

Buena concordancia entre la elastografía de transición y las pruebas combinadas APRI y FIB-4 en presos con hepatitis C sin enfermedad hepática avanzada

Yela E¹, Sole N¹, Quintero S²

¹Equipo de atención primaria penitenciaria (EAPP) Sant Esteve Sesrovires 1. Centro Penitenciario Brians 1. Barcelona.

²EAPP Sant Esteve Sesrovires 2. Centro Penitenciario Brians 2. Barcelona.

RESUMEN

Objetivos: Determinar la concordancia entre la elastografía de transición (ET) y los métodos no invasivos (MNI) del índice de relación de niveles de plaquetas y aspartato-aminotransferasa (APRI, *aspartate aminotransferase to platelet ratio index*) y el índice de fibrosis 4 (FIB-4) combinados en internos con Hepatitis C crónica (HCC) sin enfermedad hepática avanzada (EHA).

Material y método: Estudio multicéntrico y retrospectivo realizado en reclusos con HC de dos prisiones de Barcelona con ET efectuada en 2019. Se comparó el resultado de la ET frente a MNI. Se consideró que no era EHA si la fibrosis era ≤ 2 ($\leq 12,5$ kilopascuales [kPa], en ET). Se calculó el grado de fibrosis por métodos no invasivos (MNI) y, en los casos sin EHA, se determinó la concordancia entre ET y MNI mediante el índice kappa (κ).

Resultados: Se incluyeron 107 casos, 82 evaluables. Edad media: 42 (desviación estándar [DE]: $\pm 3,2$) años. El 96,4% eran hombres, el 51,2% españoles, el 70,7% con antecedente de uso de drogas intravenosas (UDI) y el 39% infectados por VIH. El 45,1% de los infectados presentaba genotipo 1. En el 90,2% de los evaluados mediante ET, no se detectó EHA. El índice κ fue de 0,78. Se prescribió tratamiento contra el virus de la hepatitis C (VHC) a 65 (79,3%). El 20,7% no pudo tratarse por falta de tiempo para completar el estudio.

Conclusiones: La mayoría de los infectados actuales no presentan EHA y, en estos casos, la concordancia MNI/ET es buena. Los MNI pueden utilizarse para acortar el tiempo de evaluación hepática y prescribir antes el tratamiento, sobre todo si el tiempo de estancia en prisión se prevé corto y el riesgo de transmisión es alto.

Palabras clave: prisiones; hepatitis; diagnóstico por imagen de elasticidad; fibrosis; técnicas de diagnóstico del sistema digestivo.

SUBSTANTIAL CONCORDANCE BETWEEN TRANSIENT ELASTOGRAPHY AND APRI AND FIB-4 COMBINATION AMONGST HEPATITIS C INMATES WITH NON ADVANCED LIVER FIBROSIS

ABSTRACT

Objectives: To establish concordance between transient elastography (TE) and non invasive markers (NIM) APRI and FIB-4 combination in hepatitis C (HC) patients with non-advanced liver fibrosis (NALF).

Material and method: Multi-centre retrospective study carried out at two different Barcelona Prisons HC inmates who had the TE done at 2019. We compared the ET vs. NIM results. The NALF consideration was ≤ 2 (≤ 12.5 Kpa in TE). In the NALF cases was calculated de NIM APRI and FIB-4 and the kappa index agreement was established between TE and NIM.

Results: 107 cases were included, but only 82 were assessable. The average age was 42 (DS: ± 3.2) years. The 96.5% were men, 51.2% spanish, 70.7% drug users and 39% HIV co infected. The 45.1% of those HC infected had genotype 1. The 90.2% of the evaluated patients by TE the ALD was not detected. The kappa index was 0.78. 65 (79.3%) studied inmates got HC treatment. The 20.7% could not be treated because the evaluation was not completed.

Conclusion: Most of the HC infected inmates have no ALD, and in such cases concordance between NIM/TE is substantial. The NIM can be used to shorten the evaluation time and prescribe the treatment faster, especially if the length of stay in prison is short and risk of transmission is high.

Key words: prisons; hepatitis; elasticity imaging techniques; fibrosis; diagnostic techniques; digestive system.

Texto recibido: 18/02/2021

Texto aceptado: 14/04/2021

INTRODUCCIÓN

La HC es muy prevalente en los reclusos, dentro y fuera de España¹. En nuestro país, la prevalencia de esta infección ha descendido del 4,3 en 2018 al 1,1% en 2019, debido al tratamiento con antivirales de acción directa², muy eficaces en presos y en no presos³.

El tratamiento con antivirales de acción directa es una estrategia coste-efectiva que en los reclusos reduce la transmisión, aumenta la supervivencia y disminuye las complicaciones hepáticas y los costes del manejo de la enfermedad⁴. Tratar a todos los presos con HC implicaría prácticamente eliminar la infección, pero eso no es fácil por las peculiaridades de esta población (tiempo en prisión, traslados, etc.). No tenerlas en cuenta supone que algunos no puedan ser tratados, que no lo sean con prontitud o que el tratamiento pueda ser interrumpido.

Para optimizar el tratamiento, se han diseñado estrategias: a) que aumenten la detección; b) que garanticen la derivación a servicios especializados; y c) que simplifiquen la evaluación y, por tanto, minimicen la pérdida de pacientes. Entre las últimas está simplificar el cálculo del grado de fibrosis, habitualmente realizado mediante la ET; técnica que cuantifica la elasticidad del hígado, el reflejo de la rigidez o la fibrosis hepática. La ET es muy eficaz y tiene importantes ventajas (es rápida, indolora, incruenta y no tiene efectos secundarios), pero su uso, aunque es sencillo, precisa personal entrenado⁵ y, además, no todos los servicios disponen de ella.

En las prisiones españolas, el FibroScan[®], el aparato de la ET, rota intercentros, lo que permite su empleo, pero limita la disponibilidad al calendario de rotación, que no siempre coincide con la estancia en prisión de los presos con HC. Por ello, a veces, el estudio no se finaliza y no se prescribe el tratamiento. La ET podría sustituirse a veces por parámetros bioquímicos, como el APRI y el FIB-4, que permiten calcular la fibrosis de forma sencilla en pocos minutos. Cuando se combinan los dos métodos, la fiabilidad aumenta, sobre todo en los casos extremos (bajo grado de fibrosis o cirrosis)⁶. Nuestro objetivo es

determinar la concordancia entre la ET y los MNI APRI y FIB-4 en internos con HC crónica sin EHA.

MATERIAL Y MÉTODO

Estudio observacional y retrospectivo que incluye a los internos con HC crónica de las prisiones de Brians 1 y Brians 2 atendidos por los dos equipos de atención primaria penitenciaria de Sant Esteve Sesrovires en 2019.

Fueron criterios de inclusión: a) estar diagnosticado de HC crónica (ácido ribonucleico [RNA] del VHC persistentemente positivo); y b) disponer de una valoración de la fibrosis mediante ET en 2019.

Se excluyeron a los internos: a) que no disponían de los parámetros necesarios para el cálculo de APRI y FIB-4; b) que presentaban resultados de la ET con una razón o tasa de éxito inferior al 75%; y c) que presentaban un rango intercuartílico (relación entre el número de mediciones válidas y el número total de mediciones) menor del 10%. El resultado de la ET se expresó en unidades de kPa.

Se comparó el cálculo de fibrosis por ET frente al método combinado APRI y FIB-4. El estudio analítico para los MNI no podía superar los seis meses de la fecha de la ET. Se recogieron las variables: edad, sexo, origen, uso de drogas y vía de consumo, RNA del VHC, genotipo viral, infección del VIH y prescripción de tratamiento con antivirales de acción directa.

Se consideró grado de fibrosis 0, 1, 2, 3 y 4 un resultado de la ET de <7,5 kPa, 7,5-9 kPa, 9,1-12,5 kPa, 12,6-14 kPa y ≥ 14 kPa, respectivamente. Se estimó que no había EHA si la determinación de la ET era $\leq 12,5$ kPa. Aunque habitualmente el punto de corte utilizado para establecer una fibrosis en estadio 3 (F3) o superior es de 9,5 kPa, se utilizó el corte de 12,5 kPa recomendado por Foucher J. *et al.*⁷, que tiene un valor predictivo positivo del 90%. No obstante, se comprobó específicamente en los casos que presentaban un punto de corte entre 9,5 y 12,5 kPa si había discordancia entre la ET y los MNI.

Tabla 1. Distribución y fuerza de la concordancia para datos categóricos¹⁰.

Valor de κ	Fuerza de la concordancia
< 0,20	Pobre
0,21-0,40	Débil
0,41-0,60	Moderada
0,61-0,80	Buena
0,81-1,00	Muy buena

Nota: κ : kappa.

Respecto a los MNI, se consideró: F0-F1: APRI <0,5 o FIB-4 \leq 1,45; F2: APRI 0,6-1,5 y FIB-4 1,46-3,25; y F3-F4: APRI >1,5 y FIB-4 >3,25. Esta gradación se ha basado en el metaanálisis de Lin ZH. *et al.*⁸, que investigó la capacidad diagnóstica del APRI en 40 estudios con 8.739 pacientes con HC crónica, observándose que un valor del algoritmo <0,5 descartaba con fiabilidad la presencia de fibrosis significativa.

En cuanto al FIB-4, se ha utilizado un punto de corte >3,25 para detectar fibrosis avanzada (\geq F3), ya que este *cutoff* ha mostrado un valor predictivo positivo del 65% y una especificidad del 97% en esos casos⁹. Finalmente, se optó por la combinación de APRI y FIB-4, ya que se estima que permite clasificar mejor los resultados intermedios¹⁰.

Si la ET no detectó fibrosis compatible con EHA, se determinó la concordancia ET frente a MNI mediante el índice $\kappa = Po - Pe / 1 - Pe$, en el que Po es la proporción de la concordancia observada en tanto por 1, y Pe es la proporción de concordancia esperada por puro azar. Para valorar el grado de concordancia, se siguieron los márgenes establecidos por Landis y Koch (Tabla 1)¹¹.

El estudio se ha realizado de acuerdo con las recomendaciones éticas internacionales (Declaración de Helsinki y Convenio de Oviedo) y las leyes de buena práctica clínica. El tratamiento de los datos personales se ha realizado según la Ley Orgánica 3/2018 de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales y el Reglamento Europeo 2016/679 de protección de datos de carácter personal. Se trata de un estudio retrospectivo y observacional y, por tanto, no pudo informarse a los pacientes, ni solicitarles el correspondiente documento de consentimiento informado, ni tampoco alteró la práctica clínica convencional. El trabajo fue aprobado por el Programa de Salud Penitenciaria del Instituto Catalán de la Salud.

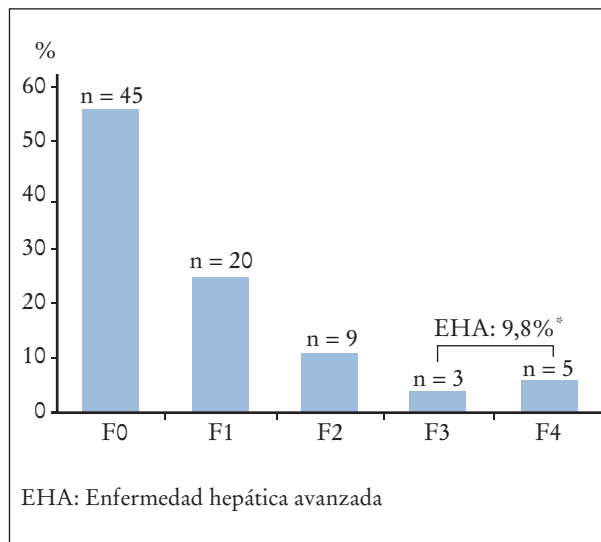


Figura 1. Distribución de los casos analizados según el grado de fibrosis. Hubo dos casos con medición entre 9,5 y 12,5 kilopascuales que hubieran podido ser considerados como fibrosis en estadio 3 con otros criterios de medición. De haber utilizado ese método, los casos con enfermedad hepática avanzada hubieran sido 10 (12,2%)^{*}.

RESULTADOS

Se incluyeron 107 casos, pero fueron evaluables 82. Los 25 casos excluidos lo fueron por no disponer de una analítica en los seis meses previos o no disponer de alguno de los parámetros analíticos que permitieran calcular el APRI y/o FIB-4 o FIB-4 o no cumplir con los criterios de fiabilidad descritos en el apartado de material y método.

La edad media era de 42 años (DE: \pm 3,2) y 79 eran hombres (96,4%). El 51,2% eran españoles y el 39% coinfectados por el virus de la inmunodeficiencia humana. La mayoría (59,7%) eran genotipo 1. Respecto a estos últimos casos, el 45,1% eran exclusivamente genotipo 1 y 14,6% eran genotipos mixtos (genotipo 1 más algún otro).

En cuanto al uso de drogas, 70 (85,4%) presentaban antecedente de UDI, 6 (7,3%) se declararon consumidores por vía no endovenosa, y otros 6 (7,3%), no consumidores de drogas ilegales.

Solo 8 de los estudiados (9,8%) presentaban EHA según el resultado de ET. Hubo 8 resultados discordantes y 2 de ellos correspondían a casos entre 9,5 y 12,5 kPa, que los MNI sí calificaron como F3. No hubo discordancia entre ambos métodos en estadios bajos (F0-F1) o en cirróticos (F4). En la Figura 1 se presentan los casos analizados según el grado de fibrosis. En los 74 casos que no presentaban EHA, la

concordancia entre ET y MNI mediante el índice κ fue de 0,78.

Durante el año en el que se realizó el estudio para VHC incluyendo la ET, se prescribió tratamiento anti-VHC a 65 internos (79,3%) y hubo 17 (20,7%) a los que no se les prescribió.

DISCUSIÓN

La ET y el uso combinado de APRI y FIB-4 en los casos sin EHA ha mostrado en este trabajo una concordancia buena. La utilidad de los MNI para predecir la fibrosis está ampliamente estudiada y bien sustentada, incluso mediante la publicación de metaanálisis^{6,8,12}. Un estudio realizado por Portilla *et al.*¹³ ya concluyó que estos índices eran útiles para identificar a pacientes sin fibrosis avanzada (valor predictivo negativo del 93 y del 88%, respectivamente), que es precisamente la población que se analiza en este estudio. No obstante, en el trabajo de Portilla *et al.*⁸, los resultados de los índices se comparaban con la biopsia hepática y no con la ET, que es el método empleado por nosotros y el más extendido para medir la fibrosis hepática en pacientes con HC.

En la actualidad, los casos sin EHA son muy frecuentes (>90% de los analizados en este estudio correspondían a este grupo) y, por lo tanto, los resultados de este trabajo serían de aplicación práctica en la mayoría de casos de HC, lo que nos parece muy destacable. Además, la población infectada era la penitenciaria, grupo más joven, más frecuentemente infectado por antecedente de UDI y generalmente con menos años promedio de infección que los infectados no penitenciarios³, lo que se ha asociado a una prevalencia más baja de fibrosis⁹.

Otro aspecto a considerar es que tanto la ET como los MNI pierden precisión si se utilizan en casos con grados de fibrosis intermedias, pero se ha sugerido que en estas situaciones los biomarcadores posiblemente tengan más fiabilidad y, sin duda, tienen un impacto económico mucho menor que la ET¹⁰. Al respecto, en este trabajo, hubo una discordancia del 9,7% entre los dos métodos, y ocurrió en estadios intermedios y no en pacientes con bajos grados de fibrosis (F0-F1) o en cirróticos (F4), como ya se había observado en otros estudios⁶.

Una limitación de este trabajo es que se efectuó en una zona geográfica concreta, y las características sociodemográficas y el patrón del consumo de drogas puede no ser extrapolable a otras partes de España.

No obstante, creemos que es improbable que las características de los UDI, independientemente de su

variable de prevalencia entre comunidades autónomas, cambie significativamente respecto a la infección por VHC entre unas y otras zonas. Otra posible limitación es que la “n” analizada (82 pacientes), sin ser muy baja, tampoco es numerosa, pero la homogeneidad de los resultados obtenidos en la muestra empleada minimiza, a nuestro criterio, la importancia de este dato.

Es de resaltar también que el punto de corte utilizado para determinar EHA (12,5 kPa) tiene un alto valor predictivo positivo (90%), pero también un valor predictivo negativo del 80%. Por consiguiente, implica el riesgo de no clasificar como EHA a casos que pudieran serlo. Este aspecto, sin embargo, no parece haber incidido gravemente en el estudio, ya que solo hubo dos casos (2,4%) que presentaron resultados entre 9,5 y 12,5 kPa en los que hubo discrepancia entre los MNI, que los clasificaron como F3, y la ET, que los clasificó como F2.

Finalmente, este estudio sugiere que los MNI son instrumentos útiles para el cálculo de la fibrosis, que pueden suplir con garantías a la ET cuando hay problemas de disponibilidad de esta prueba y se trata de casos de HC sin EHA. Este hecho es menos trascendente para unidades hospitalarias con disponibilidad completa de ET, pero adquiere mayor importancia fuera del entorno hospitalario, sobre todo en dispositivos como las unidades de drogodependencias¹⁴ o los centros penitenciarios¹¹, que atienden a menudo a pacientes, como los UDI, en los que el tratamiento es prioritario para la salud pública y debe ser prescrito cuanto antes para evitar la transmisión de la infección.

Por lo tanto, y en cuanto al medio penitenciario, el uso combinado del APRI y FIB-4, es muy recomendable en infectados en que no se dispone de ET, sobre todo si el tiempo de estancia en prisión se prevé corto y el riesgo de transmisión es alto.

CORRESPONDENCIA

Elena Yela
EAPP Sant Esteve Sesrovires, 1
Carretera de Martorell a Capellades km 23,
Sant Esteve Sesrovires
E-mail: eyela@gencat.cat

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Stöver H, Meroueh F, Marco A, Keppler K, Saíz de la Hoya P, Littlewood R, et al. Offering HCV

- treatment to prisoners is an important opportunity: key principles based on policy and practice assessment in Europe. *BMC Public.* 2019;19(1):30.
2. Generalitat de Catalunya. Departament de Justícia. 12.4 Prevalença d'hepatitis C. [Internet]. En: *Descriptors estadístics serveis penitenciaris*. [Actualizado Dic 2020]. Consultado 18 Feb 2021]. Disponible en: http://www.gencat.cat/justicia/estadistiques_serveis_penitenciaris/12_pob.html
 3. Marco A, Roget M, Cervantes M, Forné M, Planella R, Miquel M, et al. Comparison of effectiveness and discontinuation of interferon-free therapy for hepatitis C in prison inmates and noninmates. *J Viral Hepat.* 2018;25(11):1280-6.
 4. Marco A, Domínguez-Hernández R, Casado MA. Análisis coste-efectividad del tratamiento de la hepatitis C crónica en población reclusa en España. *Rev Esp Sanid Penit.* 2020;22(2):70-8.
 5. Castéra L, Foucher J, Bernard P, Carvalho F, Allaix D, Merrouche W, et al. Pitfalls of liver stiffness measurement: a 5-year prospective study of 13,369 examinations. *Hepatology.* 2010;51(3):828-35.
 6. Chou R, Wasson N. Blood tests to diagnose fibrosis or cirrhosis in patients with chronic hepatitis C virus infection: A systematic review. *Ann Intern Med.* 2013;158(11):807-20.
 7. Foucher J, Chanteloup E, Vergniol J, Castéra L, Le Bail B, Adhoute X, et al. Diagnosis of cirrhosis by transient elastography (FibroScan): a prospective study. *Gut.* 2006;55(3):403-8.
 8. Lin ZH, Xin YN, Dong QJ, Wang Q, Jiang XJ, Zhan SH, et al. Performance of the aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index for the staging of hepatitis C-related fibrosis: an updated meta-analysis. *Hepatology.* 2011;53(3):726-36.
 9. Sterling RK, Lissen E, Clumeck N, Sola R, Correa MC, Montaner J, et al. Development of a simple noninvasive index to predict significant fibrosis in patients with HIV/HCV coinfection. *Hepatology.* 2006;43(6):1317-25.
 10. Merchante N, Mena A, Pascasio JM, Marco A, Rodríguez M, Simon MA, et al. Prediction of liver stiffness by serum index in HCV-infected patients with or without HIV coinfection. [Abstract SAT-428]. *J Hepatol.* 2019;70(Supl 1S).
 11. Landis JB, Koch GG. The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics.* 1977;33(1):159-74. 11. De Mattos ÂZ, De Mattos AA. Transient elastography vs. Aspartate aminotransferase to platelet ratio index in hepatitis C: A meta-analysis. *Ann Hepatol.* 2017;16(3):349-57.
 13. Portilla J, López-Burgos A, Saiz de la Hoya P, Sánchez-Payá J, Bedía M, Faraco I, et al. Utilidad de 2 modelos bioquímicos predictivos del grado de fibrosis hepática en la población penitenciaria con hepatitis C. *Gastroenterología Hepatol.* 2009;32(6):387-94.
 14. Talal AH, Andrews P, McLeod A, Chen Y, Sylvester C, Markatou M, et al. Integrated, co-located, telemedicine-based treatment approaches for hepatitis C virus management in opioid use disorder patients on methadone. *Clin Infect Dis.* 2019;69(2):323-31.