

C.- Estadiaje

3.- En los pacientes con infección crónica por el VHC, ¿Cuál prueba debería usarse para determinar el estadiaje de la fibrosis hepática?

Conceptos previos

De todos los pacientes infectados por el virus de hepatitis C, entre el 50 – 80% de los casos llegan a cronicidad; pero de estos el 60% progresa a fibrosis hepática y cirrosis, pudiendo la mitad progresar en forma acelerada (< 20 años) y la otra mitad de forma más lenta (>20 años)(8, 9, 28). Se ha visto en estudios de eficacia que los pacientes con fibrosis hepática tienen menores tasas de curación que los pacientes sin fibrosis hepática, además es necesario optimizar los regímenes y alargar la duración del tratamiento. El estadio de la función hepática se asocia a la eficacia, recaída y falla virológica. Además, a más fibrosis hepática mayor complicaciones, mayor mortalidad y más efectos adversos del tratamiento (28).

Para determinar el estadio del hígado se han elaborado sistemas de clasificación de la función hepática basado en los hallazgos de la histología hepática(29-34), el más conocido y usado en los EC es el estadiaje METAVIR, que clasifica el grado de fibrosis hepática en:

F0: No fibrosis

F1: Fibrosis portal sin septos

F2: Fibrosis portal con algunos septos

F3: Fibrosis portal con numerosos septos

F4: Cirrosis

Además, existe el termino de cirrosis compensada y descompensada, que en los ensayos clínicos se ha definido como cirrosis compensada a los pacientes con un score Child de 5 a 6, es decir Child A, y a como cirrosis descompensada a los pacientes con un score Child de 7 a 15, es decir Child B y C (35).

Con el fin de determinar el estadiaje de la fibrosis hepática se han elaborado pruebas invasivas y no invasivas. La prueba de referencia y considerada como gold estándar es la biopsia hepática, la prueba más invasiva, y cuyo abordaje puede ser mediante punción transparietal guiada con ecografía o tomografía, u optar por el abordaje por cirugía laparoscópica o cirugía abierta. Por otro lado, existen pruebas no invasivas que no tienen el riesgo de complicaciones severas (ej: sangrado hepático, muerte, etc.) como puede pasar con la biopsia hepática; además, estas pruebas no invasivas suelen ser más baratas y se pueden realizar en varias oportunidades para monitorizar la evolución de la fibrosis hepática. Entre estas pruebas tenemos: el índice APRI (36) (Índice AST/Plaquetas), el índice AST/ALT (37), el índice FIB-4 (38, 39) y el fibrotest (40). Una prueba no invasiva que ha ganado terreno es el elastografía hepática, que es una técnica que se basa en la elastografía para determinar el grado de fibrosis (41-45). A continuación, se detallan los componentes y los puntos de corte de estas pruebas para determinar el grado de fibrosis hepática.

$$\text{APRI} = \left[\frac{\text{AST (IU/L)}}{\text{AST_ULN (IU/L)}} \times 100 \right] / \text{Plaquetas (10}^9\text{/L)}$$

FIB4= Edad (años) x AST(IU/L)/Plaquetas (10⁹/L x [ALT(IU/L)^{1/2}]

Tabla 7: Puntos de corte para la detección de fibrosis hepática

	APRI punto de corte bajo	APRI punto de corte alto	FIB4 punto de corte bajo	FIB4 punto de corte alto	Fibrotest	Elastografía hepática
METAVIR ≥F2 (Fibrosis significativa)	> 0.5	> 1.5	≥ 1.45	≥ 3.25	Fibrosis significativa +	≥7 - 8.5 kPa
METAVIR F4 (Cirrosis)	≥ 1	≥ 2	-	-		≥11 - 14 kPa

Por todo lo antes mencionado, es importante determinar la condición basal de la función hepática, pues esto repercutirá en el tipo de tratamiento, pronóstico, complicaciones, efectos adversos y mortalidad del paciente con infección crónica por VHC.

Justificación de la pregunta

Una vez que se ha confirmado el diagnóstico de hepatitis C crónica por pruebas basadas en RNA, es necesario conocer el estado de fibrosis hepática, pues esto determinará el tipo de tratamiento, duración de mismo y el riesgo de morbi-mortalidad.

Para tal motivo, se cuenta con pruebas invasivas y no invasivas. Actualmente, no se sabe con claridad cuál es la prueba más apropiada para determinar el estado de fibrosis hepática.

Preguntas PICO abordadas en esta pregunta clínica:

La presente pregunta clínica abordó las siguientes preguntas PICO:

PICO N°	Paciente / Problema	Intervención / Comparación	Desenlaces
3	Pacientes con diagnóstico de infección crónica por VHC	APRI / FIB4 / Fibrotest / Índice AST/ALT Elastografía hepática / Biopsia hepática o evolución clínica (Prueba de referencia)	<ul style="list-style-type: none"> • Sensibilidad • Especificidad • HSROC • AUC • LR + y LR - • Mortalidad • Complicaciones relacionadas a la cirrosis • Efectos adversos

Búsqueda de RS:

Para esta pregunta, se realizó una búsqueda de GPC que tengan RS (**Anexo N° 1**) y de RS publicadas como artículos científicos (**Anexo N° 2**), como se detalla en la sección de métodos.

Se encontró que la guía de la OMS (2016) realizó una RS sobre esta pregunta. Además, se encontraron dos RS publicadas como artículos científicos: Roger Chou (2013) y Mattos (2017). A continuación, se resumen las características de las RS encontradas:

RS	Puntaje en AMSTAR 2	Fecha de la búsqueda (mes y año)	Número de estudios que responden la pregunta de interés	Desenlaces críticos o importantes que son evaluados por la RS
RS de la Guía OMS (2016)	12	2014	Observacionales	<ul style="list-style-type: none"> • Sensibilidad • Especificidad • AUROC
Chou (2013)	11	Enero 2013	172 observacionales	<ul style="list-style-type: none"> • Sensibilidad • Especificidad • AUROC • LR+ y LR-
Mattos (2017)	9	Setiembre 2015	8 observacionales	<ul style="list-style-type: none"> • Sensibilidad • Especificidad • VPP y VPN • AUROC • DOR
Houot (2016)		Febrero 2014	71 observacionales	<ul style="list-style-type: none"> • AUROC • Intención para diagnosticar
Geng (2016)		Enero del 2015	57 observacionales	<ul style="list-style-type: none"> • Sensibilidad • Especificidad • AUROC • DOR

Resumen de la evidencia:

PICO 3.1: Cuál prueba debería usarse para determinar el estadiaje de la fibrosis hepática

- Sensibilidad y especificidad
 - Para este desenlace se contó con 3 RS: de la guía OMS (2016), Chou (2013) y de Mattos (2017). Los resultados de sensibilidad y especificidad fueron similares en dichas RS para las pruebas que evaluaron
 - Se decidió tomar como referencia la RS de la OMS (16), debido a que fue la de mayor calidad, la que evaluó el mayor número de pruebas y la que incluyó el mayor número de estudios.
 - El GEG-Local no consideró necesario actualizar la RS de la OMS debido a que los intervalos de confianza eran estrechos y además el GEG-Local no consideró que nuevos estudios cambien de manera drástica los hallazgos encontrados.
 - Resumen de la evidencia para determinar un METAVIR \geq F2:
 - La RS de la OMS (2016) realizó un MA de 207 estudios observacionales, en pacientes con infección crónica por VHC. La

primera parte del MA intentó determinar si las pruebas no invasivas APRI, FIB4, Forns, índice AST/ALT, fibrotest y elastografía hepática tenían una adecuada sensibilidad y especificidad para confirmar o descartar a un paciente con un METAVIR \geq F2. El MA encontró que para determinar un METAVIR \geq F2 la sensibilidad de un APRI bajo (≤ 0.5) fue de 82% (IC 95%: 77% a 86%) y la especificidad fue de 57% (IC 95%: 49% a 65%); la sensibilidad de un APRI alto (≥ 1.5) fue de 39% (IC 95%: 32% a 47%) y la especificidad fue de 92% (IC 95%: 89% a 94%); la sensibilidad de un FIB4 bajo (≤ 1.45) fue de 89% (IC 95%: 79% a 95%) y la especificidad fue de 42% (IC 95%: 25% a 61%); la sensibilidad de un FIB4 alto (≥ 3.25) fue de 59% (IC 95%: 43% a 73%) y la especificidad fue de 74% (IC 95%: 56% a 87%); el fibrotest tuvo una sensibilidad de de 68% (IC 95%: 57% a 77%) y la especificidad fue de 72% (IC 95%: 67% a 77%); mientras que el elastografía hepática tuvo una sensibilidad de 79% (IC 95%: 74% a 84%) y la especificidad fue de 83% (IC 95%: 77% a 88%); el resto de pruebas las sensibilidades y especificidades fueron inferiores a estas 4. Cuando se pudo evaluar la precisión diagnóstica para el estadio METAVIR \geq F2 se encontró que no hubo diferencias entre un APRI bajo o FIB4 bajo, el APRI bajo si tuvo menor especificidad que el fibrotest, el APRI bajo tuvo menor especificidad que el elastografía hepática, pero el APRI alto tuvo mejor especificidad que el FIB4 y el fibrotest, pero una menor sensibilidad que el elastografía hepática.

- Resumen de la evidencia para determinar un METAVIR \geq F4:
 - La RS de la OMS (2016) realizó un MA de 110 estudios observacionales que evaluó la precisión diagnóstica para determinar un METAVIR \geq F4. El MA encontró que para determinar un METAVIR \geq F4 la sensibilidad de un APRI bajo (≤ 1) fue de 77% (IC 95%: 73% a 81%) y la especificidad fue de 78% (IC 95%: 74% a 81%); la sensibilidad de un APRI alto (≥ 2) fue de 48% (IC 95%: 41% a 56%) y la especificidad fue de 94% (IC 95%: 91% a 95%); el fibrotest tuvo una sensibilidad de de 60% (IC 95%: 43% a 76%) y la especificidad fue de 86% (IC 95%: 81% a 91%); mientras que el elastografía hepática tuvo una sensibilidad de 89% (IC 95%: 84% a 92%) y la especificidad fue de 91% (IC 95%: 89% a 93%); el resto de pruebas las sensibilidades y especificidades fueron inferiores a estas 3. Cuando se pudo evaluar la precisión diagnóstica para el estadio METAVIR \geq F4 se encontró que el APRI bajo tuvo mejor sensibilidad que el fibrotest y el APRI alto una mejor especificidad que el fibrotest, pero el APRI bajo tuvo una menor sensibilidad que el elastografía hepática y el APRI alto tuvo una especificidad semejante que el elastografía hepática.

De la evidencia a la Recomendación

Balance beneficios/riesgos y calidad de la evidencia:

- De todas las pruebas serológicas no invasivas evaluadas: el APRI bajo, APRI alto, FIB bajo, FIB alto, y fibrotest tienen una sensibilidad y especificidad aceptable, no se reportaron efectos adversos ni riesgos con la realización de estas pruebas, los riesgos estarían en relación a la mala clasificación del estadio de la fibrosis hepática. El elastografía hepática es una prueba no serológica no invasiva, que tiene una muy buena sensibilidad y especificidad para determinar el grado de fibrosis hepática ya sea para METAVIR \geq F2 y \geq F4; y no implica en realidad riesgos o efectos adversos. De todas las pruebas evaluadas, las 3 pruebas con mejor performance para determinar el estadiaje de fibrosis hepática son el APRI, fibrotest y elastografía hepática; pero el elastografía hepática goza de mayor sensibilidad y especificidad que las otras dos, y entre el APRI y el fibrotest; el APRI bajo goza de mayor sensibilidad y el APRI alto de mejor especificidad.
- **Conclusión:** El elastografía hepática tiene la mejor sensibilidad y especificidad que el resto de las pruebas, y el APRI goza también de buena sensibilidad y especificidad según su punto de corte ya sea bajo o alto.

Valoración de los desenlaces por los pacientes: El GEG-Local consideró que los desenlaces priorizados para esta pregunta serían relevantes para los pacientes.

Preferencias de los pacientes/familiares: El GEG-Local consideró que:

- **Conclusión:** La mayoría de los pacientes/familiares preferirían que se les realice una prueba de elastografía hepática en lugar que las otras pruebas.

Aceptabilidad de los profesionales de la salud: El GEG-Local consideró que:

- **Conclusión:** La gran mayoría de médicos especialistas aceptaría realizar el elastografía hepática como prueba principal, pero también otro grupo de médicos preferiría realizar el índice APRI por su disponibilidad, rapidez, sencillez y comodidad.

Factibilidad: El GEG-Local consideró que:

- La prueba APRI sería mucho más factible, pues no implicaría tener el equipo para la elastografía hepática, mucho más rápido y sencillo de aplicar.
- **Conclusión:** La prueba APRI sería mucho más factible, sencilla y rápida de llevar a cabo que el elastografía hepática

Uso de recursos: El GEG-Local consideró que:

- La realización de la prueba APRI para establecer el grado de fibrosis hepática sería mucho menos costoso que realizar el elastografía hepática, además realizar el elastografía hepática necesitaría de capacitación de personal médico especializado.
- **Conclusión:** la realización del APRI significaría un ahorro de recursos en comparación al elastografía hepática

Dirección y fuerza de la recomendación:

- **Dirección de la recomendación:** Considerando que es muy importante determinar el grado de fibrosis hepática, pues esto tendrá repercusiones en el tratamiento, pronóstico y complicaciones; teniendo en cuenta que el elastografía hepática goza de una ligera mejor sensibilidad y especificidad que el APRI y del FIB-4, pero debido a que tiene ciertas restricciones y que es operador dependiente, que es muy costoso, menos factible que el APRI y que el FIB-4, se decidió formular una recomendación **a favor de** realizar el APRI y/o FIB-4 como primeras pruebas para evaluar el estado de fibrosis hepática y en caso de existir duda o no poder aplicar el APRI y/o FIB-4 se realizaría el elastografía hepática.
- **Fuerza de la recomendación:** Considerando que la certeza de la evidencia es baja a moderada para ambas pruebas, y que los beneficios son semejantes con ligero predominio del elastografía hepática, que además ambas serían aceptadas tanto por los médicos especialistas y los pacientes, siendo mucho más factible realizar el APRI y/o FIB-4, y además significaría un ahorro de recursos; se decidió emitir una recomendación **fuerte** para el uso del APRI y/o FIB-4 y **condicional** para el uso del elastografía hepática como pruebas para determinar el estadiaje de fibrosis hepática en los pacientes con infección crónica por VHC.

Recomendaciones y puntos de buena práctica clínica:

Recomendación:

- En pacientes con infección crónica por el VHC, recomendamos realizar la evaluación del grado de fibrosis hepática usando el índice APRI o FIB-4 como pruebas de primera elección.

Recomendación fuerte a favor

Certeza de la evidencia: Baja (⊕⊕⊖⊖)

En pacientes con infección crónica por el VHC en quienes exista duda del resultado del APRI y/o del FIB-4 o existiera alguna condición clínica que altere sus resultados, se sugiere realizar la evaluación del grado de fibrosis hepática usando elastografía hepática.

Recomendación Condicional a favor

Certeza de la evidencia: Baja (⊕⊕⊖⊖)