



UNIVERSIDAD DE CARABOBO
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
DIRECCIÓN DE POSTGRADO
PROGRAMA DE ESPECIALIZACIÓN EN MEDICINA INTERNA
CIUDAD HOSPITALARIA "DR. ENRIQUE TEJERA"



**PREDICCIÓN DE RIESGO DE FIBROSIS HEPÁTICA MEDIANTE
MÉTODOS NO INVASIVOS Y MARCADORES INDIRECTOS,
EN PACIENTES CON HÁBITOS ENÓLICOS CIUDAD
HOSPITALARIA "DR. ENRIQUE TEJERA". 2022-2023.**

Trabajo especial de grado que se presenta como requisito
para optar al título de Especialista en Medicina Interna

Autor: Mariaeugenia Marinelli

Tutor: Rosela Páez

Valencia, julio 2023



ACTA DE DISCUSIÓN DE TRABAJO ESPECIAL DE GRADO

En atención a lo dispuesto en los Artículos 127, 128, 137, 138 y 139 del Reglamento de Estudios de Postgrado de la Universidad de Carabobo, quienes suscribimos como Jurado designado por el Consejo de Postgrado de la Facultad de Ciencias de la Salud, de acuerdo a lo previsto en el Artículo 135 del citado Reglamento, para estudiar el Trabajo Especial de Grado titulado:

PREDICCIÓN DE RIESGO DE FIBROSIS HEPÁTICA MEDIANTE MÉTODOS NO INVASIVOS Y MARCADORES INDIRECTOS, EN PACIENTES CON HÁBITOS ENÓLICOS. CIUDAD HOSPITALARIA "DR. ENRIQUE TEJERA". 2022-2023

Presentado para optar al grado de **Especialista en Medicina Interna** por el (la) aspirante:

MARINELLI R., MARIAEUGENIA
C.I. V – 19843323

Habiendo examinado el Trabajo presentado, bajo la tutoría del profesor(a): Rosela Páez C.I. 8837997, decidimos que el mismo está **APROBADO** .

Acta que se expide en valencia, en fecha: **12/12/2023**


Prof. Haydee Oliveros
(Pdte)
C.I. 3025988
Fecha 12-12-2023


Prof. Rosela Páez
C.I. 8837997
Fecha 12-12-2023




Prof. Yuneci González
C.I. 11104634
Fecha 12-12-2023

TG:100-23

ÍNDICE

Índice de tablas	iv
Resumen	vi
Abstract	vii
Introducción	1
Materiales y Métodos	14
Resultados	16
Discusión	19
Conclusiones	21
Recomendaciones	22
Referencias Bibliográficas	23
Anexos	
Tablas	

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla n° 1: Clasificación de los pacientes con hábitos enólicos de estudio según características como edad y sexo. Ciudad Hospitalaria “Dr. Enrique Tejera”. 2022-2023.

Tabla n° 2: clasificación de los resultados el índice de APRI para riesgo de fibrosis hepática según la edad, el sexo y los hábitos enólicos acentuados. Ciudad Hospitalaria “Dr. Enrique Tejera”. Periodo 2022-2023.

Tabla n° 3: comparación del AST, ALT, las plaquetas, cociente AST/ALT y riesgo según FIB4 según los resultados de la aplicación del índice APRI para riesgo de fibrosis hepática. Ciudad Hospitalaria “Dr. Enrique Tejera”. Periodo 2022-2023.

Tabla n° 4: Matriz de correlación de los valores de AST, ALT, plaquetas, cociente AST/ALT y FIB4 según los puntajes del índice APRI para riesgo de fibrosis hepática. Ciudad Hospitalaria “Dr. Enrique Tejera”. Periodo 2022-2023

**PREDICCIÓN DE RIESGO DE FIBROSIS HEPÁTICA MEDIANTE
MÉTODOS NO INVASIVOS Y MARCADORES INDIRECTOS,
EN PACIENTES CON HÁBITOS ENÓLICOS CIUDAD
HOSPITALARIA “DR ENRIQUE TEJERA”. 2022-2023.**

Autora: Mariaeugenia Marinelli
Tutor: Rosela Páez
Año 2023

RESUMEN

En los pacientes con hábitos enólicos acentuados, el uso de marcadores no invasivos, para predecir el riesgo de fibrosis hepática, es crucial en la progresión de la enfermedad con el fin de mejorar estilos de vida. **Objetivo general:** predecir el riesgo de fibrosis hepática mediante métodos no invasivos y marcadores indirectos, en pacientes con hábitos enólicos acentuados en el área de hospitalización y emergencia de la Ciudad Hospitalaria “Dr. Enrique Tejera”. 2022-2023. **Metodología:** Se realizó una investigación con enfoque cuantitativo, descriptivo, de campo y transversal. Con una muestra de 53 pacientes Se tomaron los valores de AST, ALT, plaquetas, cociente AST/ALT y puntos APRI y FIB-4. Se analizaron a través de prueba de Chi Cuadrado y ANOVA. **Resultados:** edad promedio de 57,08 años \pm 16,02. Predominaron aquellos pacientes ubicados en un rango de 30 a 100 gr/diarios (UBE) con un (66,04%). A partir del índice APRI. un 50,94% tenían un riesgo para fibrosis hepática probable. Se encontró una asociación entre el riesgo de FH por APRI según el nivel de AST, de ALT, el nivel de plaquetas, con el cociente AST/ALT y también con el riesgo a partir del FIB-4 ($P=0,0000 < 0,05$). Los coeficientes de correlación más altos fueron entre el índice APRI con el AST ($r_{xy}=0,84$), seguido de la relación con el puntaje FIB-4 ($r_{xy}=0,79$). **Conclusiones:** fue más frecuente en el sexo masculino, con un UBE entre 30-100 gr/día. Las escalas APRI, AST, ALT, FIB-4, Plaquetas, UBE y el cociente AST/ALT son confiables como predictores de Fibrosis Hepática.

Palabras Clave: Fibrosis Hepática, riesgo, métodos no invasivos, marcadores hepáticos indirectos

**RISK PREDICTION OF LIVER FIBROSIS BY NON-INVASIVE METHODS
AND INDIRECT MARKERS IN PATIENTS WITH ENOLIC HABITS
CIUDAD HOSPITALARIA "DR ENRIQUE TEJERA". 2022-2023**

Author: Mariaeugenia Marinelli

Tutor: Rosela Páez

2023

ABSTRACT

In patients with pronounced drinking habits, the use of non-invasive markers to predict the risk of liver fibrosis is crucial in the progression of the disease to improve lifestyles. **General objective:** to predict the risk of liver fibrosis using non-invasive methods and indirect markers, in patients with accentuated drinking habits in the hospitalization and emergency area of Ciudad Hospitalaria "Dr. Enrique Tejera". 2022-2023. **Methodology:** An investigation was carried out with a quantitative, descriptive, field, and cross-sectional approach. With a sample of 53 patients, the values of AST, ALT, platelets, AST/ALT ratio, and APRI and FIB-4 points were taken. They were analyzed through the Chi-Square test and ANOVA. **Results:** average age of 57.08 years \pm 16.02. Those patients located in a range of 30 to 100 gr/day (UBE) predominated with (66.04%). Based on the APRI index. 50.94% had a risk for probable liver fibrosis. An association was found between the risk of FH by APRI according to the level of AST, ALT, the level of platelets, with the AST/ALT ratio and also with the risk from the FIB-4 ($P=0.0000 < 0.05$). The highest correlation coefficients were between the APRI index and the AST ($r_{xy}=0.84$), followed by the relationship with the FIB-4 score ($r_{xy}=0.79$). **Conclusions:** it was more frequent in males, with a UBE between 30-100 gr/day. The APRI, AST, ALT, FIB-4, Platelet, UBE, and AST/ALT ratio scales are reliable predictors of liver fibrosis.

Keywords: Liver fibrosis, risk, non-invasive methods, indirect liver markers

INTRODUCCIÓN

La cirrosis es una enfermedad crónica difusa e irreversible del hígado, caracterizada por la presencia de fibrosis y por la formación de nódulos de regeneración, que conducen a una alteración de la arquitectura vascular, así como de la funcionalidad hepática. Representa el estadio final de numerosas enfermedades que afectan al hígado¹.

La fibrosis hepática es el proceso de inicio que conlleva a la cirrosis hepática, constituye al proceso de cicatrización que representa la respuesta del hígado a una lesión mediante depósitos de colágeno nuevo. Con el tiempo, este proceso puede resultar en cirrosis hepática, en la que la organización arquitectónica de las unidades funcionales del hígado se altera tanto que el flujo sanguíneo a través del hígado y así como también sus funciones se interrumpen. Con independencia de la etiología del daño hepático, los mecanismos celulares que conducen a la cirrosis son comunes. La célula estrellada o perisinusoidal ha sido implicada en el inicio y mantenimiento de los cambios fibróticos que conducen finalmente a la cirrosis².

Como consecuencia de esos cambios histológicos que sufre el hígado, aparecen dos síntomas (insuficiencia hepatocelular e hipertensión portal) o manifestaciones clínicas de la cirrosis. La enfermedad hepática de etiología alcohólica, se encuentre dentro de las principales causas de cirrosis hepática, así como también virus de hepatitis C.

Según Gómez¹ se estima que la cirrosis se halla detrás de 800.000 muertes anuales en todo el mundo. En Europa y Estados Unidos tiene una prevalencia de alrededor de 250 casos anuales por cada 100.000 personas. En los varones

la prevalencia es dos veces mayor que en las mujeres. En España se estima una prevalencia de entre el 1 y el 2% de la población, y es más frecuente en varones a partir de los 50 años. En el mundo occidental, es cierto que la causa más común de cirrosis es el alcoholismo, seguido de las hepatitis virales. No obstante, conviene recalcar que aproximadamente sólo un 12% de los pacientes alcohólicos evolucionan hasta desarrollar cirrosis. Es una enfermedad que cursa de forma subclínica durante un largo período, y es diagnosticada frecuente de forma accidental.

Ante una hepatopatía crónica, el diagnóstico de la fibrosis hepática y el conocimiento de su grado son esenciales para definir la indicación del tratamiento y valorar el pronóstico de dicha hepatopatía. Según la revista médica publicada por el Laboratorio Clínico del Hospital Universitario Nuestra Sra. de Valme³ España, la biopsia hepática ha sido tradicionalmente el “Gold Standard” para el diagnóstico de esta entidad. Se trata de un método invasivo, no exento de complicaciones y de ciertas dificultades técnicas. Por esta razón en los últimos años se ha asistido a la proliferación de métodos no invasivos, tanto por imagen; Elastografía Transitoria, Ecografía Doppler, Resonancia Magnética, Espectroscopia, Análisis Óptico de Imágenes de Tomografía Computarizada, y como séricos (directos e indirectos).

Desde un punto de vista teórico, la utilización de análisis sistemáticos como marcadores indirectos del grado o estadio de fibrosis hepática es muy atractiva. Estos marcadores no tienen relación directa con la fisiopatología de la producción o degradación de colágena en el hígado, sino que miden o reflejan las consecuencias del depósito de fibra en el órgano. La mayoría de los métodos basados en test habituales identifican o excluyen con mayor o menor fiabilidad la existencia de enfermedad hepática avanzada. Estos test carecen de precisión en gran medida debido su incapacidad de poder relacionar daño precoz con prevención oportuna.

El uso de marcadores indirectos, no invasivos, para predecir el riesgo de fibrosis hepática, siendo cruciales en la progresión de la enfermedad con el fin de modificar y mejorar estilos de vida, así como identificar pronósticos para luego desarrollar conductas terapéuticas en los pacientes con hábitos enólicos acentuados es una gran interrogante que se presenta con la posibilidad de aplicabilidad dentro de los servicios de emergencia y hospitalización de la Ciudad Hospitalaria “Dr Enrique Tejera”.

Respecto a esta situación existen diversos estudios que buscan constatar las mejores formas no invasivas de determinar la fibrosis hepática. Para el 2006 en Venezuela, Páez et al.⁴ realizó un estudio con la finalidad de demostrar la efectividad del *AST to Platelet Ratio Index (APRI)* para la determinación de la fibrosis y cirrosis hepática en pacientes con infección del virus de hepatitis C recordando que AST representa la aspartato aminotransferasa. Se utilizó una muestra de 54 pacientes con diagnóstico de infección por dicho virus. Al aplicar el APRI se constató un 52% de sensibilidad y 17% de especificidad para la fibrosis significativa, concluyendo que dicho índice es sensible para dicho diagnóstico, pero poco específico para el mismo.

Por otro lado, en año 2013, en Minnesota, Estados Unidos, Kim y Col.⁵ lograron determinar la asociación entre los marcadores no invasivos de fibrosis y la mortalidad en pacientes con diagnóstico de Enfermedad de Hígado Graso no Alcohólico (EHGNA). De los 11.154 participantes el 34% tenía diagnóstico de dicha patología, y el 71.7% presentaba algún grado de fibrosis hepática. Asimismo, fueron aplicados los índices de *Fibrosis-4 (FIB-4)*, *Non-Alcoholic Fatty Liver Disease Fibrosis Score (NFS)* y el APRI. Este estudio prospectivo siguió a la muestra durante un periodo de 14.5 años en los cuales se demostró que aquellos pacientes con índices altos de fibrosis se asociaban mayor morbimortalidad a lo largo del tiempo, en contraste con aquellos sin fibrosis determinada por los índices. Se demostró que el NFS era el más sensible, seguido del APRI y por último el FIB-4.

Para el 2014, en Irán, se quiso demostrar la sensibilidad y especificidad de métodos no invasivos para determinar enfermedad histológica avanzada en pacientes con infección crónica del virus de hepatitis B. Shoaie et al.⁶ aplicaron el APRI a una muestra de 134 pacientes con diagnóstico de dicho virus, con el análisis de las plaquetas, TGO y TGP lograron demostrar que existe asertividad de estos métodos para el diagnóstico de fibrosis hepática. En este caso se apreció que el APRI presenta una sensibilidad del 64% y especificidad del 71%, además de sobresaltar la relación del aumento del ALT (alanina aminotransferasa) relacionado con la formación de fibrosis hepática significativa.

Los autores Askgaard et al.⁷ en el 2018 llevaron a cabo un metanálisis y revisión sistemática que involucro 7198 estudios revisados, obteniendo una muestra total de 38 que cumplían con los criterios de inclusión. Este estudio tenía como finalidad identificar las oportunidades de prevenir la cirrosis hepática en poblaciones con alto riesgo. Se vio que existe un 7 a 16% de probabilidad de desarrollo de cirrosis en un rango de 8 a 12 años en aquellos pacientes con consumo alto de alcohol, donde se estableció como medida para definir esto el consumo de 110gr/día. Sin embargo, se asoció que entre el 40-61% de estos pacientes tienen contacto con personal de salud, es decir, van a consulta antes de desarrollar la fibrosis por lo que el estudio concluye que, además de medidas de cesación del hábito alcohólico, el uso de índices para determinar daño precoz (fibrosis hepática) es fundamental para implementar medidas preventivas adecuadas.

Asimismo, Cheng y Col.⁸ quisieron evaluar y analizar la habilidad predictiva del APRI y el índice FIB-4 en pacientes con diagnóstico de infección de hepatitis C. En este estudio realizado en Taiwán en el 2020 se tomó biopsia hepática de 114 pacientes con dicha infección para constatar, histológicamente, la presencia de fibrosis y su grado. Asimismo, de aplicaron ambas pruebas a este grupo de pacientes donde se concluyó que su habilidad predictiva es buena,

sobre todo en aquellos pacientes con fibrosis hepática significativa y con instauración de cirrosis hepática. De la mano de esto, se conformó como factores que ayudan a la sensibilidad de ambos índices la presencia de un Índice de Masa Corporal (IMC) menor de 25kg/m^2 y respuesta virológica sostenida. En contraparte, la edad no parece afectar la predicción de los índices.

En un metanálisis realizado por Lee et al.⁹ en el 2021 se logró demostrar la precisión pronóstica del uso del APRI, FIB-4 y NFS respecto a la fibrosis hepática en pacientes con EHGNA. Se seleccionaron 13 estudios con periodos de tiempo que involucraban de un año hasta 20 de análisis y observación. Se concluyó que los tres marcadores tienen excelente desempeño como predictores de cambio de fibrosis y su progresión, que son métodos no invasivos fácilmente aplicables y que permiten evaluar sin necesidad de llegar a una biopsia. Por otro lado, se demostró que los tres pueden ser usados como predictores de mortalidad, pero teniendo mayor precisión el índice FIB-4 y NFS.

Igualmente, Nielsen y Col.¹⁰ el año 2021, en Francia, conformaron un estudio que tenía como finalidad comparar los índices FIB-4, APRI y ADAPT (siendo este un algoritmo de desarrollo reciente para el diagnóstico de fibrosis hepática). En los 517 individuos que se tomaron de muestras cada uno poseía fibrosis hepática y confirmación de esta vía biopsia hepática. En este caso de constato que el uso del algoritmo ADAPT tiene mayor sensibilidad y especificidad como método no invasivo de pronóstico de fibrosis hepática, sobre todo, en pacientes con EHGNA e incluso más específico para pacientes con esteatohepatitis no alcohólica. En importante resaltar, que este estudio tiene como fundamento el uso de Propéptido N-terminal del procolágeno tipo III dentro del algoritmo antes mencionado por lo que lo hace otro marcador no invasivo relacionado con la fibrosis hepática.

La fibrosis hepática es la respuesta al daño sostenido hepático causado por enfermedades como la EHGNA, la hepatopatía alcohólica, las infecciones por virus hepatotrofos como la Hepatitis B y C, la hepatitis autoinmune y la esteatohepatitis. Esta entidad se considera el paso previo para la cirrosis hepática, la cual si no es tratada a tiempo o se implementan medidas correctoras puede progresar a un daño irreversible a nivel del parénquima hepática, traduciéndose en un aumento de las entidades clínicas relacionadas con las hepatopatías y falla hepática¹¹.

La fibrosis hepática es una respuesta de regeneración al daño hepático, por lo que se considera una lesión reversible caracterizada por la acumulación de matriz extracelular en el tejido hepático. Normalmente, esta situación es aguda, autolimitada y conlleva a la regeneración del tejido, sin embargo, si el daño se perpetúa, dado entidades crónicas, se termina reemplazando el tejido hepático por fibrosis, generando cicatrices a nivel del parénquima. Este proceso termina en la transformación de cirrosis y daño hepático permanente. Es importante resaltar, que esta entidad se puede presentar dentro del contexto de 20 a 40 años, en aquellos pacientes que presentan daño hepático crónico, variando, dependiendo la idiosincrasia y base genética y ambiental¹¹⁻¹²⁻¹³.

Es importante resaltar, que la formación de fibrosis hepática se da principalmente por causas asociadas al alcoholismo, debido al daño severo que esto causa a nivel de los hepatocitos, sin embargo, existen otros mecanismos por los cuales esto pueda ocurrir¹³. Fisiopatológicamente, la fibrosis hepática comienza con la presencia de muerte del hepatocito y apoptosis, lo cual conlleva la liberación de sustancias intracelulares las cuales activan a las células de Kupffer y las Células Estrelladas Hepática (CEH), las cuales fagocitan estas sustancias y activan señales reguladoras profibróticas. Esta situación está detonada por aspectos como la sobrecarga lipídica vista en el EHGNA o el daño directo al hepatocito por los radicales de alcohol y sus

síntesis de degradación, conllevando a la desregulación de la síntesis hepática y acción de las CEH¹⁴.

Las CEH en situaciones normales responden a la destrucción de células hepáticas con la liberación de diferentes tipos de colágenos y matriz extracelular, así como con la activación de las células progenitoras de fibroblastos, ayudando a la reparación de los tejidos mantenimiento de la unidad hepática. Sin embargo, en situación de cronicidad, estas células perpetúan su acción, produciendo sustancias proinflamatorias que activan cascadas de fibrogénesis, ayudando a la formación constante de compuestos de fibra, traduciendo en aumento del colágeno tipo I, III y IV, sustituyendo al final el tejido por áreas fibróticas afuncionales¹³⁻¹⁴.

Asimismo, la presencia y acción de la célula de Kupffer como macrófago hepático juega un rol fundamental en la fagocitosis de sustancias de desecho posterior a la apoptosis, sin embargo, su diferenciación permite ayudar a la acción de sustancias proinflamatorias y su señalización. Aunando a efectos de los linfocitos, la respuesta humoral es establecida de manera crónica por lo que conlleva la manifestación de interleuquinas y fibroblastos, sobre todo del área portal, en la formación de áreas de cicatrización hepática. Igualmente, la disbiosis intestinal por efecto del alcohol o exceso de ácidos grasos conlleva a procesos inflamatorios hepáticos con la consecuente activación de la CEH. Por último, existen múltiples caminos de señalización molecular que se activan ante la noxa, conllevando al aumento y mantenimiento de la fibrogénesis hepática¹³⁻¹⁴.

Las enfermedades crónicas asociadas en mayor medida con estados profibróticos son, la infección por virus de hepatitis C la cual afecta más de 70 millones de personas a nivel mundial, 80% presentan infección crónica y del 20 al 30% desarrollando cirrosis en los siguientes 25 a 30 años. La principal base fisiopatológica está dada por la respuesta antiviral hepática, que conlleva a una inflamación crónica del hepatocito que se traduce en activación de los

miofibroblastos y producción de matriz extracelular por parte de la célula infectada. Asimismo, existen estudios que afirman que la activación de la CEH también se puede ver presente en esta entidad. Por otro lado, la infección por hepatitis B está presente en 260 millones de personas a nivel mundial, y a través de mecanismos similares que la anterior puede generar fibrosis hepática, sobre todo la liberación de patrones asociados al daño¹⁴.

La EHGNA es la etiología de más rápida progresión para enfermedad hepática crónica. Se presenta en el 15 a 30% de la población adulta. En este caso el exceso de ácidos grasos hepáticos genera un estrés oxidativo exagerado a nivel del hepatocito, con consecuente activación de la CEH, esto en base a la acumulación de metabolitos de desecho, la lipotoxicidad y el daño hepático que resulta en estrés oxidativo. Esta situación al perpetuarse conlleva una inflamación crónica traducida en la formación y reemplazo de tejido fibrótico a nivel hepático¹⁴.

Por último, la causa más frecuente de fibrosis hepática es la enfermedad hepática alcohólica. Por un lado, el metabolismo del alcohol a acetaldehído causa la liberación de radicales libres que activan de forma paracrina a la CEH. Asimismo, este metabolito induce por sí mismo la liberación de factor de crecimiento transformante beta, ayudando a la presencia de material fibrótico. También, el mismo acetaldehído induce la formación de colágeno tipo 1 con la activación de la CEH, además de crear un daño directo al hepatocito, con respuesta inflamatoria que en caso de cronicidad perpetua la misma, con consecuente activación de los miofibroblastos¹⁴.

Algo de suma importancia en esta entidad es que es una patología reversible, a través de nuevas drogas catalogadas como antifibróticos se ha logrado demostrar reversibilidad en el mismo, así evitando su progresión a un estado de mayor preocupación como lo es la cirrosis hepática. Es importante entender que esta situación debe ser siempre evaluada en caso uno de los pacientes que presenten enfermedades de riesgos para la misma, a través del

diagnósticos oportunos y seguimiento eficaz, además del uso de terapias hepatoprotectoras y dirigidas contra la causa subyacente de la fibrosis hepática¹¹.

La cirrosis hepática es el estadio final de la fibrosis hepática la cual está caracterizada por necroinflamación y fibrogénesis, histológicamente caracterizado por regeneración nodular difusa rodeada por pérdida total de la arquitectura hepática, causando cambios totales de las estructuras vasculares. La mortalidad en el primer año de cirrosis va del 1 al 57% y el tratamiento definitivo de la misma es el trasplante hepático en algunas situaciones específicas. Básicamente, la cirrosis es el estado irreversible de la fibrosis donde ya existe un cambio total del parénquima hepática con manifestaciones clínicas clásicas¹⁵⁻¹⁶.

Existen múltiples maneras de diagnosticar la cirrosis, ya sea por métodos de imagen como la ecografía, la TAC y la RMN, así como escalas como la APRI, FIB-4 entre otros. Esto, junto a la clínica se ha convertido en los métodos más utilizados actualmente, sin embargo, el diagnóstico definitivo para la misma es a través de la biopsia hepática, la cual no se realiza de manera rutinaria¹⁷⁻¹⁸. Es importante resaltar que la principalmente causa de cirrosis hepática es la causa alcohólica, siendo el 50% de los casos; anteriormente, entre los años 1999 hasta el 2016 las muertes asociadas a cirrosis alcanzaban el 65% de los casos¹⁶.

Se considera que una ingesta de alcohol por encima de 40Gr/día en hombres¹⁶, y 30gr/día mujeres, o también, 196 gramos a la semana para hombres y 112 gramos las mujeres.¹⁷ factor directo en el desarrollo de cirrosis hepática alcohólica. El alcoholismo es una de las causas de mayor relevancia que se ha demostrado con el desarrollo tanto de fibrosis como cirrosis, siendo esta última la más frecuente debido a los diagnósticos tardío de la enfermedad. Es la cirrosis hepática una entidad que afecta múltiples aspectos del organismo, que conlleva un manejo multidisciplinario y multifarmacológico que

dificulta el apego a la misma. Además de esto, se ha demostrado que una vez instaurada la cirrosis la sobrevivida disminuye sobremanera en los próximos 5 años. Es menester entender que la cirrosis es una enfermedad prevenible si se actúa en etapas iniciales de la misma, es decir, durante el desarrollo de la fibrosis hepática.

Dada esta situación, es importante contemplar que se debe iniciar cambios terapéuticos en las etapas reversible de la enfermedad. Es por esto que la fibrosis hepática, es una situación de suma vigilancia y seguimiento. Asimismo, se resalta que el diagnóstico certero de la fibrosis hepática es a través de la biopsia hepática, sin embargo, existen múltiples métodos no invasivos que han ayudado a estudiar a los pacientes con esta entidad además de complementar el pronóstico de los mismos, y el tipo de terapéutica a usar. Dentro de estas escalas se encuentra la APRI, FIB-4, índice de Forn, cociente AST/ALT; y escalas histopatológicas como la METAVIR y el sistema Ishak. Cada uno se ha evaluado dependiendo la causa, ya sea viral, alcohólica o por causa de hígado graso¹²⁻²².

Igualmente, se ha demostrado una gran importancia en cuanto a los biomarcadores indirectos hepáticos donde encontramos las transaminasas hepáticas, traducción de los procesos metabólicos activos del hígado; las plaquetas debido a que son parte de los productos de producción hepática y uno de los primeros afectados en las etapas iniciales de la fibrosis hepática; y la bilirrubina y albumina siendo uno de los productos de degradación claves del hígado y parte de la síntesis proteica hepática respectivamente, sin embargo su uso se ha visto puesto en otro nivel debido a su poca especificidad en los procesos patológicos hepáticos, además de verse alterado en estadios tardíos de la enfermedad¹²⁻¹³⁻¹⁹.

El índice APRI es uno de los más utilizados para determinar la probabilidad de fibrosis hepática. Tiene una sensibilidad del 41.6-51% y una especificidad del 100%. Ha sido muy utilizado en contexto de pacientes con fibrosis de origen

viral o por hígado graso, sin embargo, algunos estudios han demostrado su uso en pacientes con antecedente enólico acentuado. Usa como base para el mismo, los valores de AST y plaquetas, productos del hígado funcionante. Este método tiene como interpretación su índice, donde resultados menores de 0.5 se consideran ausencia de fibrosis, entre 0.5 y 1.5 fibrosis probable, pero en zona dudosa, y resultados mayores a 1.5 presencia de fibrosis significativa. Su forma de calcularse se basa en la siguiente fórmula¹⁹⁻²⁰⁻²¹:

$$\frac{\text{AST (U/L)}}{\frac{\text{Limite Superior Normal de AST}}{\text{Plaquetas (10}^9\text{/L)}}}$$

El índice FIB-4 es otro de los métodos no invasivos para catalogar la presencia de fibrosis hepática. Al igual que el anterior, se ha utilizado en gran medida en los mismos casos mencionados. Posee un valor predictivo negativo de 94.7%, con una sensibilidad del 73.4%, un valor predictivo positivo del 82.1% con una especificidad del 98.2%. A diferencia del anterior, este índice tiene mayor relevancia para el estudio de la presencia de fibrosis, así como su pronóstico. Su interpretación está dada por valores menores de 1.45 se considera poca probabilidad de fibrosis; de 1.45 a 3.25 un valor intermedio, con probable presencia de fibrosis; y valores mayores de 3.25 probable fibrosis. Esta escala usa para su desarrollo la edad, las transaminasas y las plaquetas. Su fórmula es la siguiente¹⁹⁻²⁰⁻²¹:

$$\frac{\text{Edad} \times \text{AST (U/L)}}{\text{Plaquetas} \left(\frac{10^3}{\mu\text{L}}\right) \times \sqrt{\text{ALT (U/L)}}$$

El índice de Forn es un método no invasivo para diagnóstico de fibrosis hepática. Con una especificidad del 51% y 94% de sensibilidad en diagnóstico de fibrosis en pacientes con diagnóstico de infección de hepatitis C, es uno de los métodos más utilizados actualmente. A través de este método se puede clasificar a los pacientes desde el F0 al F4, siendo el F2 y F3 los que sirven como diagnóstico de fibrosis hepática, y el F4 como presencia de cirrosis. Este

método utiliza GGT, plaquetas, edad y colesterol total para su medición. La fórmula es la siguiente²²:

$$7.811 - 3.131 * \ln \left[\frac{\text{Plaquetas}}{10^9/L} \right] + 0.781 * \ln \left[\frac{\text{GGT}}{\text{UI/L}} \right] + 3.467 * \ln \text{edad} - 0.014 * \text{colesterol (mg/dL)}$$

En cuanto al cociente AST/ALT es uno de los más utilizados para evaluar la probabilidad de cirrosis hepática, sin embargo, se ha demostrado ser útil para la evaluación de fibrosis hepática. En este caso, se ha demostrado que un cociente entre 1 a 2 es sugestivo de fibrosis hepática, y presencia de cocientes mayores de 2 asociado a cirrosis hepática de origen alcohólico. Este cociente es poco específico y sensible respecto a los anteriores en vista de valerse solamente de los valores de transaminasas hepáticas¹⁹. Asimismo, estos métodos no invasivos se han comparado con escalas invasivas como la Ishak y METAVIR demostrando una alta probabilidad de asertividad respecto a estos índices histopatológicos²⁰.

Otro punto fundamental es estandarizar el consumo de gramos de alcohol diario por la persona. De esta manera se resalta las Unidades de Bebidas Estándar (UBE) las cuales buscan unificar, dependiendo del tipo de alcohol consumido y su cantidad, los gramos de alcohol que esto representa. Vale resaltar, que una UBE representa 10gr de alcohol²³. En este estudio se utilizará como factor de riesgo el consumo por encima de consumo de alcohol mayor o igual de 40 gr/diarios de alcohol en hombres y mayor a 30gr/ diarios en mujeres, asimismo, en el Anexo A se expresa las cantidades de alcohol y se representación en UBE dependiendo del tipo de alcohol.

Como se ha explicado, la fibrosis hepática es una entidad multicausal prevenible, que si se prolonga en el tiempo sin terapéutica adecuada puede progresar a cirrosis hepática, siendo esta una patología altamente complicada y con expectativa de vida baja. El consumo excesivo de alcohol es una de las principales causas de fibrosis hepática y posterior cirrosis por lo que se hace necesario entender cuáles son los pacientes con este factor de riesgo que ya

poseen daño hepático para así ser abordados de la manera más temprana. De esta forma se justifica la necesidad de conocer y estimar, a través de métodos no invasivos, el riesgo de fibrosis hepática en pacientes con hábito enólico acentuado que se encuentren en la emergencia y hospitalización de la Ciudad Hospitalaria “Dr. Enrique Tejera”. Con esto se pretende profundizar en la bibliografía local, además de estimar, con métodos de fácil acceso, el pronóstico asociado a la presencia de la entidad, y su necesidad de intervención oportuna.

Se plantea como objetivo general predecir el riesgo de fibrosis hepática mediante métodos no invasivos y marcadores indirectos, en pacientes con hábitos enólicos acentuados en el área de hospitalización y emergencia de la Ciudad Hospitalaria “Dr. Enrique Tejera”. 2022-2023. Como objetivos específicos se establecieron: clasificar los pacientes de estudio según características como edad y sexo; clasificar los resultados el índice de APRI para determinar el riesgo de fibrosis hepática según la edad, el sexo y los hábitos enólicos acentuados. Comparar el AST, ALT, las plaquetas, cociente AST/ALT y riesgo según FIB4 según los resultados de la aplicación del índice APRI para riesgo de fibrosis hepática y correlacionar los valores de AST, ALT, plaquetas, cociente AST/ALT y FIB4 según los puntajes del índice APRI para riesgo de fibrosis hepática.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio cuantitativo, descriptivo, de campo y transversal. El universo de estudio estuvo dado por todas las personas de la ciudad de Valencia, estado Carabobo que consuman alcohol en diferentes medidas. La población fue la totalidad de pacientes atendidos en la emergencia y hospitalización de la Ciudad Hospitalaria “Dr. Enrique Tejera” en el periodo comprendido entre enero de 2022 y junio de 2023.

La muestra por su parte fue de tipo intencional conformada por 53 pacientes que cumplieron con los siguientes criterios de inclusión: edad mayor de 18 años, atendidos en el área de la emergencia y hospitalización de medicina interna, que posean un consumo de alcohol mayor o igual de 40 gr/diarios de alcohol en hombres y mayor a 30 gr/ diarios en mujeres, acorde a las UBE que posean los marcadores con los cuales se puedan calcular el APRI. Como criterios de exclusión pacientes menores de 18 años, o todos aquellos que tengan enfermedad hepática subyacente diagnosticada o comorbilidades que pudieran afectar parámetros hepáticos.

Para que los pacientes participaran en el estudio aceptaron la participación a través del consentimiento informado (Anexo A) para así cumplir con las normas bioéticas de los trabajos de investigación según el FONACYT. Para la recolección de datos se utilizó la observación directa y como instrumento se diseñó una ficha de registro por la misma autora (Anexo B).

La ficha está dividida en tres secciones y se obtendrá a través del interrogatorio, a partir del cual se recolectaron datos necesarios para la investigación tales como la edad y sexo del paciente. De igual forma, se constató el criterio de inclusión de UBE y su equivalencia en gramos de alcohol (Anexo C).

Asimismo, se recolectaron parámetros complementarios (plaquetas, AST, ALT) para el cálculo del índice APRI, el cociente AST/ALT y el índice FIB-4, todo esto con la finalidad de interpretar el daño hepático y el riesgo de fibrosis hepática. Asimismo, estos parámetros se solicitaron en un mismo laboratorio, para evitar sesgos de valores de referencia.

Una vez obtenidos los resultados estos fueron vaciados en una matriz de datos diseñada en Microsoft Excel para luego procesarlos, organizarlos y analizarlos a través del paquete estadístico SPSS versión 27.0 mediante las técnicas estadísticas descriptivas bivariadas e inferencias a través de tablas de contingencia y de medias según lo establecido en los objetivos específicos propuestos. A las variables cuantitativas tales como la edad, los valores de AST, ALT, plaquetas, cociente AST/ALT y puntos APRI y FIB-4, una vez demostrada su tendencia a la normalidad se les calculó media \pm desviación estándar, mediana, valor mínimo y valor máximo, comparándose según la clasificación de riesgo APRI a partir de la prueba ANOVA (análisis de varianzas).

Igualmente, se estableció la relación entre las variables no paramétricas en estudio a partir del análisis no paramétrico de Chi cuadrado (χ^2) desde una perspectiva nominal y para correlacionar los valores de las variables según el índice APRI se utilizó el coeficiente de correlación de Pearson. Se adoptó como nivel de significancia estadística P valores inferiores a 0,05 ($P < 0,05$).

RESULTADOS

Se incluyeron 53 pacientes que evidenciaron consumo de alcohol acentuado como factor de riesgo atendidos en la consulta de Medicina Interna de la Ciudad Hospitalaria “Dr. Enrique Tejera” en el periodo comprendido entre enero de 2022 y junio de 2023. De los cuales se registró una edad promedio de 57,08 años \pm 16,02, con una mediana de 56 años, una edad mínima de 29 años y una edad máxima de 90 años, siendo más frecuentes aquellos con 51 y 70 años (43,40%= 23 casos) (Tabla 1).

En cuanto al sexo predominó el masculino (62,26%= 33 casos) por encima del femenino (37,74%). En cuanto al hábito enólico acentuado (UBE) predominaron aquellos pacientes ubicados en un rango de 30 a 100 gr/diarios con un 66,04% (35 casos) (Tabla 1). Los promedios de los marcadores indirectos, así como de los otros índices en estudio se muestran en la tabla n° 1.

A partir del índice APRI se encontró que un 50,94% de los pacientes tenían un riesgo para fibrosis hepática probable (27 casos), seguidos de aquellos con ausencia de riesgo (28,30%= 15 casos) y, en tercer lugar, fibrosis significativa (20,75%= 11 casos). De los pacientes con fibrosis hepática probable (n=27 casos) fueron más frecuentes aquellos con 51 y 70 años (13 casos), del sexo masculino (17 casos) y con hábito enólico de 30 a 100 Unidades de Bebidas Estándar (UBE) (22 casos). De aquellos pacientes con fibrosis significativa (n=11 casos) fueron más frecuentes aquellos con 29 y 50 años (5 casos), del sexo masculino (8 casos) y con hábito enólico de 101 a 180 Unidades de Bebidas Estándar (UBE) (10 casos) (Tabla 2).

No se encontró una diferencia estadísticamente significativa entre los promedios de edad según el riesgo de fibrosis hepática a partir del índice APRI ($P > 0,05$). Solo se encontró una asociación estadísticamente significativa entre el riesgo de FH según el hábito enólico acentuado a partir del Unidades de Bebidas Estándar (UBE) ($X^2=20,08$; 2 gl; $P=0,0000 < 0,05$), no así con los grupos de edad ($X^2=2,13$; 4 gl; $P=0,7111 > 0,05$) ni tampoco con el sexo ($X^2=1,03$; 2 gl; $P=0,5983 > 0,05$) (Tabla 2).

De aquellos pacientes con fibrosis significativa (APRI) ($n=11$) fueron más frecuente aquellos con AST elevada (10 casos), con ALT elevada (10 casos), nivel de plaquetas clasificado como normal (10 casos); con cociente AST/ALT clasificado como sugestivo de cirrosis (7 casos) y con alto riesgo para FH según FIB-4 (7 casos). Se encontró una asociación estadísticamente significativa entre el riesgo de FH por APRI según el nivel de AST ($X^2=20,08$; 2 gl; $P=0,0000 < 0,05$); según el nivel de ALT ($X^2=10,96$; 2 gl; $P=0,0042 < 0,05$); también según el nivel de plaquetas ($X^2=20,08$; 2 gl; $P=0,0000 < 0,05$), y también con el riesgo a partir del FIB-4 ($X^2=37,63$; 4 gl; $P=0,0000 < 0,05$), sin embargo, no fue estadísticamente significativa con el cociente AST/ALT ($X^2=4,41$; 4 gl; $P=0,3530 > 0,05$) (Tabla 3).

Los mayores promedios de AST, ALT, resultado del Cociente AST/ALT y puntaje del índice FIB 4 lo registraron aquellos pacientes con fibrosis significativa según APRI, siendo tales diferencias estadísticamente significativas ($P < 0,05$), sin embargo, en cuanto a las Plaquetas éstos pacientes registraron el menor promedio, siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($P < 0,05$) (Tabla 3).

Los coeficientes de correlación más altos reportados fueron aquellos registrados entre el índice APRI con el AST ($r_{xy}=0,84$) con una relación directa muy alta, seguido de la relación con el puntaje FIB ($r_{xy}=0,79$) y el indicador ALT ($r_{xy}=0,78$) cuya relación fue directa y alta. Con las Unidades de Bebidas Estándar (UBE) la correlación fue directa y de grado medio ($r_{xy}=0,51$). Con las plaquetas la correlación fue inversa de grado media ($r_{xy}=-0,47$) y con el

Cociente AST/ALT la correlación fue de grado baja o leve ($r_{xy}=0,30$). Todas las correlaciones fueron estadísticamente significativas ($P < 0,05$). Vale la pena resaltar que en la medida que la correlación sea positiva la relación entre las variables es directa y mientras más se acerque a 1 mayor es el grado de relación entre las variables, lo que las convierte en predictores potenciales (Tabla 4).

DISCUSIÓN

En el presente estudio se encontró que la edad promedio fue de 57,08 con una mayor frecuencia de afectación entre la quinta y sexta década de la vida. Se encontró una predominancia en el sexo masculino. Esto difiere del estudio de Páez y col.⁴ en el cual se encontró mayor predominancia en el sexo femenino, sin embargo, sin significancia estadística al igual que el presente. A pesar de la diferencia de sexo planteada esto no representa un valor predictivo importante por lo que probablemente esta relación sea propia del azar.

Se encontró mayormente rango de UBE entre los 30 a 100gr/diarios. En el caso de Askgaard et al.⁷ los valores de UBE más significativos fueron por encima de 110gr/día, difiriendo con el presente estudio donde se evidencio que valores menores ya son capaces de desarrollar fibrosis hepática y/o cirrosis. Ellos evaluaron también riesgo de cirrosis hepática por lo que encontraron un valor de UBE mayor, en el caso del presente estudio solo se evaluó FH por lo que se plantea que para esta se necesitan valores más bajos de gramos de alcohol en comparación con la cirrosis.

Con la aplicación del APRI se vio que más de la mitad de la muestra examinada tenían riesgo de fibrosis hepática probable, seguidos de aquellos con ausencia de riesgo. De aquellos con fibrosis probable era más frecuente el grupo etario antes expuesto, masculinos con el mismo rango de UBE más frecuente del

estudio. Sin embargo, solo se encontró una asociación significativa entre el riesgo de FH y las UBE. Volviendo a confirmar que el sexo no tiene influencia en el desarrollo de la patología.

Aquellos con fibrosis significativa según APRI se evidencio aumento de AST y ALT en la mayoría de los casos, con alto riesgo para FH según FIB-4 y un cociente AST/ALT sugestivo de cirrosis. Encontrando asociación entre el riesgo de FH según APRI y estos scores mencionados. Para Kim y col.⁵ los scores de NFS, APRI y FIB-4 son sensibles para determinación de fibrosis hepática de forma precoz en pacientes con hábitos enólicos acentuados, sin embargo, plantean que el NFS es mucho más sensible que los últimos dos, en el presente estudio no se evaluó dicha escala. Para Shoaie et al.⁶ el uso de AST, ALT, APRI y plaquetas tienen gran valor pronostico, sobre todo, cuando se habla de fibrosis hepática significativa como lo encontrado en el presente estudio. Esto traduce que los usos de estas medidas poseen un nivel aceptable para el diagnóstico de esta entidad además de mostrar un patrón de confiabilidad acorde.

Se vio que los cocientes de correlación más altos de estas escalas fue la del AST, el indicador ALT y el puntaje FIB-4 con una relación muy alta. En relación con la UBE la relación fue directa y de grado medio, mientras que con el cociente AST/ALT la correlación fue grado baja o leve. Significando que estos scores sirven como predictores potenciales de FH dado significancia estadística observada. En este caso, Lee et al.⁹ demostró que tanto el APRI como el NFS y el FIB-4 son predictores de mortalidad excelentes, pero siendo el menos confiable el primero mencionado; aun así, concuerdan con la presente investigación de que funcionan como buenos predictores de fibrosis hepática.

Incluso, es probable que la idiosincrasia de cada paciente y el tipo de alcohol consumido no influyan como sesgo para estas escalas. Nielsen y col.¹⁰ plantean una correlación entre el APRI y FIB-4 muy alta, siendo predictores

confiables para la FH. Esto demuestro que estas fórmulas si sirven como predictores no invasivos confiables para la determinación de FH.

CONCLUSIONES

Dado el análisis y la interpretación de los resultados emanados posterior a la recolección de datos se obtuvieron las siguientes conclusiones:

El sexo más observado fue el masculino, encontrando mayor afectación en la quinta y sexta década de la vida. Se encontró que rangos de UBE entro 30 a 100gr/diarios son suficientes para causar fibrosis hepática probable o significativa.

El uso del APRI es plenamente confiable para evaluar fibrosis hepática en pacientes con hábitos enólicos acentuados encontrando como uno de los predictores más accesibles y confiables para poder evaluar esto. Asimismo, se demostró que el uso de niveles de AST, ALT, cociente de ambas, valores de plaquetas y FIB-4 también son métodos no invasivos confiables para poder evaluar tanto FH como riesgo de cirrosis hepática.

Asimismo, se encontró que en orden de mayor a menor confianza para el diagnóstico de FH fue en siguiente: APRI, AST, ALT, FIB-4, Plaquetas, UBE y el cociente AST/ALT.

RECOMENDACIONES

Se recomienda el uso rutinario de predictores, sobre todo APRI y FIB-4, en aquellos pacientes con habito enólicos acentuado dado por consumos diarios de unidad de bebida estándar por encima de 30gr para así logra despistaje de fibrosis hepática.

Determinar protocolos de manejos para fibrosis hepática diagnosticada a través de estos predictores. Así como la generación de campanas de educación y prevención dirigido a aquella población con hábitos enólicos acentuados para de esta forma prevenir la perpetuación de la patología.

Generar estudios de extensión expuestos a poblaciones específicas, es decir, aplicar dichos predictores y evaluar su efectividad en poblaciones con patologías hepáticas específicas como infecciones por virus hepatotrófos, enfermedad de hígado grado no alcohólico y enfermedades autoinmunes con índole hepático.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Gómez A. Cirrosis hepática. Actualización. Elsevier [Internet]. 2012;26(4):45-51. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-farmacia-profesional-3-articulo-cirrosis-hepatica-actualizacion-X0213932412502272>
2. Civan J. Fibrosis hepática - Trastornos hepáticos y biliares - Manual MSD versión para profesionales [Internet]. Manual MSD versión para profesionales. 2019. Disponible en: <https://www.msmanuals.com/es-ve/professional/trastornos-hepaticos-y-biliares/fibrosis-y-cirrosis/fibrosishepatica>
3. Vilorio M, Camacho I. Marcadores serológicos de fibrosis hepática. SEQC [Internet]. 2014;92-101. Disponible en: <https://www.seqc.es/download/tema/4/2975/64814485/751066/cms/tema-9-marcadores-serologicos-de-la-fibrosis-hepatica.pdf>
4. Páez R, Zuramay C, Tremont G, Ochoa L, Vargas J, Chacón R. Determinación de la fibrosis y cirrosis hepática a través de un simple índice no invasivo en pacientes con hepatitis crónica por virus c. Revista de la sociedad venezolana de gastroenterología [Internet]. 2006;60(2):83-86. Disponible en: http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0016-35032006000200003&lng=en&nrm=iso&tlng=es
5. Kim D, Kim W, Kim H, Therneau T. Association between noninvasive fibrosis markers and mortality among adults with nonalcoholic fatty liver disease in the United States. Hepatology. 2013;57(4):1357-1365. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3622816/>
6. Shoaib S, Sali S, Karamipour M, Riahi E. Non-Invasive Histologic Markers of Liver Disease in Patients with Chronic Hepatitis B. Hepatitis Monthly. 2014;14(2). <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3950569/>
7. Askgaard G, Kjær M, Tolstrup J. Opportunities to Prevent Alcoholic Liver Cirrhosis in High-Risk Populations: A Systematic Review with MetaAnalysis. American Journal of Gastroenterology. 2018;114(2):221-232. Disponible en: https://journals.lww.com/ajg/Abstract/2019/02000/Opportunities_to_Prevent_Alcoholic_Liver_Cirrhosis.15.aspx
8. Cheng C, Chu C, Chen H, Lin I, Wu C, Lee Y Et al. Subgroup analysis of the predictive ability of aspartate aminotransferase to platelet ratio index (APRI) and fibrosis-4 (FIB-4) for assessing hepatic fibrosis among patients with chronic hepatitis C. Journal of Microbiology, Immunology and Infection.

- 2020;53(4):542-549. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1684118219301380?via%3Dihub>
9. Lee J, Vali Y, Boursier J, Spijker R, Anstee Q, Bossuyt P Et al. Prognostic accuracy of FIB-4, NAFLD fibrosis score and APRI for NAFLD-related events: A systematic review. *Liver International*. 2021;41(2):261-270. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/liv.14669>
 10. Nielsen M, Leeming D, Goodman Z, Friedman S, Frederiksen P, Rasmussen D Et al. Comparison of ADAPT, FIB-4 and APRI as noninvasive predictors of liver fibrosis and NASH within the CENTAUR screening population. *Journal of Hepatology*. 2021;75(6):1292-1300. Disponible en: [https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0168-8278\(21\)02011-0](https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0168-8278(21)02011-0)
 11. Aydin M, Akcali K. Liver fibrosis. *The Turkish Journal of Gastroenterology*. 2018;29(1):14-21. Disponible en: <https://www.turkjgastroenterol.org/en/liver-fibrosis135206>
 12. Parola M, Pinzani M. Liver fibrosis: Pathophysiology, pathogenetic targets and clinical issues. *Molecular Aspects of Medicine*. 2019; 65:37-55. Disponible en: <https://iris.unito.it/handle/2318/1689992>
 13. Hernandez-Gea V, Friedman S. Pathogenesis of Liver Fibrosis. *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease*. 2011;6(1):425-456. Disponible en: https://www.annualreviews.org/doi/10.1146/annurev-pathol-011110-130246?url_ver=Z39.88-2003&rft_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rft_dat=cr_pub++0pubmed
 14. Roehlen N, Crouchet E, Baumert T. Liver Fibrosis: Mechanistic Concepts and Therapeutic Perspectives. *Cells*. 2020;9(4):875. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2073-4409/9/4/875>
 15. Tsochatzis E, Bosch J, Burroughs A. Liver cirrhosis. *The Lancet*. 2014;383(9930):1749-1761. Disponible en: [https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140-6736\(14\)60121-5](https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140-6736(14)60121-5)
 16. Límites de Consumo de Bajo Riesgo de Alcohol Actualización del riesgo relacionado con los niveles de consumo de alcohol, el patrón de consumo y el tipo de bebida Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/Prevencion/alcohol/docs/Limites_Consumo_Bajo_Riesgo_Alcohol_Actualizacion.pdf
 17. Zhou W. Pathogenesis of liver cirrhosis. *World Journal of Gastroenterology*. 2014;20(23):7312. Disponible en: <https://www.wjgnet.com/1007-9327/full/v20/i23/7312.htm>
 18. Stickel F, Datz C, Hampe J, Bataller R. Pathophysiology and Management of Alcoholic Liver Disease: Update 2016. *Gut and Liver*. 2017;11(2):173-188. Disponible en: <https://www.gutnliver.org/journal/view.html?doi=10.5009/gnl16477>
 19. Amernia B, Moosavy S, Banookh F, Zoghi G. FIB-4, APRI, and AST/ALT ratio compared to FibroScan for the assessment of hepatic fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease in Bandar Abbas, Iran. *BMC*

- Gastroenterology. 2021;21(1). Disponible en: <https://bmcgastroenterol.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12876-02102038-3>
20. Itakura J, Kurosaki M, Setoyama H, Simakami T, Oza N, Korenaga M et al. Applicability of APRI and FIB-4 as a transition indicator of liver fibrosis in patients with chronic viral hepatitis. Journal of Gastroenterology. 2021;56(5):470-478. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00535021-01782-3>
21. Leuştean A, Popescu C, Nichita L, Tilişcan C, Aramă V. Dynamics of APRI and FIB-4 in HCV cirrhotic patients who achieved SVR after DAA therapy. Experimental and Therapeutic Medicine. 2020;21(1). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7725022/>
22. Ucar F, Sezer S, Ginis Z, Ozturk G, Albayrak A, Basar O et al. APRI, the FIB-4 score, and Forn's index have noninvasive diagnostic value for liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B. European Journal of Gastroenterology & Hepatology. 2013;25(9):1076-1081. Disponible en: https://journals.lww.com/eurojgh/Abstract/2013/09000/APRI,_the_FIB_4_score,_and_Forn_s_index_have.10.aspx
23. Llopis J, Gual A, Rodriguez A. Registro de consumo de bebidas alcohólicas mediante la unidad de bebida estándar. Diferencias geográficas. Adicciones.2000;12(1):11-19. <https://pladrogues.terrassa.cat/wpcontent/uploads/2017/09/La-Unidad-de-bebida-estandar-como-registrosimplificado-del-consumo-de-bebidas-alcohólicas-y-su-determinación-enEspaña..pdf>
24. García, M. Enfermedad Hepática grasa no alcohólica en la obesidad mórbida. Universidad de Valencia [Internet]. 2015 [Citado 9 julio 2023]. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/tesis?codigo=104351>

ANEXO A

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Valencia, día _____ del mes _____, 2022.

Yo, _____, portador del documento de identidad n° _____, mayor de edad, notifico por medio de la presente que he sido informado sobre mi participación en el estudio titulado "Riesgo de fibrosis hepática mediante métodos no invasivos y marcadores indirectos, en pacientes con hábitos enólicos acentuados en el área de hospitalización y emergencia de la Ciudad Hospitalaria "Dr. Enrique Tejera". 2022-2023".

Doy fe que no recibiré ningún tipo de remuneración monetaria y no monetaria, ni mucho menos correré riesgo con mi participación ni acarrearé con gastos relacionados. Cuento con la plena capacidad de retirarme si así lo deseo, en el momento que más me parezca sin ningún tipo de repercusión a mi persona. Mi participación es con finalidad netamente investigativo sin fines de lucro. Todo estará realizado acorde a las normas bioéticas del hospital y en pro de fines netamente académicos y científicos. Doy consentimiento de participar de forma voluntaria en este estudio.

Participante		Investigador
Nombre:		Nombre:
Cédula:		Cédula:
Firma:		Firma:

Testigo
Nombre:
Cédula:
Firma:

ANEXO B

Instrumento de recolección de datos

Historia		Fecha		
Sección 1: Datos demográficos				
Edad (años)		Sexo	F	M
Sección 2: Unidad de bebida estándar				
UBE		Gramos de alcohol diario consumidos aproximadamente:		
Sección 3: Mediciones				
APRI	Riesgo bajo	AST:		
	Riesgo probable	ALT		
	Riesgo significativo	Plaquetas		
Cociente AST/ALT		FIB-4		

ANEXO C

Unidad de Bebida Estándar

Tipos de bebida y su equivalente en Unidades de Bebida Estándar (UBE)		
Tipo de bebida	Volumen	Nº unidades bebida estándar
Vino	1 vasito 100 cc	1
	1 litro	10
Cerveza	1 caña	1
	1 litro	5
Vinos generosos (jerez, vermut...)	1 copa 50 cc	1
	1 vermut	2
	1 litro	20
Copas de destilados y aguardientes...	1 carajillo 25 cc	1
	1 copa 50 cc	2
	1 combinado 50 cc	2
	1 litro	40

*carajillo: bebida que combina café y alguna bebida alcohólica, como coñac, ron, anís, orujo o whisky ²³.

*caña: se denomina a varias bebidas alcohólicas obtenidas a partir de destilados alcohólicos simples o de la destilación de mostos fermentados de jugos de caña de azúcar ²³.

Tabla n° 1: Clasificación de los pacientes con hábitos enólicos de estudio según características como edad y sexo. Ciudad Hospitalaria “Dr Enrique Tejera”. 2022-2023.

Edad (años)	f	%
29 – 50	19	35,85
51 – 70	23	43,40
71 – 90	11	20,75
Sexo	f	%
Femenino	20	37,74
Masculino	33	62,26
Habito enólicos acentuado (UBE)	f	%
30 – 100 gr/diarios	35	66,04
101 – 180 gr/diarios	18	33,96
Total	53	100
$\bar{X} \pm DE / Xd / (rango)$		
Edad	57,08 ± 16,02 / 56 (29 – 90)	
AST	105,45 ± 93,45 / 74 / (10 – 377)	
ALT	80,38 ± 69,06 / 57 / (14 – 301)	
Plaquetas	289830 ± 123823 / 276000 / (55000 – 790000)	
UBE	90 ± 43,98 / 80,0 / (30 – 180)	
Cociente ALT/AST	1,42 ± 0,70 / 1,2 / (0,50 – 3,8)	
FIB 4	2,88 ± 2,61 / 2,18 / (0,21 – 12,43)	

Fuente: Datos propios de la Investigación (Marinelli M. 2023)

Tabla n° 2: clasificación de los resultados el índice de APRI para riesgo de fibrosis hepática según la edad, el sexo y los hábitos enólicos acentuados. Ciudad Hospitalaria “Dr Enrique Tejera”. Periodo 2022-2023.

Riesgo de Fibrosis hepática (APRI)	Ausente		Fibrosis probable		Fibrosis significativa		Total	
Edad (años)	F	%	F	%	f	%	f	%
29 – 50	6	11,32	8	15,09	5	9,43	19	35,85
51 – 70	7	13,21	13	24,53	3	5,66	23	43,40
71 – 90	2	3,77	6	11,32	3	5,66	11	20,75
Sexo	F	%	F	%	f	%	f	%
Femenino	7	13,21	10	18,87	3	5,66	20	37,74
Masculino	8	15,09	17	32,08	8	15,09	33	62,26
Habito enólicos acentuado (UBE)	F	%	F	%	f	%	f	%
30 – 100	12	22,64	22	41,51	1	1,89	35	66,04
101 – 180	3	5,66	5	9,43	10	18,87	18	33,96
Total	15	28,30	27	50,94	11	20,75	53	100
Edad $\bar{X} \pm ES$	53,13 ± 4,44		59,22 ± 2,65		57,18 ± 5,96		F=0,69; P=0,5071	

Fuente: Datos propios de la Investigación (Marinelli M. 2023)

Tabla n° 3: Comparación del AST, ALT, las plaquetas, cociente AST/ALT y riesgo según FIB4 según los resultados de la aplicación del índice APRI para riesgo de fibrosis hepática. Ciudad Hospitalaria “Dr Enrique Tejera”. Periodo 2022-2023.

Fibrosis hepática (APRI)	Ausente		Fibrosis probable		Fibrosis significativa		Total	
AST	F	%	F	%	f	%	f	%
Normal	10	18,87	2	3,77	1	1,89	13	24,53
Elevada	5	9,43	25	47,17	10	18,87	40	45,47
ALT	F	%	F	%	f	%	f	%
Normal	10	18,87	7	13,21	1	1,89	18	33,96
Elevada	5	9,43	20	37,74	10	18,87	35	66,04
Plaquetas	F	%	F	%	f	%	f	%
Normal	5	9,43	25	47,17	10	18,87	40	75,47
Elevada	10	18,87	2	3,77	1	1,89	13	24,53
Cociente AST/ALT	F	%	F	%	f	%	f	%
Bajo riesgo de cirrosis	5	9,43	4	7,55	1	1,89	10	18,87
sugestivo de cirrosis	9	16,98	19	35,85	7	13,21	35	66,04
Asociado a cirrosis	1	1,89	4	7,55	3	5,66	8	15,09
Riesgo de FH FIB 4	F	%	F	%	f	%	f	%
Bajo riesgo	13	24,53	2	3,77	1	1,89	16	30,19
Riesgo intermedio	2	3,77	17	32,08	3	5,66	22	41,51
Alto riesgo	0	0	8	15,09	7	13,21	15	28,30
Total	15	28,30	27	50,94	11	20,75	53	100
	$\bar{X} \pm ES$		$\bar{X} \pm ES$		$\bar{X} \pm ES$		F/P valor	
AST	34,73 ± 4,61		89,33 ± 7,57		241,46 ± 33,56		F=42,33; P=0,0000	
ALT	35,3 ± 4,70		72,15 ± 9,16		162,0 ± 26,78		F=18,52; P=0,0000	
Plaquetas	396933,0 ± 36682,2		260741,0 ± 16787,3		215182,0 ± 23481,5		F=11,84; P=0,0001	
Cociente AST/ALT	1,14 ± 0,13		1,39 ± 0,11		1,88 ± 0,29		F=4,10; P=0,0224	
FIB 4	0,80 ± 0,09		2,73 ± 0,22		6,07 ± 1,13		F=25,10; P=0,0000	

Fuente: Datos propios de la Investigación (Marinelli M. 2023)

Tabla n° 4: Matriz de correlación de los valores de AST, ALT, plaquetas, cociente AST/ALT y FIB4 según los puntajes del índice APRI para riesgo de fibrosis hepática. Ciudad Hospitalaria “Dr Enrique Tejera”. Periodo 2022-2023.

	APRI (r_{xy})	Grado de relación	P valor
AST	0,84	Muy Alta	0,0000*
ALT	0,78	Alta	0,0000*
PLAQ	-0,47	Media	0,0004*
UBE	0,51	Media	0,0001*
Cociente AST/ALT	0,30	Baja o leve	0,0272*
FIB-4	0,79	Alta	0,0000*

Fuente: Datos propios de la Investigación (Marinelli M. 2023)

*correlaciones estadísticamente significativas ($P < 0,05$)