

# Relación entre fibrosis hepática medida por elastografía transitoria y valores de linfocitos CD4+ en sangre periférica

María Luisa Montes<sup>a</sup>, Juan Miguel Castro<sup>b</sup>, Juan González<sup>a</sup>, Belén San José Valdés<sup>b</sup> y José Ramón Arribas<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Medicina Interna. <sup>b</sup>Sección de Bioestadística. Hospital Universitario La Paz. Madrid. España.

**La fibrosis hepática avanzada disminuye la cifra absoluta de linfocitos CD4+ en pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Se desconoce si existe una correlación entre rigidez hepática medida por elastografía transitoria y la cifra absoluta de linfocitos CD4+.**

**Se realiza análisis de la correlación entre resultados de elastografía transitoria y cifras de linfocitos CD4+ en 223 sujetos coinfecados por VIH y virus hepatotropos. Los valores absolutos de linfocitos CD4+ fueron menores en pacientes con fibrosis significativa (384 céls./ $\mu$ L frente a 431 céls./ $\mu$ L;  $P = 0,023$ ) y en pacientes con fibrosis avanzada (330 céls./ $\mu$ L frente a 431 céls./ $\mu$ L;  $P = 0,002$ ). Existe una asociación significativa entre la fibrosis hepática medida por elastografía transitoria y los valores absolutos de linfocitos CD4+ en pacientes coinfecados por VIH y virus hepatotropos.**

**Palabras clave:** Linfocitos CD4+. Elastografía transitoria. Hepatitis virales.

Relationship between hepatic fibrosis measured by transient elastography and peripheral blood CD4+ lymphocyte values

**Advanced hepatic fibrosis decreases absolute CD4+ lymphocyte count in HIV-infected patients. The correlation between hepatic stiffness measured by transient elastography and absolute CD4+ lymphocyte count is unknown.**

**Analysis of the correlation between transient elastography parameters and absolute CD4+ lymphocyte count in 223 HIV-infected patients with chronic viral hepatitis. As compared to patients without significant fibrosis, absolute CD4+ cell count was lower in patients with significant hepatic fibrosis (384 cel/ $\mu$ L vs. 431 cel/ $\mu$ L;  $P = 0,023$ ) and in patients with advanced hepatic fibrosis (330 cel/ $\mu$ L vs. 431 cel/ $\mu$ L;  $P = 0,002$ ).**

**There is a significant association between hepatic stiffness measured by transient elastography and absolute CD4+ lymphocyte count in HIV-infected patients with chronic viral hepatitis.**

**Key words:** CD4+ lymphocyte count. Transient elastography. Viral hepatitis.

## Introducción

Las coinfecções por virus hepatotropos y su impacto sobre la recuperación inmunológica de los pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) han sido objeto de varios estudios. Los resultados de éstos, aunque controvertidos, parecen indicar una peor recuperación inmunológica en pacientes coinfecados por VIH y virus de la hepatitis C (VHC)<sup>1-3</sup>. Por otro lado, varios estudios<sup>4,5</sup> han señalado que los pacientes en situación de cirrosis hepática e hiperesplenismo tienen, además de leucopenia y plaquetopenia, una cifra absoluta más baja de linfocitos CD4+, no así en porcentaje.

Hasta hace poco la biopsia hepática ha sido el método habitual para la evaluación del daño hepático producido por las infecciones crónicas por virus de las hepatitis B (VHB) o C. En los últimos 2 años se ha incorporado la elastografía transitoria (Fibroscan®, Echosens, París) como técnica no invasiva y de fácil realización para medir el grado de rigidez del parénquima hepático. La elastografía transitoria ha mostrado una buena correlación con el grado de fibrosis hepática medido por biopsia<sup>6-8</sup>. En pacientes coinfecados por VIH y virus hepatotropos la utilización de la elastografía transitoria para evaluar el grado de fibrosis hepática ha sido evaluada recientemente y se ha encontrado una buena correlación entre las medidas del Fibroscan® y la fibrosis objetivada en la biopsia hepática. La rentabilidad diagnóstica de la elastografía transitoria para estimar la fibrosis hepática es mejor que la de los métodos bioquímicos tipo FIB-4, APRI o el cociente alanino aminotransferasa/aspartato aminotransferasa (ALT/AST) en sujetos coinfecados por VIH y virus hepatotropos<sup>9</sup>.

El objetivo de nuestro estudio ha sido analizar la correlación entre la fibrosis hepática significativa y avanzada, estimada a través de la medida de la rigidez hepática por elastografía transitoria, y la cifra de linfocitos CD4+ tanto porcentual como en cifras absolutas en sujetos coinfecados por el VIH y virus hepatotropos.

Correspondencia: Dra. M.L. Montes.  
Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario La Paz.  
Pº de la Castellana, 261. 28047 Madrid. España.  
Correo electrónico: mmontesr2001@yahoo.es

Manuscrito recibido el 3-10-2007; aceptado el 19-12-2007.

TABLA 1. Características basales

Variable	Casos
N	223
Edad, media (DE), años	42 (5,6)
Sexo, % H	72,7
CD4 (visita del Fibroscan®) (mediana, RIC)	372 (224-506) céls./μl
CD4 (visita anterior al Fibroscan®) (mediana, RIC)	369 (225-541) céls./μl
%CD4 (visita del Fibroscan®) (media, DE)	21,8 (9,6)
%CD4 (visita anterior al Fibroscan®) (media, DE)	22,33 (9,9)
Valor Fibroscan®, Kpa (mediana, RIC)	7,2 (5,2-12)
Linfocitos totales (visita del Fibroscan®) (mediana, RIC)	1.880 (1.280-2.390) céls./μl
Linfocitos totales (en la visita anterior al Fibroscan®) (mediana, RIC)	1.870 (1.300-2.460) céls./μl
% Pacientes con viremia VIH < 50 copias/ml,	71,6%

DE: desviación estándar; Kpa: kilopascales; RIC: rango intercuartil; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

## Métodos

De enero a marzo de 2007 a todos los sujetos con coinfección por VIH y VHB y/o VHC crónica que asistieron a sus revisiones periódicas en la Unidad de VIH del Hospital Universitario La Paz se les realizó un estudio de elastografía transitoria con Fibroscan® (Echosens, París). Se incluyeron sujetos en tratamiento antirretroviral estable que tuviesen reacción en cadena de la polimerasa (PCR) positiva a VHC y/o antígeno de superficie de la hepatitis B (HBsAg) positivo; se excluyeron los sujetos que estuvieran recibiendo tratamiento frente a la hepatitis C, así como sujetos que recibiesen medicaciones que pudieran disminuir la cifra de linfocitos CD4+ excepto los que tomaban cotrimoxazol.

Los resultados de la elastografía transitoria se midieron en kilopascales (Kpa) como mediana y rango intercuartil. Se realizaron un mínimo de 10 medidas válidas o al menos el 60% de medidas válidas para que el resultado de la prueba pudiera ser considerado. En todos los pacientes se evaluó la homogeneidad del parénquima hepático con mediciones en al menos dos puntos y aquellos que resultaron heterogéneos, con medidas que equivaldrían a una diferencia superiores a 1 grado de fibrosis, fueron excluidos. Se consideró que una rigidez he-

pática superior a 7,7 Kpa correspondería a una fibrosis hepática significativa y una rigidez hepática superior a 14,5 Kpa a una fibrosis avanzada de acuerdo con los valores publicados hasta el momento en sujetos VIH positivos<sup>6-9</sup>.

Se utilizaron los datos de los pacientes en la última visita y en la inmediatamente anterior con un tiempo entre ambas no inferior a 3 meses y no superior a 1 año. Se recogieron la cifra de linfocitos totales, de linfocitos CD4+ en valor absoluto y en porcentaje y de viremia plasmática de VIH. Las cifras de linfocitos totales y linfocitos CD4+ se expresan en números absolutos (células por microlitro, céls./μl) y los linfocitos CD4+ también en porcentaje. La carga viral de VIH medida por PCR (límite inferior de detección de 50 copias) se evaluó como indetectable por debajo de 50 copias/ml.

Las variables cualitativas se describen mediante frecuencias y porcentajes, las cuantitativas mediante media y desviación o mediana y rango intercuartil. Para la comparación de variables cualitativas se usó el estadístico chi al cuadrado y para la de variables cuantitativas se usaron los estadísticos de las pruebas t de Student, U de Mann-Whitney y Kruskal-Wallis. La correlación de variables cuantitativas se analizó mediante el coeficiente de Rho-Sperman. Todas las pruebas estadísticas se consideraron bilaterales. El nivel de significación estadística se fijó en un valor de p de 0,05. El análisis estadístico se realizó con el SPSS versión 9.0 para Windows.

El estudio de elastografía transitoria se realizó a todos los pacientes con hepatitis virales crónicas dentro de la asistencia programada en nuestra unidad. La base de datos que se generó cumplía las normas habituales para garantizar el anonimato de los pacientes.

## Resultados

Se evaluaron 234 pacientes con coinfección por VIH y virus hepatotropos. Se excluyeron 11 por tener un resultado heterogéneo de elastografía transitoria. Las características basales de los 223 pacientes analizados se muestran en la tabla 1.

Comparado con las pacientes sin fibrosis significativa las cifras absolutas de linfocitos CD4+ fueron inferiores tanto en los sujetos con fibrosis significativa (384 céls./μl frente a 431 céls./μl; p = 0,023) como en los sujetos con fibrosis avanzada (330 céls./μl frente a 431 céls./μl; p = 0,002). Por el contrario, no se encontraron diferencias en el porcentaje de linfocitos CD4+ ni en la cifra de linfocitos totales (tabla 2). Las diferencias encontradas en la cifra absoluta de linfocitos CD4+ no se explican por un me-

TABLA 2. Valores de CD4 y fibrosis medida por Fibroscan

Variable	Con fibrosis significativa	Sin fibrosis significativa	p	Con fibrosis avanzada	Sin fibrosis avanzada	p
N	100	123		46	177	
CD4 (visita del Fibroscan®) (media, DE)	384 (286) céls./μl	431 (244) céls./μl	0,023	330 (274) céls./μl	431 (244) céls./μl	0,002
CD4 (visita anterior al Fibroscan®) (media, DE)	393 (278) céls./μl	464 (290) céls./μl	0,026	329 (274) céls./μl	459 (290) céls./μl	0,001
%CD4 (visita del Fibroscan®) (media, DE)	21,1 (9,2)	22,3 (9,9)	NS	20,8 (8,1)	22 (9,9)	NS
%CD4 (visita anterior al Fibroscan®) (media, DE)	21,9 (9,5)	22,64 (10,4)	NS	22 (9,2)	22,4 (10,2)	NS
Linfocitos totales (visita del Fibroscan®) (media, DE)	1.951 (1.301) céls./μl	1.948 (687) céls./μl	NS	1.781 (1.571) céls./μl	1.993 (800) céls./μl	0,002
Linfocitos totales (visita anterior al Fibroscan®) (media, DE)	1.899 (1.199) céls./μl	2.073 (835) céls./μl	0,045	1.686 (1.494) céls./μl	2.075 (838) céls./μl	0,0001
% pacientes con viremia VIH < 50 copias/ml	76%	68%	NS	78%	70%	NS
% pacientes con AZT en TARGA	15%	14%	NS	15,2%	14,8%	NS

AZT: azidotimidina; DE: desviación estándar; NS: no significativo; TARGA: tratamiento antirretroviral de gran actividad; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

jor control de la viremia plasmática de VIH, ya que no se encontraron diferencias significativas entre los distintos grupos en cuanto al porcentaje de sujetos con viremia plasmática indetectable ni tampoco se explica por un uso mayor de pautas antirretrovirales que incluyan azidotimidina (AZT) en un grupo que en otro.

Se encontró un correlación negativa entre la cifra de linfocitos CD4+ y el resultado de la elastografía transitoria ( $r = -0,192$ ,  $p = 0,004$  para última cifra de CD4, y  $r = -0,227$ ,  $p = 0,001$ ). Por el contrario, no se demostró correlación entre el resultado de la elastografía transitoria y los valores porcentuales de linfocitos CD4+ ni los de linfocitos totales.

## Discusión

Nuestro estudio muestra que, en pacientes coinfecados por VIH y virus hepatotropos, la fibrosis significativa/ avanzada detectada por elastografía transitoria se asocia con una disminución de la cifra absoluta de linfocitos CD4+. Sin embargo, los valores porcentuales de linfocitos CD4+ fueron similares a los de los pacientes sin fibrosis significativa detectada por Fibroscan®.

Hemos encontrado una correlación negativa entre los resultados de la elastografía transitoria, tomados como una variable continua, y la cifra absoluta de linfocitos CD4+. Esta correlación, aunque resultó muy débil, también avala los resultados obtenidos con la comparación de medias: a mayor rigidez hepática, menor cifra de linfocitos CD4+ en términos absolutos.

La explicación más plausible para nuestros hallazgos es que la elastografía transitoria es capaz de detectar una fibrosis significativa que se asocia a hipertensión portal e hiperesplenismo. Como consecuencia del hiperesplenismo se origina una disminución de los valores absolutos de linfocitos CD4+ pero no de los valores porcentuales.

Un estudio reciente ha demostrado en sujetos no infectados por VIH pero con enfermedad hepática avanzada el mismo fenómeno de disminución de los valores absolutos de linfocitos CD4+, mientras que se mantienen los valores porcentuales. En el estudio de McGovern et al<sup>4</sup> en sujetos sin infección por VIH, hasta el 65% de los sujetos tuvieron menos de 550 céls./ $\mu$ l y el 43% menos de 350 céls./ $\mu$ l y, sin embargo, los valores porcentuales fueron normales en el 95% de ellos. Estas observaciones parecen ser congruentes con nuestros hallazgos.

Los resultados de nuestro estudio demuestran un correlato significativo entre la medida por elastografía transitoria de fibrosis hepática moderada/avanzada y una cifra inferior de linfocitos CD4+. Este hallazgo avala aún más la utilidad de la elastografía transitoria en sujetos coinfecados por VIH y VHC. Asimismo, nuestro estudio reitera que en los pacientes con hepatopatía avanzada es muy importante evaluar tanto la cifra absoluta de linfocitos CD4+ como el porcentaje, puesto que los valores absolutos de CD4 infraestiman la situación inmunológica de estos sujetos.

## Agradecimientos

El presente trabajo ha sido realizado en parte con el apoyo de la red temática cooperativa de investigación en sida del FIS (red de grupos 173), de las becas FIPSE 36465/03, FIPSE 36443/03 y Mutua Madrileña 569. El Dr. José R. Arribas es investigador del Programa de Intensificación en la Actividad Investigadora en el SNS (I3SNS) 2008. INT07/147.

## Bibliografía

- Braitstein P, Zala C, Yip B, Brinkhof MW, Moore D, Hogg RS, et al. Immunologic response to antiretroviral therapy in hepatitis C virus. Coinfected adults in a populationbased HIV/AIDS treatment program. *J Infect Dis.* 2006;193: 259-68.
- Miller M, Haley C, Koziel M, Rowley C. Impact of hepatitis C virus on immune restoration in HIV-infected patients who start highly active antiretroviral therapy: a meta-analysis. *Clin Infect Dis.* 2005;41:713.
- Pol S, Artru P, Thepot V, Berthelot P, Nalpas B. Improvement of the CD4 cell count after alcohol withdrawal in HIV-positive alcoholic patients. *AIDS.* 1996;10:1293-4.
- McGovern BH, Golan Y, Lopez M, Pratt D, Lawton A, Moore G, et al. The impact of cirrhosis on CD4+ T cell counts in HIV-seronegative patients. *CID.* 2007;44:431-7.
- Gandhi RT. Cirrhosis is associated with low CD4+ T cell counts: implications for HIV-infected patients with liver disease. *CID.* 2007;44:438-40.
- Ziol M, Handra-Luca A, Kettaneh A, Christidis C, Kazemi F, De Ledinghen V, et al. Noninvasive assessment of liver fibrosis by measurement of stiffness in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology.* 2005;41:49-55.
- Castera L, Vergniol J, Foucher J, Le Bail B, Chanteloup E, Haaser M, et al. Prospective comparison of transient elastography, Fibrotest, APRI, and liver biopsy for the assessment of fibrosis in chronic hepatitis C. *Gastroenterology.* 2005;128:343-50.
- Foucher J, Chanteloup E, Vergniol J, Le Bail B, Adhoute, Bertet J, et al. Diagnosis of cirrhosis by transient elastography (FibroScan): a prospective study. *Gut.* 2006;55:403-8.
- De Ledinghen V, Douvin C, Kettaneh A, Ziol M, Roulot D, Marcellin P, et al. Diagnosis of hepatic fibrosis and cirrhosis by transient elastography in HIV/hepatitis C virus-coinfected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2006;41:175.