

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

División de Estudios de Posgrado

Instituto Mexicano del Seguro Social

HOSPITAL DE ESPECIALIDADES

Antonio Fraga Mouret

Centro Médico Nacional La Raza

## TESIS

**“Efecto de la terapia antirretroviral sobre los niveles séricos de AST y ALT en pacientes infectados por VIH a las 12 semanas de tratamiento a diferencia de los pacientes que no inician tratamiento”**

Para obtener el grado de Médico especialista en

MEDICINA INTERNA

PRESENTA:

Dr. Sergio Alberto Mendoza Alvarez

ASESOR Dr. José Antonio Mata Marín

México, D.F 2010



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

---

Dra. Olga Lidia Vera Lastra  
Jefe del Departamento de Medicina Interna

---

Dr. Sergio Alberto Mendoza Alvarez  
Residente de Cuarto año de la Especialidad de Medicina  
Interna

No. De Registro : R-2009-3506-11

# ÍNDICE

	Páginas
Índice	2
Resumen	3
Antecedentes científicos	5
Material y Métodos	8
Resultados	12
Discusión	16
Conclusión	23
Bibliografía	24
Anexos	28

## RESUMEN

"Efecto de la terapia antirretroviral sobre los niveles séricos de AST y ALT en pacientes infectados por VIH a las 12 semanas de tratamiento a diferencia de los pacientes que no inician tratamiento"

**OBJETIVO:** Evaluar el efecto de la terapia antirretroviral las aminotransferasas en pacientes con VIH sin tratamiento previo.

**MÉTODOS:** Diseño : longitudinal, retrospectivo. Reclutamos pacientes con VIH sin tratamiento previo de entre 18 y 65 años, sin hepatopatías ni enfermedades oportunistas o coinfecciones. Los dividimos en dos grupos, uno con tratamiento y otro sin éste. En el primero administramos efavirenz (EFV) o lopinavir/ritonavir (LPV/r), más zidovudina/lamivudina. Análisis estadístico : t pareada para evaluar los cambios en las aminotransferasas basales y a las 12 semanas de tratamiento. Calculamos RR para analizar la asociación potencial entre la presencia o no de tratamiento ARV y la disminución en los valores séricos de aminotransferasa.

**RESULTADOS:** Evaluamos 51 sujetos, 13 sin tratamiento y 38 con tratamiento. La edad media fue de 33 años. Un total de 13 no requirieron tratamiento. En el grupo con tratamiento el 50% recibieron LPV/r y 50% EFV, en el cual se presentó un aumento de CD4 y una disminución de la AST de 39.3 UI/ml a 22.7 (p = 0.02) y de ALT de 52.0 UI/ml a 23.8 (p < 0.01).

**CONCLUSIONES:** Las concentraciones séricas de aminotransferasas disminuyen posterior al inicio de tratamiento antirretroviral; esta disminución es mayor en los pacientes con uso de lopinavir/ritonavir.

Palabras clave : aminotransferasas; ALT, AST, Daño hepático, HIV, tratamiento antirretroviral



## **ABSTRACT**

### **"Aminotransferases decrease after initiating HAART in HIV naïve infected patients"**

**AIM:** To evaluate the effect of the HAART in the aminotransferases serum levels in HIV infected NAÏVE patients

**METHODS:** Design : We conducted a longitudinal, retrospective study in Human Immunodeficiency Virus infected naïve patients. We recruited naïve patients between 18 to 65 years old, without liver diseases and any kind of opportunistic diseases or co-infection. Patients were distributed in two groups according to the evaluation to initiate or not antiretroviral therapy. Patients in the Group who require therapy received efavirenz or lopinavir/ritonavir, each with zidovudine/lamivudine. Statistical analysis : t paired for evaluating basal aminotransferases changes and levels on twelve week of treatment. We calculated RR for analyzing the relation between group with or without treatment and the decrease of the aminotransferases levels.

**RESULTS:** We enrolled 51 subjects, 13 without treatment and 38 with treatment, 43 were male with a mean age of 33 years; a total of 13 patients didn't require antiretroviral treatment; in the treatment group, 19 received lopinavir and 19 efavirenz. There was an increase in the group with treatment in their CD4+ cells, and a decrease of the Aspartate Aminotransferase from 39.3 IU/ml to 22.7 (P = 0.02) and Alanine Aminotransferase from 52.0 IU/ml to 23.8 (P < 0,01).

**CONCLUSIONS:** There is decrease in the Aminotransferases serum levels in Human Immunodeficiency Virus infected NAÏVE patients after the implementation of the antiretroviral treatment, mainly with lopinavir/ritonavir.

**Key words :** Aminotransferases; ALT, AST, Hepatic Injury, HIV Antiretroviral therapy

## **ANTECEDENTES CIENTÍFICOS**

El virus de inmunodeficiencia humana (VIH), es un retrovirus, cuya transmisión es principalmente por contacto sexual, afecta las células del sistema inmunológico, ocasionando al inicio un síndrome retroviral agudo y posteriormente una fase crónica de latencia clínica que generalmente dura de 3 a 10 años, hasta producir el colapso del sistema inmune y por tanto, el síndrome de inmunodeficiencia humana (SIDA). Este síndrome es definido según el Centro de Control y Prevención de Enfermedades (CDC), como la evidencia del virus por estudios de laboratorio y por lo menos una de las siguientes condiciones para la diferenciación entre infección y SIDA: cuenta de linfocitos CD4 menor de 200 y/o infecciones oportunistas definitorias de esta enfermedad, tales como candidosis diseminada, coccidioidomicosis, criptococosis, citomegalovirus, histoplasmosis o condiciones malignas como sarcoma de Kaposi, entre otras.<sup>1,2</sup>

A fines del 2006 se informó que en el mundo existían 39.5 millones de adultos y 2.3 millones de niños infectados con VIH con un promedio de más de 6,800 nuevas infecciones diarias<sup>3</sup>. En nuestro país el número de casos informados en el período de 1983 a marzo del 2008, fue de 118,624 casos de los cuales 5063 casos fueron nuevos para el año 2008.<sup>4</sup> Desde el inicio de la era del tratamiento antirretroviral altamente activo (HAART) en 1996, se ha informado una reducción importante en las tasas de enfermedad y muerte por el VIH-1 en el mundo, lo que ha condicionado el tratamiento de la infección por VIH como una enfermedad crónica, con mayores expectativas de vida después del diagnóstico;<sup>5</sup> sin embargo, en la actualidad se sabe que el sistema inmune no es el único blanco del VIH, ya que se conoce que hasta el 30% de los pacientes infectados, pueden tener alteraciones en las pruebas de función renal que requieren ajuste de ARV.<sup>6</sup> Otro de los procesos reconocidos en la infección por VIH es



la afección del sistema nervioso central con daño cognitivo leve hasta demencia, que afectan la calidad de vida del paciente <sup>7</sup>. El hígado por su parte, es otro órgano blanco afectado por el VIH, que ha incrementado la morbi-mortalidad en los pacientes infectados.<sup>8</sup>

El daño hepático crónico por VIH es un fenómeno que se agrava cuando se agregan otras enfermedades hepáticas como la infección con virus de hepatitis B o C (VHB, VHC), consumo excesivo de alcohol, toxicidad por medicamentos o esteatosis hepática no alcohólica (EHNA)<sup>8</sup>.

Antes de la era de los ARV, en pacientes infectados con el VIH la prevalencia de hígado graso observada era superior al 30% en biopsias y autopsias, por lo que es un hecho, que los pacientes infectados con el VIH, *per se* tienen mayor riesgo de esteatohepatitis debido a trastornos metabólicos e inflamación crónica.<sup>9,10</sup>

La enfermedad hepática se ha convertido en la segunda causa más común de muerte en pacientes con VIH y este riesgo aumenta conforme progresa la inmunodeficiencia.<sup>11</sup>

A pesar de que las causas de hepatopatía asociada a VIH son multifactoriales hay informes de daño hepático secundario a infección solo por el VIH. En estudios *in vitro*, se ha demostrado que el VIH, VHB y el VHC afectan la sensibilidad del receptor inductor de la apoptosis relacionado con el Factor de Necrosis Tumoral (TRAIL), el cual produce apoptosis al unirse a su receptor 1 o 2 expresados en la superficie de las células blanco, lo que genera daño hepático; incluso, se ha visto que la proteína gp120 ligando de CXCR4, ataca a células inmunes y no inmunes que lo expresan, incluidos los hepatocitos, alterando su sensibilidad a TRAIL.<sup>11-13</sup>

Otra vía por la cual el VIH puede afectar al hepatocito, es a través de los receptores activadores de la proliferación de peroxisomas (PPAR); los cuales tienen un papel importante en estudios experimentales en la etiopatogenia del daño hepático en

pacientes con VIH. Los PPAR son expresados en el hígado (PPAR- $\gamma$ ) e intervienen en el metabolismo de la glucosa, lípidos, sensibilidad a insulina, inflamación, fibrogénesis, proliferación celular, diferenciación y carcinogénesis, a este respecto estudios in vitro sugieren que estos receptores intervienen en el desarrollo de esteatosis, daño inflamatorio y fibrosis afectando la función hepática de forma importante en pacientes infectados por el virus <sup>8,14</sup>.

Aunque existe información de que los ARV también causan elevación de enzimas hepáticas, el incremento de éstas como marcadores de daño hepático, no siempre es secundario a fármacos <sup>15</sup>, es importante hacer el diagnóstico diferencial de las posibles causas de incremento en las enzimas hepáticas que no necesariamente son causadas por ARV, como pueden ser factores hereditarios, infecciones, condiciones metabólicas (hemocromatosis), esteatohepatitis no alcohólica, otros fármacos o componentes del síndrome metabólico, o bien, el VIH *per se*, como ya se describió, aún en pacientes sin tratamiento. <sup>16,17</sup>.

De lo anterior se concluyó que pacientes tratados con ARV adecuadamente tendrían menor daño hepático, en comparación con aquellos que carecieran de tratamiento, pero hasta al momento, pocos estudios han demostrado este comportamiento, entre ellos, tenemos el elaborado por Palacios R *et al*, donde observaron una disminución de eventos hepáticos severos, tanto en pacientes mono infectados por VIH como en aquellos coinfectados con VHC, tratados con lopinavir/ritonavir, sin embargo, aunque se valoró la ALT, no se manejó éste como un marcador potencial en la disminución de lesión hepática. <sup>18</sup>

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

Este estudio se realizó con el objetivo de determinar el efecto de la terapia antirretroviral sobre los niveles séricos de AST y ALT en pacientes infectados por VIH a las 12 semanas de tratamiento a diferencia de los pacientes que no inician tratamiento, comparando el efecto a base de la terapia con 3tc/AZT/LPV-r a diferencia de los pacientes tratados con 3tc/AZT/EFV.

En nuestro trabajo se utilizó un diseño de cohorte, observacional, longitudinal, analítico y retrolectivo que se llevó a cabo en el Centro Médico Nacional La Raza, IMSS el cual es una unidad hospitalaria de tercer nivel que atiende a personal derechohabiente del norte de la Ciudad de México y parte de los Estados de México e Hidalgo.

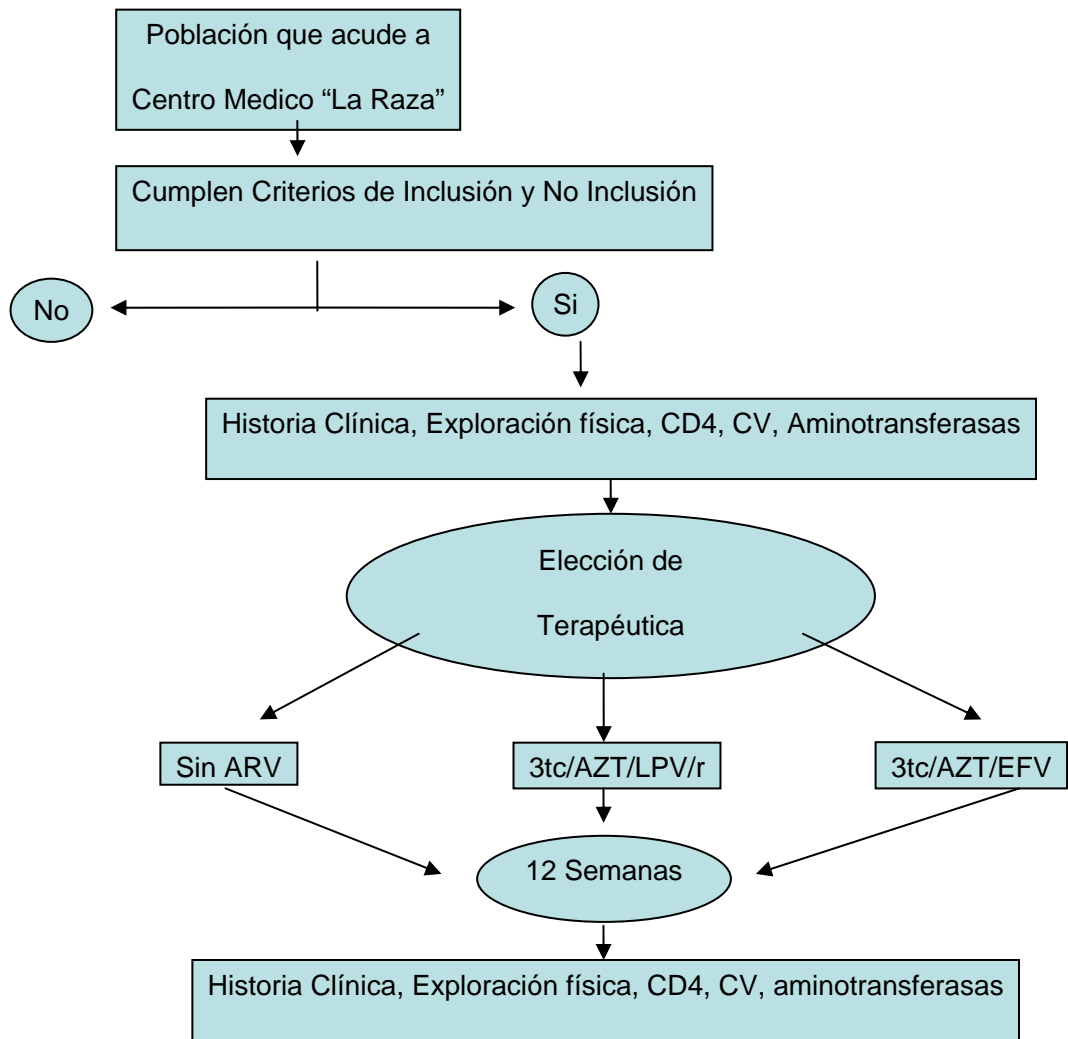
Se revisaron los expedientes de los pacientes con infección por VIH entre enero del 2005 y julio del 2008 y se incluyeron aquellos pacientes que cumplieron los criterios de selección así como seguimiento a los 3 meses. Se consideraron como criterios de inclusión a los pacientes con ELISA positivo y confirmatorio con WB, edad entre 18 y 65 años, pacientes sin experiencia a tratamiento antirretroviral con estudios basales de AST y ALT. Criterios de exclusión : pacientes con ausencia de carga viral, CD4+, ALT o AST en el reporte de laboratorio a las 12 semanas de tratamiento o pérdida del seguimiento previo a las 12 semanas. Criterios de no inclusión : pacientes con antecedente de uso de fármacos potencialmente hepatotóxicos, presencia de infección al momento de la consulta, presencia de otras enfermedades hepáticas agudas o crónicas de origen autoinmune, de depósito y tóxicas, antecedente de alcoholismo en los 3 meses previos y serología positiva para hepatitis B y C.

En la revisión de los expedientes se recolectó los datos basales de carga viral de VIH realizados mediante PCR por AMPLICOR HIV TEST con un límite de detección inferior <50 copias/ml., biometría hemática completa, pruebas de funcionamiento

hepático, que incluya alaninoaminotransferasa (ALT), aspartatoaminotransferasa (AST), lactato deshidrogenasa (DHL), gamaglutamiltranspeptidasa (GGT), determinación de glucosa sérica en ayuno, panel viral para hepatitis B y C, datos de utilidad para excluir cualquier tipo de infección, terapéutica empleada por médico tratante según la “Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents” establecidas por el Department of Health & Human Services, de Noviembre del 2008, con respecto al diferimiento o a la combinación de medicamentos que se utilizó para el inicio del tratamiento antirretroviral del paciente; resultados de laboratorio de carga viral, CD4+, AST y ALT en la semana número 12.

La población estudiada inicialmente fue de 54 pacientes, de los cuales 51 concluyeron el estudio. Un total de 38 pacientes (74.5%) ameritaron tratamiento, de los cuales, 19 (50%) recibieron tratamiento con AZT/3TC/LPV-r y 19 (50%) con AZT/3TC/EFV. Al grupo sin tratamiento y al grupo con tratamiento con los subgrupos ya mencionados se les realizó mediciones basales y a las 12 semanas de tratamiento antirretroviral, ya sea con lopinavir-ritonavir o con efavirenz, para observar los cambios en las aminotransferasas, carga viral, linfocitos CD4, biometría hemática, química sanguínea, perfil de lípidos con respecto a los basales y valorar la existencia de correlación entre la carga viral y CD4 con el nivel de aminotransferasas.

## DIAGRAMA DE FLUJO



El análisis descriptivo de los datos se realizó en base a una distribución de frecuencias por media y mediana de acuerdo a la escala de medición y tipo de distribución de las variables y para su dispersión la desviación estandar. Con el objeto de evaluar los cambios en las aminotransferasas basales y a las 12 semanas de tratamiento en cada grupo utilizamos un análisis univariado mediante una t pareada y analizamos con una t para muestras independientes la diferencia basal y a las 12 semanas entre 2 grupos (Grupo 1: sin tratamiento, Grupo 2: con tratamiento). P

Posteriormente estratificamos el grupo de tratamiento en dos: 3tc/AZT/LPV y 3tc/AZT/EFV y calculamos RR con in IC del 95% para analizar la asociación potencial entre la presencia o no de tratamiento ARV y la disminución en los valores séricos de aminotransferasas. Consideramos la cuenta de CD4+ y la carga viral como co-variables. También se empleó un modelo de regresión continua para el análisis multivariado con el objeto de establecer independencia entre las variables incluyendo las potencialmente confusoras y estratificamos los pacientes con base a la carga viral para analizar los cambios que pueda tener el virus en forma directa sobre las aminotransferasas en  $< 100,000$  y  $> 100,000$ .

## RESULTADOS

Se estudió inicialmente una población de 54 pacientes, de los cuales 51 concluyeron el estudio (dos del grupo de EFV abandonaron el estudio por rash asociado a alergia y 1 del grupo LPV/r por intolerancia gástrica). La edad promedio fue de  $33 \pm 9$  años y la fecha de diagnóstico del  $2007 \pm 2$ .

Un total de 38 pacientes (74.5%) ameritaron tratamiento, de los cuales, 19 (50%) recibieron tratamiento con AZT/3TC/LPV-r y 19 (50%) con AZT/3TC/EFV. Las características séricas basales se muestran en la tabla 1.

Los niveles basales de AST y ALT en el grupo que no ameritó tratamiento fueron de  $39.3 \pm 32$  UI/ml y  $52 \pm 74$  UI/ml respectivamente, mientras que en el grupo que llevó tratamiento fueron de  $36.7 \pm 28$  UI/ml y  $43 \pm 34$  UI/ml. A las 12 semanas los valores de AST y ALT en el grupo sin tratamiento fueron de  $34.6 \pm 25$  UI/ml y de  $46.3 \pm 49.5$  UI/ml, mientras que en el grupo con ARV fue de  $22.7 \pm 6$  UI/ml y de  $23.8 \pm 13$  UI/ml (tabla 2)

No se encontró diferencia estadística entre los valores basales y a las 12 semanas en el grupo sin tratamiento, sin embargo, en el grupo con tratamiento mostró un descenso significativo de sus valores tanto para AST ( $p < 0.001$ ) como para ALT ( $p < 0.001$ ) (Gráfica 1 y 2).

En el grupo de AZT/3TC/EFV los niveles basales de AST y ALT fueron de  $26.6 \pm 2$  UI/ml y  $28.4 \pm 22$  UI/ml y en el grupo de AZT/3TC/LPV-r fueron de  $46.9 \pm 36$  UI/ml y  $57.5 \pm 37$  UI/ml. A las 12 semanas de seguimiento los valores de AST y ALT en el grupo de AZT/3TC/EFV fueron de  $24.1 \pm 6$  UI/ml y  $27.8 \pm 15$  UI/ml y en el grupo AZT/3TC/LPV-r de  $21.4 \pm 5$  UI/ml y  $19.9 \pm 8$  UI/ml respectivamente, con una disminución significativa ( $P > 0.001$ ) únicamente en el grupo con LPV-R (Gráficas 3 y 4).

Al final de las 12 semanas, el grupo con tratamiento tuvo un menor número de pacientes con niveles alterados de AST (13.2% vs. 46.2%) y de ALT (23.7% vs. 61.5%) que aquellos que no llevaron tratamiento.

El riesgo relativo para AST fue de 0.28 (IC 95% 0.10 – 0.78,  $p = 0.02$ ) y para ALT de 0.38 (IC 95% 0.19 – 0.79,  $p = 0.01$ ) comparado con aquellos con tratamiento.

Con respecto a la carga viral del VIH los niveles séricos en el grupo sin tratamiento basales fueron de  $51 \pm 107$  miles/ml y a las 12 semanas de  $83 \pm 101$  miles/ml, mientras que en el grupo con tratamiento los valores basales fueron de  $301 \pm 339$  miles/ml y de  $0.07 \pm 0.3$  miles/ml a las 12 semanas. Se encontró una disminución estadísticamente significativa solo en el grupo con tratamiento ( $p < 0.001$ ).

Así mismo, se observó una correlación significativa entre la carga viral y niveles basales de AST ( $r = 0.52$ ,  $p < 0.001$ ) y ALT ( $r = 0.34$ ,  $p < 0.03$ ), lo cual no se evidenció a las 12 semanas de tratamiento. (Gráficas 5 - 8)

En relación a los linfocitos T CD4, el valor basal medio en el grupo sin tratamiento fue de  $698 \pm 314$  células/ml y a las 12 semanas de  $642 \pm 230$  células/ml; en el grupo con



tratamiento se observó una media basal de  $199 \pm 121$  células/ml y una final de  $291 \pm 151$  células/ml.

Se encontró en los valores basales de CD4+ una diferencia entre los grupos con y sin tratamiento ( $p < 0.001$ ). Al ser comparados los valores basales y a las 12 semanas en el grupo con tratamiento se observó una elevación significativa de los niveles de CD4+ ( $p < 0.001$ ).

En cuanto al perfil lipídico, en el grupo con tratamiento se observó un aumento significativo en los niveles de colesterol de  $147 \pm 37$  mg/dl a  $176 \pm 42$  mg/dl ( $p < 0.05$ ) y en los triglicéridos de  $166 \pm 103$  mg/dl a  $249 \pm 176$  mg/dl ( $p < 0.05$ ), a diferencia del grupo sin tratamiento a las 12 semanas donde el colesterol solo disminuyó de  $157 \pm 24$  mg/dl a  $155 \pm 28$  mg/dl y los triglicéridos de  $182 \pm 104$  mg/dl a  $179 \pm 113$  mg/dl, cuyos resultados no son estadísticamente significativos

El nivel de hemoglobina basal en el grupo sin tratamiento fue de  $16.0 \pm 1.2$  g/dL y a las 12 semanas de  $15.9 \pm 0.8$  g/dL, mientras que en el grupo con tratamiento hubo una disminución de  $14.3 \pm 1.7$  g/dL a  $13.7 \pm 2.2$  g/dL a las 12 semanas, sin embargo, este resultado no tiene relevancia estadística o clínica.

En cuanto a la creatinina se mostró aumento de 0.9 mg/dL a 1.0 mg/dL en el grupo sin tratamiento y una disminución significativa en el grupo de tratamiento de 0.9 mg/dL a 0.8 mg/dl ( $p < 0.001$ ) a las 12 semanas.

El nivel de albúmina sérico basal y a las 12 semanas del grupo sin tratamiento fue de 4.8 g/dL y 4.9 g/dL respectivamente; en el grupo con tratamiento fue de 4.6g/dL basal y de 5.9 g/dL a las 12 semanas sin diferencia significativa.

En el grupo con tratamiento a las 12 semanas se observó que los niveles de plaquetas mostraron un aumento de  $218 \pm 95$  miles/mcl a  $273 \pm 89$  miles/mcl; los leucocitos disminuyeron de  $5.4 \pm 1$  miles/mcl a  $5.0 \pm 1$  miles/mcl, la glucosa aumento de  $89 \pm 10$  mg/dL a  $90 \pm 8$  mg/dL; la bilirrubina total aumentó de  $0.5 \pm 0.2$  mg/ml a  $0.8 \pm 1.6$  mg/ml; las globulinas disminuyeron de  $3.1 \pm 0.7$  g/dl a  $3.0 \pm 0.5$  g/dl; el tiempo de protrombina permaneció prácticamente igual en 11.8 segundos; el tiempo de tromboplastina disminuyó de  $30 \pm 4$  segundos a  $29 \pm 3$  segundos. Sin embargo, estos resultados no tuvieron significancia estadística.

## DISCUSIÓN

El daño hepático directo producido por el VIH es un fenómeno que ha aumentado la morbi-mortalidad de los pacientes <sup>8</sup>, cuya presentación puede ser ocasionada o perpetuada por coinfecciones como VHB o VHC, esteatosis hepática o esteatohepatitis que puede ser influenciada por trastornos metabólicos concomitantes, en el que se ha vinculado el papel de la glucosa, los lípidos y la sensibilidad a la insulina, sin embargo, el papel del VIH, *per se* en el daño hepatocelular y el efecto en las aminotransferasas con tratamiento ARV ha sido motivo de nuestro estudio.

En nuestros resultados se demuestra que en los pacientes sin tratamiento no se observan cambios en los niveles de aminotransferasas a las 12 semanas, caso contrario en pacientes que iniciaron tratamiento, en quienes se observó una disminución significativa de los niveles de aminotransferasas a las 12 semanas de iniciar la terapia antirretroviral. Esto podría ser consecuencia de la disminución de la carga viral circulante que ocurre en estos pacientes, que finalmente se podría traducir en una disminución del daño hepático por VIH, observación sustentada en la correlación positiva existente entre los valores basales de carga viral y los niveles de aminotransferasas, correlación que se pierde al iniciar la terapéutica.

Dividido por el tipo de tratamiento, se observó únicamente en el grupo de LPV/r una disminución de las aminotransferasas, fenómeno no observado en el grupo tratado con EFV, esto podría explicarse por los niveles basales más bajos y por lo tanto, normales, de ALT y AST en el grupo de EFV que en el grupo de LPV/r; lo que reflejaría una enfermedad más avanzada y por tanto, un mayor daño hepático que en el grupo de

LPV/r, en otras palabras, el tratar pacientes con mayor daño hepático, la respuesta obtenida sería más evidente que en pacientes con menor afectación, sin embargo, existen estudios que efectivamente han demostrado un efecto antiapoptótico en los inhibidores de proteasa, así como una disminución en los eventos hepáticos severos <sup>19</sup>.

Una de las ventajas del presente estudio es la exclusión de otro tipo de patologías que pudieran confundir los niveles séricos de AST y ALT, como pueden ser la dislipidemia, coinfecciones (VHB o VHC), enfermedades oportunistas o alcoholismo, dando la oportunidad de observar en las mejores condiciones el efecto que ocurre en las aminotransferasas tras el inicio de los antirretrovirales.

Llama la atención que los niveles de colesterol, triglicéridos y albúmina mostraron un aumento significativo (con una p de <0.001 en el caso de los lípidos y de <0.01 en el caso de la albúmina) a las 12 semanas de tratamiento ARV a diferencia de los controles obtenidos en el grupo sin tratamiento que permanecieron prácticamente constantes, esto derivado de los efectos ya establecidos de dislipidemia asociados a EFV y LPV/r <sup>19</sup>. En el hígado se lleva a cabo gran parte del metabolismo proteico y lipídico y cuando hay daño agudo o crónico del mismo se presenta disminución en la síntesis de albúmina, colesterol y triglicéridos; es por ello que nuestros resultados pueden reflejar la mejoría del metabolismo lipídico y proteico hepático con el tratamiento a pesar de que los niveles basales aún estaban normales; sin embargo, no hay estudios que hayan evaluado estas moléculas como marcadores de mejoría de la función hepática o su relación proporcional con la disminución de las aminotransferasas y carga viral o con el aumento de los linfocitos CD4+ aunque si están bien identificados como marcadores de biosíntesis hepática que refleja su adecuado funcionamiento así como el estado

nutricional, lo cual no se valoró en este estudio. Además, no se descarta que la hiperlipidemia señalada haya sido ocasionada por efecto adverso del lopinavir/ritonavir.

Por otro lado, en la evaluación de los otros factores de síntesis hepática, como son el tiempo de protrombina, tromboplastina, las globulinas y bilirrubinas, no hubo cambios basales o posteriores al tratamiento en ambos grupos, lo que nos orienta a concluir que no hay evidencia de que el daño hepático por el VIH ocasione trastornos de la coagulación, inversión de la relación albúmina/globulina o alteraciones en la conjugación de las sales biliares.

Con respecto a la hemoglobina se observó una disminución estadísticamente significativa en el grupo de tratamiento después de 12 semanas de ARV lo cual no tuvo repercusión clínica y que pudo ser coadyuvado por el uso de zidovudina pero no se descarta que haya sido ocasionada por daño directo del VIH como algunos informes lo señalan<sup>20</sup>.

También se observó un aumento no significativo de la glucosa, desde el punto de vista clínico o estadístico en ambos grupos consideramos podría haber sido asociado al uso de lopinavir/ritonavir que eventualmente causa hiperglucemia<sup>21</sup>.

La cifra leucocitaria presentó una disminución no significativa a las 12 semanas de tratamiento sin repercusión clínica, sin descartar como posible consecuencia la supresión de la médula ósea a causa de la zidovudina<sup>21</sup>.

Es importante señalar que a pesar de que en este trabajo se demuestra significativamente un posible efecto protector de los ARV en la reducción del daño hepático por sus

efectos anti-apoptóticos, éstos por si mismos pueden ocasionar daño hepático al producir esteatohepatitis ya que la acumulación de grasa, radicales libres de oxígeno, factor de necrosis tumoral alfa (FNT- $\alpha$ ) o el estrés en el retículo endoplásmico pueden activar la cinasa N-terminal de Jun (JNK) en hígado permitiendo la inactivación del receptor de insulina a la apoptosis de los hepatocitos. Los inhibidores de proteasa (IP) y los ITRANs se han correlacionado mas con la toxicidad mitocondrial y acidosis láctica a través de diferentes mecanismos; por ejemplo zidovudina (AZT), estavudina (d4T) y didanosina (ddI) se incorporan a los ácidos nucleicos virales y actúan como terminaciones en las cadenas e inhibiendo a la  $\gamma$  polimerasa de DNA mitocondrial ocasionando el bloqueo de su replicación y la depleción del mismo, lo cual altera la oxidación de los ácidos grasos provocando esteatosis microvesicular en el hígado<sup>22,23</sup>, sin embargo, este efecto no es frecuente por lo que consideramos que el beneficio es mayor al iniciar el tratamiento ARV para disminuir la carga viral y en consecuencia el efecto citopático del virus, ya que se ha visto que hay disminución en la toxicidad mitocondrial aunque no se sabe si la predisposición al daño por ARV es mayor en pacientes con daño local o metabólico previo o si el riesgo es igual si no lo tuvieran por lo que consideramos que este trabajo demuestra beneficio real en pacientes sin patologías hepáticas o metabólicas previas.

Una de las razones por las cuales en este estudio ésto pudo no ser observado, es que la frecuencia es menor a lo esperado, o bien, se necesita más tiempo de exposición para observar dicho fenómeno.<sup>22</sup>

Estudios previos han evaluado los mecanismos y cofactores que intervienen en el daño hepático directo por el virus<sup>24-26</sup>, sin embargo no se ha evaluado a través marcadores bioquímicos o histopatológicos ni su variabilidad con tratamiento ARV. Ejilemele et

al<sup>27</sup>, reportó alteraciones en la función hepática pero sin la asociación con tratamiento ARV y en nuestro trabajo a pesar de que la muestra fue de solo 51 pacientes, se muestra fuerza de asociación entre los valores de aminotransferasas basales y a las 12 semanas posteriores al tratamiento y su correlación estadísticamente significativa con la carga viral basal que en algunos estudios se ha referido como proporcional al daño mitocondrial.

Así mismo, otros autores como Sulkoswky et al<sup>28</sup>, reportó los resultados de 112 biopsias hepáticas de pacientes con VIH e infección por VHC, en el que solo 18% tuvo esteatosis hepática; pero no se evaluaron pacientes mono infectados lo que sesga el efecto citopático directo del VIH o su posible relación causal en la presencia de esteatosis o esteatohepatitis. Este precedente marca una de las principales ventajas de nuestro estudio, ya que se evaluaron pacientes sin otras infecciones hepáticas, incluyendo VHC, o alteraciones metabólicas sistémicas que podrían intervenir en la teoría de la etiopatogenia de “múltiples golpes” del hígado graso<sup>28-30</sup>. En nuestro estudio no se corroboró el daño hepático basal ni post-tratamiento de forma histológica, sin embargo, esta bien demostrada la presencia de elevación de aminotransferasas en el daño hepatocelular lo cual es válido para ser utilizado como parámetro bioquímico-clínico<sup>31</sup>.

Se ha comprobado que el VIH a través de la proteína gp120 ligando de CXCR4 ataca a células inmunes o no inmunes que lo expresan como los hepatocitos para alterar su sensibilidad al ligando inductor de la apoptosis relacionado con el FNT (TRAIL) induciendo su apoptosis por incremento de la expresión del receptor 2 en los linfocitos T CD4+.

Por otro lado, los PPAR tienen un papel importante en estudios experimentales en la etiopatogenia del daño hepático en pacientes con VIH. Estos receptores son expresados en el hígado (PPARS gama) e intervienen en el metabolismo de la glucosa, lípidos,

sensibilidad a la insulina, inflamación, fibrogenesis, proliferación celular, diferenciación y carcinogénesis. Estudios *in vitro* han sugerido que el VIH parece disminuir la actividad de los PPAR, y a través de estos receptores intervenir en el desarrollo de daño hepático incluyendo esteatosis, daño inflamatorio y fibrosis <sup>8,14</sup>.

En nuestro estudio evidentemente no se evaluaron marcadores celulares relacionados con la etiopatogenia y que demostraban la toxicidad mitocondrial como son el TRIAL o los PPAR y por lo tanto no demostramos de manera molecular si existe mejoría en la actividad de los PPAR o disminución de la apoptosis por corrección en la sensibilidad de los TRIAL, sin embargo, la evidencia bioquímica (AST, ALT) de mejoría con tratamiento ARV en relación al daño hepatocelular es significativa, lo cual es válido para ser utilizado como parámetro bioquímico-clínico de seguimiento pre y post-tratamiento.

Con respecto al daño mitocondrial, Casula M *et al.*, concluyó en su estudio que el VIH por sí mismo puede ser responsable de la disminución del DNA mitocondrial contenido en las células mononucleares de la sangre periférica. <sup>32</sup>

Igualmente Miro Oscar *et al.*, demostró en su estudio que pacientes con VIH que nunca habían recibido ARV presentaron también disminución en los niveles de DNA mitocondrial y en la actividad de la cadena respiratoria y observó un incremento en el daño oxidativo en la células mononucleares <sup>32, 33</sup>.

De hecho algunos autores han sugerido que la intensidad de la infección por VIH se podría correlacionar con el grado de daño mitocondrial<sup>32</sup>. En este contexto, Miura *et al.*, <sup>34</sup> reportó que los niveles de DNA mitocondrial en pacientes con VIH tienen una correlación directa con la cifra de linfocitos T CD4+ e inversamente proporcional a la carga viral, sin embargo, Coté *et al.*, <sup>35</sup> no encontró esta asociación.



En este contexto, nuestro estudio también demostró la relación inversa del daño hepático con la cifra de linfocitos T CD4+ y la relación directa con la carga viral y aminotransferasas basales, solo que nosotros decidimos utilizar un marcador bioquímico-clínico de daño hepático como son ALT y AST y Miura *et al.*, asentó niveles de DNA mitocondrial sin correlacionar con aminotransferasas aunque no hay estudios que señalen objetivamente esta relación de forma directa.

Consideramos que nuestros resultados son consistentes en comparación con otros estudios para concluir que efectivamente existe una relación causa efecto entre la infección por VIH y daño hepatocelular cuya carga viral basal es proporcional al aumento de aminotransferasas, lo cual consideramos que tiene trascendencia clínica o la suficiente validez externa para su aplicabilidad en nuestro medio. Los pacientes con LPV/r tuvieron una disminución del riesgo del 72% para tener valores alterados de AST y del 62% para ALT a las 12 semanas en comparación del grupo tratado con EFV. Sin embargo, una investigación con una muestra mayor aportaría más precisión al impacto observado en el presente estudio; además de considerar mediciones más objetivas de las condiciones bioquímicas y clínicas previas al tratamiento que incluyan índice de masa corporal o resistencia a la insulina, factores que influyen en la aparición de esteatosis hepática, así como mediciones no invasivas de daño hepático (p ej. Fibrotest o elastografía) previo y posterior al tratamiento para asociarlos con el nivel de transaminasemia y si es posible llevar a cabo una correlación entre la carga viral y el daño mitocondrial para corroborar su asociación con ALT y AST vista en este estudio.



## **CONCLUSIÓN**

Existe una relación causa efecto entre la infección por VIH y daño hepatocelular cuya carga viral basal es proporcional al aumento de aminotransferasas, cuyas concentraciones disminuyen posterior al inicio de tratamiento antirretroviral; principalmente con uso de lopinavir/ritonavir.

## **BIBLIOGRAFÍA**

1. Zetola NM, Pilcher CD. Diagnosis and Management of Acute HIV Infection. *Infect Dis Clin North Am.* 2007; 21:19-48
2. Marco AC, Rothman RE. HIV Infection and Complications in Emergency Medicine. *Emerg Med Clin N Am* 2008; 26:367–387
3. OMS Ginebra, Noviembre 2007
4. CENSIDA México, Marzo 2008
5. Hammer SM. Management of Newly Diagnosed HIV Infection. *N Engl J Med* 2005; 353:1702-10.
6. Gupta SK, Eustace JA, Winston JA, Boydstun II, Ahuja TS, Rodriguez RA. et al. Guidelines for the management of chronic kidney disease in HIV-infected patients: recommendations of the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2005; 40:1559-85.
7. Crews L, Patrick C, Achim CL, Everall IP, Masliah E. Molecular Pathology of Neuro-AIDS (CNS-HIV). *Int J Mol Sci.* 2009; 10:1045-63.
8. Lemoine M, Capeau J, Serfaty L. PPAR and Liver Injury in HIV-Infected Patients. *PPAR Res.* 2009; 2009:906167.
9. Lemoine M, Barbu V, Girard PM, Kim M, Bastard JP, Wendum D; et al. Altered hepatic expression of SREBP-1 and PPAR $\gamma$  is associated with liver injury in insulin-resistant lipodystrophic HIV-infected patients. *AIDS* 2006; 20:387–395
10. Jain MK. Drug-Induced Liver Injury Associated with HIV Medications. *Clin Liver Dis* 2007; 11:615–639
11. Lefkowitz JH. Pathology of AIDS-related liver disease. *Dig Dis* 1994; 12:321–330.

12. Babu CK, Suwansrinon K, Bren GD, Badley AD, Rizza SA. HIV induces TRAIL sensitivity in hepatocytes. *PLoS One*. 2009; 4: e4623
13. Cao YZ, Dieterich D, Thomas PA, Huang YX, Mirabile M, Ho DD. Identification and quantitation of HIV-1 in the liver of patients with AIDS. *AIDS*. 1992; 6:65–70.
14. Guaraldi G, Squillace N, Stentarelli C, Orlando G, D’Amico R, Ligabue G; et al. Nonalcoholic Fatty Liver Disease in HIV-Infected Patients Referred to a Metabolic Clinic: Prevalence, Characteristics, and Predictor. *Clin Infect Dis* 2008; 47:250–7
15. Vogel M, Rockstroh JK. Hepatotoxicity and liver disease in the context of HIV therapy. *Curr Opin HIV AIDS* 2007; 2:306–313
16. Pol S, Lebray P, Vallet- Pichard A. HIV Infection and Hepatic Enzyme Abnormalities: Intricacies of the Pathogenic Mechanisms. *Clin Infect Dis* 2004; 38:S65–72
17. Merriman RB. Nonalcoholic Fatty Liver Disease and HIV Infection. *Current HIV/AIDS Rep*. 2006, 3:113–117
18. Palacios R, Vergara S, Rivero A, Aguilar I, Macías J, Camacho A, et al. Low incidence of severe liver events in HIV patients with and without hepatitis C or B coinfection receiving lopinavir/ritonavir. *HIV Clin Trials*. 2006; 7:319-23.
19. Riddler SA, Haubrich R, DiRienzo AG, Peeples L, Powderly WG, Klingman KL. Class-sparing regimens for initial treatment of HIV-1 infection. *N Engl J Med*. 2008;358:2095-106
20. Mlisana K .Anaemia in acute HIV-1 subtype C infection. *PloS One* 2008; 3 e1626.
21. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents. January 29, 2008.
22. Bongiovanni M, Tordato F. Steatohepatitis in HIV-Infected Subjects: Pathogenesis, Clinical Impact and Implications in Clinical Management. *Current HIV Research* 2007; 5:490-498

23. Vogel M, Rockstroh J. Hepatotoxicity and liver disease in the context of HIV therapy. *Curr Opin HIV AIDS* 2007; 2: 306–313
24. Jacotot E, Ravagnan L, Loeffler M, Ferri KF, Vieira HL, Zamzami N, *et al.* The HIV-1 viral protein R induces apoptosis via a direct effect on the mitochondrial permeability transition pore. *J Exp Med* 2000; 191:33-46.
25. Balasubramanian A, Koziel M, Groopman JE, Ganju RK. Molecular mechanism of hepatic injury in coinfection with hepatitis C virus and HIV. *Clin Infect Dis* 2005; 41(Supl 1):S32-S37.
26. Gross A, Jockel J, Wei MC, Korsmeyer SJ. Enforced dimerization of Bax results in its translocation, mitochondrial dysfunction and apoptosis. *EMBO J* 1998; 17:3878-85.
27. Ejilemele AA, Nwauche Ca, Ejele OA. Pattern of abnormal liver enzymes in HIV patients presenting at a Nigerian Tertiary Hospital. *Niger Postgrad Med J* 2007;14:306-9.
28. Sulkowski MS, Mehta SH, Torbenson M, Afdhal NH, Mirel L, Moore RD, *et al.* Hepatic steatosis and antiretroviral drug use among adults coinfecting with HIV and HCV. *AIDS* 2005; 19:585-92.
29. Bruno R, Sacchi P, Puoti M, Maiocchi L, Patruno SFA, Cima S, *et al.* Pathogenesis of Liver Damage in HCV-HIV Patients. *AIDS Rev* 2008; 10:15-24.
30. Monto A, Dove LM, Bostrom A, Kakar S, Tien PC, Wright TL.. Hepatic steatosis in HIV/hepatitis C coinfection: prevalence and significance compared with hepatitis C monoinfection. *Hepatology*. 2005; 42:310-6.
31. Lok ASF, McMahon BJ. Chronic Hepatitis B. *Hepatology* 2007;45(2): 507-539
32. Miro O, López S, Martinez E, Pedrol E, Milinkovic A, Deig E; *et al.* Mitochondrial Effects of HIV Infection on the Peripheral Blood Mononuclear Cells of HIV-Infected Patients Who Were Never Treated with Antiretrovirals. *Clin Infect Dis* 2004; 39:710-6

33. Plymale DR, Tang DS, Comardelle AM, Fermin CD, Lewis DE, Garry RF. Both necrosis and apoptosis contribute to HIV-1–induced killing of CD4 cells. *AIDS* 1999; 13:1827–39.
34. Miura T, Goto M, Hosoya N, et al. Depletion of mitochondrial DNA in HIV-1–infected patients and its amelioration by antiretroviral therapy. *J Med Virol* 2003; 70:497–505.
35. Cote H, Brumme Z, Craib K, Alexander C, Wynhoven B, Ting L, Wong H; et al. Changes in mitochondrial DNA as a marker of nucleoside toxicity in HIV-infected patients. *N Engl J Med* 2002; 346:811-20.

## ANEXOS

Tabla 1. Características basales de la población por grupos de estudio (media $\pm$ SD)			
Características	GCT, n=19	GST, n=38	Valor p
Hemoglobina (g/dL)	16.0 $\pm$ 1.2	14.3 $\pm$ 1.7	0.002
Plaquetas (miles/mcl)	235 $\pm$ 44	218 $\pm$ 95	NS
Leucocitos (miles/mcl)	6.3 $\pm$ 1	5.4 $\pm$ 1	NS
Glucosa (mg/dL)	92 $\pm$ 9	89 $\pm$ 10	NS
Creatinina (mg/dL)	0.9 $\pm$ 0.1	0.9 $\pm$ 0.2	NS
Colesterol (mg/dl)	157 $\pm$ 24	147 $\pm$ 37	NS
Triglicéridos (mg/dl)	182 $\pm$ 104	166 $\pm$ 103	NS
Albúmina (g/dL)	4.8 $\pm$ 0.6	4.6 $\pm$ 0.5	NS
Bilirrubina total (mg/ml)	0.7 $\pm$ 0.5	0.5 $\pm$ 0.2	0.03
Células CD4 (cel/ml)	698 $\pm$ 314	199 $\pm$ 121	<0.001
Carga viral copias (miles/ml)	51 $\pm$ 107	301 $\pm$ 339	0.01
AST	39 $\pm$ 32	36 $\pm$ 28	NS
ALT	52 $\pm$ 74	43 $\pm$ 34	NS

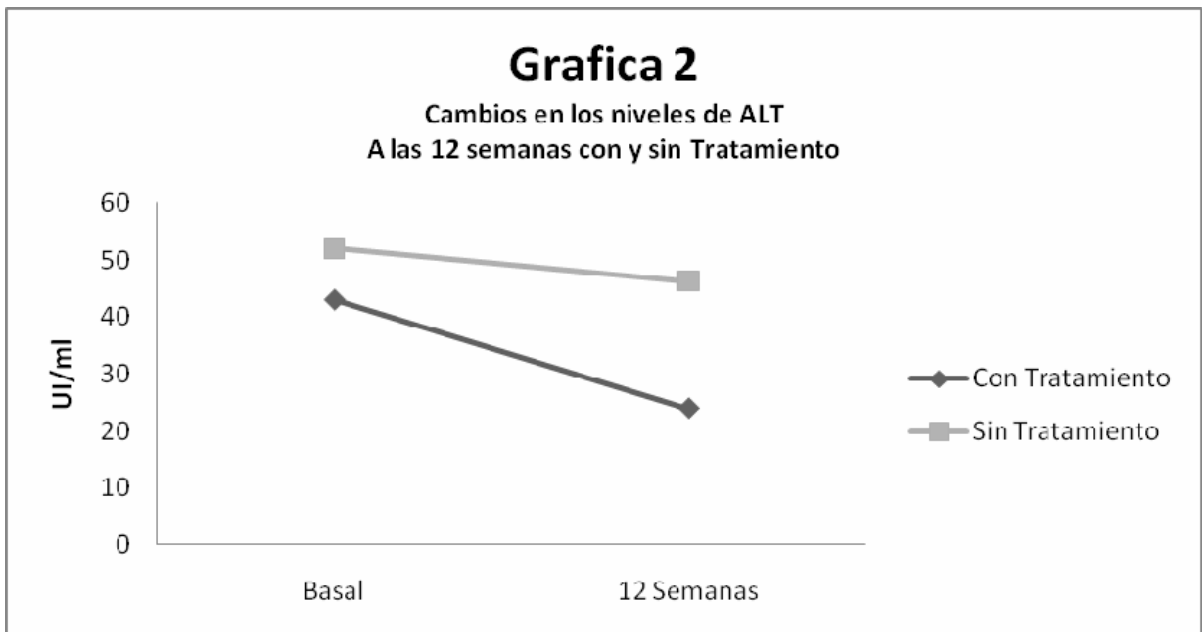
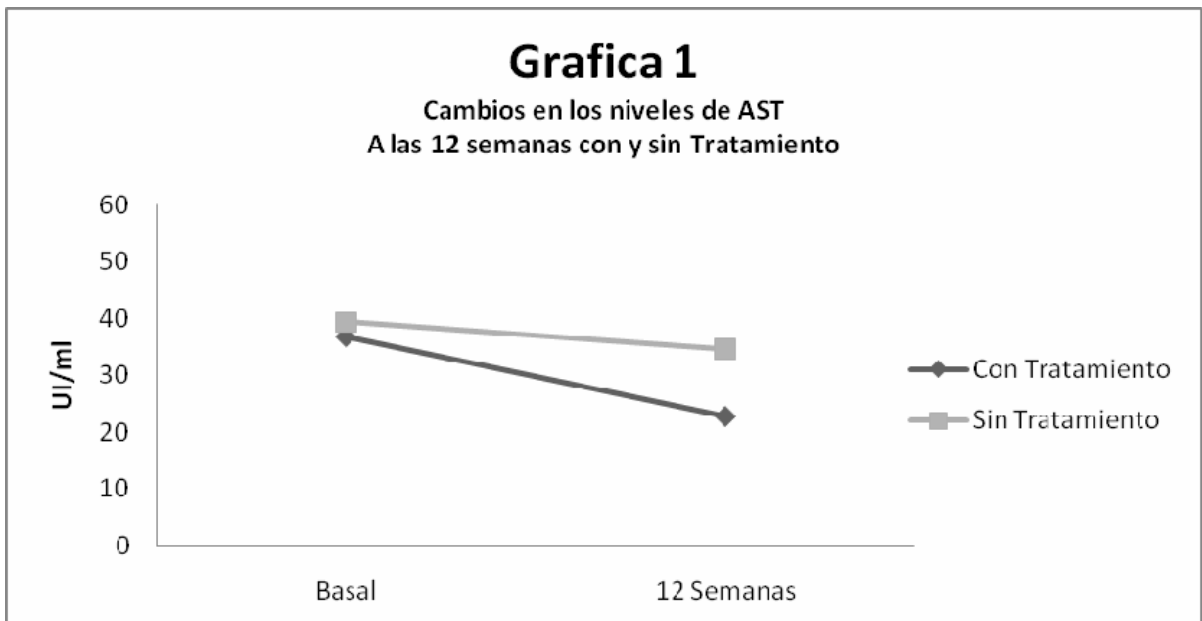
CT = Grupo de tratamiento, ST = Grupo sin tratamiento, NS= no significativo

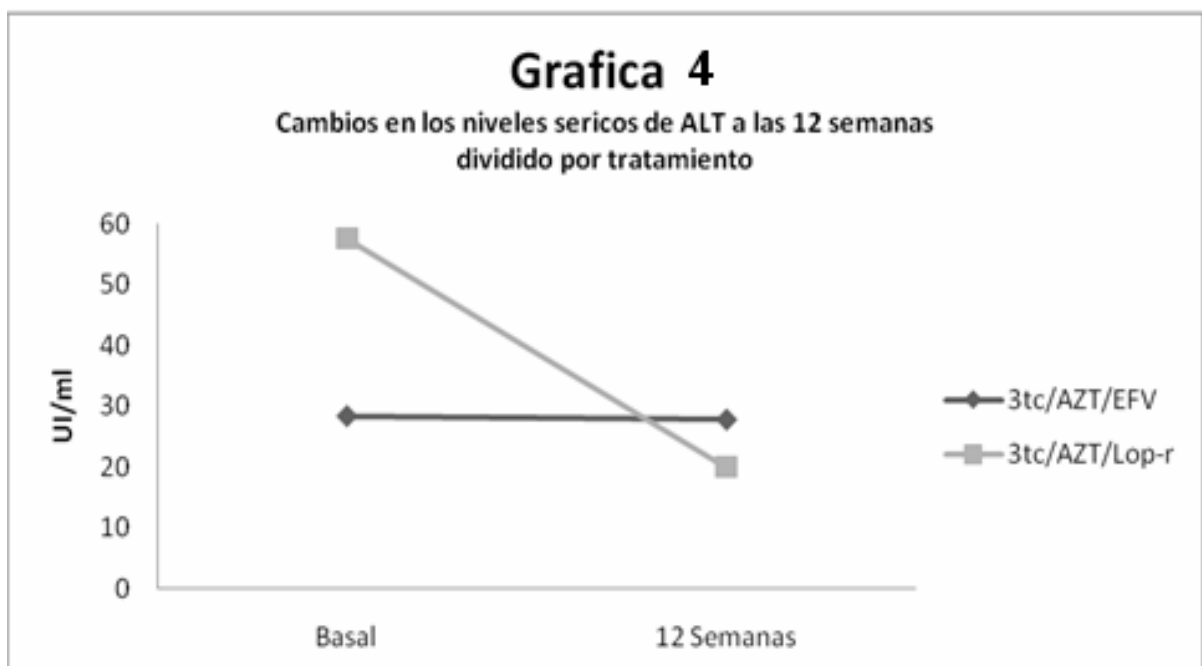
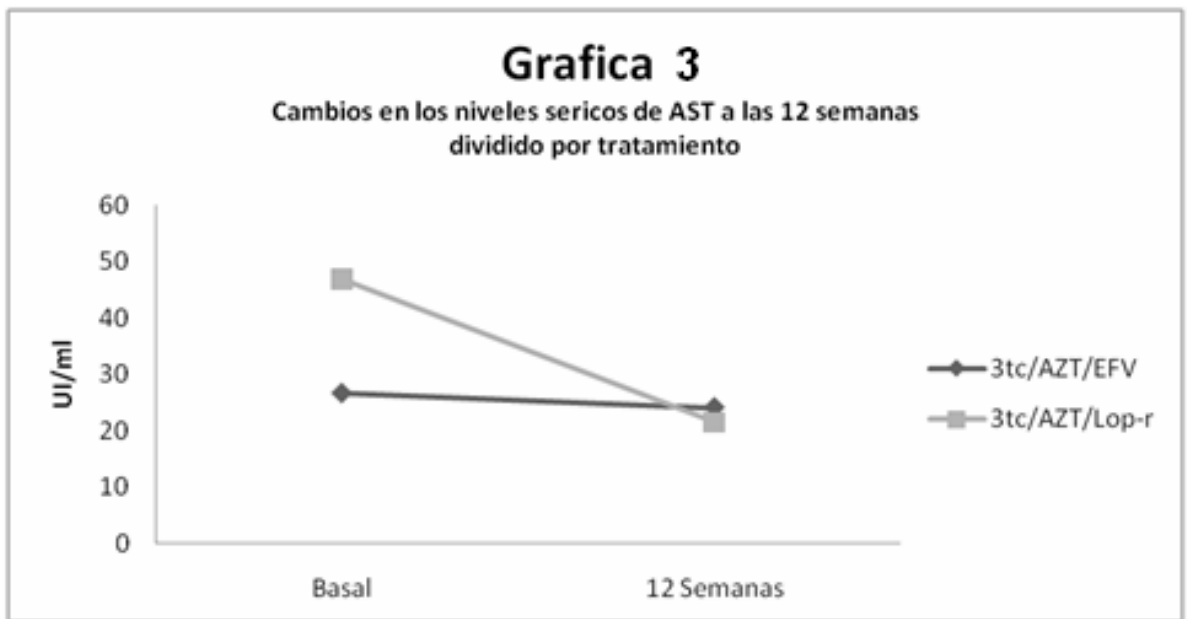


**Tabla 2. Cambios a las 12 semanas de seguimiento por grupos de estudio**

Características	GCT n=19			GST, n=38		
	Basal	12 semanas después	p	Basal	12 semanas después	p
Hemoglobina (g/dL)	16 ± 1	15.9 ± 0.8	NS	14.3 ± 1	13.7 ± 2	NS
Plaquetas (miles/mcl)	235 ± 44	214 ± 61	0.004	218 ± 95	273 ± 89	NS
Leucocitos (miles/mcl)	6.3 ± 1	5.9 ± 1	NS	5.4 ± 1	5 ± 1	NS
Glucosa (mg/dL)	92 ± 9	93 ± 8	NS	89 ± 10	90 ± 8	NS
Creatinina (mg/dL)	0.9 ± 0.1	1 ± 0.1	<0.001	0.9 ± 0.2	0.8 ± 0.1	NS
Colesterol (mg/dl)	157 ± 24	155 ± 28	<0.001	147 ± 37	176 ± 42	NS
Triglicéridos (mg/dl)	182 ± 104	179 ± 113	0.003	166 ± 103	249 ± 176	NS
Albúmina (g/dL)	4.8 ± 0.6	4.9 ± 0.3	NS	4.6 ± 0.5	5.9 ± 7	NS
Bilirrubina Total (mg/ml)	0.7 ± 0.5	0.7 ± 0.3	NS	0.5 ± 0.2	0.8 ± 1.6	NS
Células CD4 (cel/ml)	698 ± 314	642 ± 230	<0.001	199 ± 121	291 ± 155	NS
Carga viral copias (miles/ml)	51 ± 107	83 ± 101	<0.001	301 ± 339	0.07 ± 0.3	NS
AST	39 ± 32	34 ± 25	0.004	36 ± 28	22 ± 6	NS
ALT	51 ± 74	46 ± 49	0.002	43 ± 34	23 ± 13	NS

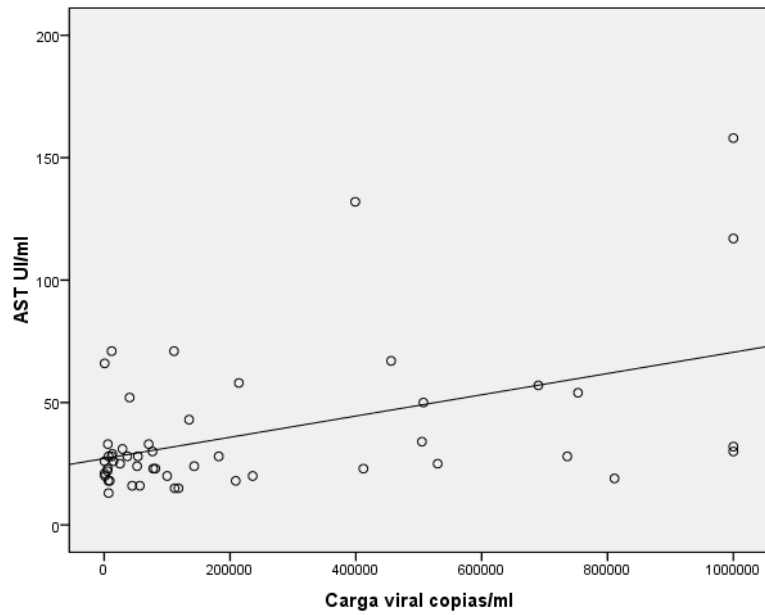
GCT = Grupo con tratamiento, GST = Grupo sin tratamiento, NS= no significativo





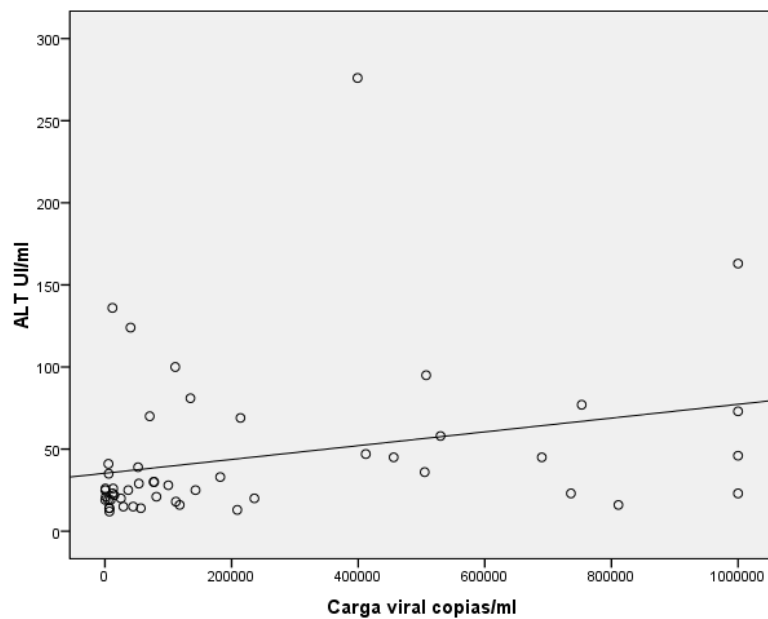
Gráfica 5

Correlación entre carga viral y niveles basales de AST  
( $r = 0.52, p < 0.001$ )

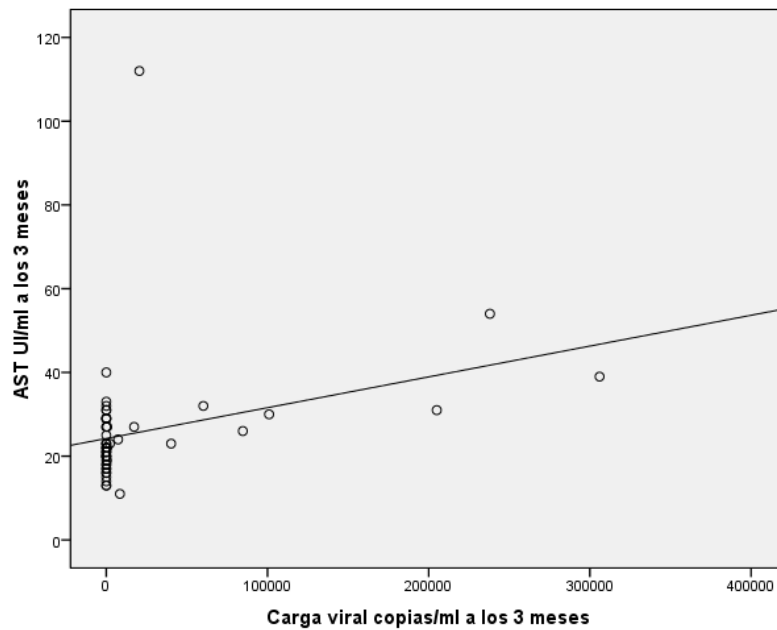


Gráfica 6

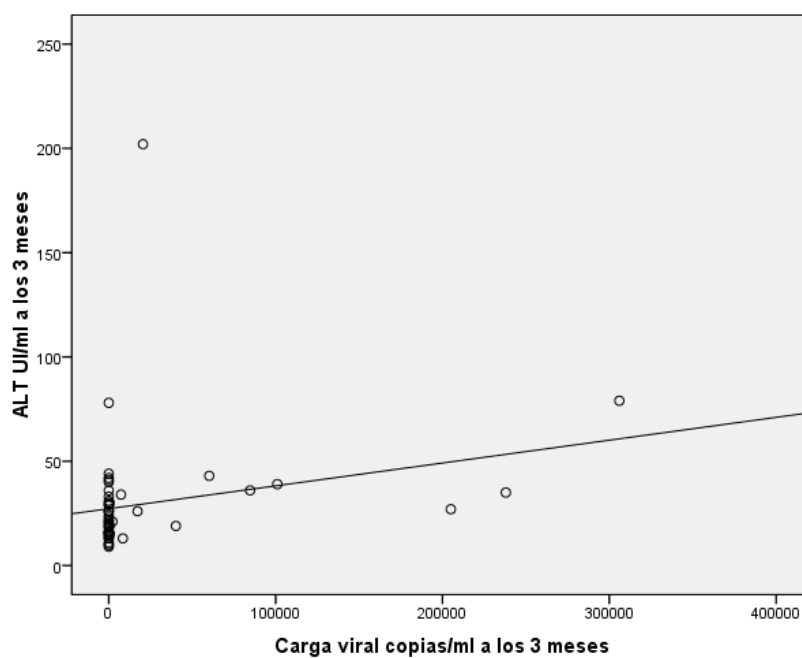
Correlación entre carga viral y niveles basales de ALT  
( $r=0.34, p < 0.03$ )



Gráfica 7  
Correlación entre carga viral y AST a las 12 semanas de tratamiento  
 $r = 0.03, p = 0.8$



Gráfica 8  
Correlación entre carga viral y ALT a las 12 semanas de tratamiento  
 $r = 0.06, p = 0.7$



## HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

### “Correlación entre carga viral de VIH y daño hepático”

Nombre \_\_\_\_\_ Edad \_\_\_\_\_

Fecha del diagnóstico de VIH \_\_\_\_\_

Datos epidemiológicos:

Transfusión previa \_\_\_\_\_

Tatuajes \_\_\_\_\_

Perforaciones \_\_\_\_\_

No. De parejas sexuales \_\_\_\_\_

Relaciones homosexuales \_\_\_\_\_

Uso de protección \_\_\_\_\_

#### RESULTADOS PARACLINICOS BASALES

##### Biometría Hemática Completa

Hb \_\_\_\_\_ g/dL Hto \_\_\_\_\_ % Plaquetas \_\_\_\_\_ millones/ml

Leucocitos \_\_\_\_\_ millones/ml Linfocitos \_\_\_\_\_% Neutrófilos \_\_\_\_\_%

Monocitos \_\_\_\_\_% Eosinófilos \_\_\_\_\_% Basófilos \_\_\_\_\_% VSG \_\_\_\_\_ mm/h

##### Química Sanguínea

Glucosa \_\_\_\_\_ mg/dL Creatinina \_\_\_\_\_ mg/dL Urea \_\_\_\_\_ mg/dL BUN \_\_\_\_\_ mg/dL

Acido úrico \_\_\_\_\_ mg/dL

##### Perfil de lípidos

Colesterol \_\_\_\_\_ mg/dL Triglicéridos \_\_\_\_\_ mg/dL LDL \_\_\_\_\_ mg/dL HDL \_\_\_\_\_ mg/dL

##### Pruebas de funcionamiento hepático

Albúmina \_\_\_\_\_ g/dL AST \_\_\_\_\_ UI/ml ALT \_\_\_\_\_ UI/ml DHL \_\_\_\_\_ UI/ml

FA \_\_\_\_\_ UI/ml GGT \_\_\_\_\_ UI/ml B Tot \_\_\_\_\_ mg/ml B Dir \_\_\_\_\_ mg/ml Glob \_\_\_\_\_ g

##### Coagulación

TP \_\_\_\_\_ seg TTP \_\_\_\_\_ seg INR \_\_\_\_\_ IP \_\_\_\_\_

Cuenta de CD4 \_\_\_\_\_ Carga viral \_\_\_\_\_

#### RESULTADOS PARACLINICOS A LAS 12 SEMANAS

### **Biometría Hemática Completa**

Hb \_\_\_\_ g/dL Hto \_\_\_\_ % Plaquetas \_\_\_\_\_ millones/ml  
Leucocitos \_\_\_\_\_ millones/ml Linfocitos \_\_\_\_% Neutrófilos \_\_\_\_%  
Monocitos \_\_\_\_% Eosinófilos \_\_\_\_% Basófilos \_\_\_\_% VSG \_\_\_\_ mm/h

### **Química Sanguínea**

Glucosa \_\_\_\_ mg/dL Creatinina \_\_\_\_ mg/dL Urea \_\_\_\_ mg/dL BUN \_\_\_\_ mg/dL  
Acido úrico \_\_\_\_ mg/dL

### **Perfil de lípidos**

Colesterol \_\_\_\_ mg/dL Triglicéridos \_\_\_\_ mg/dL LDL \_\_\_\_ mg/dL HDL \_\_\_\_ mg/dL

### **Pruebas de funcionamiento hepático**

Albúmina \_\_\_\_ g/dL AST \_\_\_\_ UI/ml ALT \_\_\_\_ UI/ml DHL \_\_\_\_ UI/ml  
FA \_\_\_\_ UI/ml GGT \_\_\_\_ UI/ml B Tot \_\_\_\_ mg/ml B Dir \_\_\_\_ mg/ml Glob \_\_\_\_ g

### **Coagulación**

TP \_\_\_\_ seg TTP \_\_\_\_ seg INR \_\_\_\_ IP \_\_\_\_

Cuenta de CD4 \_\_\_\_\_ Carga viral \_\_\_\_\_