

Fib-4 en la valoración de fibrosis hepática determinada por elastografía transitoria 1D

Autores Robert León , Yuraima De Andrade , Amador Guzmán , Saturnino Fernández , Jenny Romero 

Afiliación Unidad de Hepatología, Gastroenterología y Endoscopia Digestiva (UHG). Instituto Medico La Floresta. Caracas, Venezuela.

Autor de Correspondencia: Robert León. Correo: robertoleon_218@hotmail.com ORCID: [0009-0005-6972-1716](https://orcid.org/0009-0005-6972-1716)

Revista GEN (Gastroenterología Nacional) 2024; 78(1): 3-6.

© Los Autores. Caracas, Venezuela - ISSN 2477-975X.

<https://doi.org/10.61155/2024.78.1.001>



Este es un artículo de acceso abierto publicado bajo los términos de la [Licencia Creative Commons Attribution \(CC BY\)](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

Fecha de recepción: 10/01/2024

Fecha de revisión: 25/01/2024

Fecha de aprobación: 22/02/2024

Resumen

Introducción: la fibrosis hepática es el principal factor pronóstico en hepatopatía crónica. Un score FIB-4 <1,45 tiene valor predictivo negativo de 90% para fibrosis avanzada, siendo elemento determinante para realizar Elastografía Transitoria 1D. **Materiales y Métodos:** estudio descriptivo, corte transversal en portadores de hepatopatía de etiología establecida, quienes acudieron a UHG, entre abril 2022-agosto 2023 para ET (iLiv Touch® FT-100).

Se consideró FIB-4 y la Medida de Rigidez Hepática (LSM expresada en kPa), relacionándolo con la fibrosis según la etiología. **Resultados:** Se realizaron 463 ET con FIB-4 disponible en 418 (90%), edad promedio 53 años, masculino 56%, distribuyéndose los mismos así en la ET:

Elastografía	n=418	(FIB-4) < 1,45 (%)	(FIB-4) 1,46 - 3,24 (%)	(FIB-4) > 3,25 (%)
F0-F1	135	73	24	3
F2	73	66	27	7
F3	98	61	30	9
F4	112	28	36	37

Discusión y comentario: el FIB-4 no discrimina adecuadamente a los pacientes con fibrosis avanzada determinada por ET. El no efectuar ET en pacientes con FIB-4 menor a 1,45 hubiese dejado de detectar 61% de los F3 y 28% de los F4. **Conclusión:** el uso del FIB-4 como elemento de decisión para practicar ET no fue adecuado en nuestro trabajo.

Palabras claves: fibrosis, FIB-4, Elastografía Transitoria 1D.

FIB-4 FOR ASSESSMENT OF HEPATIC FIBROSIS MEASURED BY 1D-TRANSIENT ELASTOGRAPHY

Summary

Background: hepatic fibrosis is the main prognostic factor to establish prognosis in patients with chronic liver disease. A FIB-4 score <1,45 has a 90% negative predictive value for advanced fibrosis, and it is considered as a determinant parameter to perform 1D-Transient Elastography (TE). **Materials and Methods:** a descriptive, cross-sectional study was performed in a cohort of patients with chronic liver disease with a well-defined etiology who attended the UGH in the period between April 2022 and August 2023, who underwent (TE) (iLiv Touch® FT-100).

FIB-4 score was calculated and LSM (Liver Stiffness Measurement. kPa) was correlated with fibrosis stage according to the underlying etiology. **Results:** a total of 463 ET were performed, FIB-4 was available in 418 patients (90%), mean age 53 years, male 56%:

Elastografía	n=418	(FIB-4) < 1,45 (%)	(FIB-4) 1,46 - 3,24 (%)	(FIB-4) > 3,25 (%)
F0-F1	135	73	24	3
F2	73	66	27	7
F3	98	61	30	9
F4	112	28	36	37

Discussion: FIB-4 score was not able to properly detect patients with advanced fibrosis by ET. Not performing ET in individuals with FIB-4 less than 1,45 would miss 61% and 28% of patients with F3 and F4 respectively. **Conclusion:** FIB-4 score as a decision-making factor for performance of TE proved not to be adequate in our experience.

Keywords: fibrosis, FIB-4, 1D-Transient Elastography.

Introducción

La fibrosis hepática se define como la acumulación progresiva de matriz extracelular, lo cual a lo largo del tiempo lleva a alteración de la arquitectura normal del hígado¹.

El proceso de fibrogénesis hepática es complejo, siendo el mismo desencadenado por injuria hepática de diferentes tipos (viral, alcohol, fármacos, esteatosis, etc.) que desencadena la liberación por parte de las células de Kupfer, hepatocitos, colangiocitos y linfocitos-neutrófilos, de múltiples mediadores humorales que actuando sobre las células estrelladas hepáticas llevan a su diferenciación a miofibroblastos, los cuales producen los diferentes componentes que constituyen la matriz extracelular arriba mencionada (colágeno tipo I y III, protein-glicanos y ácido hialurónico)¹.

La cirrosis hepática es el estadio más avanzado del proceso de fibrosis, conduciendo eventualmente a la aparición de hipertensión portal, insuficiencia hepática y hepatocarcinoma.

La severidad de la fibrosis es el principal factor pronóstico en cualquier tipo de enfermedad hepática crónica, siendo la biopsia hepática considerada como el estándar de oro en la valoración de la misma.

La biopsia hepática presenta limitaciones importantes como las relacionadas al error de muestreo (en casos de realización por vía percutánea), variabilidad en la interpretación de los hallazgos, valoración semi-cuantitativa de la fibrosis y además los costos y complicaciones asociadas a su realización.

Diferentes metodologías se han desarrollado con la intención de poder establecer de manera no invasiva la severidad de la fibrosis hepática. Variados biomarcadores séricos de fibrosis considerados en forma individual o en algoritmos se han empleado con esta finalidad (Figura 1).

En el score FIB-4, según los autores del trabajo original², un valor de corte menor de 1,45 tiene un valor predictivo negativo del 90% para fibrosis avanzada (fibrosis en puente precoz a cirrosis) y un valor de corte mayor de 3,25 una especificidad del 97% y valor predictivo positivo del 65% para fibrosis avanzada.

La fibrosis hepática también puede ser estimada a través del uso de métodos de imagen, siendo los basados en ultrasonografía los más difundidos y aceptados en la actualidad³.

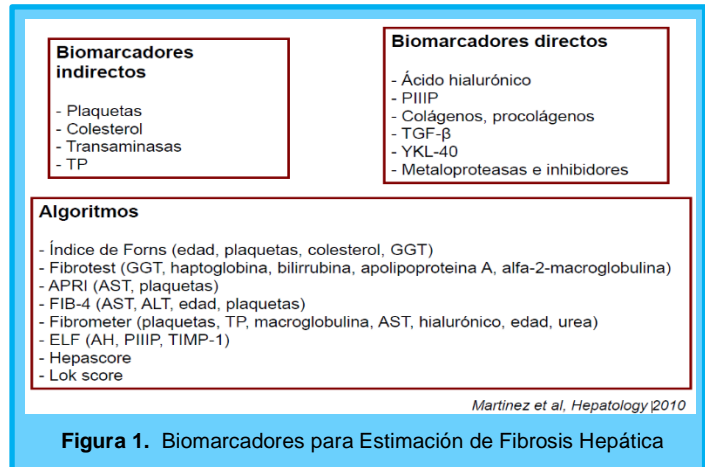


Figura 1. Biomarcadores para Estimación de Fibrosis Hepática

La Elastografía Transitoria 1D (ET) es una técnica basada en ultrasonografía, la cual a través de la estimulación mecánica controlada del hígado, es capaz de registrar a través de la propagación de una onda de corte (“shear-wave”) de baja frecuencia a lo largo del parénquima, la deformidad experimentada por el mismo. El valor obtenido se conoce como Medida de Rigidez Hepática (LSM por sus siglas en inglés) y se expresa en kilopascales (kPa)⁴.

El LSM se ha correlacionado de manera significativa con la severidad de la fibrosis hepática determinada histológicamente, por lo cual la determinación de dicho parámetro ha sido recomendada en forma rutinaria en diferentes conferencias de consenso⁵.

El Objetivo de este trabajo es valorar la relación entre el score FIB-4 y los hallazgos de la Elastografía hepática.

Materiales y Métodos

Se realizó un estudio descriptivo, de corte transversal en portadores de hepatopatía crónica de etiología establecida, quienes acudieron a la Unidad de Hepatología, Gastroenterología y Endoscopia Digestiva del Instituto Medico La Floresta (Caracas) entre abril 2022 y agosto 2023 para realización de **Elastografía Transitoria 1D**.

Previamente se calculó el score FIB-4 utilizando la siguiente formula².

$$\text{Edad (años)} \times \text{AST sérica (U/lt)} / \text{Plaquetas (10}^9\text{)} \times \sqrt{\text{ALT (U/lt)}}$$

Se utilizó el equipo **iLiv-Touch® FT-100** (Wuski-Hisky Medical Technologies Co, LTD), previa constatación de ayuno mayor a 4 horas.

Los pacientes se colocaron en decúbito dorsal, con su miembro superior izquierdo colocado en forma paralela al eje corporal y la mano derecha detrás de la cabeza a fin de ampliar el espacio intercostal⁶.

En todos los pacientes se practicó el estudio previa localización ecográfica del hígado con sonda de ultrasonido de 3.5 MHZ en el espacio intercostal más adecuado y con la finalidad adicional de evitar elementos anatómicos que se interpongan e invaliden la interpretación (asas intestinales, vasos sanguíneos, vesícula biliar o lesiones focales hepáticas)⁶.

Se hicieron al menos 10 mediciones consecutivas usando una sonda utilizable en pacientes con sobrepeso y tomando como parámetros de calidad la uniformidad de las ondas en los modos ecográficos M y A, al igual que la barra indicadora de presión que permite establecer la presión más adecuada a aplicar por el operador⁶.

El rango intercuartil (IQR) y el IQR/med fueron calculados por el equipo para el total de las determinaciones y se consideraron validas si el IQR/med fue menor o igual a 32%⁶.

Se estableció el estadio de fibrosis de acuerdo al valor LSM obtenido.

Los puntos de corte para estadios de fibrosis 3 y 4 (F3 y F4 respectivamente) se determinó tomando en cuenta la etiología de la enfermedad hepática (tabla 2).

Un valor de LSM menor a 7,3 kPa se catalogó como estadio de fibrosis 0-1 (F0-F1) y un valor ubicado entre 7,3 kPa y el punto de corte para F3 según la etiología se catalogó como estadio de fibrosis 2 (Tabla 1).

Tabla 1. Puntos de Corte y Rangos del LSM para Estadios F3 y F4 según la Etiología de Base⁴

Etiología	F3 (kPa)	F4 (kPa)
MAFLD (hígado graso)	9,6 (8 a 11,4)	13,7 (10,2 a 14)
Hepatitis C (HCV)	10,8	14,8
Hepatitis B (HBV)	8,1	10,9
ETOH	10,5 (8 a 12,9)	17,6 (11,5 a 22,6)
Hemocromatosis	> 13.9 y ferritina > 1000 ng/mL	
PBC	10.7	16.3
PSC	9.6	14,4
Hepatitis Autoinmune	10,4	16
Enfermedad de Wilson	8.25	13

Se valoró el desempeño del score FIB-4 calculando los valores de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo (VPP) y valor predictivo negativo (VPN), ver tabla 2.

A fines de cálculo estadístico, se consideró como “prueba negativa” un valor de FIB-4 menor de 1,45 y como “prueba positiva” un FIB-4 mayor o igual a 3,25.

Se consideró como “presencia de enfermedad” el hallazgo de fibrosis F3 y F4 (fibrosis avanzada) en la ET y como “ausencia de enfermedad” el hallazgo de fibrosis F0, F1 y F2 (fibrosis no avanzada) en la ET, quedando en el rango intermedio (FIB-4 entre 1,46 y 3,24) un total de 122 pacientes lo cual equivale al 29% de la muestra analizada.

Resultados

Se practicaron un total de 463 Elastografías Transitorias 1D (ET), de las cuales se dispuso de la información necesaria para el cálculo del FIB-4 en 418 (90%). La edad promedio fue de 53 años, sexo masculino 56% y femenino 44%.

Tabla 2. Resultados

	Nro pacientes	FIB-4 < 1,45	FIB-4 1,45 a 3,25	FIB-4 > 3,25
F1-F0	135	98	33	4
F2	73	48	20	5
F3	98	60	29	9
F4	112	31	40	41
TOTALES	418	237	122	59
	Nro pts	%		
VERDADEROS POSITIVOS	50	12		
VERDADEROS NEGATIVOS	146	35		
FALSOS NEGATIVOS	91	22		
FALSOS POSITIVOS	9	2		
SENSIBILIDAD	0,35	35 %		
ESPECIFICIDAD	0,94	94 %		
VALOR PREDICTIVO POSITIVO (VPP)	0,85	85 %		
VALOR PREDICTIVO NEGATIVO (VPN)	0.62	62%		

Discusión

En el presente estudio pusimos a prueba la capacidad del FIB-4 -el score no-invasivo de fibrosis más ampliamente utilizado en la práctica clínica- como parámetro para la toma de decisión acerca de la realización de Elastografía Transitoria 1D en pacientes que acuden a nuestras consultas de Hepatología.

Los bajos valores de sensibilidad (35%) y VPN (62%), explican la razón por la cual un score FIB-4 < 1,45 no fue capaz de catalogar con precisión a los pacientes con fibrosis no-avanzada, con el añadido de que hubo un porcentaje importante de falsos-negativos (22%), lo que ocasiono que un número importante de pacientes con fibrosis avanzada (43%) no fuesen identificados cuando el valor de FIB-4 fue <1,45.

La baja sensibilidad (35%) y alta especificidad (94%) del FIB-4 explica la razón por la cual un valor FIB-4 >3,25 solo fue capaz de identificar a un pequeño porcentaje de pacientes con fibrosis avanzada (24%).

Un porcentaje significativo de los pacientes estudiados (29%) quedó en el rango intermedio de FIB-4 (entre 1,46 y 3,24), el cual no califica para “prueba positiva” o “prueba negativa”.

En este sub-grupo 53/122 (44%) presentaron fibrosis no avanzada y 69/122 (56%) mostraron fibrosis avanzada, por lo cual es difícil establecer el desempeño real de la prueba en este contexto.

Nuestros resultados difieren significativamente con los del trabajo original² en los valores de sensibilidad y VPP, no así en los de especificidad y VPP.

En las guías de la “European Association for the Study of the Liver” (EASL) sobre el uso de marcadores no invasivos de fibrosis⁷, se propone que en pacientes en estudio por enfermedad hepática en ausencia de signos o síntomas avanzados y portadores de factores de riesgo metabólicos y/o consumo importante de ETOH, el hallazgo de un valor FIB-4 < 1,3 no hacen necesaria la referencia a una consulta de Hepatología y por ende a la no realización de Elastografía Transitoria.

Según nuestros resultados, esta estrategia dejaría de identificar (como ya se mencionó anteriormente) un porcentaje significativo de pacientes con fibrosis avanzada.

Recientemente Graupera et al valoraron el papel del FIB-4 en la detección de fibrosis hepática determinada por Elastografía transitoria en población general⁸ utilizando una cohorte de 5129 personas. Demostraron un alto porcentaje de falsos-positivos y falsos-negativos en la población general, incluso más alto que en la población en riesgo que es valorada en consultas especializadas, por lo cual sugieren buscar mejores marcadores que permitan decidir una adecuada referencia a consultas especializadas. En nuestra experiencia, solo apreciamos un porcentaje elevado de falsos-negativos (22%).

Conclusión

El uso del score FIB-4 como elemento de decisión para practicar ET no fue adecuado según la información recogida en nuestro trabajo.

Si bien es cierto que esta prueba es de fácil determinación, su uso generalizado como elemento de decisión para referir a consultas especializadas en Hepatología no lo consideramos válido.

En nuestra opinión, la ET debe ser practicada en todo paciente que sea valorado por enfermedad hepática, lo que resalta la

necesidad de que las consultas de referencia en Hepatología cuenten con este equipo.

Finalmente, el FIB-4 fue desarrollado y validado en pacientes evaluados en consultas especializadas de Hepatología y no en población general, aunque recientemente se demostró que este score tiene una baja exactitud en estimar fibrosis hepática en la población general⁸, hechos que nos permiten sugerir enfáticamente que el cálculo del score FIB-4 no sea incluido en reportes de laboratorio de rutina, ya que conlleva a subestimar o incluso sobrevalorar la severidad de la fibrosis en pacientes que se practican exámenes de laboratorio de rutina o por diferentes patologías que seguramente en su amplia mayoría no son de naturaleza hepática.

Conflictos de interés

El autor declara que no tiene conflicto de interés.

Fuente de financiamiento

No se recibió financiamiento.

Referencias

1. Roehlen N, Crochet E, Baumert T. Liver Fibrosis: Mechanistic Concepts and Therapeutic Perspectives. *Cells* 2020; 9, 875
2. Sterling RK, Lissen E, Clumeck N, et. al. Development of a simple noninvasive index to predict significant fibrosis patients with HIV/HCV co-infection. *Hepatology* 2006; 43:1317-1325.
3. Sigrist R, Liau J, El Kaffas A. Ultrasound Elastography: Review of Techniques and Clinical Applications *Theranostics* 2017; 7(5).
4. Mueller S. Liver Elastography. Clinical use and interpretation © Springer Nature Switzerland AG 2020.
5. Baveno VII – Renewing consensus in portal hypertension. *Journal of Hepatology* 2022; 76: 959–974.
6. Wuski-Hisky Medical Technologies Co, LTD. Sistema cuantificacional de diagnóstico por ultrasonido de onda de corte FT100 / FT 200 / FT 500. Manual del usuario.
7. EASL Clinical Practice Guidelines on non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis – 2021 update. *Journal of Hepatology* 2021; 75: 659–689.
8. Graupera I, Thiele M, Serra-Burriel M et al. Low Accuracy of FIB-4 and NAFLD Fibrosis Scores for Screening for Liver Fibrosis in the Population Clinical Gastroenterology and Hepatology 2022; 20: 2567–2576.