD score tests were calculated and their validity, safety and likelihood ratio were determined. **Results:** A total of 203 obese patients were evaluated, finding that the mean BMI was 37.99, 41 patients with diabetes mellitus; The mean platelet count was 302.23 U/mm³, the SPT was 53.73 U/L, the SGT was 35.58 U/L, the albumin was 4.38 gr/dL and the glucose was 92.59 mg/dL. 19.7% presented advanced liver fibrosis. The FIB-4 test reported a sensitivity of 2.5%, specificity of 98.39%, positive predictive value (PPV) of 50% and negative predictive value (NPV) of 80.58%. The APRI test reported a sensitivity of 10%, specificity of 98.16%, PPV of 57.14% and NPV of 81.63%. The NAFLD test reported a sensitivity of 10%, specificity of 99.39%, PPV of 80% and NPV of 81.82%. **Conclusion:** The noninvasive tests APRI, FIB-4 and NAFLD score index are highly specific, but not very sensitive.

Keywords: NAFLD, Metabolic syndrome, Liver fibrosis, FIB-4, AP

I. INTRODUCCIÓN:

En el contexto de la sociedad occidental actual, es inevitable hablar de los cambios sociodemográficos que se han producido en los últimos tiempos. La continua automatización de los sistemas laborales, la creación de nuevos puestos de trabajo administrativos, el estilo de vida acelerado motivado por jornadas laborales extenuantes y las dietas saturadas de comida procesada altas en calorías han marcado un nuevo panorama en la medicina moderna. Incluso países en vías de desarrollo donde las principales enfermedades resultaban ser de etiología infecciosa, han mostrado un aumento de enfermedades metabólicas similar a los países desarrollados.

Por estas causas antes mencionadas actualmente se presenta un aumento en la prevalencia de enfermedades metabólicas como la obesidad, la diabetes mellitus, la dislipidemia o la enfermedad por hígado graso. En este sentido hay un aumento de atenciones por enfermedades metabólicas en el primer nivel de salud ocasionando un incremento en el gasto público para su control.

Perú no ha sido la excepción en este cambio de estilo de vida, según el INEI, en el año 2020 se estimó que el 24,6% de la población de 15 y más años de edad tiene obesidad, registrando un aumento de 3,6% comparado al año 2017 según la Encuesta Demográfica y de Salud Familiar; siendo Tacna el departamento con mayor índice de obesidad contando con 30,4%. Asimismo, se registró que 4,5% de la población de 15 y más años de edad tiene el diagnóstico de diabetes mellitus y solo 69,7% de los diagnosticados han recibido tratamiento los últimos 12 meses previos al registro (1, 2).

Las mencionadas enfermedades forman parte del síndrome metabólico, el cual es una constelación de anomalías metabólicas que incluye intolerancia a la glucosa, resistencia a insulina, obesidad, dislipidemia e hipertensión. Este síndrome concede un mayor riesgo de padecer enfermedad de hígado graso no alcohólico (NAFLD), la cual cobra relevancia debido al riesgo de producir cirrosis y hepatocarcinoma (3). NAFLD es el componente hepático de un grupo de afecciones asociadas con disfunción metabólica y se considera la expresión hepática del síndrome metabólico. Aunque la enfermedad por hígado graso que provoca cirrosis se describió casi 20 años antes, el término esteatohepatitis no alcohólica (NASH) fue acuñado por primera vez por Ludwig et al. en 1980. La NAFLD se define por la presencia de esteatosis en más del 5% de los hepatocitos en asociación con factores de riesgo metabólico (en particular, obesidad y diabetes tipo 2) y en ausencia de consumo excesivo de alcohol (≥ 30 gr por día para hombres y ≥ 20 gr por día para mujeres) u otras enfermedades hepáticas crónicas. NAFLD es más un diagnóstico de exclusión que de inclusión, que generó un debate sobre las limitaciones de los criterios diagnósticos, por tal razón un panel de expertos de 22 países ha propuesto una nueva terminología para la enfermedad de hígado graso relacionada al síndrome metabólico, actualmente denominada como enfermedad por hígado graso asociada a disfunción metabólica o MAFLD por sus siglas en inglés. Histológicamente, NAFLD abarca un continuo de enfermedad que incluye esteatosis con o sin inflamación leve (hígado graso no alcohólico, NAFLD) y un subtipo necro inflamatorio (NASH), que además se caracteriza por la presencia de lesión hepatocelular y degeneración balonante (abombamiento de hepatocitos). Los factores predominantes de la enfermedad pueden variar sustancialmente entre los

pacientes con NAFLD. Además, la progresión de la enfermedad y la respuesta al tratamiento son heterogéneas (4, 5). Considerando que en la historia natural del MAFLD la valoración de la severidad de la fibrosis hepática estratifica la gravedad de la enfermedad y proporciona información pronóstica; es preciso en estos pacientes investigar la presencia de fibrosis para estratificar la severidad (6).

Actualmente se estima que la prevalencia global de NAFLD es del 38.20%. Demostrando que la NAFLD tiene una alta prevalencia en todos los continentes, pero las tasas más altas se reportan en América del Sur (44.4%) y América del Norte (31.2%), seguidas de Asia (28%), Asia oriental (29.7%) y Europa (25.1%) (7). La NAFLD, particularmente su fenotipo histológico NASH, puede potencialmente progresar a enfermedad hepática avanzada, cirrosis y carcinoma hepatocelular. La prevalencia de NAFLD aumenta constantemente (de 15% en 2005 a 25% en 2010) y, de manera similar, la tasa de NASH en el mismo período casi se ha duplicado (59,1% frente a 33%) (8).

En América Latina, hay información escasa de la prevalencia de la enfermedad del hígado graso no alcohólico, NAFLD ha sido descrita desde el año 2006 con prevalencias que varían del 14% en un estudio realizado en México con 2503 pacientes (9) hasta 57,8% por Rivera et al. en Guatemala que incluyó una población de 411 pacientes (10). Rojas et al. realizaron una revisión sistemática y metaanálisis donde se estima que la prevalencia de NAFLD en población general es del 14%, mientras que la prevalencia de NAFLD en población de alto riesgo alcanzaba la cifra de 68% (obesos y pacientes con diabetes mellitus tipo 2) en el 2022 (11).

Cabe resaltar que se observan diferencias étnicas dentro de América del Sur: investigadores han estimado que la prevalencia probable de NAFLD inferida de las

tasas de obesidad, en Perú, Argentina, Ecuador, Paraguay y Uruguay, podría ser desde solo el 13% (Perú) hasta el 24% (Uruguay) (11). En Perú un único estudio en una serie de 50 pacientes con sobrepeso y obesidad reporta una prevalencia de NAFLD de 80% y 44% de esteatohepatitis (12).

Entre los modelos de evaluación de fibrosis hepática más comunes se encuentra el índice de relación aspartato aminotransferasa-plaquetas (APRI), el índice de fibrosis basado en 4 factores (FIB-4) y el índice de NAFLD score. Un metaanálisis de 13 estudios ha demostrado valor predictivo de morbimortalidad relacionado con enfermedad hepática. Reportando en el caso de APRI una sensibilidad de 65% y especificidad de 18.4%, así mismo el FIB-4 demuestra una sensibilidad de 65% y especificidad de 81%; finalmente el índice de NAFLD score muestra una sensibilidad de 65% y especificidad de 83% (13). El FIB-4 se desarrolló por primera vez para la evaluación de fibrosis hepática en la coinfección por virus de hepatitis C en el año 2006 por Sterling et al. los factores que lo componen son aspartato-aminotransferasa (AST), alanina aminotransferasa (ALT), edad y plaquetas (14). Por otro lado, el APRI como dice su nombre se compone solo de 2 factores siendo aspartato aminotransferasa y plaquetas, siendo más simple que FIB-4, fue validado en el 2003 por Wai et al (15). Por último, el índice NAFLD score fue propuesto por P. Angulo en 2007 para la predicción de fibrosis en el contexto de NAFLD, el cual consta de 7 factores (edad, IMC, presencia de diabetes, AST, ALT, albúmina y plaquetas) (16).

En la actualidad el estándar de oro para el diagnóstico de fibrosis hepática resulta ser el estudio mediante la biopsia hepática; que permite la categorización en estadios de fibrosis mediante sistemas de estadificación semicuantitativos. Sin

embargo, este método no se encuentra disponible en todos los lugares de países subdesarrollados como lo es el Perú ni exento de complicaciones (17, 18).

Sin embargo, la introducción de diferentes medidas no invasivas para evaluar la evolución fibrogénica de las enfermedades hepáticas crónicas (EHC) ha supuesto cambios importantes en la práctica clínica durante los últimos 15 años y no sólo ha resultado en una detección más temprana de pacientes con fibrosis hepática, sino también en nuevos modelos para la estratificación, pronóstico y tratamiento de pacientes con EHC.

Considerando que las áreas rurales y regiones alejadas de las grandes ciudades tienen acceso a análisis de laboratorio, el uso de estos métodos séricos no invasivos podría ser la primera elección en poblaciones de alto riesgo (17, 18).

La evaluación de la severidad de la fibrosis tiene valor pronóstico en los pacientes con obesidad y los métodos séricos no invasivos son una alternativa disponible en la atención primaria de salud; pretendemos con este estudio, determinar el desempeño de los biomarcadores séricos no invasivos vs biopsia hepática en la valoración de fibrosis hepática avanzada en pacientes peruanos obesos.

II. OBJETIVOS:

- **Objetivos Generales:**

- Determinar el desempeño diagnóstico de biomarcadores séricos: FIB-4, APRI, NAFLD score en el diagnóstico de fibrosis hepática avanzada

- **Objetivos específicos:**

- Determinar la prevalencia de fibrosis avanzada en pacientes obesos
- Determinar las características bioquímicas de los pacientes obesos
- Valorar el desempeño diagnóstico de APRI score
- Valorar el desempeño diagnóstico de FIB-4 score
- Valorar el desempeño diagnóstico de NAFLD score

III. MATERIAL Y MÉTODOS:

El presente estudio es de tipo observacional, transversal, analítico y retrospectivo de pacientes obesos, que fueron evaluados para ser sometidos a cirugía bariátrica. Como parte del protocolo estandarizado de la clínica, los pacientes también son sometidos a biopsia hepática previa firma de consentimiento para estudiar el compromiso hepático causado por la obesidad. Para la predicción de fibrosis avanzada se calculó los siguientes modelos no invasivos: 1) APRI (definido como $[\text{AST en unidades/L}]/[40 \text{ unidades/L como límite superior normal}]/[\text{plaquetas en } 10^9/\text{L}]$); 2) FIB-4 (definido como $[\text{edad} \times \text{AST}]/[\text{plaquetas} \times \sqrt{\text{ALT}}]$); 3) NAFLD score (definida como $-1,675 + 0,037 \times [\text{edad en años}] + 0,094 \times [\text{IMC en kg/m}^2] + 1,13 [\text{presencia de diabetes: } 1 = \text{Sí}, 0 = \text{No}] + 0,99 \times [\text{relación AST/ALT}] - 0,013 \times [\text{plaquetas en } 10^9/\text{L}] - 0,66 \times [\text{albúmina en g/dL}]$) (19).

Para la población, se analizó a todos los pacientes con $\text{IMC} \geq 30 \text{ kg/m}^2$ asociado a síndrome metabólico que acudieron a la clínica especializada en cirugía bariátrica “Avendaño” durante el periodo de 2016 al 2018

Criterios de Inclusión:

- Pacientes con $\text{IMC} \geq 30 \text{ kg/m}^2$
- Pacientes que cuentan con biopsia hepática entre los periodos del 2016 al 2018 en la clínica bariátrica Avendaño
- Pacientes que cuenten con los parámetros laboratoriales y biométricos para realizar las evaluaciones.

Criterios de exclusión:

- Pacientes con consumo de alcohol significativo ($\geq 30 \text{ gr/día}$ en hombres y $\geq 20 \text{ gr/día}$ para mujeres)

- Pacientes que sufran de enfermedades hepáticas crónicas diferentes a NASH como hepatitis B o C, hepatitis autoinmune, hemocromatosis, enfermedad de Wilson o hepatitis inducida por drogas

Definición operacional de variables:

Se analizaron las variables cuantitativas glucosa, AST, ALT, plaquetas, IMC, albúmina y edad; las variables cualitativas analizadas fueron sexo y biopsia hepática (Anexo 1).

Procedimientos y técnicas:

1. Se identificó a cada paciente dentro de la base de datos de la clínica bariátrica que cumplieron con los criterios de inclusión.
2. Se elaboró una ficha de recolección de datos con los parámetros clínicos, laboratoriales y características anatomopatológicas de la biopsia. Todos los datos laboratoriales fueron tomados entre 1 semana a 15 días previo a la cirugía, realizados en la misma clínica bariátrica.
3. Se realizaron las valoraciones correspondientes a las pruebas: APRI, FIB-4, NAFLD score con los puntos de corte descritos en el Anexo 1.
4. Los resultados de cada prueba fueron adjuntados por cada paciente y usados para la elaboración de los gráficos por cada una de las pruebas incluyendo la biopsia hepática como gold standard.
5. La información de cada uno de los pacientes se registró en una base de datos para el análisis estadístico posterior (Anexo 2).

Aspectos éticos del estudio:

El presente estudio contó con la aprobación del Comité Institucional de Ética en Investigación de la Universidad Peruana Cayetano Heredia y la clínica donde se obtuvo la información de los pacientes.

La investigación no implica riesgo para nuestra población y los beneficios son mayores. La información recolectada de las historias clínicas y reportes de procedimientos fue resguardada por los autores y se mantuvo la confidencialidad de los nombres de los pacientes.

Plan de análisis:

Para el análisis de las variables cualitativas se obtuvo las frecuencias absolutas y relativas; en el caso de las variables cuantitativas se obtuvo la media, mediana y desviación estándar.

Para valorar las pruebas de scores de fibrosis como pruebas diagnósticas en comparación con la biopsia hepática como gold standard, se realizó el análisis de su validez mediante sensibilidad y especificidad, seguridad mediante valor predictivo positivo y negativo, y las razones de probabilidad mediante razón de verosimilitud positiva y negativa.

Se empleó el software de Excel 2013 y SPSS V.27 para el análisis de datos

IV. RESULTADOS

Se evaluaron un total de 203 pacientes obesos que cumplían los criterios de inclusión del estudio de la clínica bariátrica Avendaño en el periodo de 2016 a 2018. El 37.4 % fueron varones, mientras el 62.6 % fueron mujeres. La edad presentó una mediana de 38 años y la media de 37.83. La mediana del IMC fue de 36.6 con una media de 37.99 y con una desviación estándar de 6.04. El número de pacientes con diabetes mellitus era de 41 (20 %). Las plaquetas se encontraron en una mediana de 285000 U/mm³, media de 302.23 U/mm³ y desviación estándar de 157.20; la mediana de TGP en 37 U/L, la media en 53.73 U/L y la desviación estándar de 51.44; la mediana de TGO en 26 U/L, media en 35.58 U/L y la desviación estándar de 30.02; la albúmina presentaba una mediana en 4.40 gr/dL, la media en 4.38 gr/dL y la desviación estándar de 0.38; finalmente, la glucosa tenía la mediana en 88 mg/dL, la media en 92.59 mg/dL y la desviación estándar de 23.68.

De los pacientes evaluados, se encontró que 40 de estos presentaban fibrosis hepática avanzada (F3-F4) confirmada mediante biopsia hepática, lo que representa el 19.7 % (Anexo 3).

Prueba de FIB-4 score:

Cuando se usó la prueba de FIB-4, solo 2 pacientes presentaron valores mayores a >2.67 (punto de corte de fibrosis hepática avanzada), de los cuales solamente 1 presentó fibrosis avanzada según biopsia hepática.

Por otro lado, la prueba de FIB-4 descartó la presencia de fibrosis avanzada en 162 pacientes.

Estos resultados muestran que, para el diagnóstico de fibrosis hepática avanzada, la sensibilidad de la prueba de FIB-4 es extremadamente baja, con un valor de 2.5 %.

La especificidad se halló con un valor de 98.4 %. El valor predictivo positivo (VPP) fue del 50 % y el valor predictivo negativo (VPN) fue de 80.6 %. La exactitud diagnóstica de la prueba fue de 0.019 (Anexo 4).

Prueba de APRI score:

Cuando se usó la prueba de APRI, se encontró que 4 pacientes tenían un puntaje mayor a 1.0 (punto de corte de fibrosis hepática avanzada) coincidiendo con los resultados histopatológicos de fibrosis avanzada. Por otro lado, la prueba de APRI descartó la presencia de fibrosis avanzada en 160 pacientes.

Los datos analizados muestran que, para el diagnóstico de fibrosis hepática mediante la prueba de APRI score, la sensibilidad es del 10 %, mientras que la especificidad es del 98.16 %. Para el caso del VPP, su valor fue de 57.14 %, mientras que el valor del VPN fue de 81.63 %. La exactitud diagnóstica de la prueba de APRI fue de 0.082 (Anexo 5).

Prueba de NAFLD score:

Cuando se usó la prueba de NAFLD score, se encontró que 4 pacientes con un puntaje superior al punto de corte >0.675 (punto de corte de fibrosis hepática avanzada) coincidieron con el hallazgo histopatológico de fibrosis avanzada. Del mismo modo, la prueba de NAFLD descartó la presencia de fibrosis avanzada en 162 pacientes.

Con estos resultados, se determina que la sensibilidad de la prueba de NAFLD score es del 10 % y su especificidad es del 99.4 %. El VPP fue del 80%, mientras que el VPN fue de 81.8 %. La exactitud diagnóstica de la prueba de NAFLD score fue de 0.094 (Anexo 6).

Se realizaron las curvas ROC, encontrando que para fibrosis hepática avanzada, el mayor valor de AUROC era de APRI score con 0.558, seguido de FIB-4 score con 0.508 y finalmente NAFLD score index con 0.436 (Anexo 7).

V. DISCUSIÓN

Este es el primer estudio realizado en el Perú que evalúa el desempeño de los métodos no invasivos séricos para valorar la fibrosis hepática avanzada en pacientes obesos, utilizando como gold standard la biopsia hepática.

La población del presente estudio, como se mencionó anteriormente, estuvo compuesta por pacientes obesos ($IMC \geq 30$) que fueron sometidos a cirugía bariátrica.

En nuestro estudio encontramos que la frecuencia de fibrosis hepática avanzada fue de 19.7% (40 pacientes) de un total de 203 pacientes de acuerdo a los resultados histopatológicos.

Perez-Gutiérrez et al. (2013) reunieron pacientes de la Ciudad de México y Santiago de Chile en un total de 228 pacientes con biopsia hepática; encontrando que 27 de los pacientes presentaban fibrosis hepática avanzada (11.8 %) (20).

En Brasil un estudio realizado por Grecca et al. (2022), en el Hospital universitario de Sao Paulo, se evaluó a 143 pacientes con biopsia hepática comparando con diferentes scores no invasivos, 17 de ellos presentaban fibrosis hepática avanzada (11.9 %) (21).

En Perú, una publicación de Tagle et al. (2008) se encontró que de 50 pacientes evaluados (sobrepeso y obesos), se encontró que 10 % de ellos presentaban fibrosis hepática (12).

Como se observa en los datos encontrados de otros estudios en América Latina, la prevalencia de fibrosis hepática avanzada varía del 10 % al 11.9 %. Dichos hallazgos se realizaron mayormente en una población general, clasificando a posteriori a los pacientes según IMC, mas no calculando la prevalencia de fibrosis hepática avanzada en grupos de obesos.

Lamentablemente, existen pocos estudios enfocados en fibrosis hepática avanzada en población obesa en Latinoamérica, lo que recalca la importancia de este estudio en las Américas.

Estos hallazgos resaltan la importancia de una evaluación detallada y regular de la salud hepática.

Dentro de las pruebas no invasivas séricas, las más frecuentemente usadas son el FIB-4, APRI y NAFLD score index, por esta razón, fueron las pruebas seleccionadas para la presente evaluación que pasaremos a discutir a continuación: La primera prueba a analizar es el FIB-4 score, el cual demostró tener una sensibilidad del 2.5 %, dejando una alta tasa de falsos negativos (97.5 %), la especificidad encontrada fue de 98.39 %, mientras que el VPP fue de 50 % y el VPN de 80.6 %.

En el estudio de Kim et al (2022), se evaluaron 363 pacientes adultos con evidencia histopatológica de NAFLD, de los cuales 197 eran obesos; en dicho estudio se utilizó la prueba FIB-4 score para evaluar la presencia de fibrosis hepática avanzada con lo que se obtuvo una sensibilidad de 30 % y especificidad de 96 % (22). En otro estudio realizado por Drolz et al (2021), se evaluó el rendimiento de la prueba de FIB-4 en 368 pacientes con NAFLD comprobada por biopsia para detectar fibrosis

avanzada sometidos a cirugía bariátrica; hallando una sensibilidad de 57 %, especificidad de 95%, VPP de 70% y VPN de 92% (23).

Comparativamente en los estudios de Kim y Drolz se encontraron sensibilidades de 30 y 57 % respectivamente las cuales son superiores a la hallada en nuestro estudio, sin embargo, la especificidad de dichos estudios (96 y 95 %) coincide con los altos valores encontrados. A pesar que la sensibilidad del estudio de Kim y Drolz fueron superiores a las de nuestro estudio, se considera que para que una prueba sea de utilidad diagnóstica debería ser superior al 85 %, por lo cual, la prueba de FIB-4 no sería un método recomendado por su baja sensibilidad, teniendo un alto porcentaje de falsos negativos.

La segunda prueba analizada es el APRI score, demostró tener una sensibilidad de 10 %, si bien es superior a la mostrada por la prueba de FIB-4, sigue sin ser óptima, denotando en la proporción de falsos negativos. Por el contrario, la especificidad de la prueba es de 98.16 %. En el caso de los resultados de los valores predictivos estos demostraron ser valores más adecuados que los conseguidos con FIB-4, sin embargo, el VPP de esta prueba sigue siendo deficiente, por el contrario del VPN obtuvo un valor de 81.63 %, ligeramente superior al conseguido con FIB-4. En el estudio realizado por Drolz et al (2021), se evaluó el rendimiento de la prueba de APRI, donde se encontró una sensibilidad de 32 %, especificidad de 96 %, VPP de 61 % y el VPN de 88 % (23). Así mismo, en el estudio de Undelsman et al (2021), se evaluó el rendimiento diagnóstico de APRI en relación a biopsias hepáticas en 2465 pacientes con fibrosis avanzada obtenidas por una clínica bariátrica, se reportó una sensibilidad de 24 %, especificidad de 99 %, VPP de 65 % y VPN de 97 % (24).

En relación a los resultados obtenidos en APRI, los estudios Drolz y Undelsman se evidencia que la sensibilidad de los estudios es de 32 y 24 % respectivamente, valores superiores al encontrado en nuestro estudio; por otro lado, la especificidad encontrada en los estudios fue de 96 y 99 % respectivamente, valores similares a nuestro estudio. Si bien la sensibilidad es superior en otros estudios, estos siguen siendo valores insuficientes para el correcto diagnóstico de la fibrosis avanzada.

Como última prueba analizada tenemos al NAFLD score, cuya sensibilidad encontrada fue de 10 %; sin embargo, su valor de especificidad fue de 99.39 %. En el caso del VPP este resultó ser el mejor de las tres pruebas con 80 %, así como el VPN con un valor de 81.82 %. En el estudio de Zambrano-Huaila et al. (2020), se evaluó el rendimiento de la prueba de NAFLD score para la detección de fibrosis hepática avanzada en 379 pacientes; obteniendo una sensibilidad de 44.2 %, especificidad de 81.1 %, VPP de 37.4 % y VPN de 85.1 % (25). En el estudio de Carli et al (2020), se evaluó biopsias hepáticas de 323 pacientes obesos mórbidos de una clínica bariátrica; reportando una sensibilidad de 12.5 %, especificidad de 96.83 %, VPP 30 % y VPN de 91.06 %; resultados similares a los reportados en el estudio (26). Como se puede observar, en los estudios de Zambrano-Huaila y Carli se obtuvo una sensibilidad de 44.2 y 12.5 % respectivamente, las cuales son superiores al valor de sensibilidad encontrado en nuestro estudio; por otro lado, los valores de especificidad fueron de 81.1 y 96.83 %, similares a la especificidad encontrada en nuestro estudio. Por lo antes mencionado, se observa que la prueba NAFLD no es un método aceptable para el diagnóstico de la fibrosis avanzada.

El estudio de Alqahtani et al (2021) evaluó a 584 pacientes de una clínica bariátrica para evaluar el desempeño de las 3 pruebas para el diagnóstico de fibrosis hepática

en pacientes con NAFLD, demostrando que para fibrosis avanzada en el caso de la prueba de FIB 4 una sensibilidad de 6.06 %, especificidad de 100 %, VPP de 100 % y VPN de 89.3 %; en el caso de la prueba de APRI se reportó una sensibilidad de 3.03 %, especificidad de 100 %, VPP de 100 % y VPN de 89 %; finalmente para la prueba de NAFLD score se reportó una sensibilidad de 37.88 %, especificidad de 84.36 %, VPP de 23.6 % y VPN de 91.4 % (27). Este estudio presenta valores similares a los encontrados en el nuestro; ambos coinciden en los bajos valores de sensibilidad de las pruebas en contraste con valores altos de especificidad, así como altos valores de VPN.

Al realizarse las curvas ROC de las 3 pruebas se obtuvieron valores menores a 0.5, demostrando que estas pruebas son inútiles para el diagnóstico de fibrosis hepática avanzada. En otros estudios como Kim et al y Drolz et al demostraron tener AUROC de 0.75 y 0.904 respectivamente para la prueba de FIB-4, valores superiores a 0.508 hallado en nuestro estudio (22, 23). En el caso de la prueba APRI, los estudios de Drolz et al y Undelsman et al hallaron AUROC de 0.848 y 0.81 respectivamente, ambos superiores a 0.558 de nuestro estudio (23, 24). Finalmente, en la prueba de NAFLD score, en el estudio de Zambrano-Hualla et al se halló un AUROC de 0.646, si bien ha sido la menor de todos los estudios encontrados, sigue siendo más alta que el valor hallado en nuestro estudio de 0.436 (25).

Por lo antes expuesto, la tasa del rendimiento diagnóstica de FIB-4, APRI y NAFLD score index, a pesar de ser métodos altamente específicos, tienen baja sensibilidad para el diagnóstico de fibrosis hepática avanzada.

VI. CONCLUSIONES

En este estudio, la prevalencia de fibrosis hepática avanzada resultó ser de 19.7 %.

El desempeño diagnóstico de los biomarcadores séricos: APRI, FIB-4 y NAFLD score index para valorar la fibrosis hepática avanzada en pacientes obesos es de baja sensibilidad, pero alta especificidad. En tal sentido no serían los métodos idóneos para el diagnóstico de fibrosis hepática avanzada.

Cabe destacar que la media de los valores de las características bioquímicas de los pacientes se encuentra dentro de los parámetros normales. La media del IMC se encontraba a nivel de obesidad grado 2 y 20% de los pacientes evaluados presentaban diabetes mellitus tipo 2.

A la luz de nuestros resultados sugerimos explorar otros biomarcadores o pruebas diagnósticas que tengan alta sensibilidad y complementarlas con las pruebas estudiadas, que han demostrado alta especificidad. Pensando siempre en zonas de nuestro país con poco acceso a otros métodos diagnósticos.

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. INEI. (2021, May 29). El 39,9% de Peruanos de 15 y Más Años de Edad Tiene al Menos Una Comorbilidad. Retrieved February 29, 2024, from <https://m.inei.gob.pe/prensa/noticias/el-399-de-peruanos-de-15-y-mas-anos-de-edad-tiene-al-menos-una-comorbilidad-12903/>.
2. INEI. (2016, June 20). El 35,5% de la población peruana de 15 y más años de edad padece de sobrepeso. El 39,9% de Peruanos de 15 y Más Años de Edad Tiene al Menos Una Comorbilidad. Retrieved from <https://m.inei.gob.pe/prensa/noticias/el-355-de-la-poblacion-peruana-de-15-y-mas-anos-de-edad-padece-de-sobrepeso-9161/>.
3. Eckel, R. H., Grundy, S. M., & Zimmet, P. Z. (2005). The metabolic syndrome. *The Lancet*, 365(9468), 1415–1428. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(05\)66378-7](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(05)66378-7)
4. Powell, E. E., Wong, V. W.-S., & Rinella, M. (2021). Non-alcoholic fatty liver disease. *The Lancet*, 397(10290), 2212–2224. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)32511-3](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)32511-3)
5. Kawaguchi, T., Tsutsumi, T., Nakano, D., & Torimura, T. (2021). Mafld: Renovation of Clinical Practice and disease awareness of fatty liver. *Hepatology Research*, 52(5), 422–432. <https://doi.org/10.1111/hepr.13706>
6. Eslam, M., Newsome, P. N., Sarin, S. K., Anstee, Q. M., Targher, G., Romero-Gomez, M., Zelber-Sagi, S., Wai-Sun Wong, V., Dufour, J.-F., Schattenberg, J. M., Kawaguchi, T., Arrese, M., Valenti, L., Shiha, G., Tiribelli, C., Yki-Järvinen, H., Fan, J.-G., Grønbaek, H., Yilmaz, Y., ... George, J. (2020). A new definition for metabolic dysfunction-associated

- fatty liver disease: An international expert consensus statement. *Journal of Hepatology*, 73(1), 202–209. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.03.039>
7. Younossi, Z. M., Golabi, P., Paik, J. M., Henry, A., Van Dongen, C., & Henry, L. (2023). The global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and nonalcoholic steatohepatitis (NASH): a systematic review. *Hepatology*, Publish Ahead of Print(4). <https://doi.org/10.1097/hep.0000000000000004>
 8. Younossi, Z. M. (2019). Non-alcoholic fatty liver disease – a global public health perspective. *Journal of Hepatology*, 70(3), 531–544. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.10.033>
 9. Rojas, Y. A., Cuellar, C. L., Barrón, K. M., Arab, J. P., & Miranda, A. L. (2022). Non-alcoholic fatty liver disease prevalence in Latin America: A systematic review and meta-analysis. *Annals of Hepatology*, 27(6), 1–8. <https://doi.org/10.1016/j.aohep.2022.100706>
 10. Rivera-Andrade, A., Kroker-Lobos, M. F., Lazo, M., Freedman, N. D., Smith, J. W., Torres, O., McGlynn, K. A., Groopman, J. D., Guallar, E., & Ramirez-Zea, M. (2019). High prevalence of non-alcoholic fatty liver disease and metabolic risk factors in Guatemala: A population-based study. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, 29(2), 191–200. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2018.10.008>
 11. Younossi, Z., Anstee, Q. M., Marietti, M., Hardy, T., Henry, L., Eslam, M., George, J., & Bugianesi, E. (2017). Global burden of nafld and Nash: Trends, predictions, risk factors and prevention. *Nature Reviews*

- Gastroenterology & Hepatology, 15(1), 11–20.
<https://doi.org/10.1038/nrgastro.2017.109>
12. Tagle A., Martín, Poggi M., Luis, Ferrari G., Natalia, Siu G., Hugo, Aguinagac, Melina, Luna C., Eduardo, & Scavino L., Yolanda. (2008). Hallazgos clínicos, bioquímicos y de histología hepática en adultos peruanos con sobrepeso y obesos: primer estudio prospectivo nacional. *Revista de Gastroenterología del Perú*, 28(4), 323-331. Recuperado en 12 de marzo de 2024, de http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1022-51292008000400002&lng=es&tlng=pt.
13. Lee, J., Vali, Y., Boursier, J., Spijker, R., Anstee, Q. M., Bossuyt, P. M., & Zafarmand, M. H. (2021). Prognostic accuracy of FIB-4, NAFLD fibrosis score and Apri for nafld-related events: A systematic review. *Liver International*, 41(2), 261–270. <https://doi.org/10.1111/liv.14669>
14. Xu, X., Jiang, L., Wu, C., Pan, L., Lou, Z., Peng, C., Dong, Y., & Ruan, B. (2022). The role of fibrosis index FIB-4 in predicting liver fibrosis stage and clinical prognosis: A diagnostic or screening tool? *Journal of the Formosan Medical Association*, 121(2), 454–466. <https://doi.org/10.1016/j.jfma.2021.07.013>
15. Viana, M. S., Takei, K., Collarile Yamaguti, D. C., Guz, B., & Strauss, E. (2009). Use of AST platelet ratio index (APRI score) as an alternative to liver biopsy for treatment indication in chronic hepatitis C. *Annals of Hepatology*, 8(1), 26–31. [https://doi.org/10.1016/s1665-2681\(19\)31807-1](https://doi.org/10.1016/s1665-2681(19)31807-1)

16. Angulo, P., Hui, J. M., Marchesini, G., Bugianesi, E., George, J., Farrell, G. C., Enders, F., Saksena, S., Burt, A. D., Bida, J. P., Lindor, K., Sanderson, S. O., Lenzi, M., Adams, L. A., Kench, J., Therneau, T. M., & Day, C. P. (2007). The NAFLD FIBROSIS SCORE: A noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD. *Hepatology*, 45(4), 846–854. <https://doi.org/10.1002/hep.21496>
17. Parola, M., & Pinzani, M. (2019). Liver fibrosis: Pathophysiology, pathogenetic targets and clinical issues. *Molecular Aspects of Medicine*, 65, 37–55. <https://doi.org/10.1016/j.mam.2018.09.002>
18. Böttcher, K., & Pinzani, M. (2017). Pathophysiology of liver fibrosis and the methodological barriers to the development of anti-fibrogenic agents. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 121, 3–8. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2017.05.016>
19. Bril, F., McPhaul, M. J., Caulfield, M. P., Clark, V. C., Soldevilla-Pico, C., Firpi-Morell, R. J., Lai, J., Shiffman, D., Rowland, C. M., & Cusi, K. (2019). Performance of plasma biomarkers and diagnostic panels for nonalcoholic steatohepatitis and advanced fibrosis in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 43(2), 290–297. <https://doi.org/10.2337/dc19-1071>
20. Pérez-Gutiérrez, O. Z., Hernández-Rocha, C., Candia-Balboa, R. A., Arrese, M. A., Benítez, C., Brizuela-Alcántara, D. C., Méndez-Sánchez, N., Uribe, M., & Chávez-Tapia, N. C. (2013). Validation study of systems for noninvasive diagnosis of fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease in Latin population. *Annals of Hepatology*, 12(3), 416–424. [https://doi.org/10.1016/s1665-2681\(19\)31004-x](https://doi.org/10.1016/s1665-2681(19)31004-x)

21. Thaís Grecca Andrade, Cavalcanti, L., Fernanda Fernandes Souza, & Roberta Chaves Araújo. (2022). Risk predictors of advanced hepatic fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease – a survey in a university hospital in Brazil. *Archives of Endocrinology and Metabolism*. <https://doi.org/10.20945/2359-3997000000514>
22. Kim, R. G., Deng, J., Reaso, J. N., Grenert, J. P., & Khalili, M. (2022). Noninvasive Fibrosis Screening in Fatty Liver Disease Among Vulnerable Populations: Impact of Diabetes and Obesity on FIB-4 Score Accuracy. *Diabetes Care*, 45(10), 2449–2451. <https://doi.org/10.2337/dc22-0556>
23. Drolz, A., Wolter, S., Wehmeyer, M. H., Piecha, F., Horvatits, T., Schulze zur Wiesch, J., Lohse, A. W., Mann, O., & Kluwe, J. (2021). Performance of non-invasive fibrosis scores in non-alcoholic fatty liver disease with and without morbid obesity. *International Journal of Obesity*, 45(10), 2197–2204. <https://doi.org/10.1038/s41366-021-00881-8>
24. Udelsman, B. V., Corey, K., Hutter, M. M., Chang, D. C., & Witkowski, E. R. (2021). Use of noninvasive scores for advanced liver fibrosis can guide the need for hepatic biopsy during bariatric procedures. *Surgery for Obesity and Related Diseases*, 17(2), 292–298. <https://doi.org/10.1016/j.soard.2020.09.037>
25. Zambrano-Huaila, R., Guedes, L., Stefano, J. T., de Souza, A. A. A., Marciano, S., Yvamoto, E., Michalczuk, M. T., Vanni, D. S., Rodriguez, H., Carrilho, F. J., Alvares-da-Silva, M. R., Gadano, A., Arrese, M., Miranda, A. L., & Oliveira, C. P. (2020). Diagnostic performance of three non-

invasive fibrosis scores (Hepamet, FIB-4, NAFLD fibrosis score) in NAFLD patients from a mixed Latin American population. *Annals of Hepatology*, 19(6), 622–626. <https://doi.org/10.1016/j.aohep.2020.08.066>

26. de Carli, M. A., de Carli, L. A., Correa, M. B., Junqueira, G., Tovo, C. V., & Coral, G. P. (2020). Performance of noninvasive scores for the diagnosis of advanced liver fibrosis in morbidly obese with nonalcoholic fatty liver disease. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*, 32(3), 420–425. <https://doi.org/10.1097/meg.0000000000001519>

27. Alqahtani, S. A., Golabi, P., Paik, J. M., Lam, B., Moazez, A. H., Elariny, H. A., Goodman, Z., & Younossi, Z. M. (2021). Performance of Noninvasive Liver Fibrosis Tests in Morbidly Obese Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Obesity Surgery*, 31(5), 2002–2010. <https://doi.org/10.1007/s11695-020-04996-1>

VIII. ANEXOS:

Anexo 1: Tablas de definición de variables

Variables	Unidades	Clasificación	
Glucosa	mg/dL	Cuantitativa	Continua
AST	U/L	Cuantitativa	Continua
ALT	U/L	Cuantitativa	Continua
Plaquetas	U/mm ³	Cuantitativa	Discreta
IMC	kg/m ²	Cuantitativa	Continua
Albúmina	gr/dL	Cuantitativa	Continua
Edad	años	Cuantitativa	Discreta
Sexo	Masculino/ Femenino	Cualitativa	Nominal
Diabetes	Sí/No	Cualitativa	Nominal
Biopsia hepática	F1/F2/F3/F4	Cualitativa	Ordinal

Leyenda: mg: miligramo; dL: decilitro; U: unidades; L: litro; mm³: milímetro cúbico; kg: kilogramo; m²: metro cuadrado; gr: gramo; F: fibrosis.

Variables	Puntos de corte	Clasificación	
APRI score	>1.0	Cuantitativa	Continua
FIB-4 score	>2.67	Cuantitativa	Continua
NAFLD score	>0.675	Cuantitativa	Continua

Anexo 2: Ficha de recolección de datos

Paciente (Iniciales)	Edad	Sexo	Diabetes	Plaquetas	AST	ALT	Albúmina	Biopsia hepática

Anexo 3: Tabla de características demográficas, antropométricas y bioquímicas

Características	N° %	Media (DE)	Mediana
Demográficas			
Edad		37.83 (10.55)	38.00
Sexo	Hombres 76 (37.4%)		
	Mujeres 127 (62.6%)		
Clínicas y antropométricas			
IMC		37.99 (6.04)	36.60
Diabetes	41 (20.0%)		
Bioquímicas			
Plaquetas		302.23 (157.20)	285.00
TGP o ALT		53.73 (51.44)	37.00
TGO o AST		35.58 (30.02)	26.00
Albúmina		4.38 (0.38)	4.40
Glucosa		92.59 (23.68)	88.00

Anexo 4: Tabla de valores del desempeño diagnóstico de FIB-4 score

	Valor	IC al 95 %	
		Inferior	Superior
Sensibilidad (S)	2.5 %	- 2.338 %	7.338 %
Especificidad (E)	98.387 %	98.188 %	100.585 %
Valor Predictivo Positivo (VPP)	50 %	- 19.296 %	119.296 %
Valor Predictivo Negativo (VPN)	80.597 %	75.13 %	86.064 %
Exactitud Diagnóstica (Índice de Youden)	0.019		
Cociente de Probabilidad Positivo (CP+)	4.075	0.26	63.756
Cociente de Probabilidad Negativo (CP-)	0.981	0.87	1.106

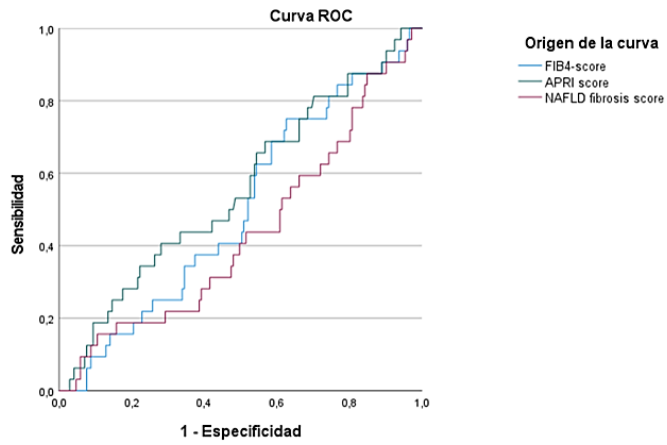
Anexo 5: Tabla de valores del desempeño diagnóstico de APRI score

	Valor	IC al 95 %	
		Inferior	Superior
Sensibilidad (S)	10 %	0.703 %	19.297 %
Especificidad (E)	98.16 %	96.096 %	100.223 %
Valor Predictivo Positivo (VPP)	57.143 %	20.482 %	93.803 %
Valor Predictivo Negativo (VPN)	81.633 %	76.212 %	87.054 %
Exactitud Diagnóstica (Índice de Youden)	0.082		
Cociente de Probabilidad Positivo (CP+)	5.433	1.266	23.13
Cociente de Probabilidad Negativo (CP-)	0.917	0.793	1.06

Anexo 6: Tabla de valores del desempeño diagnóstico de NAFLD score

	Valor	IC al 95 %	
		Inferior	Superior
Sensibilidad (S)	10 %	0.703 %	19.297 %
Especificidad (E)	99.387 %	98.188 %	100.585
Valor Predictivo Positivo (VPP)	80 %	44.938 %	115.062 %
Valor Predictivo Negativo (VPN)	81.818 %	76.446 %	87.191 %
Exactitud Diagnóstica (Índice de Youden)	0.094		
Cociente de Probabilidad Positivo (CP+)	16.3	1.873	141.89
Cociente de Probabilidad Negativo (CP-)	0.906	0.8	1.025

Anexo 7: Curvas ROC



Variables de resultado de prueba	Área
FIB-4 score	0.508
APRI score	0.558
NAFLD fibrosis score	0.436