



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO E INVESTIGACIÓN
HOSPITAL GENERAL "DR. MANUEL GEA GONZÁLEZ"**

"FRECUENCIA DE COLESTASIS Y FACTORES TÍPICAMENTE ASOCIADOS, EN PACIENTES CON INFECCIÓN POR VIRUS DE INMUNODEFICIENCIA HUMANA, HOSPITALIZADOS EN EL SERVICIO DE MEDICINA INTERNA DEL AÑO 2012-2016 EN EL HOSPITAL GENERAL DR. MANUEL GEA GONZÁLEZ"

TÉSIS:

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA

PRESENTA:

DRA. ESTEFANÍA SIENRA IRACHETA

ASESOR:

**DR. JUAN PABLO RAMÍREZ HINOJOSA
SUBDIRECTOR DE EPIDEMIOLOGÍA E INFECTOLOGÍA DEL
HOSPITAL GENERAL "DR. MANUEL GEA GONZÁLEZ"**

**CIUDAD DE MÉXICO FEBRERO 2019
HOSPITAL GENERAL "DR. MANUEL GEA GONZÁLEZ"**



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



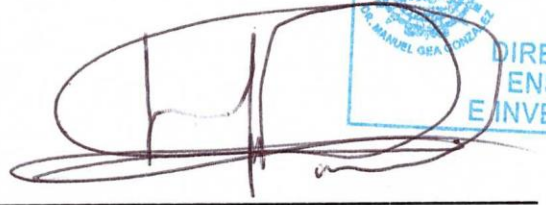
UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

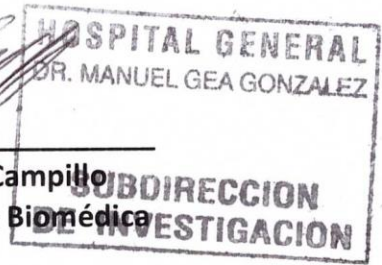
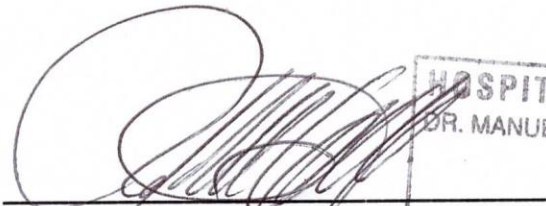
Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

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.

AUTORIZACIONES



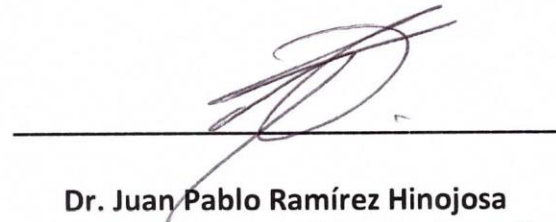
Dr. Héctor Manuel Prado Calleros
Director de Enseñanza e Investigación.



Dr. José Pablo Maravilla Campillo
Subdirector de Investigación Biomédica



Dra. Erika Karina Tenorio Aguirre
Jefe de la División de Medicina Interna y
Profesor Titular del curso de Medicina Interna

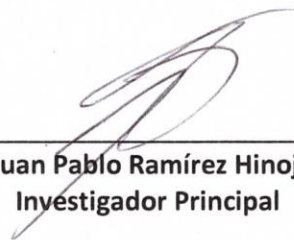


Dr. Juan Pablo Ramírez Hinojosa
Subjefe de la División de Epidemiología e Infectología

Este trabajo de tesis con número de registro: **14-33-2018** presentado por la Dra. Estefanía Sienna Iracheta y se presenta en forma con visto bueno por el tutor principal de la tesis Dr. Juan Pablo Ramírez Hinojosa con fecha Julio 2018 para su impresión final.



Dr. José Pablo Matavilla Campillo
Subdirector de Investigación Biomédica

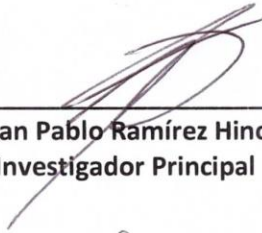


Dr. Juan Pablo Ramírez Hinojosa
Investigador Principal

“FRECUENCIA DE COLESTASIS Y FACTORES TÍPICAMENTE ASOCIADOS, EN PACIENTES CON INFECCIÓN DE VIRUS DE INMUNODEFICIENCIA HUMANA, HOSPITALIZADOS EN EL SERVICIO DE MEDICINA INTERNA DEL AÑO 2012-2016 EN EL HOSPITAL GENERAL DR. MANUEL GEA GONZÁLEZ”

Este trabajo fue realizado en el Hospital General “Dr. Manuel Gea González” en la División de Medicina Interna bajo la dirección de Dr. Juan Pablo Ramírez Hinojosa con el apoyo de Dra. Erika Karina Tenorio Aguirre y adscritos de la División de Medicina Interna, quienes orientaron y aportaron a la conclusión de este trabajo:


COLABORADORES:



Dr. Juan Pablo Ramírez Hinojosa
Investigador Principal



Dra. Estefanía Sienna Iracheta
Investigador Asociado Principal



Dr. Cesar López Vargas
Investigador Asociado



Dr. Andrés Felipe Zapata Marín
Investigador Asociado

ÍNDICE

1. RESUMEN
2. INTRODUCCIÓN
3. MATERIALES Y MÉTODOS
4. RESULTADOS
5. DISCUSIÓN
6. CONCLUSIÓN
7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS
8. TABLAS
9. FIGURAS

RESUMEN

Ramírez Juan Pablo, Sienna Estefanía, López Cesar, Zapata Andrés Felipe.

INTRODUCCIÓN: La infección por virus de la inmunodeficiencia humana es un problema de salud pública mundial. Se estima que alrededor de 36.7 millones de personas se encuentran infectadas. Con la introducción de la terapia anti retroviral activa, los desenlaces clínicos de los pacientes infectados con VIH han mejorado significativamente, disminuyendo la morbi-mortalidad relacionada con dicho padecimiento, sin embargo, los eventos hepáticos han surgido como un nuevo problema clínico. Las complicaciones hepáticas, han sido la principal causa de hospitalizaciones y muerte en pacientes infectados con VIH en el mundo. El objetivo de este estudio es determinar la frecuencia y los factores típicamente asociados a la enfermedad hepática, principalmente a la colestasis (elevación de gamma glutamil transpeptidasa y fosfatasa alcalina), así como describir las características clínicas y demográficas de la población hospitalizada en el servicio de Medicina Interna del Hospital General Dr. Manuel Gea González con diagnóstico de infección por VIH.

MATERIAL Y MÉTODOS: Se realizó un estudio epidemiológico retrospectivo, observacional y transversal, con datos de expedientes clínicos de pacientes mayores de 18 años, sexo indistinto, con diagnóstico de infección por VIH, que fueron hospitalizados en la división de Medicina Interna de Hospital General "Dr. Manuel Gea González" de enero del 2012 a diciembre del 2016. Se identificaron un total de 247 expedientes candidatos a participar en el estudio. Se describieron las características demográficas, estudios de laboratorio e imagenología, así como infecciones oportunistas identificadas. Se definió como colestasis a la elevación de la fosfatasa alcalina (>180 UI/L); junto con la elevación de gamma glutamil transpeptidasa (>150 UI/L). Se realizó estadística descriptiva, medidas de tendencia central y frecuencias para las variables cualitativas.

RESULTADOS: Se tomaron datos de 194 expedientes, de los cuales 24 eran defunciones. 168 pacientes eran del sexo masculino (86.6%). La media de edad fue de 36 años. La media de tiempo de diagnóstico de VIH fue 35 meses. La media de CD4 se encontró en 125 células/mm³. Se encontró que 81 pacientes (41.7%) tenían alteraciones bioquímicas en las pruebas de función hepática. 11 pacientes (13.58%) con un patrón exclusivamente colestásico (elevación de FA y GGT), 33 pacientes (40.74%) con un patrón mixto (elevación de transaminasas y colestasis) y 37 pacientes con un patrón hepatotóxico (elevación únicamente de transaminasas). Los pacientes con colestasis tuvieron una media de fosfatasa alcalina de 475 ± 360.5 (184-1668 UI/L), una media de gamma glutamil transpeptidasa 440 ± 474.9 (153-2531). Se encontró que el 25 % se encontraron asintomáticos, 56.8% se presentó con fatiga y 38.6% con hepatomegalia. El hallazgo más frecuentemente observado en los estudios de imagen fue la hepatomegalia (20.5% por ultrasonido, 65.9 % por tomografía). Se realizaron 5 biopsias hepáticas. Las infecciones oportunistas más frecuentes fueron: la infección por *Mycobacterium tuberculosis* (19.1%), infección por citomegalovirus (16%) y neumonías por *Pneumocystis jirovecii* (16%).

DISCUSIÓN: En nuestro estudio se encontró una frecuencia mayor de enfermedad hepática (41.8%) comparada a lo reportado por Crum, Collins y colaboradores, así como a lo reportado por Lizardi y colaboradores. Donde se observó que el 27% y 22.8% respectivamente, de pacientes con VIH tenían alguna alteración de las pruebas de función hepática. No obstante, la gran mayoría de la población estadounidense se encontraba en terapia antirretroviral activa, comparada con el 39.2% de nuestra población. Se identificó una mayor frecuencia de infecciones oportunistas y enfermedades relacionadas con la inmunosupresión, probablemente relacionada con que los pacientes son diagnosticados tardíamente en la enfermedad y existe un retraso en el inicio de la terapia antirretroviral.

CONCLUSIONES: Se encontró una frecuencia de alteraciones hepatobiliares en 81 pacientes (41.8%) de la población con VIH. El 13.5% se encontró con un patrón colestásico puro, 40.7% con un patrón mixto y 45.6 con un patrón hepatotóxico. Las manifestaciones clínicas más frecuentes fueron la fatiga (48.8%) y hepatomegalia (24.7%).

Palabras clave: VIH, colestasis, enfermedad hepática, oportunistas.

INTRODUCCIÓN

La infección por virus de la inmunodeficiencia humana es un problema de salud pública mundial. En la actualidad se estima que, a nivel mundial, alrededor de 36.7 millones de personas se encuentran infectadas. [1] En las últimas décadas, con la introducción de la terapia anti retroviral activa, los desenlaces clínicos de los pacientes infectados con VIH han mejorado significativamente, disminuyendo la morbi-mortalidad relacionada con dicho padecimiento, sin embargo, los eventos hepáticos han surgido como un nuevo problema clínico. [1, 2,3,6]

La gran mayoría de las complicaciones hepáticas en estos pacientes han sido atribuidas a la alta prevalencia de coinfecciones como hepatitis B o C y abuso de alcohol; no obstante, esta población está expuesta a ciertas condiciones únicas como hepatotoxicidad por terapia antirretroviral, infecciones oportunistas y malignidades asociadas, contribuyendo a reducir la calidad de vida de estos pacientes. Por tal motivo es primordial la identificación, evaluación y manejo apropiado de estas patologías. [3, 4, 6]

El objetivo de este estudio es determinar la frecuencia y los factores típicamente asociados a la enfermedad hepática principalmente a la colestasis (elevación de gamma glutamil transpeptidasa y fosfatasa alcalina) , así como describir las características clínicas y de demográficas de la población internada en el servicio de Medicina Interna del Hospital General Dr. Manuel Gea González con diagnóstico de infección por VIH

EPIDEMIOLOGÍA

Desde comienzos de la epidemia de infección por VIH, se estima que más de 70 millones de personas han sido infectadas y aproximadamente 35 millones de personas han fallecido como consecuencia de esta infección. Globalmente se calcula que, en el 2016, existían alrededor de 36.7 millones de personas infectadas con VIH de los cuales: 34.5 millones son adultos (0.8% de la población adulta mundial), 17.8 millones son mujeres, y 2.1 millones son niños [1]. Sin embargo, la prevalencia de esta enfermedad varía por regiones. Por ejemplo; En la región Sub Sahariana 1 de cada 25 adultos vive con VIH, mientras que en México 1 de cada 2000 adultos. [1]. En el 2013 en México se estimaba que 180, 000 personas vivían con VIH, con una prevalencia del 0.2% de la población adulta. Se calcula que anualmente existen alrededor de 6-15 mil nuevos casos y se deduce que el 50% de la población infectada de nuestro país, no conoce su diagnóstico [7]

VIRUS DE INMUODEFICIENCIA HUMANA Y ENFERMEDAD HEPÁTICA

En los últimos 10 años, las complicaciones hepáticas, han sido la causa principal de hospitalizaciones y muerte en pacientes infectados con VIH en el mundo. [4,5]

En estudio prospectivo observacional que incluía a más de 23,000 pacientes con VIH (Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs study; D:A:D) se demostró que el 50% de la mortalidad en pacientes VIH, en terapia antirretroviral no está asociada al síndrome de inmunodeficiencia adquirida y se estima que alrededor del 9 % de las muertes pueden ser atribuidas a enfermedad hepática, siendo la principal causa de mortalidad, no asociada a SIDA en esta población. [5]

En la población general sana, las alteraciones en las pruebas de función hepática se presentan en un 8.9%. [20] Sin embargo, en el contexto de los pacientes infectados con VIH que se encuentran en terapia antirretroviral activa, es más

frecuente, presentándose en un 40-60%. [3] Esta afección puede estar determinada por diversos patógenos, fármacos y neoplasias asociadas a la inmunosupresión.

La enfermedad hepática en el paciente con VIH suele agruparse en 4 grandes categorías. [4]

1. **Enfermedades hepáticas asociadas a la inmunosupresión** como: la colangiopatía por VIH, colecistitis acalculosa, neoplasias asociadas a VIH (sarcoma de Kaposi y linfoma no Hodgkin), infecciones oportunistas y síndrome de conducto biliar evanescente.
2. **Enfermedad asociada a hepatotoxicidad por fármacos**, incluye terapia antimicrobiana, terapia antirretroviral, etc.
3. **Enfermedad asociada a co-infecciones**. como hepatitis B o hepatitis C.
4. **Esteatohepatitis no alcohólica**.

Bioquímicamente la enfermedad hepática se puede clasificar dependiendo de la elevación enzimática predominante: [11]

- **Lesión hepatocelular:** daño a nivel celular que genera un aumento en las transaminasas aspartato transaminasa (AST) y alanino transaminasa (ALT)
- **Lesión colestásica:** estasis del flujo de bilis: que ocasiona un incremento de la fosfatasa alcalina y gamma-glutamil transpeptidasa, fuera de proporción con la elevación de transaminasas.
- **Lesión mixta:** aumento de transaminasas (ALT y AST) así como de fosfatasa alcalina. [20,32]

COLESTASIS

El término colestasis se deriva del griego “chole” que significa bilis y “stasis” parar o detener. La colestasis se define como la incapacidad para formación de bilis, secreción u obstrucción de bilis. [11,12,14]

Clínicamente la colestasis, se presenta con fatiga, prurito e ictericia. Sin embargo, existe una presentación clínica asintomática en la cual se observa únicamente elevación de fosfatasa alcalina sérica y gamma-glutamil transpeptidasa, seguida por hiperbilirrubinemia conjugada. [6,12,14,32]

La fosfatasa alcalina es un grupo de enzimas que se encuentra presente en el hueso, hígado, intestino delgado, riñón, placenta y leucocitos. La elevación de estas enzimas se puede ver en diversas patologías, pero la mayor concentración se encuentra en hígado y hueso, por lo que la concentración elevada debe ser atribuida a enfermedad ósea o hepática inicialmente. [11,20, 32]

La gamma glutamil transpeptidasa (GGT) se encuentra presente en riñón, páncreas, hígado, bazo, corazón y cerebro. La elevación de GGT, así como de fosfatasa alcalina sugiere un origen hepatobiliar. [20, 32]

CLASIFICACIÓN

La colestasis se puede clasificar por la localización como intra o extra hepática. La colestasis intrahepática resulta como un defecto funcional obstrucción del tracto biliar intrahepático; y la localización anatómica va desde el citoplasma hepatocelular, hasta los conductos biliares medianos. Mientras que la colestasis extrahepática es en los conductos biliares de mayor calibre. [12] Ante la ausencia de dilatación de la vía biliar, el origen de la colestasis se considera intrahepático. [12]

Por temporalidad la colestasis puede ser aguda (menor a 6 meses) y crónica, (mayor a 6 meses). [12]

CAUSAS DE COLESTASIS

La colestasis puede ser el primer hallazgo de enfermedad sistémica, como sepsis, infecciones por microorganismos oportunistas diseminadas, enfermedades raras como amiloidosis o sarcoidosis. [14]

Colestasis por sepsis

En el contexto de los pacientes críticos, la sepsis es la primera causa de colestasis en las unidades de terapia intensiva. Esto es secundario a la disfunción hepática causada por hipoxia o hipotensión, así como la disfunción de células de Kupffer, activación de endotoxinas y mediadores de la inflamación. La colestasis intrahepática relacionada a sepsis es caracterizada por una elevación desproporcionada de bilirrubinas séricas con fosfatasa alcalina. La colestasis por infecciones y sepsis es la segunda causa de colestasis e ictericia en pacientes hospitalizados (después de las obstrucciones biliares neoplásicas). [14]

Colestasis por sífilis

La sífilis es una enfermedad sistémica causada por espiroquetas *Treponema pallidum*, transmitida principalmente por contacto sexual. [2] La presentación clínica de esta infección puede ser variada, dependiendo del tiempo de latencia de la enfermedad. La hepatitis por sífilis es un secundarismo infrecuente que debe de sospecharse en el contexto de un paciente inmunocomprometido. Clínicamente estos pacientes, presentan una elevación desproporcionada de fosfatasa alcalina y una elevación moderada de bilirrubinas séricas.

Colestasis por hongos:

Las micosis sistémicas son consideradas como enfermedades oportunistas. Las manifestaciones hepáticas son infrecuentes y requieren una alta sospecha para su identificación.

Criptococosis

Dentro de las infecciones fúngicas asociadas se encuentra la criptococosis diseminada, causada por hongo encapsulado *Cryptococcus neoformans*. [2] La presentación a nivel hepática es rara y se manifiesta como hepatitis granulomatosa. [2,14]

Histoplasmosis:

La histoplasmosis diseminada es frecuente en la población inmunocomprometida, en pacientes con un recuento de CD4 menor de 200 células/mL. La histoplasmosis es adquirida por la inhalación de fragmentos del micelio y microconidia del hongo *Histoplasma capsulatum*. En la forma diseminada progresiva aguda, es frecuente encontrar elevación significativa de fosfatasa alcalina y transaminasas, hepatomegalia e ictericia. [2,14]

Colestasis por micobacterias:

Mycobacterium tuberculosis:

La tuberculosis hepatobiliar es rara. [2] Sin embargo una forma de presentación habitual en estos pacientes es la ictericia y colestasis, generalmente a obstrucción extrahepática por linfadenopatías o hepatitis granulomatosa (más

frecuentemente observada en tuberculosos miliar). Clínicamente estos pacientes presentan fiebre, anorexia, pérdida de peso, diaforesis nocturna y en ocasiones ictericia con colestasis. [2,6,14]

Infección por complejo MAC

El complejo MAC (*Mycobacterium avium complex*), incluye a dos organismos relacionados: *M. avium* y *M. intracellulare*. En los pacientes inmunocomprometidos con CD4 menores a 100 células/mL la forma diseminada, es la más frecuentemente asociada a enfermedad hepática y colestasis. Clínicamente la infección diseminada se presenta con fiebre, pérdida de peso, anemia, diaforesis nocturna, dolor abdominal, hepatoesplenomegalia y elevación marcada de fosfatasa alcalina. [2]

Infecciones virales

Hepatitis virus C

Se estima que 30% de la población infectada por VIH cursa con coinfección por virus hepatitis C y hasta el 90% de las muertes relacionadas con enfermedad hepática son atribuibles a esta coinfección. [5,9, 10] Se ha observado en los pacientes con VIH existe una progresión acelerada de la enfermedad hepática y cronicidad de infección por hepatitis C. Si bien la colestasis no es frecuente en pacientes con hepatitis C, la alta prevalencia de coinfección con VIH, hacen una de las principales causas de enfermedad hepática en este grupo poblacional. [9, 35]

Hepatitis B

La infección por virus de hepatitis B, es la infección viral crónica más frecuente a nivel mundial. Se estima que aproximadamente 30% de la población, muestra evidencia serológica de infección previa o actual de infección por virus de hepatitis B y 10% de los pacientes con VIH cursan con coinfección por hepatitis B. [21] Al igual que la hepatitis C, los pacientes coinfectados con hepatitis B y VIH, tienen mayor riesgo de desarrollar infección crónica (en especial aquel conteo bajo de CD4).

Citomegalovirus

Se estima que el 10-20% de las colangitis en pacientes con SIDA son secundarios a infección por CMV. Se postula que el virus causa lesión vascular, desarrollando daño isquémico. La hepatitis por CMV tiene una mayor incidencia en los pacientes inmunocomprometidos, en especial los post trasplantados, no obstante, los individuos infectado con VIH, pueden llegar a presentar hepatitis fulminante por CMV, colecistitis acalculosa y colangiopatía asociada al VIH.

Colestasis inducida por fármacos

La lesión hepática inducida por fármacos (DILI por sus siglas en inglés) se considera una carga económica y de salud en el sistema de salud de la actualidad. [30] La lesión hepática inducida por fármacos es considerada un diagnóstico de exclusión, ya que las presentaciones clínicas heterogéneas, la falta de estandarización para diagnóstico y el escaso reporte de casos, contribuye a la poca información publicada. [17] La clasificación de la colestasis inducida por fármacos se puede presentar: como colestasis con o sin hepatitis, colestasis con lesión a conductos biliares, colestasis crónica con colangiopatía. [30]

La colestasis inducida por fármacos puede ser dosis dependiente o idiosincrática, siendo esta última la manera más rara e impredecible con una incidencia aproximada de 1 caso por 100,000 sujetos expuestos. Por temporalidad el DILI colestásico se puede clasificar en agudo (menor a 6 meses); secundaria a la alteración de la secreción de la bilis (generalmente por inflamación) es la forma más frecuente. La colestasis inducida por fármacos crónica (mayor a 6 meses) se da como resultado de la lesión de conductos biliares, o colangitis esclerosante. [17]

El desarrollo de DILI colestásico agudo inicia dentro de las primeras 4 semanas de uso y por lo general tiene un curso autolimitado. Dentro de los factores de riesgo para presentar DILI y encuentran: el sexo femenino, edad mayor a 65 años y uso habitual o repetido de medicamentos.

Antimicrobianos

Los antimicrobianos, son los medicamentos más continuamente asociados en un 32- 45% de los casos descritos. [17]

La población inmunocomprometida está continuamente expuesta a terapia antimicrobiana profiláctica y terapéutica. Muchos de los fármacos utilizados tienen un potencial hepatotóxico y el uso concomitante con otros fármacos puede potencializar estos efectos adversos.

Beta lactámicos

En la gran mayoría de los estudios el uso de amoxicilina con ácido clavulánico ha sido el fármaco más relacionado con la presencia de DILI. [29] El riesgo de lesión hepática con otro tipo de penicilinas es considerado raro, sin embargo, se ha descrito en el grupo de las oxipenicilinas. [18] En cuanto a las cefalosporinas; los fármacos más frecuentemente implicados son la cefazolina y la ceftriaxona. La lesión inducida por cefazolina es característicamente de tipo colestásico y de detecta de 1.3 semanas posterior a una dosis única. [18]

Fluoroquinolonas

La lesión hepática inducida por fluoroquinolonas es considerada rara. De acuerdo a ciertos estudios recientes, los fármacos de este grupo más frecuentemente asociados son la levofloxacina, ciprofloxacino y moxifloxacino. Las características clínicas y bioquímicas de estos pacientes son heterogéneas y es frecuente encontrar tanto patrón hepatocelular como patrón colestásico. [18]

Macrólidos

Los macrólidos se han asociado con colestasis, usualmente en las primeras tres semanas de su uso. La forma de presentación de la lesión hepática asociada a macrólidos es principalmente de patrón colestásico. [17, 18] La azitromicina y claritromicina son fármacos usualmente utilizados como profilaxis en el grupo de pacientes inmunocomprometidos. Se ha descrito elevación de transaminasas y fosfatasa alcalina en 4-26 % en población VIH expuesta a claritromicina y 1-2% de pacientes VIH expuestos a azitromicina. [17]

Sulfonamidas

La lesión hepática inducida por este grupo de medicamentos ha sido bien documentada. La dapsona, ha sido descrita como agente hepatotóxico en población de la India.

Trimetoprim- sulfametoxazol

Es el fármaco más frecuentemente utilizado como profilaxis para neumonías por *Pneumocystis jirovecii*. La hepatotoxicidad por sulfonamidas se presenta usualmente al mes del inicio, con fiebre, dermatosis, prurito y colestasis;

se sugiere que puede ser por hipersensibilidad. [18] La discontinuación del fármaco revierte la colestasis en los siguientes 6 meses, no obstante, hay reportes de colestasis 2 años posteriores a la suspensión del medicamento. [6]

Terapia antirretroviral

En la actualidad la terapia con fármacos antirretrovirales ha demostrado claramente la reducción de mortalidad en las personas infectadas por virus de inmunodeficiencia humana. [4] Sin embargo, se han observado distintos efectos adversos, incluidos entre ellos la hepatotoxicidad. Se ha reportado que existe un mayor riesgo de desarrollar hepatotoxicidad cuando se tiene una co-infección por virus de hepatitis B o C (riesgo 2-10 veces mayor) [23,25]. Así como un riesgo incrementado si existe consumo de alcohol (aumenta 6 veces el riesgo). [23]

En un estudio retrospectivo realizado en Francia [24], en pacientes vírgenes a tratamiento, antirretroviral, observaron una incidencia de 20.9% de elevaciones enzimáticas agudas posterior al inicio de terapia antirretroviral; y el 11.7% presentó una elevación de ALT y/o Fosfatasa alcalina 5 veces su valor normal. De los 70 eventos reportados, 13 se manifestaron con un patrón enzimático de colestasis, 45 de hepatocelular y 2 mixtos.

A pesar de que la colestasis inducida por antirretrovirales es infrecuente, la lesión hepática tipo hepatocelular es una característica común.

Inhibidores nucleósidos de transcriptasa reversa (NRTI)

La toxicidad con estos fármacos se ocurre después de los 6 meses iniciada la terapia y generalmente se manifiesta con elevación de deshidrogenasa láctica, acidosis láctica y elevación de amilasa y/o lipasa. [23] Histológicamente se observan mitocondrias gigantes, esteatosis hepática micro vesicular y colestasis intrahepática. Esta toxicidad principalmente se presenta en mujeres embarazadas. [6]

Inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa reversa

Efavirenz y nevirapina son dos de los fármacos de este grupo, más relacionados con alteraciones hepáticas, con elevación de transaminasa de 1-8% y 4-18% respectivamente. [17]. Clínicamente la toxicidad hepática se puede manifestar como una hepatitis colestásica o necrosis hepática; y es usual observar leucocitosis, eosinofilia elevación de inmunoglobulina E y reacciones cutáneas. Esta toxicidad se observa a las pocas semanas de inicio y se ha relacionado con presencia de CD4 mayor de 250 células en las mujeres y mayor a 400 células en los hombres. [17] Martínez y colaboradores [34] encontraron en una serie de 610 pacientes con VIH y regímenes antivirales con nevirapina una toxicidad por laboratorio de 12.5%, y episodios de hepatitis aguda en 1.1%

Inhibidores de proteasas.

Se ha observado hepatotoxicidad en alrededor de 10 % pacientes con en tratamiento con ritonavir [6]. Aparentemente el riesgo de toxicidad con los inhibidores de proteasa, se ha visto ha relacionado con la duración y dosis de la terapia, en específico con el ritonavir (RTV). [17,23] Clínicamente la hepatotoxicidad en estos pacientes se observa con elevación de transaminasas, fosfatasa alcalina, ictericia, prurito, fiebre y dolor abdominal, que puede ser transitoria.

Agentes antifúngicos

Las infecciones por agentes fúngicos son patologías frecuentes en la población inmunosuprimida. El uso de agentes antimicóticos como los azoles (fluconazol, ketoconazol e itraconazol) son utilizados usualmente. Estos fármacos pueden de manera transitoria elevar las cifras de transaminasas y en raras ocasiones se ha descrito colestasis o falla hepática fulminante. [6, 17]

Agentes anti tuberculosis

Los agentes para tratar la tuberculosis, son de los fármacos más implicados con reacciones de hepato toxicidad idiosincráticas. De manera general, se ha reportado una incidencia de 5-28% y la mayoría de estos estudios, se reporta un patrón hepatocelular, pero las manifestaciones pueden variar, desde una forma asintomática únicamente con elevación de enzimas hepáticas, a una hepatitis fulminante. [26]

EL fármaco antituberculoso más relacionado con hepatotoxicidad es la isoniazida, se ha observado que el 20% de los pacientes que se encuentran con isoniacida presentan elevación asintomática de enzimas hepáticas. [26] El efecto más temido de la rifampicina es la hepatitis. Característicamente la hepatotoxicidad con rifampicina genera una elevación de bilirrubinas y fosfatasa alcalina, que resuelve con la discontinuación del fármaco. Mientras que la pirazinamida puede presentar con hepatitis cuando las dosis van de 40-50mg/kg/día, por periodos prolongados. [26] El intervalo para la hepatotoxicidad por estos fármacos va de 6 semanas a los 6 meses. Dentro de los factores de riesgo demostrados para desarrollar hepatotoxicidad, se encuentra: la edad, el sexo femenino, la desnutrición, consumo de alcohol e infecciones concomitantes. [17]

Otras causas de colestasis

Linfomas

Una de las causas oncológicas más frecuentes de colestasis son los linfomas. El linfoma que presenta mayor involucro hepático es el Linfoma No Hodgkin. [6] El linfoma hepático primario es un tipo de linfoma no Hodgkin que se presenta solo en 1 % de los linfomas. La forma más común de presentación clínica es la hepatomegalia, dolorosa y la elevación de fosfatasa alcalina y bilirrubina, estos hallazgos se encuentran en 70% de los casos. [14]

Nutrición parenteral

La enfermedad hepática asociada a nutrición parenteral (PNALD parenteral nutrition associated liver disease) es más común en población pediátrica. Sin embargo, se debe sospechar cuando existe hiperbilirrubinemia y elevación de enzimas hepáticas, 1 a 4 semanas posterior al inicio de nutrición parenteral y se ha descrito que la duración de la terapia parenteral se correlaciona con la colestasis. [14]

Esteatohepatitis

El hígado graso no alcohólico o esteato hepatitis no alcohólica (NASH por sus siglas en inglés) es la manifestación clínica del síndrome metabólico. Histológicamente caracterizado por esteatosis macro vesicular. [3, 10, 36]

La prevalencia de esteatosis hepática no alcohólica en los pacientes infectados es mayor que el de la población general cerca de 30-40% vs 14-31%. [3, 22] Se ha observado que con el aumento de la sobrevida y el uso de ciertos fármacos antirretrovirales (inhibidores nucleósidos de la transcriptasa reversa), la prevalencia de síndrome metabólico ha aumentado.

Alcohol

El abuso de alcohol en individuos infectados es tan común como en la población mundial. Sin embargo, se ha observado que el consumo de alcohol en exceso es un factor asociado a la progresión de la enfermedad y a la inadecuada supresión viral. [3] El consumo de alcohol en este grupo, se ha asociado con un incremento en la mortalidad por enfermedad hepática. [36]

Colangiopatía por VIH

Se ha establecido que el virus de inmunodeficiencia humana afecta directamente los hepatocitos las células de Kupffer y las células endoteliales. La colangiopatía por VIH antes conocida como colangitis relacionada al SIDA, ocurre en pacientes severamente inmunocomprometidos (CD4 menor a 100 células /mm³) y esta ocurre cuando existe estenosis de la vía biliar secundaria a enfermedades oportunistas (el microorganismo más frecuentemente relacionado es *Cryptosporidium parvum*) En la era pre HAART se estimaba una prevalencia de esta entidad de 26-46% [27].

DIAGNÓSTICO

Para el diagnóstico de colestasis es necesario un interrogatorio extenso, así como una exploración física minuciosa. [14] En las pruebas de laboratorio, la colestasis se identifica, cuando existe elevación de la fosfatasa alcalina sérica 1.5 veces su valor normal (rango normal: 38-126 UI). Mientras que los valores séricos de gamma- glutamil transpeptidasa con 3 veces por arriba su valor normal (rango normal 9-40UI). [33]

El Ultrasonido abdominal se considera el primer estudio de imagen para determinar si la colestasis es intra o extra hepática, así como para determinar la presencia de lesiones tumorales u obstrucción extrahepática de la vía biliar. [11, 12]

La tomografía axial computarizada se considera un estudio de utilidad, sin embargo, la exposición a radiación y la dificultad para delimitar el tracto biliar, hacen este estudio de segunda elección.

La colangiopancreatografía endoscópica retrograda se considera el estudio de elección para visualizar obstrucción del tracto biliar extrahepático y es de utilidad para diagnóstico y tratamiento de colestasis obstructiva. [11, 33]

La biopsia hepática tiene indicación cuando la colestasis es intrahepática, se sospecha de enfermedad hepática granulomatosa (por hongos, micobacterias, sarcoidosis) o existe una alta sospecha de autoinmunidad. En el contexto de los pacientes inmunocomprometidos, la biopsia es de utilidad para determinar la presencia de infecciones oportunistas y grado de fibrosis o esteatosis hepática.

TRATAMIENTO

En general el tratamiento se encuentra encaminado a resolver las causas y las manifestaciones clínicas de la colestasis. Se recomienda que todo individuo que tenga colestasis crónica, reciba suplementación con calcio y vitamina D, para evitar la desmineralización ósea. En el caso de encontrarse con colestasis extrahepática el tratamiento va dirigido a corregir a la obstrucción. [14]

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio epidemiológico retrospectivo observacional transversal, con datos de expedientes clínicos de pacientes mayores de 18 años, sexo indistinto con diagnóstico de infección por Virus de Inmunodeficiencia Humana, que fueron hospitalizados en la división de Medicina Interna de Hospital General “Dr. Manuel Gea González” de enero del 2012 a diciembre del 2016. Se identificaron un total de 247 expedientes candidatos a participar en el estudio. Se describieron las características demográficas de la población, estudios de laboratorio e imagenología, así como infecciones oportunistas identificadas. Se definió como colestasis a la elevación de la fosfatasa alcalina, 1.5 veces por arriba del límite superior normal de nuestro laboratorio (>180 UI/L); junto con la elevación de gamma glutaril transpeptidasa, 3 veces el límite superior normal (>150UI/L). Se realizó estadística descriptiva, medidas de tendencia central y frecuencias para las variables cualitativas.

RESULTADOS

Se revisaron 247 expedientes de pacientes con diagnóstico de infección por virus de inmunodeficiencia humana hospitalizados en el periodo 2012- 2016. Se incluyeron datos de 194 expedientes de pacientes mayores de 18 años, con diagnóstico de infección por VIH hospitalizados en el servicio de Medicina Interna del Hospital General “Dr. Manuel Gea González”, durante los años 2012 al 2016. Se excluyeron 53 expedientes. **(Diagrama de flujo 1.)**

De los 194 pacientes, 24 fallecieron (12.4%). La distribución por sexo fue de la siguiente manera: 168 pacientes eran del sexo masculino (86.6%) y 26 pacientes del sexo femenino (13.4%). La media de edad de esta población fue de 36 años, con un rango de 18- 75 años de edad.

La media de tiempo de diagnóstico de VIH fue 35 meses, sin embargo 42% de los pacientes se les realizó el diagnóstico de VIH durante la hospitalización. Se obtuvo carga viral de 182 pacientes, de los cuales 24 pacientes (12.4%) se encontraban con carga viral indetectable. Se obtuvo la cuenta de CD4 en 185 pacientes y la media de CD4 se encontró en 125 células/mm³. De estos, 148 pacientes (80%) tenían cuenta de CD4 por debajo de 200células/mm³. **[Tabla 1]**

Se encontró que 81 pacientes (41.7%) tenían alteraciones bioquímicas en las pruebas de función hepática. Estos se dividieron 11 pacientes (13.58%) con un patrón exclusivamente colestásico, 33 pacientes (40.74%) con un patrón mixto (elevación de transaminasas y colestasis) y 37 pacientes con un patrón hepatotóxico (elevación únicamente de transaminasas). Dentro de los pacientes con elevación de transaminasas (patrón mixto y hepatotóxico n=70); se clasificó como leve (menor a 2 veces el límite superior normal) a 50 pacientes (71.4%), moderado (2-5 veces el Límite superior normal) en 15 pacientes (21.4%) y severo (5-15 veces el límite superior normal) en 5 pacientes (7.1%).

Se tomó como colestasis, a aquellos pacientes que tenían un patrón colestásico exclusivo y a aquellos con un patrón mixto (total 44 pacientes). Los pacientes con colestasis tenían una media de edad e Índice de masa corporal similar al resto de la población. Sin embargo, en este grupo de pacientes la cuenta de CD4 era menor (93 ± 113 células/mm³) comparada con el resto de la población (134 ± 185 células/mm³), a su vez 35 de estos pacientes tenían una cuenta menor de 200 CD4; de igual manera, en estos pacientes se encontró un menor tiempo de diagnóstico del VIH, ya que 25 pacientes (56.8%) tuvieron diagnóstico de VIH durante la hospitalización y el paciente con más tiempo de diagnóstico tenía 18 años aproximadamente (216 meses), teniendo una media de diagnóstico del VIH de 16 meses \pm 43 meses.

[Tabla 1]

Los pacientes con colestasis tuvieron una media de fosfatasa alcalina de 475 ± 360.5 con un rango de 184-1668 UI y de gamma glutaril transpeptidasa 440 ± 474.9 (153-2531). Estos pacientes también se encontraron con un incremento en las bilirrubinas (2.99 ± 4.48 mg/dL), principalmente en la forma directa, así como en las transaminasas. (AST 126 ± 88.2 UI/L, ALT 89 ± 84.3 UI/L). La deshidrogenasa láctica, también fue un marcador que se observó con mayor elevación en este grupo de pacientes comparado con el resto de la población con VIH. **[Tabla 1]**

En el grupo de colestasis se encontró que el 25 % se encontraron asintomáticos y sin anomalías en la exploración física, mientras que la fatiga fue la manifestación clínica más frecuente 25 casos (56.8%) y la hepatomegalia el hallazgo más evidente a la exploración física, presente en 17 pacientes (38.6%), posteriormente la presencia de dolor abdominal en 18 pacientes (40.9%), la ictericia en 9 pacientes (20.5%) y no se presentó ningún paciente con prurito. **[Tabla 1]**

En los diversos estudios de imagen realizados en el grupo con colestasis; se encontró que el hallazgo más frecuentemente observado fue la presencia de hepatomegalia (20.5% por ultrasonido, 65.9 % por tomografía), La esteatosis hepática fue diagnosticada por ultrasonido en 6 pacientes (13.6%) en el grupo de colestasis. Únicamente se realizaron 5 biopsias hepáticas en los 194 pacientes hospitalizados en el servicio de Medicina Interna durante el periodo 2012-2016, todas en el grupo con colestasis. Los reportes histopatológicos describieron la presencia de colestasis con enfermedad granulomatosa y colestasis en 1 paciente, 2 pacientes con presencia de granulomas (no se especificó etiología de granulomas) y 2 biopsias reportaron la presencia de esteatosis y colestasis intrahepática. **[Ver Tabla 2]**

Del total de los pacientes con VIH; 171 (88.1%) se encontraban con algún tipo de antimicrobiano, de estos 128 (65.9%) tenían 2 o más antimicrobianos. Mientras que en el grupo de colestasis 33 personas (75%) tenían 2 o más antimicrobianos. El antimicrobiano más utilizado en ambos grupos fue el Trimetoprim con sulfametoxazol, el cual fue indicado en 129 pacientes (66.5%) de la población total, de estos; 93 pacientes (72%) lo tenían indicado en dosis profiláctica. **[Tabla 3]**

El tratamiento antifúngico se encontraba 75 pacientes (38.7%), el esquema antifúngico más utilizado fue con el grupo de los azoles (imidazol y triazoles), 61 pacientes se encontraban con fluconazol y 6 con itraconazol. Mientras que 34 pacientes (17.5%) se encontraban en tratamiento con anfotericina B. 63 pacientes (32.5%) se encontraban en fase bactericida de tuberculosis durante su hospitalización. **[Tabla 3]**

Del total de los pacientes hospitalizados con diagnóstico de VIH; 120 pacientes tenían por lo menos algún otro fármaco en su esquema de tratamiento, dentro de los fármacos más utilizados se encontraron los inhibidores de bomba de protones, las antivirales sistémicos (ganciclovir, Valganciclovir) y los esteroides (prednisona y dexametasona). **[Tabla 3]**

Solo 76 de 194 pacientes se encontraban con tratamiento antirretroviral, equivalente al 39.2% de pacientes hospitalizados con diagnóstico de VIH, el esquema antirretroviral más frecuente usado fue: Emtricitabina, Efavirenz, Tenofovir, en 48 pacientes (63.1%). Se observó una menor proporción de pacientes con colestasis y terapia antirretroviral, ya que solo el 29.5% de los pacientes (13 personas) se encontraban con terapia antirretroviral durante la hospitalización, en este grupo. **[Tabla 4]**

Las infecciones oportunistas más frecuentes en nuestra población fueron: la infección por *Mycobacterium tuberculosis* (principalmente meníngea y pulmonar) con una incidencia de 37 casos (19.1%), colitis y retinitis por citomegalovirus en

31 pacientes (16%), neumonías por *Pneumocystis jirovecii* 31 pacientes (16%) y criptococosis meníngea en 16 pacientes (8.2%), durante el periodo 2012-2016. Las infecciones oportunistas donde más inmunosuprimidos se encontraban los pacientes fueron: la infección por *Histoplasma capsulatum* con una media de CD4 37 células/mm³, citomegalovirus con una media de CD4 38 células/mm³ y por complejo MAC con una media de CD4 45 células/mm³. [Tabla 5, 6]

La coinfección de virus de hepatitis B se encontró en 27 pacientes (13.9%) en toda la población, sin embargo un 25 % del grupo con colestasis presentaba serología positiva par Virus Hepatitis B, Mientras que sólo se encontraron 4 pacientes con serología positiva para virus de hepatitis C.

A pesar de la alta frecuencia de infecciones en esta población, se diagnosticó como sepsis únicamente a 43 pacientes, siendo a la sepsis pulmonar fue la más frecuente. Se observó una mayor frecuencia de sepsis en los pacientes con colestasis, comparada con el resto de la población (38% vs 22%). Se encontró que 8.8% de la población tenía diagnóstico de sarcoma de Kaposi y 6.7% diagnóstico de Linfoma de Hodgkin (sitio más frecuente diagnosticado Sistema nervioso central). Mientras que 10 pacientes (5.2%) se encontraron con esteatosis hepática., el diagnóstico fue por estudio de imagen o biopsia hepática y esta fue mas frecuente en el grupo que se encontraba con colestasis.

El consumo de alcohol fue habitual en esta población, el 58.8% de la población refería consumir alcohol de manera frecuente. La media de consumo de alcohol fue mayor en el grupo con colestasis (251 ± 730 gramos/semana, comparado con aquellos que no tenían colestasis 82 ± 237.4). Otras patologías que se encontraron en los expedientes, fue la presencia de pancreatitis aguda en 3 pacientes, síndrome hemofagocítico en 4 pacientes, síndrome retroviral agudo en 2 pacientes. [Tabla 7]

DISCUSIÓN

A pesar de que la mayoría de los estudios de incidencia y prevalencia de enfermedad hepática en la población con VIH han sido realizados en una población de países desarrollados, se ha observado que ciertas patologías difieren en una población de un país desarrollado a aquella que se encuentra en un país en vías de desarrollo.

En nuestro estudio se encontró una mayor frecuencia de enfermedad hepática (41.8%) comparada a lo reportado por Crum, Collins y colaboradores [16] en San Diego California, en el 2010, donde se observó que el 27% de esta población con VIH presentaban alteraciones de las pruebas de función hepática. No obstante, la gran mayoría de la población estadounidense se encontraba en terapia antirretroviral activa, comparada con el 39.2% de nuestra población. En la población estadounidense se encontró que las alteraciones hepatobiliares fueron secundarias a esteatosis hepática, abuso de alcohol y coinfecciones con virus de hepatitis C. Mientras que en nuestra población se identificó una mayor frecuencia de infecciones oportunistas y enfermedades relacionadas con la inmunosupresión, probablemente relacionada con que los pacientes son diagnosticados tardíamente en la enfermedad y existe un retraso en el inicio de la terapia antirretroviral. Sin embargo, al igual que en la población de California, nuestra población tiene un promedio elevado de consumo de alcohol, que podría favorecer la progresión de la enfermedad hepática en este grupo poblacional.

En nuestro país existen muy pocos reportes de patología hepática en los pacientes con VIH. Lizardi y colaboradores [8]; evaluaron las características clínicas, bioquímicas y anatomopatológicas de 700 pacientes con VIH y enfermedad hepatobiliar asociada. Se observó, que el 22.8% (161 pacientes) presentaba manifestaciones hepatobiliares. Dentro de las manifestaciones clínicas encontraron que el 77% se encontraban asintomáticos, mientras solo el 4% se presentaba

ictericia y 18% hepatomegalia a la exploración física. Mientras que en nuestra población fue más frecuente encontrar que los pacientes se presentaran fatiga (48.8%), se encontraran a la exploración física con hepatomegalia (24.7%) o ictericia (7.7%). Llamó la atención que solo 1 paciente reportara prurito (en el grupo de pacientes sin alteraciones hepatobiliares), a pesar de ser una manifestación clínica frecuente reportada en la literatura. La hepatomegalia fue el hallazgo más habitual en los estudios de imagen de ambos estudios. Sin embargo, se observó un mayor diagnóstico por imagen de esteatosis hepática, comparada con nuestra población.

La población de nuestro estudio presentó con mayor frecuencia alteraciones hepatobiliares leves o moderadas, con patrón mixto o hepatocelular y en menor medida patrón exclusivo de colestasis comparado con lo reportado en el estudio de Lizardi y colaboradores.

Por otra parte, nuestra población se encontró con una menor frecuencia de coinfección con virus de hepatitis B (13.9%) y C (2.1%), comparada con la incidencia de coinfección con el estudio realizado por Lizardi et. al. así como lo reportado en la población mundial con VIH.

En nuestro estudio, únicamente se realizaron 5 biopsias, en las cuales 3 se reportaron con colestasis canalicular y esteatosis hepática y 2 con enfermedad granulomatosa. Comparada con el estudio realizado por Sonderup y colaboradores en Sudáfrica en 301 pacientes con VIH y manifestaciones hepatobiliares, en el la cual, el principal hallazgo histopatológico, fue hepatitis granulomatosa en 24 pacientes (29.2%), esteatosis con hepatitis granulomatosa en 16 pacientes (19.5%) y esteatosis exclusiva en 12 pacientes (14.6%), por otra parte, se diagnosticó linfoma y hepatitis crónica en 3.6 % de las muestras. Al igual que en nuestro estudio, los microorganismos aislados en la población africana incluían *Mycobacterium tuberculosis*, en 12 pacientes (26.6%), *Histoplasma capsulatum* 10 pacientes (20%), y *Citomegalovirus* en 6 pacientes (11.1%).

Los pacientes de nuestro estudio, durante su hospitalización estuvieron expuestos a múltiples tratamientos farmacológicos. En su mayoría los pacientes tenían al menos un antimicrobiano indicado y la población que se encontraba con colestasis tenía una media de 2. 1 antimicrobianos, durante su hospitalización. A su vez esta población se encontraba expuesta a otros fármacos como tratamiento en fase bactericida para tuberculosis, tratamiento antifúngico y antirretrovirales con inhibidores de proteasa y antivirales sistémicos, que podrían contribuir a la enfermedad hepática.

En nuestra población fue infrecuente la presencia de linfoma No Hodgkin a nivel hepático, la nutrición parenteral y la obstrucción de la vía biliar, factores que son típicamente relacionados con colestasis en los pacientes hospitalizados.

Una de las limitaciones de este estudio (al ser un estudio retrospectivo observacional) fue que no se pudo determinar la causalidad de la enfermedad hepatobiliar en muchos pacientes.

CONCLUSIONES

Se encontró una frecuencia de alteraciones hepatobiliares en 81 pacientes (41.8%) de la población con VIH. El 13.5% se encontró con un patrón colestásico puro, 40.7% con un patrón mixto y 45.6 con un patrón hepatotóxico. Las manifestaciones clínicas más frecuentes fueron la fatiga (48.8%) y hepatomegalia (24.7%). Sólo el 29.5% de la población con colestasis se encontraba en terapia antirretroviral durante la hospitalización. La colestasis se observo en mayor proporción en pacientes con sepsis, esteatosis hepática y se observó que lo pacientes con colestasis tenían mayor numero de tratamientos farmacológicos, comparados con el resto de la población. El 80% de la población total se encontró con una cuenta de CD4 menor a 200 células/mm³. El 57 % de la población estudiada se presentó con al menos una infección oportunista.

BIBLIOGRAFÍA

1. WHO AIDS data sheet November 2017
2. Mandell, Douglas and Bennetts Principles and Practice of Infectious diseases 7^oedition, Elsevier 2010.
3. Joshi D. Dieterich D. et al Increasing burden of liver disease in patients with HIV infection Lancet 2011 (377)1198-1209
4. Soriano V. Barreiro P et al. The Changing Epidemiology of Liver disease in HIV Patients AIDS Rev 2013 (15); 25-31
5. Weber R. Sabin CA et al. Liver related deaths in persons infected with the human immunodeficiency virus: The D: A: D study Arch Intern Med 2006 (15) 1632-41
6. Helen T. Cholestasis in HIV-infected patients Clin Liver Dis 2004 (8):213-228
7. CENSIDA Centro Nacional para la Prevención y el control del VIH y el SIDA: la epidemia del VIH y el SIDA en México 2014.
8. Lizardi J. Soto L, et al. Hepatobiliary diseases in patients with human immunodeficiency virus (HIV) treated with non-highly active anti-retroviral therapy: frequency and clinical manifestations Annals of Hepatology 2005 (4) 188-191.
9. Webster D. Klenerman P et al. Hepatitis C Lancet 2015 (385) 1124-35.
10. Sonderup M. Wainwright et al. A Clinicopathological Cohort Study of Liver Pathology in 301 Patients with Human Immunodeficiency Virus /acquired Immune Deficiency Syndrome Hepatology 2015 (61) 1721-1729
11. Siddique A, Kowdley K. Approach to a Patient with Elevated Serum Alkaline Phosphatase Clin Liver Dis 2012(16); 199-229
12. European Association for the Study of the Liver EASL Clinical Practice Guidelines: Management of Cholestatic liver disease Journal of Hepatology 2009 (51); 237-267
13. Naseer M. Dailey F et. Al. Epidemiology, determinants and management of AIDS cholangiopathy World J Gastroenterol 2018; 24(7): 767-774
14. DeLemos A, Friedman L Systemic Causes of Cholestasis Clin Liver Dis 2013 (17) 301-317
15. Devarbhavi H et al. HIV/AIDS cholangiopathy: Clinical spectrum, cholangiography features and outcome in 30 patients Journal of Gastroenterology and Hepatology 2010 (25): 1656-1660
16. Crum N. Collins G et al. Prevalence and Factors Associated with Liver Test Abnormalities among Human Immunodeficiency Virus-Infection persons in clinical Gastroenterology and Hepatology 2010 (8) 183-191.
17. Ram K. Schiff E. Drug-Induced Cholestasis Clin Liver Dis 2013 (17): 519-531
18. Björnsson E. Drug- induced liver injury due to antibiotics Scandinavian Journal of Gastroenterology 2017 (52) 617-623
19. Bonacini M. Liver Injury during Highly Active Antiretroviral Therapy Clinical Infectious Diseases 2004 (38) 104-108
20. Strasser M. Singh D Interpretation of Abnormal Liver Function Tests Hosp Med Clin 2014 (3) 139-148
21. Trépo C. Chan H. et al. Hepatitis B virus infection Lancet 2014 (14): 1-11
22. Guaraldi G Squillace N. et al. Non-alcoholic Fatty Liver Disease in HIV infected Patients Referred to a Metabolic Clinic: Prevalence Characteristics and Predictors Clinical Infectious Diseases 2008 (47) 250-7.
23. Abrescia N. Abbraccio M Hepatotoxicity of Antiretroviral Drugs Current Pharmaceutical Design 2005 (11) 3897-3710
24. Livry C. Binquet Ch. Acute Liver Enzyme Elevations in HIV-1-Infected Patients HIV Clin Trials 2003 (6):400-410.
25. Sulkowski M. Thomas D et al. Hepatotoxicity associated with antiretroviral therapy in adults infected with human immunodeficiency virus and the role of hepatitis C or B virus infection JAMA 2000 (283):74-80
26. Ramappa V. Aithal G Hepatotoxicity Related to Anti-Tuberculosis Drugs: Mechanisms and Management Journal of Clinical and Experimental Hepatology 2013(3):37-49
27. Enns R. AIDS cholangiopathy "an endangered disease" Am J Gastroenterol 2003 (98):211-2112
28. Wilcox CM, Mönkemiüller KE. Hepatobiliary disease in patients with AIDS; focus on AID cholangiopathy and gallbladder diseases Gig Dis 1998 (16) 205-203.
29. Björnsson ES, Bergman et al. Incidence presentation and outcomes in patients with drug induced liver injury in the general population of Iceland. Gastroenterology 2012 (144) :1419-1425
30. Padda M. Sanchez M et al. Drug Induced Cholestasis Hepatology 2011(4) 1377-1338.
31. Navarro VJ Senior JR Drug related hepatotoxicity N Engl J Med 2006 (7):731-9
32. Sgro C. Clinard F et al. Incidence of drug-induced hepatic injuries: A French population-based study. Hepatology 2002 (2) 451-5
33. Hoon T. Kim W. Evaluation of Elevated Liver Enzymes Clin Liver Dis 2012 (16):183-198
34. Martinez E, Blanco JL et al. Hepatotoxicity in HIV-1 infected patients receiving nevirapine-containing antiretroviral therapy. AIDS 2001 (15) 1261-68
35. Stanilas P. Lebay P et al HIV Infection and Hepatic Enzyme Abnormalities: Intricacies of the Pathogenic Mechanism Clin Infectious Diseases 2004 (2) S66-72

Diagrama de Flujo 1. Selección de expedientes de Pacientes hospitalizados con VIH en el servicio de Medicina Interna, Hospital General Dr. Manuel Gea González en el periodo 2012-2016

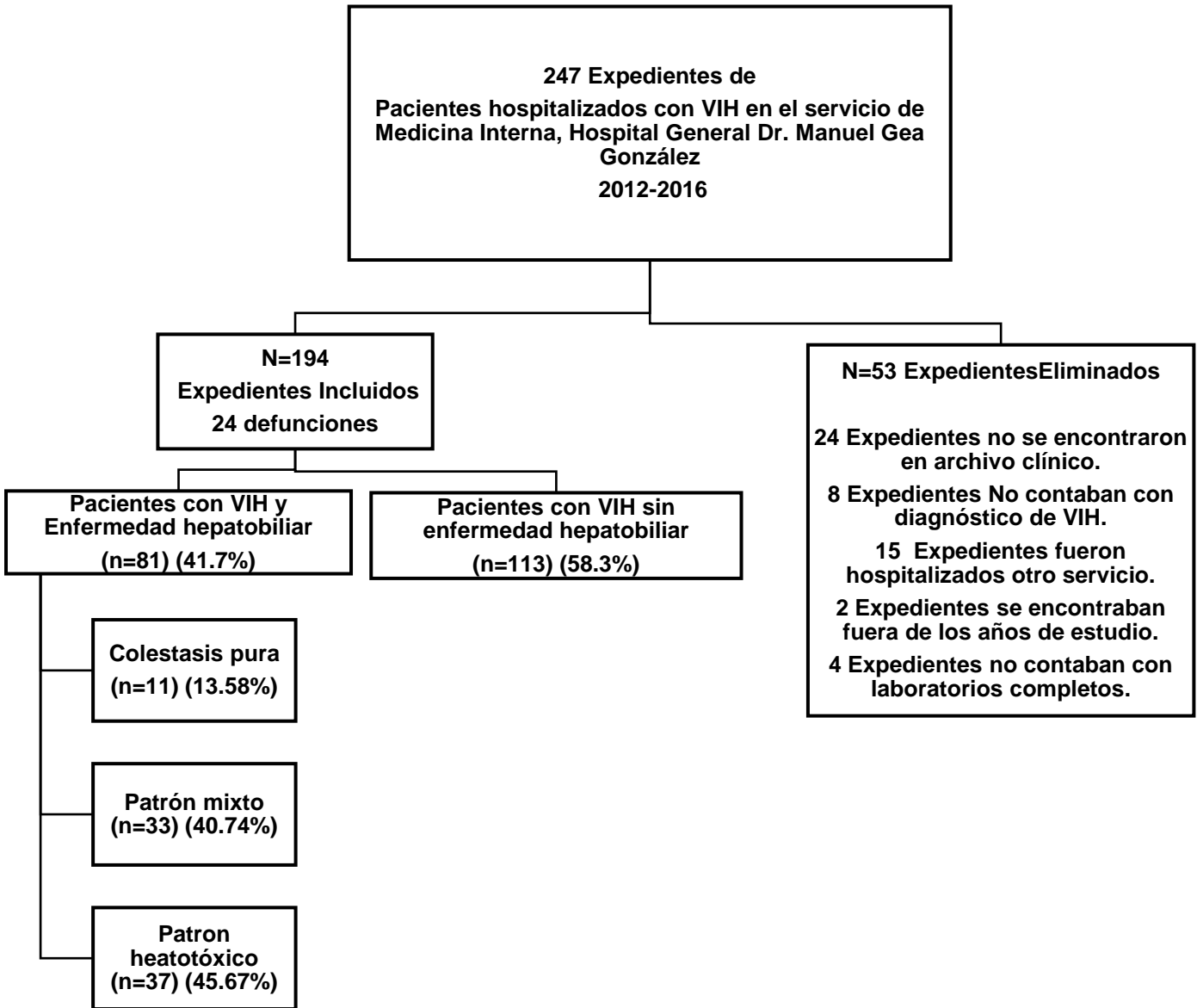


Tabla 1. Características demográficas, de laboratorio y clínicas de la población hospitalizadas con diagnóstico de VIH en el servicio de Medicina Interna, Hospital Gea González 2012-2016.

	Población con VIH y colestasis n=44 (22.6%) Media ± D: E (Min-Max)	Población con VIH sin Colestasis n=150 (77.4%) Media ± D: E (Min-Max)	Población Total con VIH n=194 (100%) Media ± D: E (Min-Max)
Sexo			
Masculino	38 (86.4%)	130 (86.7%)	168 (86.6%)
Femenino	6 (13.6%)	20 (13.3%)	26 (13.4%)
Edad (años)	35 ± 9.5 (22-63)	36 ± 11.4 (18-75)	35 ± 11.0 (18-75)
Índice de masa corporal (IMC)	21.1 ± 4.4 (14.3-32)	21.6 ± 4.8 (9.5-41.7)	21.5 ± 4.7 (9.5-41.7)
Tiempo de diagnóstico de VIH (meses)	16 ± 43 (1-216)	40 ± 61 (1-300)	35 ± 58 (1-300)
Carga viral (copias/ml) (n=182)	77,960 ± 1458534 (40-7667346)	522,982 ± 1,254,882 (40-9,300,096)	579,386 ± 1,302,479 (40-9,300,096)
CD4 (células/mm ³) (n=185)	93 ± 113 (5-501)	134 ± 185 (3-1000)	125 ± 173 (3-1000)
Laboratorio			
Bilirrubina total (mg/dL)	2.99 ± 4.48 (0.23-20.2)	0.83 ± 1.0 (0.16-8.0)	1.32 ± 2.46 (0.16-20.27)
Bilirrubina directa (mg/dL)	1.79 ± 3.0 (0.1-14.33)	0.34 ± 0.73 (0.01-5.19)	0.6 ± 1.68 (0.01-14.3)
Bilirrubina indirecta (mg/dL)	1.14 ± 1.45 (0.21-5.87)	0.61 ± 0.97 (0.07-9.37)	0.73 ± 1.11 (0.07-9.37)
Albúmina (g/dL)	2.05 ± 0.5 (1.14-3.5)	2.6 ± 0.85 (0.8-4.7)	2.49 ± 0.82 (0.8-4.7)
AST* (UI/L)	126 ± 88.2 (27.3-413)	53.6 ± 59.6 (15-451)	70 ± 73.5 (15-451)
ALT* (UI/L)	89 ± 84.3 (14.3-352)	39.5 ± 42.1 (8-288)	50.9 ± 58.2 (8-352)
FA* (UI/L)	475 ± 360.5 (184-1668.3)	118.8 ± 125.9 (21-1447)	199.7 ± 252.1 (21-1668.3)
GGT* (UI/L)	440 ± 474.9 (153-2531.6)	78.7 ± 68.1 (10-511)	160.7 ± 240.7 (10-2531.6)
DHL* (mg/dL)	558.0 ± 1410 (115-9447)	242 ± 240 (24-2026)	313.8 ± 711.0 (24-9447)
Neutrófilos (células/mm ³)	5.4 ± 4.7 (0.87-27.3)	4.3 ± 3.31 (0.1-17.9)	4.57 ± 3.71 (0.1-27.3)
Linfocitos (células/mm ³)	1.32 ± 2.4 (0.03-15)	1.12 ± 1.0 (0-6.93)	1.17 ± 1.44 (0-15)
Hemoglobina (g/dL)	10.0 ± 2.29 (5.87-15.67)	11.4 ± 2.66 (6.7-17.9)	11.15 ± 2.6 (5.87-17.9)
Plaquetas (células/mm ³)	176.23 ± 123.7 (14-689)	201.9 ± 110 (9-533)	196.1 ± 113.7 (9-689)
Manifestaciones clínicas			
Fatiga	25 (56.8%)	69 (46%)	94 (48.4%)
Hepatomegalia	17 (38.6%)	31 (20.7%)	48 (24.7%)
Dolor abdominal	18 (40.9%)	39 (26%)	57 (29.4%)
Ictericia	9 (20.5%)	6 (4%)	15 (7.7%)
Prurito	0	1 (0.7%)	1 (0.5%)
Defunciones	9 (20.5%)	15 (10%)	24 (12.4%)

Nota: Las variables continuas son representadas en mediana, desviación estándar, valor máximo y mínimo (Min-Max). Las variables categóricas son representadas en porcentajes.

*AST Aspartato aminotransferasa, ALT Alanino aminotransferasa, FA Fosfatasa alcalina, GGT Gamma-glutaril transpeptidasa, DHL Deshidrogenasa láctica.

Tabla 2. Características imagenológicas y resultados de biopsia de parénquima hepático de la población hospitalizadas con diagnóstico de VIH en el servicio de Medicina Interna, Hospital Gea González 2012-2016.

	Población con VIH y colestasis n=44 (22.6%)	Población con VIH sin Colestasis n=150 (77.4%)	Población Total con VIH n=194 (100%)
USG*	21 (47.8%)	12 (8.0%)	33 (17%)
Normal	2(4.5%)	4 (2.7%)	6 (3.1%)
Hepatomegalia	9 (20.5%)	1 (0.7%)	10 (5.2%)
Dilatación de vía biliar	1 (2.3%)	0	1 (0.5%)
Esteatosis	6 (13.6%)	4 (2.7%)	10 (5.2%)
Colelitiasis alitiásica	3 (6.8%)	0	3 (1.5%)
Cirrosis	0	2 (1.35)	2 (1%)
Lodo biliar	0	1 (0.7%)	1 (0.5%)
TAC*	35 (79.5%)	94 (62.6%)	128 (66%)
Normal	2 (4.5%)	17 (11.3%)	19 (9.8%)
Hepatomegalia	29 (65.9%)	66 (44%)	95 (49%)
Esteatosis	1(2.3%)	0	1 (0.5)
Disminución del parénquima	1 (2.3%)	3 (2.0%)	4 (2.1%)
Engrosamiento vía biliar	0	1 (1.3%)	2 (1%)
Quistes	0	4 (2.7%)	4 (2.1%)
Granulomas	1(2.3%)	0	1 (0.5%)
Hepatitis	0	1 (0.7%)	1 (0.5%)
Litiasis	0	1 (0.7%)	1 (0.5%)
RMN*	1 (2.3)	2 (1.4%)	3 (1.5%)
CPRE*	1(2.3)	0	1 (0.5%)
Biopsia	5 (11.3%)	0	5(2.57%)
Colestasis, enfermedad granulomatosa y esteatosis	1 (2.3%)	0	1 (0.5%)
Granulomas	2 (4.5%)	0	2 (1%)
Esteatosis y colestasis canalicular	2 (4.5%)	0	2 (1%)

Nota: Las variables continuas son representadas en mediana, desviación estándar, valor máximo y mínimo (Min-Max). Las variables categóricas son representadas en porcentajes.

*USG ultrasonido de hígado y vías biliares, *TAC Tomografía axial computarizada, *RMN Resonancia magnética nuclear, *CPRE Colangiopancreatografía retrógrada endoscópica

Tabla 3. Terapia farmacológica de la población hospitalizada con diagnóstico de VIH en el servicio de Medicina Interna, Hospital Gea González 2012-2016.

Tratamiento antimicrobiano	Población con VIH y colestasis n=44 (22.6%)	Población con VIH sin Colestasis n=150 (77.4%)	Población Total con VIH n=194 (100%)
Tratamiento antimicrobiano	41(93.2%)	130 (86.7%)	171 (88.1%)
Numero de Fármacos antimicrobianos			
1	8 (18.2%)	35 (23%)	43 (22.4%)
2	12 (27.3%)	44 (29%)	56 (28.9%)
3	9 (20.5%)	35 (23%)	44 (22.7%)
4	9 (20.5%)	16 (10%)	25 (12.9%)
5	3 (6.8%)	0	3 (1.5%)
Amikacina	8(18.2%)	9 (6 %)	17(8.8%)
Ertapenem	1(2.3%)	6 (4%)	7 (3.6%)
Imipenem	0	6 (4%)	6 (3.1%)
Meropenem	6(13.6%)	8 (5.3%)	14(7.2%)
Cefalexina	1(2.3%)	0	1 (0.5%)
Ceftriaxona	12 (27.3)	34 (22.7%)	46(23.7%)
Vancomicina	10(22.7%)	33 (14.7%)	32 (16.5%)
Azitromicina	0	4 (2.7%)	4(2.1%)
Claritromicina	13(29.5%)	37 (24.7%)	50 (25.8%)
Ampicilina	2(4.5%)	6 (4%)	8 (4.1%)
Penicilina	2(4.5%)	8 (5.3%)	16 (8.2%)
Piperacilina/tazobactam	8(18.2%)	8 (5.3%)	16(8.2%)
Moxifloxacino	0	2 (1.3%)	2 (1%)
Levofloxacino	11(25%)	10 (6.7%)	21 (10.8%)
TMP/SMX	31(70.5%)	98 (65.3%)	129 (66.5%)
Dosis profiláctica	25 (56.8%)	68 (54.3%)	93 (62%)
Metronidazol	5 (11.4%)	10 (6.7%)	15 (7.7%)
Clindamicina	0	11 (7.3%)	11(5.7%)
Dapsona	0	2 (1.3%)	2 (1%)
Tratamiento antifúngico	18 (40.9%)	57 (38%)	75 (38.7%)
Fluconazol	12 (27.3%)	48 (32%)	61 (31.4%)
Itraconazol	3 (6.8%)	3 (2%)	6 (3.1%)
Caspofungina	1 (2.3%)	0	1 (0.5%)
Anfotericina B	12 (27.3%)	22 (14.7%)	34 (17.5%)
Tratamiento antituberculosis*	19 (43.2%)	44 (29%)	63 (32.5%)
Otros medicamentos	29 (65.9%)	81 (60.7%)	120 (61.9%)
Omeprazol	11 (25%)	27 (24.7%)	48 (24.7%)
Aciclovir	5 (11.4%)	7 (4.7%)	12 (6.2%)
Ganciclovir	9 (20.5%)	24 (16.0%)	33 (17%)
Valganciclovir	2(4.5%)	9 (6%)	11 (5.7%)
Antidepresivo	5 (11.4)	10 (6.7%)	15 (7.7%)
Prednisona	8 (18.2%)	29 (19.4%)	37 (19.1%)
Dexametasona	3 (6.8%)	15 (10%)	18 (9.3%)
Nitazoxanida	2 (4.5%)	5 (3.3%)	7 (3.6%)
Pirimetamina	1 (2.3%)	8 (5.3%)	9 (4.6%)
Anticonvulsivante	5 (11.4%)	9 (6%)	14 (7.2%)

Nota: Las variables categóricas son representadas en porcentajes.

*Tratamiento antituberculosis fase bactericida: rifampicina, isoniacida, etambutol, pirazinamida.

Tabla 4. Terapia antirretroviral de la población hospitalizada con diagnóstico de VIH en el servicio de Medicina Interna, Hospital Gea González 2012-2016.

	Población con VIH y colestasis n=44 (22.6%)	Población con VIH sin Colestasis n=150 (77.4%)	Población Total con VIH n=194 (100%)
Uso de terapia antirretroviral	13 (29.5%)	63 (42%)	76 (39.2%)
Efavirenz/ Emtricitabina/ Tenofovir	8 (18.18%)	40 (26.66%)	48 (63.1%)
Lopinavir / Ritonavir + Emtricitabina /Tenofovir	2 (4.54%)	11 (7.33%)	13 (17.1%)
Abacavir /Lamivudina + Efavirenz	3 (6.81%)	4 (2.66%)	7 (9.2%)
Atazanavir + Ritonavir +Emtricitabina / Tenofovir	0	6 (4%)	6 (7.89%)
Abacavir/ Zidovudina / Lamivudina + Emtricitabina /Tenofovir	0	2 (1.33%)	2 (1.03%)

Nota: Las variables categóricas son representadas en porcentajes.

Tabla 5. Cuenta de CD4, Carga viral y tiempo de diagnóstico de VIH en las principales infecciones oportunistas y enfermedades asociadas a VIH de la población hospitalizada con diagnóstico de VIH en el servicio de Medicina Interna, Hospital Gea González 2012-2016

	CD4 (célula/mm3) Media ± D: E (Min-Max)	Carga viral (copias/ml) Media ± D: E (Min-Max)	Tiempo de diagnóstico (meses) Media ± D: E (Min-Max)
Tuberculosis <i>Mycobacterium tuberculosis</i>	94± 103 (3-501)	410665 ±702628 (40-324979)	22 ± 58 (1-288)
Histoplasmosis <i>Histoplasma capsulatum</i>	37 ±33 (3-119)	1023233 ± 1769211 (40-5151933)	13 ± 19 (1-60)
<i>Citomegalovirus</i>	38 ±49 (3-164)	599269 ± 936893 (9442-3576283)	32 ±58 (1-216)
Sífilis <i>Treponema pallidum</i>	132 ± 165 (4-795)	300804 ±436635 (40-1777178)	44 57 (1-192)
<i>Virus Hepatitis B</i>	150 ±211 (5-1000)	516799 ± 895472 (40-3300576)	54 ±76 (1-264)
<i>Virus Hepatitis C</i>	124v ±128 (4-307)	30615 ± 49086 (40-102959)	54 ±84 (1-180)
Criptococosis meníngea (<i>Cryptococcus neoformans</i>)	90 ±117 (3-400)	308168 ±401874 (24000-592336)	32 ±49 (1-168)
<i>Pneumocystis jirovecii</i>	60 ± 89 (4-410)	727608 ±989593 (40-3576283)	14 ±32 (1-144)
<i>Mycobacterium avium complex</i>	45 ± 45 (7 -164)	568702 ± 70671 (40-2173486)	46 ±50 (1-134)
Toxoplasmosis cerebral (<i>Toxoplasma gondii</i>)	65 ± 115 (4-298)	622844 ± 1220293 (40-4604538)	66 ± 91 (1-240)
Esteatosis hepática	72 ±91 (11-278)	528548 ±643662 (2910-1777178)	3.89 ±4.6 (1-12)
Linfoma No Hodgkin	231 ± 345 (5-1000)	1395870 ± 2695818 (40-9300096)	61.2 ± 79(1-264)
Sarcoma de Kaposi	133 ±240 (5-1000)	455453 ±824045 (1805-3300576)	48 ±69 (1-264)

Nota: Las variables continuas son representadas en mediana, desviación estándar, valor máximo y mínimo (Min-Max).

Tabla 6. Infecciones oportunistas identificadas en la población hospitalizada con diagnóstico de VIH en el servicio de Medicina Interna, Hospital Gea González 2012-2016.

Microorganismo	Población con VIH y colestasis n=44 (22.6%)	Población con VIH sin Colestasis n=150 (77.4%)	Población Total con VIH n=194 (100%)
<i>Treponema pallidum</i>	6 (13.6%)	26(17.3%)	32 (16.5%)
<i>Latente</i>	5 (11.4%)	13 (8.7%)	18 (9.3%)
<i>Secundarismo</i>	1 (2.3%)	2 (2.3%)	2 (1.5%)
<i>Neuro sífilis</i>	0	11 (7.3%)	11 (5.7%)
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	13 (29.5%)	24 (16%)	37 (19.1%)
Pulmón	2 (4.5%)	5 (3.3%)	7 (3.6)
SNC*	3 (6.8%)	11 (7.3%)	14 (7.2%)
Ganglionar	2 (4.5%)	1 (0.7%)	3 (1.5%)
Peritoneal	1 (2.3%)	3 (2%)	4 (2.1%)
Latente	0	1 (0.7%)	1(0.5%)
Mas de 1 sitio	5 (11.4%)	3 (2%)	8 (4.1%)
<i>Histoplasma capsulatum</i>	6 (13.6%)	4 (2.7%)	10 (5.2%)
Ganglio	1 (2.3%)	0	1 (0.5%)
Médula ósea	5 (11.3%)	4 (2.6%)	9 (4.7%)
Virus hepatitis B	11 (25%)	16 (10.7%)	27 (13.9%)
Virus hepatitis C	0	4 (2.7%)	4 (2.1%)
<i>Citomegalovirus</i>	19 (22.7%)	21 (14%)	31 (16%)
Colitis	5 (11.4%)	12 (8%)	17 (8.8%)
Retinitis	4 (9.1%)	7 (4.7%)	11(5.7%)
Pulmón	1 (2.3%)	0	1 (0.5%)
Esófago	0	1 (0.7%)	1 (0.5%)
SNC*	0	1 (0.7%)	1 (0.5%)
<i>Mycobacterium avium</i>	1 (2.3%)	10 (6.7%)	11(5.7%)
Gastrointestinal	0	4 (2.7%)	4(2.1%)
Médula ósea	0	2 (1.3%)	2(1%)
Diseminado (más de 1 sitio)	0	4 (2.7%)	4(2.1%)
Ganglionar	1 (2.3%)	0	1(0.5%)
<i>Cryptococcus neoformans</i>	3 (6.8%)	13 (8.7%)	16 (8.2%)
<i>Cryptosporidium parvum</i>	1 (2.3%)	1 (0.7%)	2(1.0%)
<i>Toxoplasma gondii</i>	0	6 (4%)	6 (3.1%)
<i>Pneumocystis jirovecii</i>	7(15.9%)	24 (16%)	31 (16%)
Otra infección	23 (53.3%)	82 (54%)	105 (54.1%)
<i>Entamoeba histolytica</i>	1 (2.3%)	1 (0.7%)	2 (1.03%)
<i>Clostridium difficile</i>	3 (6.9%)	3 (2%)	6 (3.1%)
<i>Candidiasis orofaríngea</i>	4 (15.9%)	28 (18%)	32 (16.49%)
<i>Candidiasis Esofágica</i>	0	2 (2.3%)	2 (1.03%)
Virus Papiloma Humano	2 (4.6%)	10 (6.7%)	12 (6.18%)
<i>Infección por Escherichia coli*</i>	1 (2.3%)	11 (7.3%)	12 (6.18%)
Virus Herpes simple	2 (4.6%)	2 (2.3%)	4 (2.06%)
Molusco contagioso	2 (4.6%)	9 (6%)	11 (5.67%)
<i>Salmonella spp.</i>	2 (4.6%)	8 (5.3%)	10 (5.15%)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	2 (4.6%)	2 (2.3%)	4 (2.06%)
Infección tejidos blandos	1 (2.3%)	2 (2.3%)	3 (1.54%)
Otras*	0	7 (4.7%)	7 (3.60%)

*Otras: *Cyclospora*, *Influenza*, *Virus JC*, Peritonitis bacteriana, orquieididimitis, parvovirus B19, *Coccidioidomycosis**Se incluyeron bacteriemias e infecciones de vías urinarias. **Nota:** Las variables continuas son representadas en mediana, desviación estándar, valor máximo y mínimo (Min-Max). Las variables categóricas son representadas en porcentajes.

Tabla 7. Patologías identificadas en la población hospitalizada con diagnóstico de VIH en el servicio de Medicina Interna, Hospital Gea González 2012-2016.

	Población con VIH y colestasis n=44 (22.6%)	Población con VIH sin Colestasis n=150 (77.4%)	Población Total con VIH n=194 (100%)
Sepsis	17 (38.6%)	26 (17.3%)	43 (22%)
Pulmonar	11 (25%)	14 (9.3%)	25 (12.9%)
Gastrointestinal	5 (11.4%)	8 (5.3%)	13 (6.7%)
Sarcoma de Kaposi	3 (2.3%)	14 (9.3%)	17 (8.8%)
Cutánea	2 (4.6%)	8 (5.3%)	10 (5.2%)
Visceral	1 (2.3%)	6 (4%)	7(3.6%)
Linfoma No Hodgkin	3 (6.8%)	10 (6.7%)	13 (6.7%)
Esteatosis hepática	6 (13.7%)	4 (2.7%)	10 (5.2%)
Nutrición parenteral	1 (2.3%)	0	1 (0.5%)
Colangiopatía por VIH	0	1 (0.7%)	1(0.5%)
Consumo de alcohol	25 (56.8%)	89 (59.3%)	114 (58.8%)
Gramos de alcohol/semana	251 ± 730 (0-4,200)	82 ± 237.4 (0-2,520)	112 ± 406 (0-4200)

Nota: Las variables continuas son representadas en mediana, desviación estándar, valor máximo y mínimo (Min-Max). Las variables categóricas son representadas en porcentajes.