

# ESTUDI DEL VALOR PREDICTIU DE SUPERVIVÈNCIA DELS ÍNDEXS BIOQUÍMICS SIMPLES PEL DIAGNÒSTIC DE L'ESTADIATGE DE FIBROSIS HEPÀTICA EN ELS PACIENTS COINFECTATS PEL VIRUS DE LA IMMUNODEFICIÈNCIA HUMANA I EL VIRUS DE LA HEPATITIS C

**Girona, 29-31 Gener 2015**

Juan José López<sup>1</sup> Laura Soldevila<sup>1</sup>, Daniela Buccione<sup>1</sup>, Ramon Sanmartín<sup>1</sup>, Boris Revollo<sup>1</sup>, Antoni Jou<sup>1</sup>, Jordi Tor<sup>1</sup>, Rosa M Morillas<sup>2</sup>, Ramon Planas<sup>2</sup>, Cristina Tural<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Unitat Clínica VIH. Servei de Medicina Interna. <sup>2</sup>Unitat d'hepatologia.  
Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. Badalona (Barcelona)

# ANTECEDENTS

- La fibrosi hepàtica és el principal predictor de supervivència dels pacients amb infecció crònica pel Virus de la Hepatitis C (VHC).
- La malaltia hepàtica terminal és la principal causa de mort en pacients VIH i coinfectats pel VHC.
- La biòpsia hepàtica (BH) és el *gold standard* pel diagnòstic de la fibrosi hepàtica → tècnica no exenta morbi-mortalitat



- S'han desenvolupat mètodes no invasius (índexs bioquímics simples) amb acceptable correlació pel diagnòstic de fibrosi hepàtica
- Es desconeix si prediuen l'evolució clínica dels pacients VIH coinfectats pel VHC.

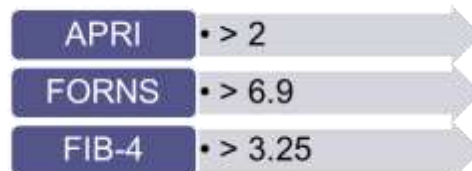
# OBJECTIU

**AVALUAR SI ELS ÍNDEXS BIOQUÍMICS SIMPLES (APRI, FORNS I FIB-4) SÓN PREDICTORS DE SUPERVIVÈNCIA EN ELS PACIENTS COINFECTATS PEL VIH I VHC.**

# MATERIAL I MÈTODES

- 387 pacients coinfectats VIH/VHC *naïve* pel tractament del VHC amb BH entre Gener 1997-Desembre 2007
- Seguiment → des de la data BH fins mort / Desembre 2010
- *Endpoint* → mortalitat per qualsevol causa
  
- Es van recollir característiques basals dels pacients
- Es van calcular APRI, FORNS i Fib-4 mitjançant valors analítics 3 mesos BH

<b>APRI</b>	$\text{AST [UI/L]} / \text{limit superior normalitat[AST]} / (\text{plaquetes [10e9/L]} \times 100)$
<b>FORNS</b>	$7.811 - 3.13 \times \ln(\text{plaquetes[10e9/L]}) + 0.781 \times \ln(\text{GGT[UI/L]}) + 3.467 \times \ln(\text{edat[anys]}) - 0.014 \times (\text{colesterol[mg/dL]})$
<b>FIB-4</b>	$(\text{edat [anys]} \times \text{AST[UI/L]}) / (\text{plaquetes[10e9/L]} \times \text{ALT[UI/L]})^{1/2}$



*Cacoub et al. Journal of Hepatology 2008; 48: 765-773*

# RESULTATS

## VARIABLES DEMOGRÀFIQUES

## VARIABLES HISTOLÒGIQUES

## VARIABLES ASSOCIADES VIH/VHC\*

CARACTERÍSTICAS BASALES	Total (n=387) n(%)	Muertos (n=32) n(%)	Vivos (n=355) n(%)	p-valor
Sexo				
Hombres	282 (73)	19 (59)	263 (74)	
Mujeres	105 (27)	13 (41)	92 (26)	0,06
Edad (±DE)	38 (±5,6)	38,3 (±5,7)	38,2 (±5,6)	0,89
Comportamiento de riesgo				
UD	292 (84)	23 (74)	269 (85)	
Otros	54 (16)	8 (26)	92 (15)	0,89
Estadio de fibrosis hepática (n=378)*				
F0-F2	268 (71)	12 (40)	256 (74)	
F3-F4	110 (29)	18 (60)	92 (26)	<0,001
Actividad Necroinflamatoria (n=378)				
≤4	275 (73)	19 (63)	288 (74)	
>4	103 (27)	11 (37)	67 (19)	0,160
Esteatosis (n=384)				
No	313 (81)	27 (84)	286 (81)	
Si	74 (19)	5 (16)	69 (19)	0,41
HBsAg (n=306)				
Negativo	294 (96)	21 (100)	273 (96)	
positivo	12 (4)	0 (0)	12 (4)	0,42
Recuento de CD4 (n=386), (±DE)	552 (±263)	499 (±175)	557 (±263)	0,236
CD4 Nadir (n=364), media (±DE)	207 (±137)	165 (±129)	211 (±137)	0,73
RNA del VIH (n=362)				
≤400 copias/ml	262 (72)	21 (70)	241 (73)	
>400 copias/ml	100 (28)	9 (30)	91 (27)	0,45
Diagnòstico previo deSIDA (n=387)				
No	306 (71)	18 (56)	288 (81)	
Si	81 (21)	14 (44)	67 (19)	0,02
Genotipo del VHC (n=339)				
1a/b	179 (53)	15 (55)	164 (53)	
No 1a/b	160 (47)	12 (44)	148 (47)	0,46
RNA Del VHC (n=339)				
≤600.000 copias/mL	102 (57)	1 (25)	101 (57)	
>600.000 copias/mL	78 (43)	3 (75)	75 (43)	0,28
RVS n=181)				
No	122 (67)	4 (80)	118 (67)	
Si	59 (33)	1 (20)	58 (33)	0,47
TAR (n=387)				
No	30 (8)	2 (6)	28 (8)	
Si	357(92)	30 (94)	327 (92)	0,54

\*181 pacients (48%) van realitzar tractament VHC amb una RVS 33% (n=59) amb un seguiment des de la BH fins l'inici del tractament.

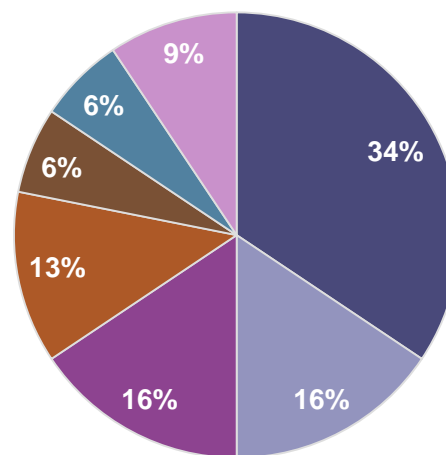
UD: usuaris de drogues; TAR: tractament antirretroviral  
RVS: Resposta viral sostinguda \* mostra histològica insuficient (9)

# RESULTATS

- **Temps seguiment:** 6,7 anys [RIC 4,7-9,5]
- La **taxa de mortalitat global** per 100 pacients/any va ser del **1,19**, mentre que la **taxa de mortalitat per Cirrosi** va ser de **0,41**.

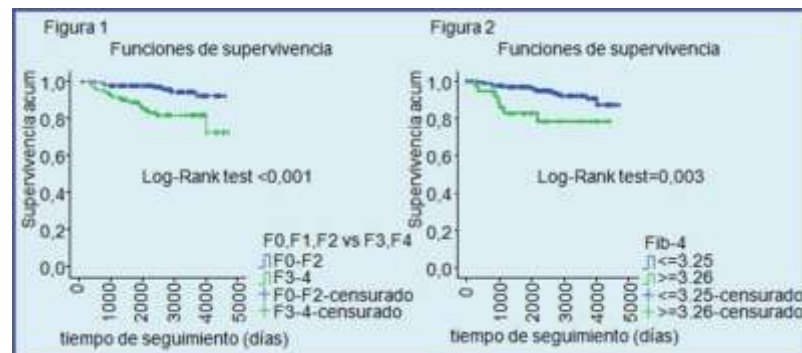
FIBROSIS HEPÀTICA	TASA MORTALIDAD GLOBAL (100 pac/año)	TASA MORTALIDAD CIRROSIS (100 pac/año)
Biopsia hepática		
F0-F2	0,63	0,15
F3-F4	2,47	1,12
Indices Bioquímicos		
Fib-4 $\leq 3,25$	0,91	0,25
Fib-4 $> 3,25$ ( $\geq F3$ )	3,11	1,77
APRI $\leq 2$	0,99	0,22
APRI $> 2$ ( $\geq F3$ )	1,67	0,95
Forns $\leq 6,9$	1,02	0,28
Forns $> 6,9$ ( $\geq F3$ )	1,12	0,67

## MORTALITAT (n=32) → CAUSES



- Cirrosis
- Neoplasias sòlides
- Infecciones
- Neoplasias hematològiques
- Enfermedad mental
- Enfermedad cardiovascular
- Desconocido

- S'observa **major mortalitat en els estadiatges de fibrosi hepàtics avançats ( $\geq F3$ )**
- **Concordància** entre la biòpsia hepàtica i els índexs bioquímics simples (Taula 1).



Taula 1

# RESULTATS

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

Modelo 1	HR	IC 95%	P
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
Modelo 2			
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

HR: hazard ratio; IC: interval de confiança; p significativa <0.05

# DISCUSSIÓ

- Baixa taxa de mortalitat global i de causa hepàtica a la nostra cohort
- Principal causa de mort per malaltia hepàtica terminal seguida d'infeccions i neoplasies no relacionades amb l'infecció crònica VIH.
- Major mortalitat en estadiatges de fibrosis hepàtica avançada ( $\geq F3$ ) amb bona correlació entre BH i índexs bioquímics simples
- Els índexs bioquímics Fib-4 i APRI, són predictors de supervivència conjuntament amb l'edat, sexe i el diagnòstic previ de SIDA en el nostre subgrup d'estudi.



# CONCLUSIONS

- La baixa taxa de mortalitat s'explica per les característiques dels pacients inclosos → bon nivell immunològic i no consum de tòxics → no extrapolable a població coinfectada VIH/VHC.
- A la pràctica clínica habitual, l'ús APRI i Fib-4 podria substituir a la biòpsia hepàtica o l'elastometria transitòria (ET)
  - Diagnòstic i control grau fibrosi → disminució morbi-mortalitat
  - Selecció de candidats d'alt risc per al inici del tractament VHC
  - Controls exhaustius de pacients amb alt risc (*screening malaltia hepàtica terminal*)
- Els pacients amb valors discordants entre els dos índexs bioquímics i la ET (o zona intermitja d'aquesta [7,2-9,4 kPa]) podrien ser candidats a realitzar BH.

GRÀCIES  
PER LA SEVA ATENCIÓ

A decorative graphic element consisting of a solid teal horizontal bar that spans the width of the page. Below this bar, on the right side, there are several horizontal lines of varying lengths and colors, including teal and white, creating a layered, modern look.