

ORIGINAL

Concordancia entre pruebas no invasivas para la implementación de algoritmos de cribado de fibrosis hepática en pacientes de alto riesgo

Concordance between non-invasive tests for the implementation of liver fibrosis screening algorithms in high-risk patients

Cristina Gómez Cobo^{1,2} , **Daniel Morell García^{1,2}** , **Francisco Berga Montaner¹** , **Antonia Barceló Bennasar^{1,2}** 

1. Servicio Análisis Clínicos Hospital Son Espases. Palma de Mallorca
2. Instituto de Investigación Sanitaria Illes Balears (IdISBa)

Corresponding author

Antònia Barceló
E-mail: antonia.barcelo@ssib.es

Received: 29 - I - 2023

Accepted: 30 - III - 2023

doi: 10.3306/AJHS.2023.38.04.85

Resumen

Introducción y objetivo: La evaluación de la fibrosis hepática es de vital importancia para la valoración de pacientes con cualquier enfermedad hepática crónica para la toma de decisiones terapéuticas, el pronóstico y la evaluación de la respuesta al tratamiento. La biopsia hepática es actualmente el estándar de referencia para su identificación y estadificación, pero presenta varias limitaciones. Los enfoques con métodos no invasivos basados en biomarcadores séricos o la valoración de la rigidez hepática mediante elastografía, se están incorporando cada vez más en la práctica clínica reemplazando a la biopsia. Nuestro objetivo es evaluar la concordancia entre algunas de estas pruebas no invasivas: índice FIB-4, test Enhanced Liver Fibrosis (ELF) y elastografía transitoria, en pacientes con hepatitis crónica de etiología diversa con alta prevalencia de fibrosis, para determinar su utilidad simultánea o secuencial en la práctica clínica.

Métodos: Estudio retrospectivo en el que se incluyeron 179 pacientes y se comprobó la concordancia bivalente entre FIB-4, ELF score y Fibroscan con los puntos de corte considerados.

Resultados: La concordancia entre el valor de FIB-4 y ELF score se encontró del 29.94%, cuando se comparó la concordancia entre el valor de FIB-4 y Fibroscan se encontró del 50.46% y la concordancia entre el valor de ELF score y Fibroscan fue del 29.38%.

Conclusiones: la concordancia para detectar los puntos de corte considerados entre las pruebas no invasivas estudiadas es pobre, lo que sugiere la necesidad de utilizar varios marcadores no invasivos con diferentes puntos de corte para varios umbrales clínicamente relevantes según la mejor tasa de detección para cada patología.

Palabras clave: cirrosis, fibrosis hepática, marcadores no invasivos, elastografía transitoria, FIB-4, ELF, cribado.

Abstract

Introduction and objective: The evaluation of liver fibrosis is of vital importance in the assessment of patients with any chronic liver disease for therapeutic decision making, prognosis and evaluation of response to treatment. Liver biopsy is currently the gold standard for identification and staging, but has several limitations. Non-invasive approaches based on serum biomarkers or assessment of liver stiffness by elastography are increasingly being incorporated in clinical practice replacing biopsy. Our objective is to evaluate the concordance between some of these non-invasive tests: FIB-4 index, Enhanced Liver Fibrosis (ELF) test and transient elastography, in patients with chronic hepatitis of diverse etiology with high prevalence of fibrosis, to determine their simultaneous or sequential usefulness in clinical practice.

Methods: Retrospective study in which 179 patients were included and the bivariate concordance between FIB-4, ELF score and Fibroscan with the cut-off points considered was tested.

Results: The concordance between FIB-4 value and ELF score was found to be 29.94%, when the concordance between FIB-4 value and Fibroscan was compared it was found to be 50.46% and the concordance between ELF score and Fibroscan was 29.38%.

Conclusions: The concordance for detecting the cut-off points considered between the non-invasive tests studied is poor, suggesting the need to use several non-invasive markers with different cut-off points for various clinically relevant thresholds according to the best detection rate for each pathology.

Key words: cirrhosis, liver fibrosis, non-invasive markers, transient elastography, FIB-4, Enhanced Liver Fibrosis test, screening.

Introducción

La enfermedad hepática crónica y la cirrosis suponen 2 millones de muertes en todo el mundo cada año, además de una alta carga de discapacidad y una mayor utilización de la atención médica. La cirrosis es la undécima causa más común de muerte a nivel mundial y las muertes por cirrosis han aumentado de 899.000 a más de 1,32 millones de 1990 a 2017, aunque es probable, que las estimaciones de mortalidad sean conservadoras y subestimen su verdadera carga. Las etiologías más comunes de enfermedad hepática crónica y cirrosis son, el virus de la hepatitis B (VHB), el virus de la hepatitis C (VHC), la enfermedad hepática relacionada con el alcohol (ALD) y la enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD). Las tasas de mortalidad están aumentando, lo que es atribuible a la hepatitis viral, pero también impulsadas por la creciente prevalencia de ALD y NAFLD que ahora son las causas más comunes de enfermedad hepática crónica en el mundo occidental¹.

En España pueden existir más de un millón de personas (prevalencia 3.6%) con fibrosis hepática significativa, estimándose que 1 de cada 6 de estos pacientes presentan cirrosis. Esta población, comparada con la población general ajustada por género y edad, tiene más comorbilidad y utiliza más frecuentemente los recursos sanitarios².

Fibrosis

Las diferentes causas capaces de generar daño hepático conducen a hepatocitos dañados e infiltración de células inmunitarias que activan la transdiferenciación de células estrelladas hepáticas (HSC) en miofibroblastos productores de colágeno. En las enfermedades hepáticas crónicas, un desequilibrio de los mecanismos profibrogénicos y antifibrogénicos, provoca una activación persistente de miofibroblastos proliferantes, contráctiles y migratorios que conducen a una producción excesiva de matriz extracelular, cuya acumulación progresiva es la fibrosis, que favorece la destrucción de la arquitectura fisiológica del hígado³.

Se trata de un proceso con un importante período de latencia durante el cual las personas afectadas pueden carecer de signos o síntomas evidentes de enfermedad. Eventualmente, la fibrosis puede progresar a cirrosis clínicamente evidente e insuficiencia hepática⁴ que, pueden desembocar en el desarrollo de hipertensión portal y complicaciones relacionadas. Además, los pacientes que experimentan una progresión fibrogénica también tienen un riesgo significativo de desarrollar carcinoma hepatocelular (CHC)⁵. El diagnóstico precoz permite iniciar tratamientos específicos o medidas para prevenir la progresión de la enfermedad y mejorar la supervivencia.

Los grados de fibrosis (F) en personas con enfermedad hepática se dividen en 4 según el sistema METAVIR⁶:

- F0 (no fibrosis)
- F1 (fibrosis portal sin septos: fibrosis mínima)
- F2 (fibrosis portal con unos pocos septos: fibrosis moderada o fibrosis clínicamente significativa)
- F3 (fibrosis septal con muchos septos, pero no cirrosis: fibrosis severa)
- F4 (cirrosis)

Diferenciar entre estos grados de fibrosis es complicado con pruebas clínicas, de laboratorio y de imagen completas, porque los hallazgos son a menudo inespecíficos o insensibles. La biopsia hepática sigue siendo el estándar de referencia para evaluar la fibrosis hepática; sin embargo, el uso de métodos no invasivos es cada vez más común en la práctica clínica. Las pruebas no invasivas, la biopsia hepática/métodos de diagnóstico invasivos y la evaluación clínica tienen que ser integradas para lograr diagnósticos correctos y la estratificación de riesgo en enfermedades hepáticas crónicas⁷.

Biopsia hepática

A pesar de ser el “estándar de oro” para la evaluación de la fibrosis hepática, tiene varias limitaciones, incluida la invasividad, el alto costo, el error de muestreo y la variabilidad entre observadores en la interpretación patológica⁸. Además, conlleva un pequeño pero significativo riesgo de complicaciones y de contraindicaciones⁹.

Pruebas no invasivas para evaluar la fibrosis hepática

Durante la última década ha surgido una variedad de metodologías no invasivas que incluyen, entre otras, la elastografía transitoria (ET) y biomarcadores séricos (FIB-4, Enhanced Liver Fibrosis...) para la evaluación de la fibrosis¹⁰. En condiciones estandarizadas, la precisión de estos métodos suele ser sólida para la fibrosis/cirrosis avanzada; sin embargo, las características de diagnóstico varían significativamente según el valor de corte y la etiología subyacente de la enfermedad hepática crónica¹¹. Sus ventajas incluyen una mejor aceptación por parte de los pacientes, una mayor disponibilidad para la detección de cohortes o basada en la población y grados relativamente altos de concordancia con los resultados obtenidos mediante la evaluación de la histología hepática para resultados clínicamente relevantes (p. ej., fibrosis/cirrosis avanzada)⁴. Permiten identificar y estratificar el nivel de fibrosis hepática al hacer referencia a puntuaciones histológicas, como la puntuación METAVIR⁷.

El uso de la prueba ELF y otras pruebas no invasivas, se recomienda en las pautas de la European Association for the Study of the Liver (EASL)¹² para la estratificación del riesgo de pacientes con enfermedad hepática crónica, la guía de la British Society for Gastroenterology (BSG)

sobre la investigación de la función hepática anormal¹³ y la guía del National Institute for Health and Care Excellence (NICE)¹⁴ sobre la enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD).

Elastografía transitoria

Técnica en la que se evalúa la elasticidad o rigidez hepática, es decir, el grado de dureza del tejido hepático o fibrosis. La ET mide ondas vibratorias, las cuales, según su velocidad de propagación indican el grado de rigidez o fibrosis ya que se propagan más rápido en el tejido hepático duro que en el tejido hepático blando¹⁵. Entre estas técnicas, la ET con FibroScan® (Echosens, París, Francia) se usa ampliamente para clasificarla en la práctica clínica habitual⁸ y ha demostrado una gran utilidad diagnóstica para la predicción de fibrosis avanzada/cirrosis hepática. Cuando se utiliza la biopsia hepática como estándar de referencia, la ET proporciona alta sensibilidad y valores predictivos negativos para la detección de cirrosis superiores al 95%, para un amplio rango de prevalencias y etiologías de enfermedad hepática subyacente, por lo que resulta más útil para descartar cirrosis que para confirmarla². En cuanto a los puntos de corte empleados para los diferentes grados de fibrosis, en la literatura hay una gran variedad: Castera et al¹⁶: $\geq 7,1$ kPa para F ≥ 2 y $\geq 12,5$ kPa para F4, Zioli et al.¹⁷ $\geq 8,8$ kPa para F ≥ 2 y $\geq 14,6$ kPa para F4 o los publicados en un metaanálisis en el que había varias causas de enfermedad hepática crónica¹⁸: $\geq 7,7$ kPa para F ≥ 2 y $13,1 \geq$ kPa para F4, entre otros.

Enhanced Liver Fibrosis (ELF)

La prueba Enhanced Liver Fibrosis (ELF) es una de las pruebas que emplea biomarcadores séricos directos. Es el resultado de un algoritmo logarítmico que combina mediciones séricas cuantitativas de tres marcadores del metabolismo de la matriz extracelular hepática: ácido hialurónico (HA), inhibidor tisular de metaloproteinasa-1 (TIMP-1) y péptido N-terminal de procolágeno III (PIIINP)¹⁹.

La prueba ELF ha sido validada para la evaluación de la fibrosis hepática en una amplia variedad de enfermedades hepáticas crónicas y se ha demostrado que es un marcador pronóstico preciso para la mortalidad por todas las causas y las complicaciones de la cirrosis y puede ser más preciso que la histología hepática para determinar el pronóstico²⁰.

Según los datos del fabricante el ELF debe interpretarse de la siguiente manera²¹:

- < 7.7 : sin fibrosis a leve (F0 a F1)
- ≥ 7.7 a < 9.8 : fibrosis moderada (\geq F2)
- ≥ 9.8 a < 11.3 fibrosis clínicamente significativa (\geq F3).
- ≥ 11.3 : cirrosis (\geq F4)

Índice FIB-4

Es una puntuación basada en parámetros séricos fácilmente disponibles que se miden de forma rutinaria

(edad, AST, ALT y recuento de plaquetas) y se calcula de la siguiente manera (edad en años, ALT y AST en UI/L, y recuento de plaquetas en $10^9/L$):

$$\text{Índice FIB4} = \frac{(\text{edad} \times \text{AST})}{\text{recuento de plaquetas} \times \sqrt{\text{ALT}}}$$

Numerosos estudios han evaluado la fibrosis hepática de forma no invasiva siguiendo dos pasos: el índice FIB-4 y modalidades de imagen para descartar y confirmar fibrosis avanzada, respectivamente, dando lugar a una estrategia eficaz en la práctica clínica para la detección de fibrosis avanzada. FIB-4 tiene un alto valor predictivo negativo y podría usarse como prueba de cribado de primera línea para identificar pacientes con bajo riesgo de fibrosis hepática avanzada que no requieren evaluación adicional (se evitarían biopsias o derivaciones innecesarias)²². El punto de corte FIB4 $\geq 3,25$, es el que originalmente fue validado para indicar una posible fibrosis avanzada para la infección por VHC, también ha sido validado para otras patologías, como hepatitis B y NAFLD²³. Las puntuaciones FIB-4 tienen zonas intermedias considerables (~30%), lo que, añadido a su bajo valor predictivo positivo, ha originado que se hayan propuesto varios algoritmos secuenciales basados en este índice, especialmente para evaluar a pacientes con NASH²⁴.

Metodología

Diseño del estudio

Este estudio fue diseñado como un estudio de un solo centro observacional retrospectivo realizado en pacientes que acuden a una consulta especializada de hepatología de un hospital de tercer nivel, para evaluar la concordancia entre las pruebas no invasivas de cribado (FIB-4, ELF y ET) de fibrosis hepática en pacientes de alto riesgo e identificar qué algoritmo o aplicación secuencial de pruebas no invasivas podría traducirse en una mejor estrategia diagnóstica en estas patologías. Se ha solicitado la aprobación del estudio a la Comisión de Investigación de nuestro Hospital y al Comité Ético de les Illes Balears.

Población de estudio

Registramos 195 pacientes consecutivos que se derivaron a una consulta de hepatología del Hospital Universitario Son Espases entre 2016 y 2020 a los que se les solicitó ELF y a los que se les calculó el índice FIB4. De ellos fueron excluidos 18 pacientes cuya edad era inferior a 18 años, ausencia de datos en las variables a estudiar o errores de cuantificación y registro que impidan la obtención de un resultado de FIB-4 y/o ELF score. A 179 pacientes se le pudo calcular el FIB-4, siendo la etiología de su hepatitis, VHC en 77, VHB en 12, ALD en 14, NAFLD en 49 y otras causas en 27. Dos de ellos no tenían la determinación de ELF, mientras que a 114

pacientes se les había realizado la elastografía. El 59% eran hombres, con una edad media de 56 +/- 12 años).

Recolección de datos

Obtuvimos la siguiente información de la historia clínica del paciente: edad, sexo etiología de la hepatopatía y resultados de la ET.

Pruebas bioquímicas/hematológicas

Los participantes ayunaron durante la noche antes de la recolección de la muestra de sangre. Examinamos las siguientes pruebas bioquímicas: recuento de plaquetas en un contador hematológico Alinity HQ de Abbott y AST y ALT en un autoanalizador Architect ci series de Abbott. HA, TIMP-1 y PIIINP se determinaron mediante inmunoensayo en un autoanalizador ADVIAcentaur® (ADVA CentaurTM, SiemensHealthcare Diagnostics, Tarrytown, NY, EE. UU.).

FIB-4

El índice FIB-4 se calculó como describimos anteriormente:

$$\frac{\text{edad (años)} \times \text{AST (U/L)}}{\text{recuento de plaquetas (10}^9\text{/L)} \times \text{ALT (U/L)}^{1/2}}$$

Se utilizó el índice FIB-4 para identificar pacientes de: bajo riesgo de fibrosis <1.3; riesgo intermedio de fibrosis (≥ 1.3 a 3.25); riesgo alto de fibrosis ≥ 3.25 .

ELF

La prueba ELF se genera como una puntuación única que combina las mediciones séricas cuantitativas de TIMP-1, PIIINP y HA. El instrumento calculó automáticamente la puntuación ELF empleando la ecuación recomendada [ELF = 2.278 + 0.851 ln(HA) + 0.751 ln(PIIINP) + 0.394 ln(TIMP-1)] y se expresó como un valor numérico sin unidades. Se emplearon los valores de corte recomendados por el fabricante para identificar el grado de fibrosis: <7.7 – sin fibrosis a leve (FO a F1); ≥ 7.7 a <9.8: fibrosis moderada ($\geq F2$); ≥ 9.8 : fibrosis clínicamente significativa ($\geq F3$).

Elastografía transitoria

Las medidas de rigidez hepática se obtuvieron con Fibroscan (Echosense) M. Los valores de corte que empleamos fueron los del metaanálisis citado en la introducción que incluía varias causas de enfermedad hepática crónica como en nuestro caso: ≥ 7.7 kPa para F ≥ 2 y 13.1 \geq kPa para F4.

Análisis Estadístico

Se comprobó la concordancia bivalente entre FIB-4 (considerando los puntos de corte para tres estratos de gravedad <1.3, ≥ 1.3 -3.25 y ≥ 3.25), ELF score (considerando los puntos de corte para tres estratos de gravedad <7.7, ≥ 7.7 -9.8, ≥ 9.8) y Fibroscan (considerando los puntos de corte para tres estratos de gravedad <7.7 kPa, ≥ 7.7 -13 y >13 kPa). Se utilizó el grado de concordancia por el índice de Kappa de Cohen ajustado con corrección de Fleiss.

Se determinó la correlación de los valores mediante cálculo del coeficiente de correlación de Pearson. Se consideró una significación estadística del 5%. Se consideró un índice de Kappa superior a 0.4 una fuerza de concordancia moderada y un coeficiente de correlación $r > 0.5$ como moderado.

Se compararon los porcentajes de pacientes clasificados con grado de fibrosis F ≥ 2 mediante ELF versus ET, en el grupo con FIB-4 <1.3 mediante la prueba de Chi-cuadrado.

Resultados

Las concordancias que encontramos entre las diferentes pruebas no invasivas para los tres estratos de gravedad considerados fueron las siguientes:

Al comparar la concordancia entre el valor de FIB-4 y ELF score se encontró del 29.94%, con un índice Kappa de 0.0252 (error standard de 0.0161). El coeficiente de correlación de Pearson fue de $r=0.4107$ ($r^2= 0.1687$; $p<0.00001$). Se consideró una concordancia pobre, con una correlación positiva débil significativa.

Cuando se comparó la concordancia entre el valor de FIB-4 y Fibroscan se encontró del 50.46%, con un índice Kappa de 0.029 (error standard de 0.096). El coeficiente de correlación de Pearson fue de $r=0.3076$ ($r^2= 0.0946$; $p=0.0011$). Se consideró una concordancia pobre, con una correlación positiva muy débil significativa.

La concordancia entre el valor de ELF score y Fibroscan se encontró del 29.38%, con un índice Kappa de 0.0585 (error standard de 0.0303). El coeficiente de correlación de Pearson fue de $r=0.4535$ ($r^2= 0.2057$; $p<0.00001$). Se consideró una concordancia pobre, con una correlación positiva débil significativa.

Finalmente se evaluó el subgrupo de pacientes con un cribado por FIB-4 inferior al grupo de clasificación de ELF score a los que también se había realizado Fibroscan ($n=57$). Se obtuvo una concordancia para resultado positivo de Fibroscan del 29.82% (70.18% para resultado negativo), con una concordancia combinada para cualquier resultado del 36.30%, $p<0.00001$. El índice de Kappa fue de 0.29. En este subgrupo: FIB-4 correlaciona con Fibroscan con una Rho de 0.327 ($p=0.012$), y ELF score con Fibroscan con Rho 0.357 ($p=0.0064$). Se consideró una concordancia pobre, con una correlación positiva débil significativa.

Los porcentajes de pacientes clasificados con grado de fibrosis F ≥ 2 mediante ELF versus ET, en el grupo con FIB-4 <1.3 fueron de 97.8% y 40.98% respectivamente y las diferencias eran estadísticamente significativas ($p<0.00001$).

Si analizamos la concordancia para FIB-4 en un valor umbral de < 1.3, con el número de pacientes con ELF < 9.8, es decir en los que se descartaría grado de fibrosis clínicamente significativa (F≥3), encontramos 61 (de 91; 67.03 %). Mientras que con FIB-4 ≥ 1.3, el número de pacientes con presencia de fibrosis significativa con ELF sería de 43 (de 91; 47.25 %). El índice de kappa fue de 0.17 (error standard de 0.07), que sería una concordancia pobre.

En las siguientes tablas se expone la evidencia de fibrosis (F≥2) según ELF o ET y la etiología de la enfermedad hepática según lo valores de FIB-4:

Tabla I: Con FIB4 <1.3, **tabla II:** Con FIB4 ≥ 1.3-<3.5 y **tabla III:** Con FIB4 ≥3.25

Tabla I: FIB-4 <1.3

	N	ELF pedidos	ET realizada
NUMERO TOTAL DE CASOS CON FIB4 <1,3	92	91	61
EVIDENCIA DE FIBROSIS F≥2		89 (97,8%)	25 (40,98%)
ETIOLOGIA			
VHC	38	37	13
VHB	6	6	2
NALFD	30	29	7
ALCOHOL	6	6	1
OTROS DIAGNÓSTICOS	12	11	2
SIN EVIDENCIA DE FIBROSIS			
ETIOLOGIA		2 (2,19%)	35 (57,33 %)
VHC		1	12
VHB			1
NALFD			12
ALCOHOL			3
OTROS DIAGNÓSTICOS		1	7

Tabla II: FIB-4 ≥1.3-<3.25

	N	ELF pedidos	ET realizada
NUMERO TOTAL DE CASOS CON FIB4 ≥1,3-<3,25	73	72	41
EVIDENCIA DE FIBROSIS F≥2		72 (100%)	20 (48,78%)
ETIOLOGIA			
VHC	30	30	10
VHB	3	2	2
NALFD	18	18	4
ALCOHOL	7	7	1
OTROS DIAGNÓSTICOS	15	15	3
SIN EVIDENCIA DE FIBROSIS		-	21 (51,21%)
ETIOLOGIA			
VHC			10
VHB			1
NALFD			6
ALCOHOL			3
OTROS DIAGNÓSTICOS			1

Tabla III: FIB-4 ≥3.25

	N	ELF pedidos	ET realizada
NUMERO TOTAL DE CASOS CON FIB4 ≥3,25	14	14	8
EVIDENCIA DE FIBROSIS F≥2		14 (100%)	4 (50%)
ETIOLOGIA			
VHC	9	9	2
VHB	3	3	1
NALFD	1	1	
ALCOHOL	1	1	
OTROS DIAGNÓSTICOS			1
SIN EVIDENCIA DE FIBROSIS			4 (50%)
ETIOLOGIA			
VHC			4
VHB			
NALFD			
ALCOHOL			
OTROS DIAGNÓSTICOS			

Discusión

En nuestro estudio hemos encontrado concordancias pobres entre las pruebas no invasivas de cribado de fibrosis hepática, en el contexto de etiologías de enfermedad hepática crónica con alta prevalencia de fibrosis/cirrosis. Este hallazgo pone de manifiesto, la dificultad con la que nos encontramos a la hora de identificar qué algoritmo o aplicación secuencial de pruebas no invasivas podría traducirse en una mejor estrategia diagnóstica en estas patologías. Las guías respaldan un proceso de estratificación del riesgo de al menos dos niveles, proporcionando como ejemplo FIB-4 como la primera prueba de elección dado su aceptable valor predictivo negativo en entornos de baja prevalencia, seguida de una ET y/o ELF para identificar a los pacientes con mayor probabilidad de tener una lesión significativa (≥F2) o fibrosis avanzada (F3/4) que requieren evaluación adicional.

En la actualidad no existen directrices sólidas en las guías de práctica clínica con respecto a selección de pacientes para la evaluación del riesgo de fibrosis significativo en la enfermedad hepática. NICE recomienda el uso del ELF en pacientes con evidencia de NAFLD, pero no describe qué tipo de estrategia utilizar. La guía actual de la British Society of Gastroenterology recomienda la evaluación de la fibrosis usando uno de los parámetros basados en sangre en la comunidad (FIB4 o NAFLD Fibrosis Score) en pacientes con sospecha de NAFLD, pero solo en el contexto de enzimas hepáticas elevadas. Estas directrices en guías previas, sugerían que estas pruebas se han de realizar en el ámbito de la atención especializada, sin embargo, dada la creciente carga de hepatopatía, se está defendiendo su uso en atención primaria.

No obstante, un punto clave para evaluar el rendimiento de una prueba es partir de la base de que este depende de la prevalencia de la enfermedad, lo que significa que en poblaciones de baja prevalencia la sensibilidad y el valor predictivo positivo son menores. Además, cualquier prueba, dependiendo de su naturaleza y el punto de corte elegido, se asocia con resultados de prueba falsos positivos y falsos negativos, una limitación de la toma de decisiones binaria. Un algoritmo paso a paso que combine pruebas no invasivas podría reducir la tasa de pruebas falsas positivas, pero existe un número limitado de estudios con resultados sobre el cribado de la fibrosis hepática usando diferentes métodos no invasivos y puntos de corte. En ellos las tasas de detección para fibrosis variaron desde 0,7% y 7,5% en cohortes de población general, frente a 18%-27% en poblaciones de alto riesgo²⁵.

En nuestro estudio hemos empleado los puntos de corte más descritos en la literatura, pero los enfoques basados en algoritmos requieren de una validación de puntos de corte basados en la etiología de la enfermedad, etnicidad y prevalencia, así como la consideración de

limitaciones socioeconómicas regionales y acceso a la ET y atención especializada.

En cuanto a FIB-4, su principal limitación es una zona gris que no permite definir con precisión si el paciente tiene una fibrosis importante o puede necesitar una prueba complementaria para estratificar mejor al paciente en esta situación, sin embargo, actualmente, la estrategia principal con respecto a la estadificación de la fibrosis en la hepatopatía por VHC, es identificar a los pacientes con fibrosis/cirrosis avanzada. En general, el rendimiento diagnóstico de los marcadores séricos es mejor para la cirrosis que para la fibrosis significativa en estos pacientes, ya que esos datos son muy relevantes en la era del tratamiento con antivirales. La estadificación precisa de la fibrosis antes del tratamiento es menos crucial desde el punto de vista clínico que la identificación de fibrosis avanzada o cirrosis, que requiere una vigilancia continua posterior al tratamiento. Definir el diagnóstico de cirrosis antes del tratamiento es de suma importancia, así como estratificar a aquellos con cirrosis descompensada para iniciar el tratamiento antes o después del trasplante hepático. Como ya comentamos, el valor de corte para FIB-4 ≥ 3.25 del estudio original, ha sido corroborado en estudios adicionales, mostrando su utilidad para diagnosticar fibrosis avanzada. En nuestro estudio solo hemos detectado 14 pacientes con ese valor de FIB-4, por lo que no podemos valorar el rendimiento de las pruebas evaluadas a ese punto de corte, dada la limitación de individuos en ese subgrupo.

Destacamos también el elevado porcentaje de pacientes con FIB-4 < 1.3 , que tendrían un grado de fibrosis $F \geq 2$ mediante ELF (97.8%) en comparación con el 40.98% que se obtuvo por ET, que nos lleva a plantear la hipótesis de que con el punto de corte del fabricante puede que ELF sobreestime el grado de fibrosis. De hecho, si seleccionamos como punto de corte para ELF ≥ 9.8 ($\geq F3$), grado de fibrosis que como hemos comentado puede ser clínicamente más relevante, en el grupo de pacientes con FIB-4 < 1.3 , el porcentaje de pacientes con fibrosis clínicamente significativa sería de 32.96%. Esta situación también se reproduce en los otros dos estratos de pacientes, donde considerando este punto de corte de 9.8 pasaríamos de: 100% a 44.4% en el grupo de pacientes con FIB-4 en zona intermedia y de 100% a 78.5% en el grupo con FIB-4 ≥ 3.25 . Aunque hemos de señalar que a esos puntos de corte, la concordancia seguiría siendo pobre.

Las principales limitaciones de nuestro estudio es su carácter retrospectivo, el número relativamente pequeño de pacientes y el hecho de que no hemos podido comparar ninguna de estas pruebas con el método de referencia que es la biopsia hepática.

Creemos que son necesarios más estudios en los se deberían seleccionar diferentes puntos de corte para las diferentes pruebas no invasivas en función de la etiología, posiblemente la edad y el grado de fibrosis que se pretenda descartar/confirmar. Para ello necesitamos estudios con muestras de gran tamaño que aborden las lagunas de conocimiento más importantes, en particular comparando las pruebas no invasivas existentes de fibrosis en términos de precisión y aplicabilidad en entornos específicos, evaluando la rentabilidad de la detección e investigando posibles efectos beneficiosos a largo plazo.

Bibliografía

1. Moon AM, Singal AG, Tapper EB. Contemporary Epidemiology of Chronic Liver Disease and Cirrhosis. Vol. 18, *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. W.B. Saunders; 2020. p. 2650–66.
2. Romero-Gómez M, Aller R, Ampuero J, Fernández Rodríguez C, Agustín S, Latorre R, et al. AEEH «Consensus about detection and referral of hidden prevalent liver diseases». *Gastroenterología y Hepatología*. Ediciones Doyma, S.L.; 2022.
3. Roehlen N, Crouch E, Baumert TF. Liver Fibrosis: Mechanistic Concepts and Therapeutic Perspectives. Vol. 9, *Cells*. NLM (Medline); 2020.
4. Friedman SL, Pinzani M. Hepatic fibrosis 2022: Unmet needs and a blueprint for the future. Vol. 75, *Hepatology*. John Wiley and Sons Inc; 2022. p. 473-88.
5. Parola M, Pinzani M. Liver fibrosis: Pathophysiology, pathogenetic targets and clinical issues. Vol. 65, *Molecular Aspects of Medicine*. Elsevier Ltd; 2019. p. 37-55.
6. Gheorghe G, Bungău S, Ceobanu G, Ilie M, Bacalbaşa N, Bratu OG, et al. The non-invasive assessment of hepatic fibrosis. Vol. 120, *Journal of the Formosan Medical Association*. Elsevier B.V.; 2021. p. 794-803.
7. Berzigotti A, Tsochatzis E, Boursier J, Castera L, Cazzagon N, Friedrich-Rust M, et al. EASL Clinical Practice Guidelines on non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis – 2021 update. *J Hepatol*. 2021 Sep 1;75(3):659-89.
8. Hur M, Park M, Moon HW, Choe WH, Lee CH. Comparison of non-invasive clinical algorithms for liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B to reduce the need for liver biopsy: Application of enhanced liver fibrosis and Mac-2 binding protein glycosylation isomer. *Ann Lab Med*. 2021;42(2):249-57.
9. Lai M, Afdhal NH. Liver Fibrosis Determination. Vol. 48, *Gastroenterology Clinics of North America*. W.B. Saunders; 2019. p. 281-9.
10. Sherman KE, Abdel-Hameed EA, Ehman RL, Rouster SD, Campa A, Martinez SS, et al. Validation and Refinement of Noninvasive Methods to Assess Hepatic Fibrosis: Magnetic Resonance Elastography Versus Enhanced Liver Fibrosis Index. *Dig Dis Sci*. 2020 Apr 1;65(4):1252-7.
11. Loomba R, Adams LA. Advances in non-invasive assessment of hepatic fibrosis. Vol. 69, *Gut*. BMJ Publishing Group; 2020. p. 1343-52.
12. Archer AJ, Belfield KJ, Orr JG, Gordon FH, Abeysekera KW. EASL clinical practice guidelines: non-invasive liver tests for evaluation of liver disease severity and prognosis. *Frontline Gastroenterol*. 2022 Sep;13(5):436-9.
13. Newsome PN, Cramb R, Davison SM, Dillon JF, Foulerton M, Godfrey EM, et al. Guidelines on the management of abnormal liver blood tests. *Gut*. 2018 Jan 1;67(1):6-19.
14. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): assessment and management NICE guideline [Internet]. 2016. Available from: www.nice.org.uk/guidance/ng49
15. Oeda S, Tanaka K, Oshima A, Matsumoto Y, Sueoka E, Takahashi H. Diagnostic accuracy of fibroscan and factors affecting measurements. Vol. 10, *Diagnostics*. MDPI AG; 2020.
16. Castéra L, Vergniol J, Foucher J, le Bail B, Chanteloup E, Haaser M, et al. Prospective comparison of transient elastography, Fibrotest, APRI, and liver biopsy for the assessment of fibrosis in chronic hepatitis C. *Gastroenterology*. 2005;128(2):343-50.
17. Ziol M, Handra-Luca A, Kettaneh A, Christidis C, Mal F, Kazemi F, et al. Noninvasive assessment of liver fibrosis by measurement of stiffness in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2005 Jan;41(1):48-54.
18. Friedrich-Rust M, Ong MF, Martens S, Sarrazin C, Bojunga J, Zeuzem S, et al. Performance of Transient Elastography for the Staging of Liver Fibrosis: A Meta-Analysis. *Gastroenterology*. 2008;134(4).
19. Patel PJ, Connoley D, Rhodes F, Srivastava A, Rosenberg W. A review of the clinical utility of the Enhanced Liver Fibrosis test in multiple aetiologies of chronic liver disease. Vol. 57, *Annals of Clinical Biochemistry*. SAGE Publications Ltd; 2020. p. 36–43.
20. Day J, Patel P, Parkes J, Rosenberg W. Derivation and Performance of Standardized Enhanced Liver Fibrosis (ELF) Test Thresholds for the Detection and Prognosis of Liver Fibrosis. *J Appl Lab Med*. 2019 Mar 1;3(5):815-26.
21. Day J, Patel P, Parkes J, Rosenberg W. Derivation and Performance of Standardized Enhanced Liver Fibrosis (ELF) Test Thresholds for the Detection and Prognosis of Liver Fibrosis. *J Appl Lab Med*. 2019 Mar 1;3(5):815-26.
22. Yamamura S, Kawaguchi T, Nakano D, Tomiyasu Y, Yoshinaga S, Doi Y, et al. Profiles of advanced hepatic fibrosis evaluated by FIB-4 index and shear wave elastography in health checkup examinees. *Hepatology Research*. 2020 Feb 1;50(2):199-213.
23. Blanco-Grau A, Gabriel-Medina P, Rodríguez-Algarra F, Villena Y, López-Martínez R, Agustín S, et al. Assessing liver fibrosis using the fib4 index in the community setting. *Diagnostics*. 2021 Dec 1;11(12).
24. Kim M, Jun DW, Park H, Kang BK, Sumida Y. Sequential combination of FIB-4 followed by m2bpgi enhanced diagnostic performance for advanced hepatic fibrosis in an average risk population. *J Clin Med*. 2020 Apr 1;9(4).
25. Ginès P, Castera L, Lammert F, Graupera I, Serra-Burriel M, Allen AM, et al. Population screening for liver fibrosis: Toward early diagnosis and intervention for chronic liver diseases. Vol. 75, *Hepatology*. John Wiley and Sons Inc; 2022. p. 219-28.