

# ESTUDIO DEL VALOR PREDICTIVO DE SUPERVIVENCIA DE LOS ÍNDICES BIOQUÍMICOS SIMPLES PARA EL DIAGNÓSTICO DEL ESTADIO DE FIBROSIS HEPÁTICA EN LOS PACIENTES COINFECTADOS POR EL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA Y EL VIRUS DE LA HEPATITIS C

Laura Soldevila<sup>1</sup>, Daniela Buccione<sup>1</sup>, Juan José López<sup>1</sup>, Ramon Sanmartín<sup>1</sup>, Boris Revollo<sup>1</sup>, Antoni Jou<sup>1</sup>, Jordi Tor<sup>1</sup>, Cristina Tural<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Unidad Clínica VIH del Servicio de Medicina Interna, <sup>2</sup> Jefe del Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. Badalona (Barcelona)



## INTRODUCCIÓN

La fibrosis hepática es el principal predictor de supervivencia de los pacientes con infección crónica por el Virus de la Hepatitis C (VHC) siendo la enfermedad hepática terminal la principal causa de muerte en los pacientes coinfectados VIH/VHC. La Biopsia hepática (BH) es el estándar de oro para el diagnóstico de la fibrosis hepática pero su práctica no está exenta de morbi-mortalidad. Recientemente se han desarrollado índices no invasivos como los bioquímicos simples con aceptable valor predictivo en el diagnóstico de fibrosis hepática pero se desconoce si éstos predicen la evolución clínica de los pacientes VIH+ co-infectados por el VHC.

## OBJETIVO

El objetivo es evaluar si los índices bioquímicos simples son predictores de supervivencia en los pacientes infectados por el VIH y coinfectados por el VHC.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se seleccionaron consecutivamente 387 pacientes coinfectados por VIH/VHC y *naive* para el tratamiento del VHC de la Unidad Clínica VIH de un hospital terciario a los que se les había practicado una biopsia hepática (BH) entre Enero 1997 y Diciembre 2007 y fueron seguidos prospectivamente hasta su muerte o hasta Diciembre 2010. Se definió el *endpoint* como la mortalidad por cualquier causa. La muerte fue comprobada mediante el Registro de Mortalidad Autonómico (2010) y la causa se extrajo de la historia clínica. Se calcularon los índices APRI, FORNS y FIB-4 (tabla 1) mediante los valores analíticos en los  $\pm 3$  meses de la BH. Se recogieron las características basales de los pacientes en el momento de la BH y se evaluaron los factores asociados a mortalidad por cualquier causa. Se utilizó la t-Student y el test de chi-cuadrado para identificar las diferencias entre éstos. Se calculó la tasa de mortalidad x100pacientes/año y se utilizaron curvas de Kaplan-Meier para estimar la supervivencia en relación a los marcadores bioquímicos simples así como modelos de regresión logística uni y multivariante.

Índice	Fórmula
APRI	$\text{AST [UI/L]} / \text{límite superior normalidad[AST]} / (\text{plaquetas}[10e9/L]) \times 100$
FORNS	$7.811 - 3.13 \times \ln(\text{plaquetas}[10e9/L]) + 0.781 \times \ln(\text{GGT[UI/L]}) + 3.467 \times \ln(\text{edad[años]}) - 0.014 \times (\text{colesterol[mg/dL]})$
FIB-4	$(\text{edad[años]} \times \text{AST[UI/L]} / (\text{plaquetas}[10e9/L]) \times \text{ALT[UI/L]})^{1/2}$

Tabla 1: Índices bioquímicos simples

## RESULTADOS

Principales características de los pacientes: Hombres:282(73%);Edad mediana:38años(Rango intercuartil [RIC]35-42);Usuarios de drogas por vía parenteral:292(84%);HbsAg+:12 (4%);CD4:553 células/mm<sup>3</sup> (Desviación estándar[DE] $\pm 263$ );RNA VIH<400 cop/mL:262(72%);genotipo 1 VHC:179(53%);tratamiento antirretroviral:357 (92%);SIDA:81(21%);nadir CD4<200 cp/mL:191(49%). El tiempo de seguimiento fue de 6,7 años (rango intercuartil 4,7-9,5). Treinta dos pacientes (8,2%) murieron durante el seguimiento. Las causas de muerte fueron: cirrosis (N=11, 34%), enfermedad cardiovascular (N=2, 6%), neoplasias sólidas (N=5,15%), infecciones (N=5,15%), neoplasias hematológicas (N=4,12,5%), enfermedades mentales (N=2, 6,5%) y desconocido (N=3, 9,4%).

La tasa de mortalidad global por 100 pacientes/año fue del 1,19, mientras que la tasa de mortalidad por cirrosis fue de 0,41. En la tabla 1 se muestran las tasas de mortalidad de acuerdo con el estadio de fibrosis hepática por biopsia hepática y por índices bioquímicos no invasivos. Se hallaron diferencias estadísticamente significativas en los valores de los índices Fib-4 i APRI entre los pacientes que murieron y siguieron vivos al final del seguimiento (tabla 3).

FIBROSIS HEPÁTICA	TASA MORTALIDAD GLOBAL	TASA MORTALIDAD CIRROSIS
<b>Biopsia hepática</b>		
F0-F2	0,63 x 100 p-a	0,15 x 100 p-a
F3-F4	2,47 x 100 p-a	1,12 x 100 p-a
<b>Índices Bioquímicos</b>		
Fib-4 $\leq 3,25$	0,91 x 100 p-a	0,25 x 100 p-a
Fib-4 $> 3,25$	3,11 x 100 p-a	1,77 x 100 p-a
APRI $\leq 2$	0,99 x 100 p-a	0,22 x 100 p-a
APRI $> 2$	1,67 x 100 p-a	0,95 x 100 p-a
Forns $\leq 6,9$	1,02 x 100 p-a	0,28 x 100 p-a
Forns $> 6,9$	1,12 x 100 p-a	0,67 x 100 p-a

Tabla 1

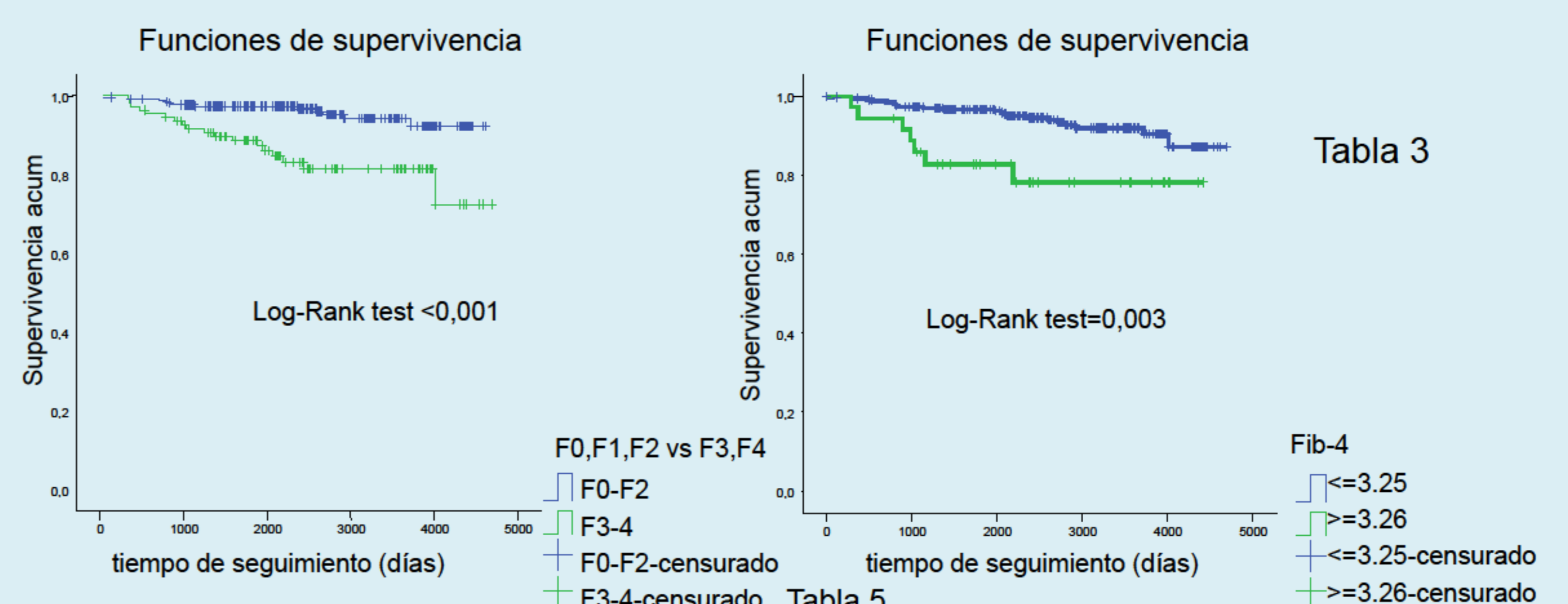


Figura 1

Figura 2

La Figura 1 muestra la curva de supervivencia de los pacientes de acuerdo con el estadio de fibrosis hepática y la Figura 2 de acuerdo al índice Fib-4.

Los modelos de Cox Multivariantes ajustados por edad, sexo y diagnóstico de SIDA demostraron que tanto el índice Fib-4 como el índice APRI predicen la supervivencia de los pacientes VIH+ coinfectados por el VHC (Tabla 2).

ÍNDICES BIOQUÍMICOS	Pacientes Muertos (N=32)	Pacientes Vivos (N=355)	p-valor
Fib-4, media ( $\pm$ DE)	2,5 ( $\pm 2,9$ )	1,6 ( $\pm 1$ )	<math>< 0,001</math>
APRI, media ( $\pm$ DE)	1,9 ( $\pm 3,1$ )	1,2 ( $\pm 1,1$ )	<math>< 0,001</math>
Forns, media ( $\pm$ DE)	2,5 ( $\pm 2,9$ )	1,7 ( $\pm 1$ )	0,44

Tabla 3 HR: Hazard ratio; IC: intervalo confianza; p significativa <math>< 0,05</math>

Modelo	HR	IC 95%	P
<b>Modelo 1</b>			
Sexo (mujer)	0,44	0,21-0,93	0,032
Sida (no)	0,35	0,16- 0,76	0,008
Fib-4	1,32	1,12-1,56	0,0001
<b>Modelo 2</b>			
Sexo (mujer)	0,41	0,2-0,87	0,021
Sida (no)	0,34	0,16-0,75	0,008
APRI	1,26	1,1-1,5	0,005

Tabla 2

## CONCLUSIONES

- Los índices bioquímicos simples APRI y FIB-4 predicen de forma significativa la supervivencia en los pacientes coinfectados VIH/VHC.
- Existe una correcta correlación entre los índices bioquímicos Fib4 y APRI con el grado de fibrosis hepática en los pacientes coinfectados VHC/VIH
- En la práctica clínica habitual, el uso de los índices bioquímicos Fib4 y APRI podrían sustituir la biopsia hepática o la elastometría transitoria para el diagnóstico del grado de fibrosis hepática y para su control, pudiéndose seleccionar candidatos a recibir tratamiento VHC.

## REFERENCIAS

- Cacoub et al. *Journal of Hepatology* 2008; 48: 765-773
- Kiran B, et al. *AIDS*. 2012; 26(5): 599-6072
- Tural, C. et al. *Clinical Gastroenterology and hepatology* 2009
- Sanmartín, R. et al. *HIV Medicine*. 2013

HEPATITIS VÍRICAS

