

Artículo original

Valor pronóstico de la fibrosis hepática valorada por el índice FIB4 en pacientes ingresados por síndrome coronario agudo

Alberto Cordero^{a,b,c,*}, David Escribano^{a,b}, María Amparo Quintanilla^a, José M. López-Ayala^a, María D. Masiá^a, Diego Cazorla^a, Elías Martínez Rey-Rañal^a, José Moreno-Arribas^{a,b} y Pilar Zuazola^a^aDepartamento de Cardiología, Hospital Universitario de San Juan, San Juan, Alicante, España^bUnidad de Investigación de Cardiología, Fundación para el Fomento de la Investigación Sanitaria y Biomédica de la Comunitat Valenciana (FISABIO), España^cCentro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Cardiovasculares (CIBERCV), España

Historia del artículo:

Recibido el 19 de septiembre de 2022

Aceptado el 19 de diciembre de 2022

On-line el 16 de marzo de 2023

Palabras clave:

Fibrosis hepática

Insuficiencia cardíaca

Sangrado mayor

Síndrome coronario agudo

RESUMEN

Introducción y objetivos: La fibrosis hepática precede a la cirrosis y a la insuficiencia hepática. Las formas subclínicas de fibrosis hepática podrían aumentar el riesgo de eventos cardiovasculares. El objetivo fue describir el valor pronóstico del índice FIB-4 en pacientes con síndrome coronario agudo (SCA) sobre la mortalidad hospitalaria y el pronóstico posterior.**Métodos:** Estudio retrospectivo de pacientes con SCA en un centro. Los objetivos de análisis fueron la mortalidad en la fase hospitalaria y tras el alta, así como la insuficiencia cardíaca y el sangrado mayor (SM), que se evaluaron tomando como evento competitivo la mortalidad por todas las causas y se presentan los *sub-hazard* ratios (sHR). Los eventos recurrentes se evaluaron mediante la razón de tasas de incidencia (IRR).**Resultados:** Se incluyeron a 3.106 pacientes y el 6,66% tenía un índice FIB-4 $\geq 1,3$. El análisis multivariado verificó mayor riesgo de mortalidad intrahospitalaria asociado al índice FIB-4 (OR = 1,24; $p = 0,016$) y los pacientes con valores $> 2,67$ presentaron el doble de riesgo (OR = 2,35; $p = 0,038$). Tras el alta (mediana de seguimiento 1.112 días) el índice FIB-4 no tuvo valor pronóstico de mortalidad pero valores $\geq 1,3$ se asociaron a mayor riesgo del primer reingreso (Shr = 1,61; $p = 0,04$) o recurrente (IRR = 1,70; $p = 0,001$) de IC. El índice FIB-4 $\geq 1,30$ se asoció con mayor riesgo de SM (sHR = 1,62; $p = 0,030$).**Conclusiones:** La evaluación de la fibrosis hepática por el índice FIB-4 identifica a los pacientes con SCA con mayor riesgo de mortalidad intrahospitalaria pero también con mayor riesgo de IC y SM tras el alta.© 2023 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Prognostic value of liver fibrosis assessed by the FIB-4 index in patients with acute coronary syndrome

ABSTRACT

Introduction and objectives: Liver fibrosis is present in nonalcoholic liver disease (NAFLD) and both precede liver failure. Subclinical forms of liver fibrosis might increase the risk of cardiovascular events. The objective of this study was to describe the prognostic value of the FIB-4 index on in-hospital mortality and postdischarge outcomes in patients with acute coronary syndrome (ACS).**Methods:** Retrospective study including all consecutive patients admitted for ACS between 2009 and 2019. According to the FIB-4 index, patients were categorized as < 1.30 , $1.30-2.67$ or > 2.67 . Heart failure (HF) and major bleeding (MB) were assessed taking all-cause mortality as a competing event and subhazard ratios (sHR) are presented. Recurrent events were evaluated by the incidence rate ratio (IRR).**Results:** We included 3106 patients and 6.66% had a FIB-4 index ≥ 1.3 . A multivariate analysis verified a higher risk of in-hospital mortality associated with the FIB-4 index (OR, 1.24; $P = .016$). Patients with a FIB-4 index > 2.67 had a 2-fold higher in-hospital mortality risk (OR, 2.35; $P = .038$). After discharge (median follow-up 1112 days), the FIB-4 index had no prognostic value for mortality. In contrast, patients with FIB-4 index ≥ 1.3 had a higher risk of first (sHR, 1.61; $P = .04$) or recurrent (IRR, 1.70; $P = .001$) HF readmission. Similarly, FIB-4 index ≥ 1.30 was associated with a higher MB risk (sHR, 1.62; $P = .030$).**Conclusions:** The assessment of liver fibrosis by the FIB-4 index identifies ACS patients not only at higher risk of in-hospital mortality but also at higher risk of HF and MB after discharge.© 2023 Sociedad Española de Cardiología. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Keywords:

Liver fibrosis

Heart failure

Major bleeding

Acute coronary syndrome

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: acorderofort@gmail.com (A. Cordero).[@acorderofort](https://twitter.com/acorderofort) @cardiosanjuan

Abreviaturas

ALT: alanina transaminasa
 AST: aspartato transaminasa
 FIB-4: índice de fibrosis basado en 4 factores
 MACE: eventos cardiovasculares mayores
 SCA: síndrome coronario agudo
 SM: sangrado mayor

INTRODUCCIÓN

Las anomalías de la función hepática son frecuentes en los pacientes con enfermedad coronaria debido a la alta prevalencia de la obesidad, la diabetes y la insuficiencia cardíaca^{1,2}. Se sabe que la enfermedad de hígado graso no alcohólico (EHGNA) y la fibrosis hepática preceden a la cirrosis y la disfunción hepática^{1,2}.

El índice FIB-4 (índice de fibrosis basado en 4 factores) es un instrumento validado para la evaluación de la fibrosis hepática^{3,4} y su exactitud diagnóstica para la predicción de la fibrosis avanzada en pacientes con una EHGNA, confirmada mediante biopsia, es similar a la de la resonancia magnética⁵. La cirrosis hepática con hipertensión portal es uno de los criterios mayores para definir a los pacientes con un riesgo hemorrágico alto⁶, pero las anomalías hepáticas leves o moderadas también podrían aumentar el riesgo de sangrado mayor (SM)⁴ e incluso, en mayor medida, el de insuficiencia cardíaca^{7,8}, eventos cardiovasculares mayores (MACE) o muerte⁹. Aunque una parte del riesgo de complicaciones cardiovasculares derivadas de la fibrosis hepática o la EHGNA es atribuible a estas comorbilidades, el diagnóstico de la EHGNA se asocia con un riesgo superior al que comporta la suma de los factores de riesgo relacionados con su incidencia⁴.

Partiendo de estas premisas, se investigó el valor pronóstico de la fibrosis hepática evaluada mediante el índice FIB-4 en una cohorte de pacientes ingresados por un síndrome coronario agudo (SCA).

MÉTODOS

Se llevó a cabo un estudio retrospectivo de todos los pacientes consecutivos ingresados por un SCA en el Servicio de Cardiología del Hospital de San Juan (Alicante, España) entre 2009 y 2019. Ingresaron en total 3.174 pacientes y, tras la exclusión de 8 pacientes seropositivos para el virus de la inmunodeficiencia humana y 29 con una hepatitis conocida, el total de pacientes analizados fue de 3.106. El SCA se definió por la presencia de síntomas clínicos de dolor torácico típicos y alteraciones electrocardiográficas indicativas de una isquemia o lesión miocárdica y/o una elevación de los marcadores séricos de la lesión miocárdica¹⁰. El grado de fibrosis hepática se estimó con el índice FIB-4¹, que es un algoritmo basado en el recuento de plaquetas, la edad, la alanina transaminasa (ALT) y la aspartato transaminasa (AST): edad (años) \times AST (U/l) / (recuento de plaquetas [$10^3/\mu\text{l}$] \times ALT [U/l]). Según las recomendaciones del sistema de puntuación de la *Non-alcoholic Steatohepatitis Clinical Research Network*, se clasificó a los pacientes en los grupos de puntuación de 1,30, 1,30-2,67 o $> 2,67$ ^{1,9,11}.

También se clasificó a los pacientes en los grupos de infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST (IAMCEST) y síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST (SCASEST) según las observaciones electrocardiográficas. Personal médico especialmente formado para ello registró los factores de riesgo, los antecedentes patológicos, los tratamientos, las exploraciones complementarias y el diagnóstico principal al alta de

todos los pacientes. Los protocolos de diagnóstico y tratamiento del centro para el SCA incluyen análisis de una muestra de sangre en el servicio de urgencias y de la primera muestra en ayunas tras el ingreso en el hospital. Suele disponerse del valor de AST de la primera muestra de sangre en los análisis del servicio de urgencias y del de ALT en las primeras 24 h. Se registró la primera determinación de cada paciente.

Definiciones

Aplicando la definición de 2019 del *Academic Research Consortium for High Bleeding Risk (ARC-HBR)*⁶, se clasificó a los pacientes según el consenso ARC-HBR si cumplían como mínimo 1 criterio mayor o 2 criterios menores. El filtrado glomerular se calculó mediante la ecuación *Modification of Diet on Renal Disease*¹². Las comorbilidades se evaluaron con el índice de Charlson adaptado para los pacientes con enfermedad cardiovascular¹³, y se consideró que aquellos con una puntuación > 4 tenían una carga de morbilidad elevada. Se determinó prospectivamente la completitud de la revascularización, determinada después de la intervención de revascularización, con base en la revascularización «anatómica equivalente» pretendida antes de la revascularización según la numeración de segmentos de los vasos de diámetro $> 1,5 \text{ mm}$ ¹⁴.

Objetivos y seguimiento

Los objetivos principales fueron la mortalidad por cualquier causa y la mortalidad de causa cardiovascular, la primera hospitalización por insuficiencia cardíaca (IC) y el SM; los objetivos secundarios fueron la incidencia acumulada de IC y SM posteriores. El diagnóstico de la IC se codificó según los informes médicos firmados por el personal médico del centro, y se basó principalmente en los criterios diagnósticos de las guías de práctica clínica¹⁵. Los eventos de SM se recogieron según la escala de hemorragia *Thrombolysis and Myocardial Infarction (TIMI)* para los SM no relacionados con un *bypass* arterial coronario y los que se correspondían con las definiciones 3 o 5 del *Bleeding Academic Research Consortium*¹⁶. El protocolo del estudio fue aprobado por el comité de ética del hospital que realizaba la coordinación y se obtuvo el consentimiento informado de todos los pacientes.

Para el seguimiento de los pacientes después del alta, se siguió un protocolo claramente establecido con llamadas telefónicas y examen de las historias clínicas electrónicas y las bases de datos de los centros. La supervivencia de los pacientes se determinó mediante llamadas telefónicas cuando no se dispuso de la historia clínica. El estudio se llevó a cabo siguiendo las recomendaciones de *Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE)*.

Análisis estadísticos

Las variables cuantitativas se presentan en forma de media \pm DE, y las diferencias se evaluaron con la prueba de la t de Student y la prueba de la χ^2 . Las variables cualitativas se presentan en forma de porcentajes y las diferencias se analizaron mediante ANOVA. Tal como se preveía, la edad, el filtrado glomerular, la puntuación GRACE, la puntuación PRECISE-DAPT y el índice FIB-4 mostraron una colinealidad en sus resultados y se modelizaron como variables cualitativas; no obstante, ninguna de ellas presentó un resultado positivo en los análisis multivariantes. Las variables asociadas con la mortalidad hospitalaria se evaluaron mediante regresión logística binaria. La calibración del modelo se evaluó con la prueba de Hosmer-Lemeshow y la exactitud diagnóstica, con el área bajo la curva de la

probabilidad del diagnóstico; la franja de calibración indica la evaluación global¹⁷, que permite señalar los intervalos de riesgo para representar gráficamente dónde hay una desviación significativa respecto a la calibración ideal y el sentido de la desviación.

Los análisis de la supervivencia se realizaron con modelos de regresión de Cox tras la verificación del supuesto de riesgos proporcionales mediante la prueba de residuos de Schoenfeld. Antes de introducirlos en los modelos de regresión, los valores de la

Tabla 1
Características clínicas de la cohorte en función del índice FIB-4

	Total	FIB-4 < 1,30	FIB-4 1,30-2,67	FIB-4 ≥ 2,67	p
Pacientes	3.106	2.899 (93,34)	122 (3,93)	85 (2,74)	
Índice FIB-4	0,10 [0,04-0,24]	0,10 [0,04-1,18]	1,70 [1,50-2,05]	6,12 [3,69-16,06]	< 0,001
Edad (años)	68,45 ± 12,83	68,29 ± 12,78	70,79 ± 13,22	71,0 ± 13,16	0,131
IMC	27,91 ± 4,60	27,93 ± 4,63	27,30 ± 4,04	27,98 (3,96)	0,461
Mujeres	25,75	25,73	23,42	29,41	0,634
Diabetes mellitus	33,39	33,30	31,53	38,82	0,519
Hipertensión	65,68	65,64	63,96	69,41	0,714
Dislipemia	50,20	50,36	45,95	50,59	0,658
Fumadores actuales	31,97	32,16	32,73	24,71	0,344
EC previa	23,75	23,88	20,72	23,53	0,744
IC previa	2,86	2,84	3,60	2,35	0,860
FA previa	9,17	9,10	8,11	12,94	0,445
Enfermedad arterial periférica	7,48	7,39	9,01	8,24	0,788
EPOC	9,44	9,45	9,91	8,24	0,917
IAMCEST	37,61	36,46	52,2	56,47	< 0,001
Índice de Charlson	2,45 ± 2,21	2,43 ± 2,20	2,65 ± 2,27	2,69 ± 2,34	0,354
Índice de Charlson > 4	21,94	21,39	30,00	29,41	0,024
Puntuación GRACE	144,64 ± 41,01	143,22 ± 40,14	160,60 ± 44,76	170,83 ± 50,65	0,010 ^a
Puntuación GRACE > 140	51,28	50,23	66,67	65,88	< 0,001
Parada cardiaca extrahospitalaria	1,69	1,60	3,60	2,35	0,030 ^a
Riesgo hemorrágico alto (ARC-HBR)	60,95	59,55	75,41	88,24	< 0,001
Puntuación PRECISE DAPT > 25	47,48	46,04	58,20	81,18	0,004
FEVI (%)	54,71 ± 17,27	55,05 ± 17,48	50,11 ± 12,41	48,59 ± 12,96	0,010 ^a
Angiografía	96,18	96,39	93,20	93,15	0,099
Revascularización	88,11	88,31	84,68	85,88	0,417
Revascularización completa	65,72	66,22	63,40	65,75	0,727
Número de arterias coronarias con lesiones significativas	1,62 ± 0,90	1,62 ± 0,90	1,79 ± 0,89	1,51 ± 0,88	0,142
Enfermedad multivasa	20,97	20,87	26,04%	17,39	0,361
Revascularización compleja	14,13	14,44	10,68%	8,22	0,191
Duración de la hospitalización (días)	6,04 ± 20,17	5,90 ± 20,68	7,24 ± 7,29	9,18 ± 12,52	0,04 ^a
Hemoglobina (g/dl)	13,33 ± 2,62	13,37 ± 2,65	12,78 ± 1,88	12,57 ± 2,07	0,04 ^a
Recuento de plaquetas	208.791,21 ± 71.467,08	212.502,35 ± 68.964,26	168.261,26 ± 82.364,18	138.858,04 ± 84.989,81	0,01
Glucosa en ayunas (mg/dl)	159,80 ± 298,54	161,46 ± 168,54	137,42 ± 171,50	132,95 ± 87,18	0,98
HbA _{1c}	6,40 ± 1,30	6,40 ± 1,30	6,41 ± 1,43	6,55 ± 1,34	0,637
Colesterol total (mg/dl)	160,65 ± 45,58	161,50 ± 45,69	148,19 ± 41,34	148,54 ± 43,66	0,006 ^a
cLDL (mg/dl)	94,30 ± 35,91	94,85 ± 36,07	86,01 ± 31,66	86,37 ± 33,84	0,040 ^a
cHDL (mg/dl)	40,31 ± 13,77	40,34 ± 13,72	40,28 ± 14,17	39,39 ± 15,0	0,826
Triglicéridos (mg/ml)	117 [89-158]	119 [90-158]	106,5 [86-145]	105 [90-167]	0,139
Creatinina (mg/dl)	1,06 ± 0,46	1,05 ± 0,45	1,06 ± 0,47	1,31 ± 0,71	0,001 ^b
TFG (ml/min/1,72 m ²)	73,91 ± 23,20	74,28 ± 23,07	72,84 ± 22,94	62,87 ± 25,58	0,010 ^b
TFG < 60 ml/min/1,72 m ²	27,03	26,53	25,89	45,24	0,01
AST (U/ml)	42,26 ± 76,24	32,04 ± 25,48	17,0 ± 64,26	183,09 ± 233,8	0,001
ALT (U/ml)	32,22 ± 55,50	25,12 ± 17,08	76,35 ± 34,15	209,86 ± 250,72	0,001
Ácido úrico	5,85 ± 1,90	5,83 ± 1,85	5,60 ± 2,22	6,88 ± 2,69	0,001 ^b
NT-proBNP (U/ml)	836,5 [204-2647]	801,7 [294-2.518]	2.258 [586-5.847]	1897 [637-11.359]	0,001 ^a

ALT: alanina transaminasa; AST: aspartato transaminasa; cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; IAMCEST: infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST; TFG: tasa de filtrado glomerular.

^a Para la comparación entre F1 y el reposo.

^b Para la comparación entre F3-4 y el reposo.

Los valores expresan porcentajes, n (%), media ± desviación estándar o mediana [intervalo intercuartílico].

puntuación FIB-4 se expandieron con polinomios fraccionales, al objeto de no asumir la linealidad del efecto.

Las estimaciones del riesgo de IC o SM tras el alta podrían verse afectadas por el hecho de que el paciente hubiera sobrevivido o no. En consecuencia, las técnicas habituales de análisis de tiempo hasta el evento habrían producido unos resultados sesgados o no interpretables debido a los riesgos en competencia, y la estimación de Kaplan-Meier habría sobrestimado la incidencia de la IC. Para evitar estos efectos, se aplicó el modelo introducido por Fine y Gray¹⁸ para analizar los eventos competidores. Las incidencias de IC y SM se presentan mediante gráficos de función de incidencia acumulados y los resultados del análisis multivariante se presentan como valores de *subhazard ratio* (SHR) y los correspondientes intervalos de confianza del 95% (IC95%). Se utilizó el estadístico C de Harrel para evaluar la discriminación del modelo. La calibración se evaluó con la prueba de Gronnesby y Borgan. Se clasificó a los pacientes perdidos para el seguimiento como no disponibles, al igual que aquellos de los que faltaba alguna de las variables principales para los análisis, aunque estos fueron menos del 5%. Para la evaluación de la reclasificación del riesgo real de SM del FIB-4, tomando como patrón de referencia la puntuación PRECISE-DAPT, se evaluaron la tasa de reclasificación, la mejora de reclasificación neta y la mejora de discriminación integrada¹⁹. Para este cálculo, no se aceptaron los datos censurados para el análisis.

Se evaluaron las hospitalizaciones recurrentes determinando la razón de tasas de incidencia (IRR). Dado que un aumento de las hospitalizaciones por IC se asocia con un aumento del posterior riesgo de muerte, se ha propuesto que cualquier análisis de los ingresos hospitalarios recurrentes debe tener en cuenta también la

muerte como evento terminal. Así pues, se calcularon los coeficientes derivados de este método teniendo en cuenta la correlación positiva entre el parámetro de valoración recurrente y la muerte como evento terminal, relacionando las 2 ecuaciones simultáneas (número de rehospitalizaciones y muerte) con la fragilidad común, utilizando el procedimiento bivcncto de STATA²⁰. En consecuencia, dentro del mismo modelo se obtuvieron las estimaciones del riesgo de ambos parámetros de valoración. La selección de las covariables se llevó a cabo con base en el conocimiento médico previo. Las covariables incluidas en el modelo predictivo final de los objetivos del estudio fueron edad, sexo, diabetes, revascularización, IC previa, fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI), hemoglobina, fibrilación auricular y tratamientos médicos al alta.

El umbral de la significación estadística se estableció en $p < 0,05$. Todos los análisis se realizaron con el programa STATA 14.3 (StataCorp, 2009, Stata Statistical Software: versión 14, StataCorp LP, Estados Unidos).

RESULTADOS

En la [tabla 1](#) se muestran las características clínicas de la cohorte. En los 3.106 pacientes, la mediana del índice FIB-4 fue de 0,10 (0,04–0,24) y el 6,66% tenía un FIB-4 $\geq 1,30$. Tiene interés señalar que no se observaron diferencias significativas en la mayor parte de las manifestaciones clínicas, pero los pacientes con FIB-4 $> 2,67$ ingresaron con mayor frecuencia por un IAMCEST, sufrieron más paradas cardíacas extrahospitalarias y mostraron una

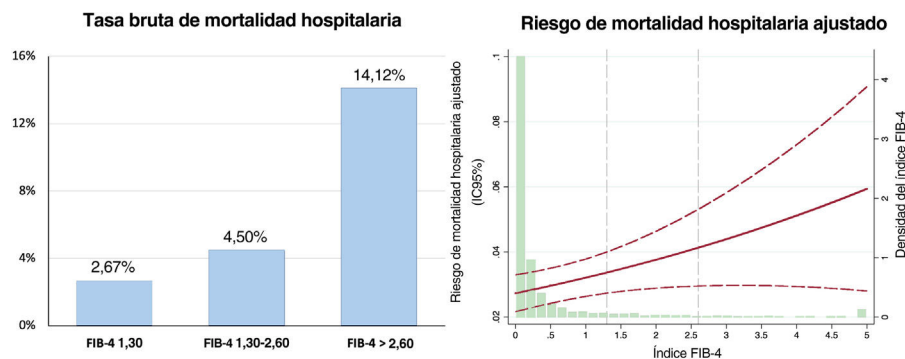


Figura 1. Riesgo de mortalidad hospitalaria asociado con el índice FIB-4.

Tabla 2

Tratamiento médico al alta en función del índice FIB-4

	Total	FIB-4 < 1,30	FIB-4 1,30-2,67	FIB-4 > 2,67	p
Ácido acetilsalicílico	92,33	92,18	94,78	94,52	0,457
Clopidogrel	48,03	47,90	46,96	54,79	0,494
Ticagrelor	22,40	23,15	13,04	8,22	0,001
Prasugrel	14,50	14,08	22,61	17,81	0,028
Anticoagulación oral	10,02	9,91	9,48	15,07	0,001
IECA/ARA-II	79,10	78,84	82,61	83,56	0,397
Bloqueadores beta	82,0	82,15	76,52	84,93	0,246
Diuréticos	21,93	21,23	30,43	35,62	0,001
Estatinas	92,37	92,57	91,30	86,30	0,125
Eplerenona	8,83	8,21	16,52	20,55	0,001
Insulina	9,20	9,10	9,57	12,33	0,636
Metformina	16,72	16,81	13,79	17,81	0,672

ARA-II: antagonistas del receptor de la angiotensina II; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina. Los valores expresan porcentajes.

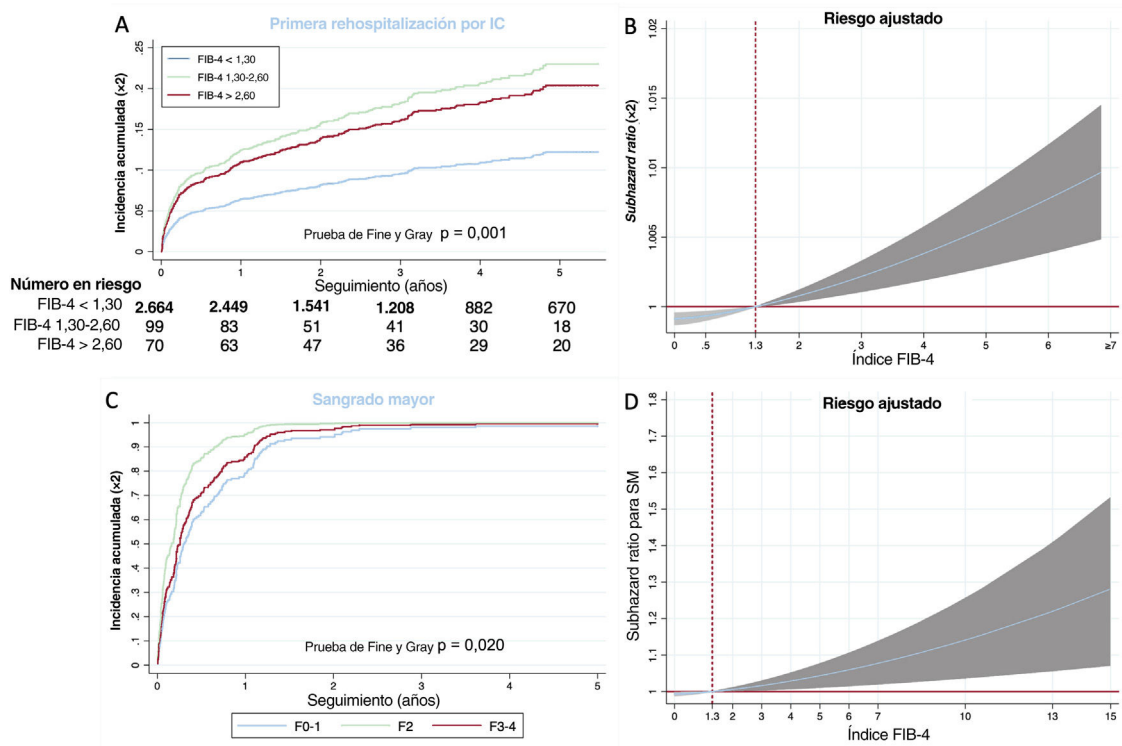


Figura 2. Tiempo hasta el primer reingreso hospitalario por insuficiencia cardíaca (IC) según el FIB-4 por categorías (A) o como variable continua (B). Incidencia sin ajustar de primeros eventos de sangrado mayor según el índice FIB-4 por categorías (C) y subdistribución ajustada de valores de hazard ratio (sHR) del índice FIB-4 como variable continua (D).

puntuación GRACE más alta. No se observaron diferencias en las lesiones coronarias ni en las revascularizaciones. En cambio, sí hubo diferencias significativas en las determinaciones bioquímicas (tabla 1). Los pacientes con FIB-4 < 1,30 presentaron valores más altos de hemoglobina, colesterol total y colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad, pero fueron los que tuvieron una concentración más baja de NT-proBNP. Los pacientes con FIB-4 > 2,67 fueron los de menor filtrado glomerular y mayor uricemia. Se observó una tendencia significativa ($p = 0,0021$) a valores de FIB-4 superiores en los pacientes con una clase de Killip más alta, pero el FIB-4 solo fue significativamente superior en los pacientes en Killip IV respecto a la Killip I (1,80 [6,03] frente a 0,56 [5,79]; $p = 0,031$). De los 1.633 pacientes clasificados como en riesgo hemorrágico no alto, 67 (4,1%) presentaban un índice FIB-4 > 1,30.

Resultados hospitalarios

En los pacientes con FIB-4 < 1,30, la duración de la hospitalización fue más corta y la FEVI al alta fue más alta. La tasa de mortalidad hospitalaria fue del 3,06% (92 pacientes). Tal como se muestra en la figura 1, la tasa bruta de mortalidad hospitalaria fue mayor en cada categoría del índice FIB-4. El análisis multivariante ajustado por edad, sexo, diabetes, enfermedad coronaria previa, hemoglobina, revascularización y puntuación GRACE mostró una asociación significativa de la mortalidad hospitalaria con el índice FIB-4 y el riesgo de mortalidad hospitalaria (*odds ratio* [OR] = 1,24; IC95%, 1,04-1,47; $p = 0,016$). Al analizarlos por categorías, se observó que los pacientes con > 2,67 tenían un riesgo de mortalidad hospitalaria 2 veces superior (OR = 2,35; IC95%, 1,045-5,278; $p = 0,038$), pero no se apreció un aumento significativo en los pacientes clasificados en la franja de 1,30-2,67 (OR = 0,93; IC95%, 0,33-2,64; $p = 0,891$). El modelo estaba bien calibrado

($p = 0,97$) y tenía una buena capacidad de discriminación (figura 1 del material adicional).

Resultados posteriores al alta

En la tabla 2 se presentan los tratamientos médicos al alta recomendados. Los pacientes con FIB-4 > 2,67 fueron tratados con menos frecuencia con ticagrelor o prasugrel, pero recibieron con mayor frecuencia anticoagulación, eplerenona y diuréticos. Se dispuso del seguimiento posterior al alta del 96% de la cohorte, con una mediana de seguimiento de 1.112 [intervalo intercuartílico, 633-1.796] días. Durante ese periodo, fallecieron 464 pacientes (15,8%) y 308 (10,52%) muertes fueron atribuibles a causas cardiovasculares. Los pacientes clasificados con FIB-4 > 1,30 presentaron unas tasas brutas de mortalidad más altas (figura 1 del material adicional); sin embargo, tras aplicar un ajuste por edad, sexo, diabetes, revascularización, FEVI, puntuación GRACE y tratamientos médicos, el índice FIB-4 no mostró ningún valor pronóstico.

Hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca

Un total de 328 pacientes (10,41%) tuvieron al menos 1 reingreso hospitalario por IC y 179 (5,28%), al menos 2. Tal como se muestra en la figura 2 A, los pacientes con FIB-4 < 1,30 tuvieron un riesgo de reingreso por IC significativamente inferior, y tras el por edad, sexo, diabetes, revascularización, IC previa, FEVI, hemoglobina, fibrilación auricular, filtrado glomerular, concentración de NT-proBNP y tratamiento médico, se apreció un riesgo continuo en función del índice FIB-4 (figura 2 B). Los pacientes con FIB-4 > 1,30 mostraron mayor riesgo de primer reingreso por IC (sHR = 1,61; IC95%, 1,02-2,44; $p = 0,04$).

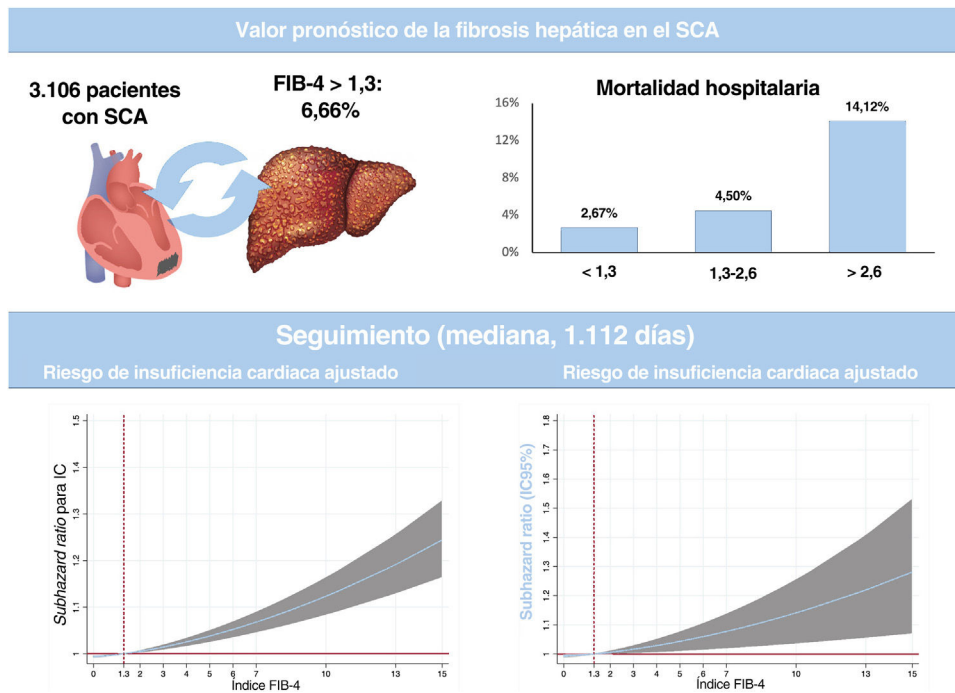


Figura 3. Figura central. Resumen de los principales resultados de la evaluación del valor pronóstico del índice FIB-4 en los pacientes ingresados respecto a los resultados hospitalarios y a largo plazo.

La mayor tasa de rehospitalizaciones por IC recurrentes fue la observada en los pacientes con FIB-4 > 2,67 (10,33/100 pacientes), seguidos de aquellos con FIB-4 de 1,30-2,67 (4,87/100 pacientes). Las diferencias persistieron tras el ajuste por edad, sexo, diabetes, revascularización, IC previa, hemoglobina, fibrilación auricular y tratamiento médico. Un índice FIB-4 > 2,67 mostraba una asociación independiente con un mayor riesgo de reingresos por IC recurrentes (IRR = 1,70; IC95%, 1,25-2,30; $p = 0,001$).

Sangrado mayor

La incidencia de SM después del alta fue del 6,19% (195 pacientes). Como se muestra en la [figura 2C](#), los pacientes con un índice FIB-4 > 1,30 presentaron una tasa bruta de SM significativamente superior. Tras ajustar por edad, sexo, diabetes, revascularización, IC previa, hemoglobina, fibrilación auricular y tratamiento médico, se observó un riesgo continuo en función del índice FIB-4 ([figura 3B](#)). Un índice FIB-4 $\geq 1,30$ mostró una asociación independiente con mayor riesgo de SM (sHR = 1,62; IC95%, 0,105-2,88; $p = 0,030$). En los pacientes riesgo hemorrágico no alto, la reclasificación con el índice FIB-4 fue del 13,27%, la mejora de reclasificación neta fue de 0,058 (0,091-1,105) y la mejora de discriminación integrada fue de 0,02 (0,001-0,060).

Evaluación del índice FIB-4 durante la hospitalización por síndrome coronario agudo, comparación antes-después

Se dispuso de valores de AST, ALT y recuento de plaquetas previos al ingreso por SCA en el 63% de los pacientes. La mediana de tiempo transcurrido hasta el análisis de sangre previo fue de 315,5 [193-522] días antes del ingreso. Los resultados hospitalarios de AST, en comparación con los valores previos disponibles, fueron un 35,7% superiores (42 frente a 27 U/l; $p = 0,001$) y los valores de ALT, un 28,1% superiores (23,2 frente a 32,2 U/l; $p = 0,001$); no se observaron diferencias en el recuento de plaquetas ([figura 1 del material adicional](#)). Se repitieron todos los análisis utilizando los

valores de AST y de ALT de los análisis de muestras de sangre obtenidas antes del ingreso por SCA y no se observaron asociaciones significativas con ninguno de los parámetros de valoración. Se dispuso de valores de transaminasas posteriores al alta en un 75% de la cohorte y se observó una disminución de tan solo un 8% en la AST y la ALT; no hubo ningún cambio en el recuento de plaquetas.

DISCUSIÓN

Este análisis de una cohorte de pacientes consecutivos hospitalizados por un SCA pone de manifiesto la repercusión de la fibrosis hepática en la mortalidad hospitalaria y en la IC y el SM después del alta ([figura 3](#)). Los resultados resaltan el valor predictivo de la fibrosis hepática para 2 de las complicaciones más importantes en los pacientes dados de alta después de un SCA. Dado que las manifestaciones clínicas y los resultados son similares a lo indicado en estudios previos²¹⁻²⁴, creemos que nuestros datos podrían ser representativos y trasladables a la práctica clínica.

Pensamos que nuestros resultados podrían tener consecuencias clínicas para el tratamiento, como la selección de los pacientes que podrían ser candidatos a pautas abreviadas de doble antiagregación plaquetaria o un seguimiento más estrecho, así como para la selección de los pacientes a los que se debería recomendar una ecografía hepática para un estudio diagnóstico más detallado.

El rendimiento diagnóstico del índice FIB-4 podría no estar cuestionado durante una hospitalización por un SCA. Las transaminasas pueden aumentar en los pacientes con un *shock* cardiogénico o una respuesta inflamatoria elevada² y esto podría haber llevado a sobrestimar la prevalencia de la fibrosis hepática. Las concentraciones de transaminasas durante un ingreso por SCA fueron significativamente superiores a los valores previos, pero las cifras posteriores al alta fueron también más altas, aunque ligeramente inferiores a las obtenidas al ingreso. Se ha demostrado que el rendimiento diagnóstico del índice FIB-4 es de una gran

exactitud en diferentes formas de hepatopatía grasa asociada a una disfunción metabólica^{4,25}. Creemos que estos resultados son solamente generadores de hipótesis y que podrían reflejar la repercusión del SCA en la función hepática.

La EHGNA, a la que precede la fibrosis hepática, será la principal causa de insuficiencia hepática y trasplante hepático en 2025²⁶. La determinación del índice FIB-4 es muy accesible, aporta una de las puntuaciones más precisas²⁵ y muestra una buena correlación con las técnicas de imagen que constituyen el patrón de referencia²². No obstante, su repercusión en el pronóstico de los pacientes con una enfermedad cardiovascular, en especial los que presentan un SCA, no se había demostrado hasta ahora. El seguimiento prospectivo de 4 años de 1.773 pacientes adultos de la *NASH Clinical Research Network* reveló que un índice FIB-4 > 2,67 implica mayor riesgo de mortalidad por cualquier causa, incluso cuando no hay descompensación hepática⁹. En cambio, la EHGNA no se asoció con un mayor riesgo de infarto de miocardio o ictus en una cohorte amplia de participantes sin enfermedad cardiovascular²⁷. Nuestros resultados muestran una asociación lineal e independiente entre el índice FIB-4 y el riesgo de mortalidad hospitalaria, y los pacientes con valores > 2,67 presentaron una tasa de mortalidad 2 veces superior. Aunque estudios previos han señalado que el examen de detección sistemática de la EHGNA en las personas con diabetes podría no tener una relación de coste-efectividad favorable²⁸, nuestros datos aportan una evidencia concluyente respecto a la repercusión de la EHGNA en la mortalidad por SCA. No obstante, en todas las guías de práctica clínica sobre la prevención primaria y secundaria de la enfermedad cardiovascular se recomiendan encarecidamente las modificaciones del estilo de vida y la reducción del peso²⁹.

A diferencia de lo ocurrido con el riesgo de mortalidad hospitalaria, se observó ausencia de efecto del índice FIB-4 en la mortalidad a largo plazo. En los participantes con EHGNA hubo un aumento del riesgo de IC incidente, con un riesgo superior de IC con fracción de eyección conservada⁷. Los resultados de este estudio indican también una relación epidemiológica entre la EHGNA y la IC que va más allá de la asociada con tener factores de riesgo comunes debido a la persistencia de un aumento del riesgo tras el ajuste por factores clínicos y demográficos, como ha resaltado también la declaración de la *American Heart Association*⁴. Estos resultados se han verificado también en un metanálisis que puso de manifiesto el mayor riesgo de IC incidente en los pacientes con EHGNA⁸. Nuestros resultados concuerdan plenamente con estas observaciones y aportan evidencia del riesgo independiente de rehospitalizaciones por IC que el índice FIB-4 implica. Nuestro grupo ha descrito anteriormente que el riesgo de IC es muy superior al riesgo de mortalidad en los pacientes con SCA sin IC o disfunción de ventrículo izquierdo previas³⁰, y este nuevo estudio respalda el papel relevante del FIB-4 en la identificación de los pacientes con un riesgo elevado de incidencia de IC.

La actual definición binaria de los pacientes con riesgo hemorrágico alto del *Academic Research Consortium for High Bleeding Risk*⁶ no incluye las anomalías hepáticas de grado leve o moderado y tan solo considera la cirrosis con hipertensión portal como un criterio de riesgo mayor. La mayoría de los factores de la coagulación se sintetizan en el hígado, y una disfunción hepática subclínica podría asociarse con deterioro de estos factores⁴. Se ha demostrado que esta definición permite identificar con exactitud a los pacientes con mayor riesgo de SM³¹, y nuestro grupo ha demostrado también que los pacientes con un SCA clasificados como en riesgo hemorrágico alto tienen un riesgo de SM superior al de mortalidad por cualquier causa en los primeros 6-7 años siguientes al SCA³². En este nuevo estudio, la prevalencia de pacientes con un riesgo hemorrágico alto entre los que tenían un FIB-4 > 1,30 fue > 50% y, además, un FIB-4 > 1,30 se asoció de manera independiente con mayor riesgo de SM tras el alta

hospitalaria. Estos resultados resaltan que un importante porcentaje de pacientes clasificados como en riesgo hemorrágico no alto según las recomendaciones actuales tenían un índice FIB-4 > 1,30 y que esto se asocia con un riesgo superior de SM. Además, la mejora de reclasificación neta, que corresponde al promedio de la mejora ponderada, y la mejora de discriminación integrada, que corresponde a la mejora del promedio de sensibilidad sin sacrificar el promedio de especificidad, fueron positivas. Por consiguiente, nuestros resultados respaldan la determinación del índice FIB-4, en especial en pacientes con un riesgo hemorrágico no alto.

Estos resultados subrayan la influencia de la fibrosis hepática leve o moderada en el SM. Creemos que los resultados podrían respaldar el mensaje de la importancia clínica y pronóstica que tiene la evaluación de la fibrosis hepática mediante el índice FIB-4 en todos los pacientes con SCA.

Limitaciones

Nuestro estudio tiene ciertas limitaciones que es preciso abordar. En primer lugar, como en todos los estudios observacionales, hay algunas limitaciones inherentes, como la ausencia de aleatorización, las modificaciones a largo plazo en los tratamientos médicos o las variables no controladas. En segundo lugar, en nuestra base de datos no se registra de manera sistemática el consumo de alcohol, por lo que no se puede descartar el posible efecto del abuso del alcohol en la función hepática. En tercer lugar, el diagnóstico del inicio de una IC también podría ser discutible. Dado que se analizaron solo los reingresos hospitalarios, creemos que se incluyeron casos de IC reales y no casos de disnea o trastornos respiratorios. Por último, dado que el periodo de inclusión fue largo, el empleo de tratamientos concomitantes podría haber cambiado en ese periodo. No obstante, teniendo en cuenta que las características clínicas y la incidencia de eventos a largo plazo son similares a lo observado en estudios previos^{21-24,31}, creemos que las limitaciones mencionadas podrían no haber tenido una repercusión relevante en nuestros resultados.

CONCLUSIONES

La evaluación de la fibrosis hepática mediante el índice FIB-4 identifica a los pacientes con SCA no solo con mayor riesgo de mortalidad hospitalaria, sino también a los que tienen mayor riesgo de IC y SM después del alta. El índice FIB-4 es un parámetro muy accesible y, aunque no es un método establecido para el diagnóstico de la fibrosis hepática, podría usarse para seleccionar a los pacientes a los que aplicar luego métodos de diagnóstico por la imagen.

FINANCIACIÓN

Este estudio contó con el apoyo del Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Cardiovasculares (CIBERCV).

CONTRIBUCIÓN DE LOS AUTORES

Conceptualización y metodología: A. Cordero; análisis formal y redacción de la primera versión del original: A. Cordero y D. Escribano; investigación: M.A. Quintanilla y J.M. López-Ayala; obtención de los datos: M.D. Masía, D. Cazorla, E. Martínez Rey-Rañal y J. Moreno-Arribas; revisión, corrección y supervisión de la primera versión: P. Zuazola.

CONFLICTO DE INTERESES

A. Cordero declara pagos por conferencias de AstraZeneca, AMGEN, Bristol-Myers Squibb, Ferrer, Boehringer Ingelheim, MSD, Daichy Sankio, Novartis, Novo Nordisk y Amarin, y actividades de consultoría de AstraZeneca, Ferrer, AMGEN, Novartis, Lilly, Novo Nordisk y Amarin. Los demás autores no tienen conflictos de intereses.

¿QUÉ SE SABE DEL TEMA?

- La fibrosis hepática precede a la cirrosis y la disfunción hepática grave.
- En la enfermedad de hígado graso no alcohólico, la fibrosis hepática se asocia con diabetes, obesidad y enfermedad cardiovascular.
- La disfunción hepática avanzada es un importante factor de riesgo de sangrado mayor.
- La fibrosis hepática puede evaluarse no solo con técnicas de diagnóstico por la imagen, sino también mediante índices clínicos, como el FIB-4.

¿QUÉ APORTA DE NUEVO?

- El 6,5% de los pacientes ingresados por un SCA tienen un índice FIB-4 > 1,3.
- Un índice FIB-4 \geq 1,3 se asoció con mayor riesgo de primera hospitalización y hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca recurrentes.
- Un índice FIB-4 \geq 1,3 se asoció a un mayor riesgo de sangrado mayor.

ANEXO. MATERIAL ADICIONAL

Se puede consultar material adicional a este artículo en su versión electrónica disponible en <https://doi.org/10.1016/j.rec.2022.12.013>

BIBLIOGRAFÍA

- Chalasanani N, Younossi Z, Lavine JE, et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2018;67:328–357.
- Stahl EP, Dhindsa DS, Lee SK, Sandesara PB, Chalasanani NP, Sperling LS. Nonalcoholic Fatty Liver Disease and the Heart: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73:948–963.
- Sterling RK, Lissen E, Clumeck N, et al. Development of a simple noninvasive index to predict significant fibrosis in patients with HIV/HCV coinfection. *Hepatology*. 2006;43:1317–1325.
- Duell PB, Welty FK, Miller M, et al. Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Cardiovascular Risk: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2022;42:e168–e185. <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/ATV.000000000000153>.
- Shibata N, Kondo T, Kazama S, et al. Impact of predictive value of Fibrosis-4 index in patients hospitalized for acute heart failure. *Int J Cardiol*. 2021;324:90–95.
- Urban P, Mehran R, Colleran R, et al. Defining high bleeding risk in patients undergoing percutaneous coronary intervention: a consensus document from the Academic Research Consortium for High Bleeding Risk. *Eur Heart J*. 2019;40:2632–2653.
- Fudim M, Zhong L, Patel KV, et al. Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Risk of Heart Failure Among Medicare Beneficiaries. *JAMA*. 2021;10:e021654.
- Salah HM, Pandey A, Van Spall HGC, Michos ED, McGarrah RW, Fudim M. Meta-Analysis of Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Incident Heart Failure. *Am J Cardiol*. 2022;171:180–181.
- Sanyal AJ, Van Natta ML, Clark J, et al. Prospective Study of Outcomes in Adults with Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *N Engl J Med*. 2021;385:1559–1569.
- Ibanez B, James S, Agewall S, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2017;39:119–177.
- Kleiner DE, Brunt EM, Van Natta M, et al. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2005;41:1313–1321.
- K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002;39:S1–266.
- Sachdev M, Sun JL, Tsiatis AA, Nelson CL, Mark DB, Jollis JG. The prognostic importance of comorbidity for mortality in patients with stable coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43:576–582.
- Rodríguez-Manero M, Cordero A, Kreidieh O, et al. Proposal of a novel clinical score to predict heart failure incidence in long-term survivors of acute coronary syndromes. *Int J Cardiol*. 2017;243:211–215.
- McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. Group ESCSD. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2021;42:3599–3726.
- Mehran R, Rao SV, Bhatt DL, et al. Standardized Bleeding Definitions for Cardiovascular Clinical Trials. *Circulation*. 2011;123:2736–2747.
- Finazzi S, Poole D, Luciani D, Cogo PE, Bertolini G. Calibration belt for quality-of-care assessment based on dichotomous outcomes. *PLoS One*. 2011;6:e16110.
- Fine JP, Gray RJ. A Proportional Hazards Model for the Subdistribution of a Competing Risk. *J Am Stat Assoc*. 1999;94:496–509.
- Van Calster B, Vickers AJ, Pencina MJ, Baker SG, Timmerman D, Steyerberg EW. Evaluation of markers and risk prediction models: overview of relationships between NRI and decision-analytic measures. *Med Decis Making*. 2013;33:490–501.
- Núñez J, Lorenzo M, Miñana G, et al. Sex differences on new-onset heart failure in patients with known or suspected coronary artery disease. *Eur J Prev Cardiol*. 2021;28:1711–1719.
- Bugiardini R, Yoon J, Mendieta G, et al. Reduced Heart Failure and Mortality in Patients Receiving Statin Therapy Before Initial Acute Coronary Syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2022;79:2021–2033.
- Imajo K, Kessoku T, Honda Y, et al. Magnetic Resonance Imaging More Accurately Classifies Steatosis and Fibrosis in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease Than Transient Elastography. *Gastroenterology*. 2016;150:626–637e7.
- Jiménez Díaz VA, Hovasse T, Iñiguez A, et al. Impacto del acceso vascular en el pronóstico tras la angioplastia coronaria en pacientes con alto riesgo hemorrágico: subanálisis predefinido del estudio LEADERS FREE. *Rev Esp Cardiol*. 2020;73:536–545.
- Sanchis J, García Acuña JM, Raposeiras S, et al. Comorbidity burden and revascularization benefit in elderly patients with acute coronary syndrome. *Rev Esp Cardiol*. 2021;74:765–772.
- Siddiqui MS, Patidar KR, Boyett S, Luketic VA, Puri P, Sanyal AJ. Performance of non-invasive models of fibrosis in predicting mild to moderate fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Liver Int*. 2016;36:572–579.
- Younossi ZM, Stepanova M, Ong J, et al. Nonalcoholic Steatohepatitis Is the Most Rapidly Increasing Indication for Liver Transplantation in the United States. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2021;19:580–589e5.
- Alexander M, Loomis AK, van der Leij J, et al. Non-alcoholic fatty liver disease and risk of incident acute myocardial infarction and stroke: findings from matched cohort study of 18 million European adults. *Br Med J*. 2019;367:l5367.
- Corey KE, Klebanoff MJ, Tramontano AC, Chung RT, Hur C. Screening for Nonalcoholic Steatohepatitis in Individuals with Type 2 Diabetes: A Cost-Effectiveness Analysis. *Dig Dis Sci*. 2016;61:2108–2117.
- Grupo de Trabajo de la SEC para la guía ESC 2021 sobre la prevención de la enfermedad cardiovascular en la práctica clínica y Comité de Guías de la SEC. Comentarios a la guía ESC 2021 sobre la prevención de la enfermedad cardiovascular en la práctica clínica. *Rev Esp Cardiol*. 2022;75:364–369.
- Cordero A, Rodríguez-Manero M, Bertomeu-González V, et al. New-onset heart failure after acute coronary syndrome in patients without heart failure or left ventricular dysfunction. *Rev Esp Cardiol*. 2021;74:494–501.
- Cao D, Mehran R, Dangas G, et al. Validation of the Academic Research Consortium High Bleeding Risk Definition in Contemporary PCI Patients. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75:2711–2722.
- Cordero A, Escribano D, García-Acuna, et al. Long-term bleeding risk vs. mortality risk in acute coronary syndrome patients according to the 2019 ARC-HBR definition. *Thromb Res*. 2020;196:516–518.