



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL**



**DELEGACIÓN NORTE DE LA CIUDAD DE MÉXICO
HOSPITAL DE INFECTOLOGÍA “DR. DANIEL MÉNDEZ HERNÁNDEZ”
COORDINACIÓN CLÍNICA DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN EN
SALUD**

**Incidencia de enfermedad por hígado graso no alcohólico en pacientes que
viven con VIH no experimentados a terapia antirretroviral que inician un
régimen con DTG/ABC/3TC comparado con los que inician BIC/FTC/TAF a
las 48 semanas de seguimiento en hospital de infectología CMN “La Raza”**

T E S I S

Para Obtener el Grado Como Médico Especialista en Infectología

Presenta

Dra. Ana Luz Cano Díaz

Investigador principal

Dr. José Antonio Mata Marín

**Médico infectólogo adscrito al Hospital de Infectología “Dr. Daniel Méndez
Hernández”**

Investigador asociado

Dr. Jesús Enrique Gaytán Martínez

**Jefe de servicio de Hospital de Infectología “Dr. Daniel Méndez
Hernández”**

Número de registro institucional: R-2022-3502-104

Ciudad de México, febrero 2024



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.

Incidencia de enfermedad por hígado graso no alcohólico en pacientes que viven con VIH no experimentados a terapia antirretroviral que inician un régimen con DTG/ABC/3TC comparado con los que inician BIC/FTC/TAF a las 48 semanas de seguimiento en hospital de infectología CMN "La Raza"



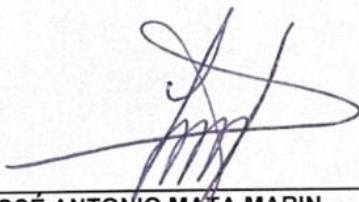
DRA. EUGENIA DOLORES RUIZ CRUZ

Coordinadora clínica de educación e investigación en salud
U.M.A.E. HOSPITAL DE INFECTOLOGÍA "DR. DANIEL MÉNDEZ HERNÁNDEZ", CMN LA RAZA



DR. JESÚS GAYTÁN MARTÍNEZ

Profesor Titular del Curso de Infectología e investigador asociado
U.M.A.E. HOSPITAL DE INFECTOLOGÍA "DR. DANIEL MÉNDEZ HERNÁNDEZ", CMN LA RAZA



DR. JOSÉ ANTONIO MATA MARÍN

Asesor/Investigador Principal
U.M.A.E. HOSPITAL DE INFECTOLOGÍA "DR. DANIEL MÉNDEZ HERNÁNDEZ", CMN LA RAZA



DRA. ANA LUZ CANO DÍAZ

Residente de 2º año de la Especialidad de Infectología



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



Dictamen de Aprobado

Comité Local de Investigación en Salud 3502.
HOSPITAL GENERAL Dr. GAUDENCIO GONZALEZ GARZA, CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA

Registro COFEPRIS 18 CI 09 002 001
Registro CONBIOÉTICA CONBIOÉTICA 09 CEI 027 2017101

FECHA Miércoles, 26 de octubre de 2022

M.C. JOSE ANTONIO MATA MARIN

P R E S E N T E

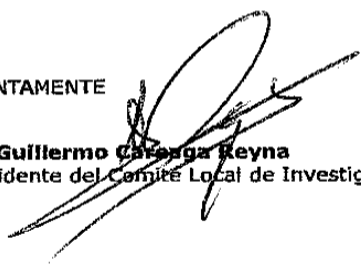
Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **Incidencia de enfermedad por hígado graso no alcohólico en pacientes que viven con VIH no experimentados a terapia antirretroviral que inician un régimen con DTG/ABC/3TC comparado con los que inician BIC/FTC/TAF a las 48 semanas de seguimiento en México** que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A P R O B A D O**.

Número de Registro Institucional

R-2022-3502-104

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año un informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requerirá solicitar la reaprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE


Dr. Guillermo Carroza Reyna
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 3502

Imprimir

IMSS
SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



Dictamen de Aprobado

Comité de Ética en Investigación **35028**.

HOSPITAL GENERAL Dr. GAUDENCIO GONZALEZ GARZA, CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA

Registro COFEPRIS **18 CI 09 002 001**

Registro CONBIOÉTICA **CONBIOETICA 09 CEI 027 2017101**

FECHA **Miércoles, 12 de octubre de 2022**

M.C. JOSE ANTONIO MATA MARIN

P R E S E N T E

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **Incidencia de enfermedad por hígado graso no alcohólico en pacientes que viven con VIH no experimentados a terapia antirretroviral que inician un régimen con DTG/ABC/3TC comparado con los que inician BIC/FTC/TAF a las 48 semanas de seguimiento en México** que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A P R O B A D O**:

Número de Registro Institucional

Sin número de registro

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año un informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requerirá solicitar la reaprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE

Dra. Norma Angélica Oviedo de Anda

Presidente del Comité de Ética en Investigación No. 35028

Imprimir

IMSS

SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

Investigadores:

- Dr. José Antonio Mata Marín (Investigador principal)
 - Hospital de Infectología, Centro Médico Nacional la Raza, Instituto Mexicano del Seguro Social. Dirección: Av. Jacarandas y Vallejo La Raza 02990 Ciudad de México. Teléfono: (55) 3037 9053 E-mail: jamatamarin@gmail.com
- Dra. Ana Luz Cano Díaz (investigador asociado)
 - Hospital de Infectología, Centro Médico Nacional la Raza, Instituto Mexicano del Seguro Social. Dirección: Av. Jacarandas y Vallejo La Raza, C.P. 02990, Ciudad de México. Teléfono: 2291243665 e-mail: ana.knodiaz@gmail.com
- Dr. Jesús Enrique Gaytán Martínez (investigador asociado)
 - Hospital de Infectología, Centro Médico Nacional la Raza, Instituto Mexicano del Seguro Social. Dirección: Av. Jacarandas y Vallejo La Raza 02990 Ciudad de México. Teléfono: 5554082893, E-mail: jgaytanmtz@yahoo.com.mx

INDICE

COMPENDIO DE ABREVIATURAS	8
RESUMEN	9
ANTECEDENTES	10
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	22
JUSTIFICACIÓN	23
OBJETIVOS.....	25
HIPÓTESIS.....	26
Criterios de selección de la muestra.....	27
Diseño del estudio	27
Lugar o sitio del estudio	27
MATERIAL Y MÉTODOS.....	27
Tipo de estudio	27
Definición de variables	29
DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO	41
Análisis estadístico	44
ASPECTOS ÉTICOS.....	46
Recursos, financiamiento y factibilidad.....	48
RESULTADOS	49
DISCUSIÓN	50
Anexo 4: Algoritmo diagnostico NAFLD basal y a las 48 semanas en PPVIH con DTG o BIC.....	68
CONCLUSIÓN.....	52
BIBLIOGRAFÍA.....	53
Anexo 1: Cuestionario de trastornos de consumo alcohol.....	60
Anexo: 2.....	60
Anexo 2:.....	61
Anexo 3.....	61
Anexo: 3 Hoja de recolección de datos	66
Anexo: 4 Hoja de recolección de datos	66

ÍNDICE DE FIGURAS Y TABLAS

Figura 1. Algoritmo diagnóstico basado en marcadores no invasivos para el diagnóstico de NAFLD en pacientes que viven con VIH Tomado de http://www.croiwebcasts.org/p/2021croi/croi/460	19
Figura 2. Precisión de marcadores no invasivos para el diagnóstico de esteatosis en comparación con la biopsia hepática.	20
Tabla 1. Características basales previo al inicio de TAR, expresado en medianas con rangos intercuartiles (IQR) y n (%)	70
Tabla 2. Comparación de características basales y a las 48 semanas de inicio de TAR del régimen con BIC/TAF/FTC.....	71
Tabla 3. Comparación de características basales y a las 48 semanas de inicio de TAR del régimen con DTG/ABC/3TC.....	72
Tabla 4. Comparación de características entre TAR a las 48 semanas de iniciado el tratamiento	73
Tabla 5. Riesgo relativo y riesgo relativo ajustado.....	74
Tipo de estudio	28

COMPENDIO DE ABREVIATURAS

ALT: alanino aminotransferasa

APRI: índice de proporción de AST/ plaquetas

AST: aspartato aminotransferasa

AUDIT: prueba de Identificación de trastornos Relacionados con el Consumo de Alcohol

BIC/TAF/FTC: bictegravir/ tenofovir alafenamida/ emtricitabina

CAP: parámetro de atenuación controlada

CT: colesterol total

DTG/ABC/3TC: dolutegravir/ abacavir/ lamivudina

EHA: enfermedad hepática alcohólica

FIB-4: puntaje de fibrosis-4

FLI: índice de hígado graso

GGT: gamma-glutamyl transferasa

HDL: lipoproteínas de alta densidad.

HSI: índice de esteatosis hepática

IMC: índice de masa corporal

INSTI: inhibidores de integrasa

MAFLD: enfermedad hepática grasa asociada a disfunción metabólica

NAFLD: enfermedad por hígado graso no alcohólico

NASH: esteatohepatitis no alcohólica

PVVIH: personas que viven con VIH

RNA VIH-1: carga viral de virus de VIH-1

TyG: índice de triglicéridos y glucosa

US: ultrasonografía

VHB: virus de hepatitis B

VHC: virus de hepatitis C

VIH: virus de inmunodeficiencia humana

RESUMEN

Incidencia de enfermedad por hígado graso no alcohólico en pacientes que viven con VIH no experimentados a terapia antirretroviral que inician un régimen con DTG/ABC/3TC comparado con los que inician BIC/FTC/TAF a las 48 semanas de seguimiento en hospital de infectología CMN “La Raza”

Antecedentes: el objetivo del estudio fue determinar la incidencia de NAFLD mediante métodos no invasivos en PVVIH sin tratamiento antirretroviral y que comenzaron un régimen con dolutegravir (DTG) comparado con bicitegravir (BIC) a las de 48 semanas de seguimiento.

Métodos: cohorte prospectiva en clínica de VIH del Centro Médico Nacional Hospital de Infectología “La Raza”, Ciudad de México, de febrero de 2021 a agosto de 2023. La incidencia de NAFLD se calculó con TyG, FLI, HSI, ecografía y elastografía. La comparación entre BIC y DTG se realizó mediante Wilcoxon y U de Mann Whitney. El riesgo relativo mediante Chi cuadrada o Fisher y se ajustó con un modelo de regresión logística; se consideró estadísticamente significativo $p \leq 0,05$ con un IC del 95%.

Resultados: se incluyeron 103 PVVIH, 51 en el grupo BIC y 52 en el grupo DTG. La incidencia acumulada de NAFLD a las 48 semanas fue de 14,5%, 8 tratados con BIC y 7 con DTG ($p=0,749$). TYG 4,5 (4,3-4,7) en el grupo BIC y 4,6 (4,4-4,8) en el grupo DTG, $p=0,043$; HSI en grupo BIC 30,4 (28,5-32,8) y grupo DTG 31,9 (27,6-35,0), $p=0,272$; FLI en grupo BIC 14,8 (7,9-30,5) y grupo DTG 17,7 (7,3-34,2), $p=0,540$. El colesterol HDL ≤ 40 mg/dL se asoció con desarrollo de NAFLD en PVVIH; aRR 3,22 (1,04-9,996), $p=0,042$.

Conclusión: la incidencia de NAFLD fue del 14,5%, no hubo diferencias en el grupo tratado con BIC versus DTG; colesterol HDL < 40 mg/dL es un factor de riesgo independiente para el desarrollo de NAFLD.

ANTECEDENTES

En México la enfermedad hepática alcohólica (EHA) y por virus de la hepatitis C (VHC) eran la causa más frecuente de cirrosis en la década pasada, el aumento de enfermedades metabólicas y autoinmunes junto con las terapias para VHC ha cambiado el panorama. Según González-Chagola 2022 en México hubo un cambio en las etiologías de cirrosis de 2000 a 2019, se documentó la enfermedad hepática grasa asociada a disfunción metabólica (MAFLD) como la primera causa de cirrosis en población mexicana desde 2012 con una incidencia en 2019 del 36% en población general. ⁽¹⁾

El término MAFLD se acordó en el consenso de 2019 para reemplazar NAFLD (enfermedad por hígado graso no alcohólico)/ NASH (esteatohepatitis no alcohólica) debido a la heterogenicidad ya que MAFLD refleja con mayor precisión la enfermedad por hígado graso debido a disfunción metabólica. ⁽²⁾

La enfermedad por hígado graso no alcohólica (NAFLD) es la enfermedad hepática crónica más frecuente a nivel mundial con prevalencia en población general entre 17-46%, afecta a la tercera parte de la población mundial, se considera parte del síndrome metabólico y por sí sola como un trastorno metabólico caracterizado por esteatosis macrovesicular en más del 5% de los hepatocitos en individuos sin consumo significativo de alcohol, medicamentos hepatotóxicos, ni otras causas de esteatosis secundarias, la cual tiene variantes clínicas y epidemiológicas, siendo el hígado graso no alcohólico el que se caracteriza por esteatosis simple sin cambios inflamatorios fibrosis ni necrosis, cursa asintomático y es reversible aunque también hay acúmulo de vacuolas de grasa en más del 5% del parenquima hepático; otro espectro de la enfermedad y progresión de la previa es la esteatohepatitis no alcohólica (NASH) la cual se define como la progresión de la esteatosis no asociada a la ingesta de alcohol u otras causas de esteatosis secundaria que en la biopsia muestra inflamación y degeneración balonoide de los hepatocitos, puede haber fibrosis y ser reversible, siendo un espectro más severo de la enfermedad que amerita una modificación de los factores de riesgo de manera más agresiva. ⁽³⁻⁶⁾

La presencia de grasa en el hígado no significa que existe enfermedad hepática, ya que fisiológicamente el hígado almacena lípidos temporalmente para

posteriormente procesar y distribuir a otros tejido, es el almacenamiento a largo plazo en los hepatocitos que conduce al aumento en el recambio celular, lo que favorece una respuesta inmune y posteriormente fibrosis. La esteatosis simple se diferencia de la enfermedad por hígado graso por la presencia de alteración en las transaminasas séricas o por el desarrollo de fibrosis. ⁽⁶⁾

La prevalencia de NAFLD varía dependiendo la población. Se estima que tiene una prevalencia entre el 25-30% ^(7,8) en población general, lo cual se modifica de acuerdo al método diagnóstico, que pueden ser mediante toma de biopsia e histopatología (estándar de oro), imagen o evidencia de esteatosis hepática por marcadores séricos. Sudamérica y Medio oriente, son las dos principales áreas geográficas que reportan hasta el 30% de NAFLD, de los cuales el 60% es NASH documentado por biopsia hepática; el 42% de los pacientes con NAFLD presentaron síndrome metabólico; 69% hiperlipidemia; 51% obesidad; 39% hipertensión arterial y el 22% diabetes mellitus tipo 2. ⁽⁷⁾

Identificar a pacientes en riesgo de NAFLD, especialmente en enfermedad grave con NASH y fibrosis es crítico; en población general la prevalencia, factores de riesgo y sus complicaciones han sido bien documentadas, especialmente en países industrializados. ⁽⁸⁾ Hoy día se sabe que otra población en riesgo poco estudiada de padecer NAFLD y sus complicaciones son las personas que viven con VIH (PPVIH).

En los últimos años, el pronóstico y la expectativa de vida de PPVIH han mejorado en forma importante debido al desarrollo de nuevos antirretrovirales, sin embargo, han cobrado importancia en este grupo de pacientes los problemas metabólicos, en Estados Unidos, cerca del 70% de las personas que viven con VIH (virus de inmunodeficiencia humana) padecen de sobrepeso u obesidad. ^(9,10) Estos datos, son similares a los reportados en la Encuesta Nacional de Salud 2018 en México, en población general donde se informa que el 75.2% de la población, padece sobrepeso u obesidad, mientras que la prevalencia de hipertensión arterial y diabetes mellitus tipo 2 son del 18.4% y 10.3% respectivamente. ⁽¹¹⁾ Según la Organización mundial de la salud en 2020 se estimó que 340,000 personas vivían con VIH en México y solo el 55% se encontraban con terapia antiretroviral (TAR) en ese momento ⁽¹²⁾, pero no existen datos sobre la incidencia de síndrome metabólico

o NAFLD en estos pacientes. Según el INEGI de 2010 a julio 2021 se han diagnosticado 150,051 casos nuevos de VIH, el año 2018 fue el año con mayor prevalencia registrada con 12,429 casos nuevos, en 2020 fallecieron 4573 por VIH con una tasa de mortalidad por esta causa de 3.62 por cada 100,000 habitantes hombres. ⁽¹³⁾

De acuerdo a una revisión sistemática y metaanálisis realizado por Farahani en 2016, las principales causas de muerte no asociadas a SIDA (síndrome de inmunodeficiencia adquirida) fueron en primer lugar por causas cardiovasculares, seguido de malignidades no asociadas a VIH y en tercer lugar enfermedades hepáticas, ⁽¹⁴⁾ además, las PPVIH cuentan con factores de riesgo derivados de la infección por VIH que aumentan el riesgo de NAFLD aunado a los factores de riesgo clásicos, esto se refleja en una mayor incidencia según la población y dependiendo el método diagnóstico, reportado del 35% basado en criterios radiológicos hasta 59% en pacientes que fueron sometidos a biopsia hepática. ⁽⁹⁾

NAFLD es la manifestación hepática del síndrome metabólico, los factores de riesgo para su desarrollo en PPVIH hallados por Maurice et al en 2017 son: IMC (índice de masa corporal), circunferencia de cintura, diabetes mellitus tipo 2, hipertensión arterial sistémica, elevación de triglicéridos, colesterol total, colesterol LDL, disminución de colesterol HDL, aumento de glucosa en ayuno, elevación de aminotransferasas y conteo alto de CD4. Por el contrario la edad, la supresión de la carga viral, la duración de la infección por VIH y el TAR no se asociaron a NAFLD; el IMC y la glucosa en ayuno fueron los factores más asociados al desarrollo de fibrosis hepática según Maurice et al. ⁽⁹⁾ Otros factores encontrados en PPVIH y que han sido poco estudiados son la disbiosis intestinal, un estudio de 2022 hecho en población mexicana con VIH encontró que los PPVIH y síndrome metabólico tienen aumento en las bacterias gram negativas intestinales, de predominio aquellas que no producen ácidos grasos de cadena corta como son Bacteroidetes, Proteobacteria y Fusobacteria, encontraron que estos pacientes tienen un enterotipo con menor diversidad donde predominó Prevotella. ⁽¹⁵⁾

En la génesis de NAFLD se encuentra la “hipótesis de la expandibilidad del tejido adiposo” (“AT expandability hypothesis”), la cual se refiere a que cuando se alcanza

la capacidad de expansión del tejido adiposo no puede continuar almacenando lípidos, y por lo tanto se almacena en tejidos ectópicos, como el músculo e hígado, promoviendo la resistencia a la insulina a través de lipotoxicidad; explicando el patrón metabólico observado en pacientes con lipodistrofias. ⁽¹⁶⁾

Se han documentado variaciones genéticas asociadas a NAFLD, entre las que se encuentran PNPLA3 (patatin-like phospholipase domain-containing protein 3) y TM6SF2 (transmembrane 6 superfamily member 2), que son las asociaciones más constantes con la prevalencia y gravedad de la entidad. ⁽¹⁷⁾

Fisiopatológicamente para NAFLD se propuso una “hipótesis de 2 golpes” (two-hit hypothesis), el primer golpe consiste en la acumulación de lípidos en el hígado que desencadena mecanismos inflamatorios y fibrosis, estos se consideran el segundo golpe. Mientras que la hipótesis “multi-hit” se considera la más completa, ya que considera la influencia de factores ambientales que conducen a expresión de genes que favorecen el aumento de peso, movilización de ácidos grasos libres, depósito de tejido adiposo ectópico y resistencia a la insulina, ésta última es el principal factor desencadenante de la esteatohepatitis no alcohólica, facilitando la lipólisis que conduce a el aumento en la liberación de ácidos grasos libres hacia el hígado, así como lipogénesis de novo hepática. Este tejido adiposo disfuncional libera adipocinas y citocinas inflamatorias como IL-6 y TNF α -1, disminuyendo la secreción de adipocinas anti-inflamatorias. En el hígado, los triglicéridos y algunos metabolitos tóxicos producen lipotoxicidad, disfunción mitocondrial y estrés en el retículo endoplásmico, lo que conduce a daño al hepatocito, apoptosis y fibrosis. ⁽⁸⁾

La fibrosis es un proceso iniciado por lesión hepática que resulta del depósito de proteínas en la matriz extracelular en el espacio de Disse donde se localizan las células estrelladas lo que resulta en el reemplazo del parénquima hepático por tejido cicatricial y conduce a fibrosis y sus complicaciones. ⁽¹⁸⁾ La activación de las células estrelladas es un evento clave en el proceso de fibrosis y está dado por diversos procesos como la liberación de componentes intracelulares dentro de los hepatocitos lesionados, la acumulación de lípidos, la secreción de especies reactivas de oxígeno (ROS, reactive oxygen species) producidas por los macrófagos, etc. ⁽¹⁶⁾ Aunado a estos procesos, los PPVIH cuentan con factores que juegan un

papel muy importante en la génesis de la NAFLD, como lo son la lipodistrofia asociada a VIH, el tratamiento antirretroviral, el microbioma intestinal y la propia infección por VIH.

El VIH no se replica en los hepatocitos, pero los correceptores CXCR4 y CCR5 se expresan en la membrana celular de los hepatocitos, y al entrar en contacto con la proteína gp120 inducen mecanismos de señalización intracelular que aumentan la expresión de procolágeno alfa-1, un componente del colágeno tipo 1, encontrado en la matriz extracelular en fibrosis avanzada.⁽¹⁹⁾ En contraste con los hepatocitos, las células estrelladas son infectadas directamente por el VIH, activándolas y promoviendo la expresión de colágeno 1, y la secreción de citocinas proinflamatorias quimioatrayentes de monocitos (MCP-1); la proteína gp120, induce además la activación del inhibidor tisular de metaloproteinasa, ambas proteínas son mediadoras que promueven inflamación y fibrosis.⁽²⁰⁾ Además de tener un papel de infección en macrófagos/monocitos que favorece la secreción de factor de crecimiento tumoral (TGF- β), el cual también activa células estrelladas.

Un factor que ha tomado bastante importancia en la inflamación secundaria a la infección por VIH es la traslocación del microbioma intestinal. Este proceso es debido a que el VIH ocasiona depleción de linfocitos CD4+ en la luz intestinal, lo que disminuye la actividad fagocítica de los macrófagos y conduce a apoptosis de enterocitos y disrupción de la “uniones estrechas”, concluyendo en la pérdida de la integridad de la mucosa intestinal. Esta traslocación bacteriana resulta en aumento de los niveles circulantes de LPS (lipopolisacárido) en comparación a personas que no cursan con infección por VIH y que, sin embargo, se mantienen elevados a pesar de la terapia antirretroviral.⁽²¹⁾ Esta traslocación bacteriana induce la activación de las células de Kupffer como primera línea de defensa contra las bacterias circulantes, promoviendo la secreción de IL6, IL-1, y factor de necrosis tumoral (TNF), los cuales son citocinas proinflamatorias que promueven fibrosis a través de activación de células estrelladas, así como la atracción de otras poblaciones de leucocitos.⁽²²⁾

Otro factor de riesgo de NAFLD en PVVIH, es la disfunción y toxicidad mitocondrial. En PVVIH “naive” (que no han experimentado terapia antirretroviral) a tratamiento,

se ha observado depleción del DNA mitocondrial en linfocitos CD8+, células B, y linfocitos CD4+, que al estar en un estado hiperactivado favorecen un recambio celular alto y causan pérdida del DNA mitocondrial. Esta disfunción en la energética celular induce la formación de ROS que causan estrés oxidativo y lesión hepática, disminución de la β -oxidación de ácidos grasos, con acumulación de lípidos en el citosol y por desarrollo de esteatosis hepática. ⁽²³⁾

La toxicidad mitocondrial también se ve favorecida por el tratamiento antirretroviral, actualmente el tratamiento antirretroviral de primera línea se recomienda con 2 inhibidores de la transcriptasa inversa nucleósidos/nucleótidos, combinados con un inhibidor de proteasa (IP) o un inhibidor de la transcriptasa inversa no nucleósido o un inhibidor de integrasa (INSTI), estos fármacos conllevan riesgo de alteración cardiovascular, ósea, renal o neurocognitiva, sin embargo, otra alteración que muestra importancia es el síndrome de lipodistrofia asociado a VIH, que también tiene su génesis en la disfunción mitocondrial y por ende en el desarrollo de NAFLD. ⁽²⁴⁾ Los inhibidores de la transcriptasa inversa nucleósidos/nucleótidos son considerados los principales antirretrovirales relacionados a toxicidad mitocondrial, la fisiopatología exacta no es clara, sin embargo estos fármacos tienen la capacidad de inhibir la polimerasa de DNA mitocondrial (Pol- γ), así como un efecto de inhibición directo en la cadena de transporte de electrones, disminuye la actividad del complejo IV y la unión específica del complejo I, esta afección es diferente dependiendo del fármaco, así como el tropismo tisular en el que se presenta. También se ha observado disminución de la expresión del RNA mitocondrial a través de la inhibición de la polimerasa de RNA mitocondrial; los Inhibidores de proteasa y los inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos interfieren en la bioenergética y la apoptosis, ya que estos no inhiben la Pol- γ , sin embargo, la repercusión clínica de estas alteraciones aún no ha sido determinada. ⁽²⁵⁾

El aumento de peso se ha visto primordialmente en personas de raza negra y mujeres y se ha asociado al inicio del tratamiento antirretroviral, aumentado 22% de en los pacientes con peso normal a sobrepeso y 18% en los pacientes con sobrepeso a obesidad. Otros han asociado el aumento de peso al uso de INSTI comparado con los inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa o

esquemas con base a inhibidores de proteasa, comparando esquemas con el mismo dolutegravir (DTG) como DTG/ABC/3TC (dolutegravir/abacavir/lamivudina), se observó mayor aumento de peso en pacientes con esquemas que incluían tenofovir alafenamida como BIC/FTC/TAF (bictegravir/emtricitabina/tenofovir alafenamida) comparado con los que incluían tenofovir disoproxil fumarato. ^(26,27)

El estándar de oro para el diagnóstico de NAFLD es la biopsia hepática pues discrimina entre esteatosis y esteatohepatitis no alcohólica, debido a su naturaleza invasiva y las complicaciones asociadas como hemorragia y dolor no es usada como herramienta en estudios epidemiológicos, por lo que, para estos fines, se han establecido algunos marcadores subrogados a través de estudios de imagen. ⁽²⁸⁾

La ultrasonografía tiene alta sensibilidad y bajo costo, es preferida sobre el estudio tomográfico para el diagnóstico de NAFLD, sin embargo, no cuantifica el grado de esteatosis si hay infiltración grasa mayor al 20%. ⁽²⁹⁾ La resonancia magnética (Magnetic resonance spectroscopy proton density fat fraction, MRS-PDFF), tiene una sensibilidad del 100% pero un alto costo y disponibilidad limitada y no se utiliza rutinariamente como tamizaje. ⁽³⁰⁾

En 2010 surge una nueva herramienta no invasiva para la detección de esteatosis, llamado parámetro de atenuación controlada (controlled attenuation parameter, CAP), que es una adición al Fibroscan [®], mide simultáneamente esteatosis y fibrosis, con sensibilidad para detectar esteatosis $\geq$ S1 de 78% y hasta 86% con esteatosis $\geq$ S3. ⁽³¹⁾

Ninguno de estos métodos para detección de NAFLD puede evaluar el grado de la enfermedad como lo evalúa la clasificación histológica de Brunt. Determinar esta diferencia es importante ya que el 25-35% de los pacientes con NASH progresarán fibrosis hepática o cirrosis, mientras que un 10% puede desarrollar hepatocarcinoma. ⁽³²⁾

Además de los estudios de tamizaje de imagen, se han desarrollado diversas clasificaciones de riesgo derivados de mediciones bioquímicas que han mostrado utilidad en la evaluación del grado de fibrosis en pacientes con NAFLD como lo son el índice triglicéridos-glucosa (TyG), índice de esteatosis hepática (HSI), y el índice de hígado graso (FLI).

Se realizó en Corea del Sur un estudio transversal de casos y controles para el desarrollo de una herramienta de tamizaje para NAFLD, el índice de esteatosis hepática (Hepatic Steatosis Index, HSI) que integra la relación alanino aminotransferasa (ALT) con la aspartato aminotransferasa (AST), el índice de masa corporal y la diabetes mellitus como factores de riesgo independientes, derivando en un índice con área bajo la curva de 0.812 con valores menores a 30, o mayores de 36, con una sensibilidad del 93.1% y una especificidad de 92.4% para detectar NAFLD. ⁽³³⁾

Otro índice desarrollado es el índice de hígado graso (Fatty Liver Index, FLI), desarrollado en Italia como parte del proyecto Dionisio, un estudio transversal que buscaba la prevalencia y factores de riesgo para hígado graso; incluye el índice de masa corporal, circunferencia de la cintura, gamma glutamiltranspeptidasa (GGT) y triglicéridos, con un área bajo la curva de 0.85, valores de FLI < 30 mostraron sensibilidad de 87% para descartar NAFLD mientras que valores > 60 tuvieron especificidad de 86% para la detección. ⁽³⁴⁾

El índice triglicéridos-glucosa (TyG) fue aprobado como un marcador subrogado de resistencia a la insulina, sin embargo, ha sido ligado a enfermedades metabólicas y cardiovasculares, siendo una buena herramienta para detección de NAFLD. ⁽³⁵⁾ En China un estudio transversal evaluó el riesgo de NAFLD encontrando que el índice TyG mayor a 8.5 tiene una sensibilidad de 72.2% y especificidad de 70.5% con un área bajo la curva de 0.782. ⁽³⁶⁾

Estos índices se desarrollaron como herramientas de tamizaje en población con sospecha de enfermedad hepática o con factores de riesgo metabólicos, pero en los PPVIH el desarrollo de esta entidad es multifactorial, y la validación de estos índices no invasivos no había sido realizada en PPVIH hasta 2021, realizaron un algoritmo diagnóstico (figura 1) que combina diversos marcadores (HSI, FLI, TyG, US hepático y CAP) no invasivos en pacientes mono infectados con VIH, obteniendo una sensibilidad y especificidad mayor al 90%, con valor predictivo positivo mayor al 95% (figura 2). ⁽³⁷⁾

Figura 1. Algoritmo diagnóstico basado en marcadores no invasivos para el diagnóstico de NAFLD en pacientes que viven con VIH Tomado de <http://www.croiwebcasts.org/p/2021croi/croi/460>

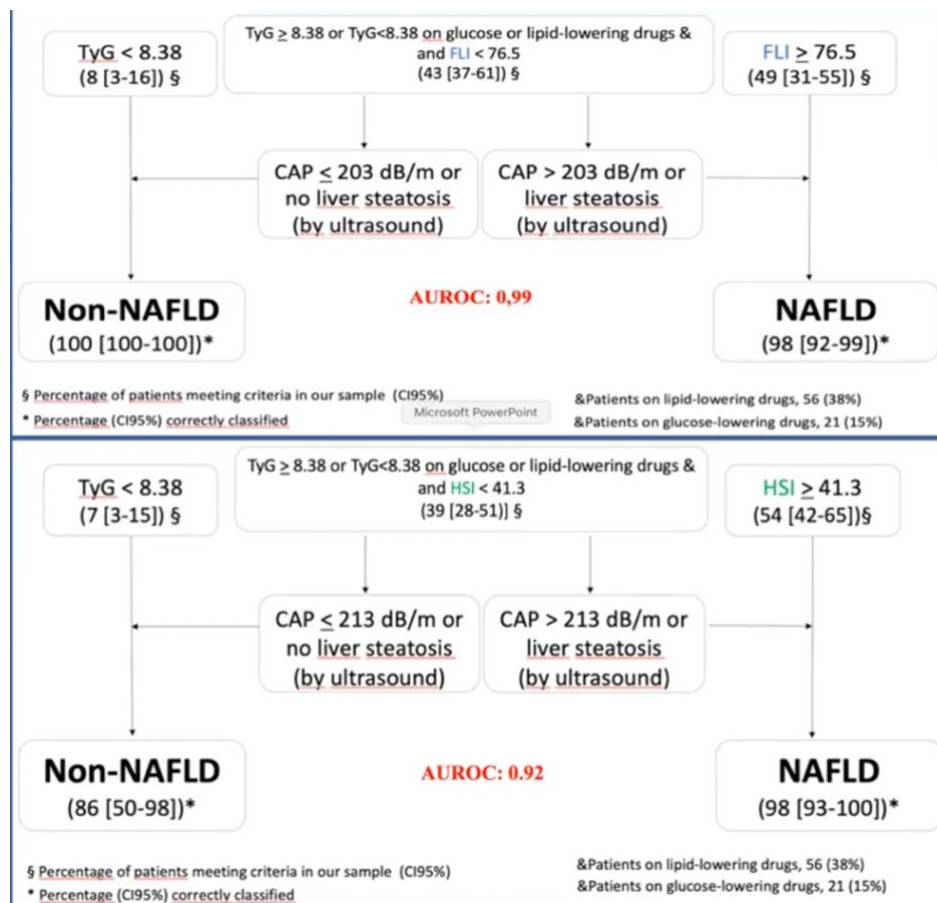


Figura 2. Precisión de marcadores no invasivos para el diagnóstico de esteatosis en comparación con la biopsia hepática.

Tomado de <http://www.croiwebcasts.org/p/2021croi/croi/460>

Non-invasive Tests	AUC (CI95%)	p	Sens %	Spec %	PPV %	NPV %	LH+	LH-
US	0.90 (0.75-1.00)	0.002	95	86	98	0.67	6.66	0.06
CAP >238 dB/m	0.94 (0.88-1.00)	<0.001	88	71	96	0.42	3.08	0.17
FLI > 76.5	0.81 (0.58-1.00)	0.075	88	67	98	0.22	2.63	0.18
HSI > 41.3	0.74 (0.62-0.87)	0.035	60	100	100	0.22	∞	0.40
TyG > 8.38	0.75 (0.49-1.00)	0.032	94	57	95	0.50	2.18	0.11
MODELS								
1. TyG/FLI/CAP- US	0.99 (0.97-1.00)	< 0.001	98	100	100	86	∞	0.02
2. TyG/HSI/CAP- US	0.92 (0.77-1.00)	< 0.001	98	86	98	86	6.89	0.02

Así, es como a través de índices bioquímicos, aunados a estudios de imagen accesibles, que se han utilizado en población general, se pueden utilizar para diagnosticar NAFLD en pacientes que viven con VIH. ⁽³⁷⁾

Las intervenciones en el estilo de vida son la piedra angular del tratamiento primario para pacientes que viven con VIH y NAFLD. ⁽³⁸⁾ Se han realizado diversos metaanálisis y ensayos clínicos que muestran que la disminución de peso en un 5%, produce cambios en los marcadores bioquímicos de la enfermedad y del síndrome metabólico, una disminución mayor al 7% produce cambios histológicos predominantemente en los de esteatosis, balonización e inflamación, mientras que pérdida de peso mayor al 10% en el peso corporal produce remisión de la esteatohepatitis en hasta el 90% de los pacientes, así como reducción de la fibrosis, ajustando un plan de dieta por especialista en nutrición, aunado a un plan de ejercicio independiente de la dieta que incluya 150 a 200 minutos de ejercicio aeróbico o anaeróbico a la semana. ^(39, 40) Otra medida terapéutica es la cirugía bariátrica, especialmente en pacientes con obesidad mórbida, esto obtenido de ensayo prospectivo con pacientes con obesidad mayor a 40 kg/m², comorbilidades asociadas y un programa de nutrición prequirúrgico, mostrando mejoría significativa en los componentes de la esteatohepatitis no alcohólica con remisión en el 85% de

los pacientes, mejoría del IMC, niveles de transaminasas, GGT y la glucosa en ayuno, concluyendo ser una excelente opción en pacientes selectos con obesidad mórbida que no responden a modificaciones en el estilo de vida. ⁽⁴¹⁾

No hay terapia farmacológica efectiva y segura en el manejo de NAFLD ni NASH, por la dificultad de incluir pacientes, el seguimiento, pero las principales estrategias farmacológicas utilizadas son vitamina E ⁽⁴²⁾ y pioglitazona ⁽⁴³⁾ sin embargo, en la primera opción, con resultados a largo plazo para mejoría histológica con dosis de 800 UI diarias por 96 semanas; mientras que en el segundo fármaco dosis de 45 mg al día por 18 meses también se mostró mejoría de NASH y reducción de la fibrosis, siendo uno de los principales inconvenientes el aumento del riesgo de cáncer de próstata y el aumento de peso con vitamina E, y el aumento en cáncer de vejiga y falla cardíaca en pacientes con pioglitazona.

En los pacientes que viven con VIH se ha usado la Tesamorelina, para el tratamiento de lipodistrofia asociada a VIH, se trata de un análogo de la hormona liberadora de hormona del crecimiento, causa disminución de la adiposidad abdominal, así como el contenido lipídico hepático. En 2020, se publicó un ensayo clínico doble ciego, comparando Tesamorelina contra placebo, en un año de seguimiento, aunado a un plan alimenticio, se observó que el 35% de los pacientes tuvieron una disminución a menos del 5% de la Fracción de grasa hepática (Hepatic Fat Fraction, HFF), mientras que solo el 4% de los pacientes en el grupo control lograron dichos cambios en HFF. No se observó que mejore la fibrosis preexistente, no mostró mejoría en la inflamación lobulillar o la balonización hepatocelular, ni en la disminución de ALT o GGT, LDL, HDL o triglicéridos. Por el momento es la única estrategia farmacológica, que mostro disminución en la Esteatosis hepática, aunque sin mejoría significativa en el resto de los marcadores bioquímicos, aunque el seguimiento fue a solo un año, por lo que hace falta mas ensayos y tiempo se seguimiento con este fármaco, que puede ser una promesa farmacológica en este tipo de pacientes. ⁽⁴⁴⁾

Como ya se mencionó en la definición, NAFLD no se asocia al consumo de alcohol, para determinar el consumo del mismo ya hay cuestionarios validados, uno de lo más estudiados es el AUDIT, también validado en PPVIH y en población mexicana, es importante recordar que la bebida “estándar” cambia de acuerdo al país, en el

AUDIT la pregunta 2 y 3 se refiere a 10 gramos de alcohol. El nivel de consumo de bajo riesgo recomendado es hasta 20 gramos de alcohol por día, 5 días a la semana (2 sin beber). La manera de obtener los gramos de alcohol consumo es la siguiente: ML de bebida X % de alcohol x 0.79 = mg (eso entre 100) dan los gramos.

Puntuaciones entre 8 y 15 son las más apropiadas para un simple consejo enfocado en la reducción del consumo de riesgo. Puntuaciones entre 16 y 19 sugieren terapia breve y un abordaje continuado. Puntuaciones iguales o mayores a 20 claramente requieren una evaluación diagnóstica más amplia de la dependencia de alcohol. En general, una puntuación igual o mayor a 1 en la pregunta 2 o la pregunta 3 indica un consumo en un nivel de riesgo. Una puntuación por encima de 0 en las preguntas 4-6 (especialmente con síntomas diarios o semanales), implica la presencia o el inicio de una dependencia de alcohol. Los puntos obtenidos en las preguntas 7-10 indican que ya se están experimentando daños relacionados con el alcohol. ⁽⁴⁵⁾

En México se encontró que el AUDIT tiene una sensibilidad del 80% y una especificidad del 89%, con un valor predictivo positivo de 60% y valor predictivo negativo del 95% con confiabilidad interna de 0.87, estatificándose según su puntaje de la siguiente manera: consumo bajo o moderado (0–2 puntos); consumo en riesgo (3–4 puntos), y consumo peligroso (5–12 puntos) (Ver anexo 2). ⁽⁴⁶⁾ Este cuestionario es importante pues si se tiene ya identificado el consumo importante de alcohol la causa de enfermedad hepática no se puede atribuir a NAFLD y se pueden realizar intervenciones para el cese de esta práctica. El presente estudio se encuentra anidado en un ensayo clínico sobre la incidencia de síndrome metabólico en PPVIH no experimentados a TAR que inician INSTI de segunda generación a 48 semanas con el siguiente folio de aprobación R-2021-3502-084 que se está llevando a cabo en el hospital de infectología del centro médico nacional “La Raza”

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

ENSANUT 2018 reportó que en México la prevalencia de sobrepeso y obesidad es mayor que el promedio mundial, 2/3 partes de los adultos tiene sobrepeso u obesidad 76.8% mujeres y 73% hombres mayores de 20 años, esto conlleva a un incremento en la prevalencia síndrome metabólico y del riesgo cardiovascular. Actualmente se considera que existe un componente hepático en el síndrome metabólico conocido como MALFLD (enfermedad hepática grasa asociada a disfunción metabólica). En México la primera causa de cirrosis hepática es la enfermedad por hígado graso no alcohólico (NAFLD), con una incidencia en población mexicana del 39% desde 2019 que puede progresar a esteatohepatitis no alcohólica, cirrosis hepática y carcinoma hepatocelular, se estima que en 2030 será la primera causa de trasplante hepático. Según la organización mundial de la salud (OMS) en 2020 340,000 personas vivían con VIH en México, se han reportado prevalencias internacionales de NAFLD hasta del 59% en esta población y se atribuye a diversos factores de riesgos, algunos asociados a la infección por VIH per se y a su tratamiento. En México no se conoce la incidencia de NAFLD en PVVIH, específicamente en pacientes que inician TARV con inhibidores de integrasa (INSTI) de segunda generación y que recientemente se han demostrado que se asocian a mayor ganancia de peso.

Se realizó un estudio de cohorte prospectiva que evaluó la incidencia de NAFLD en PVVIH tratados con INSTI de segunda generación durante las primeras 48 semanas, anidada en un ensayo clínico aleatorizado que determinó la tasa de incidencia de síndrome metabólico en PVVIH no experimentados a tratamiento que inician TAR con INSTI de segunda generación a base de DTG/ABC/3TC comparado con BIC/FTC/TAF a las 48 semanas de inicio de TAR.

JUSTIFICACIÓN

NAFLD ha mostrado ser la principal causa de enfermedad hepática en México; las PVVIH tienen factores de riesgo que con mayor frecuencia se asocian a problema hepático, incluso se ha vuelto una de las principales causas de muerte en este grupo de pacientes. Los PVVIH tienen mayor ganancia de peso, dislipidemia, traslocación bacteriana, daño hepático por VIH y terapia antirretroviral que pueden asociarse a esteatosis hepática. En México no se sabe la prevalencia ni la incidencia de NAFLD en PVVIH que inician terapia antirretroviral. Se identificó la incidencia y factores de riesgo nos llevará a hacer una búsqueda inducida de este problema en nuestros PVVIH y con eso generar intervenciones tempranas para su prevención.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la incidencia de enfermedad por hígado graso no alcohólico por métodos no invasivos en pacientes que viven con VIH sin experiencia a terapia antirretroviral que inician un régimen con DTG/ABC/3TC comparado con los que inician BIC/FTC/TAF a las 48 semanas de seguimiento en hospital de infectología CMN “La Raza”?

OBJETIVOS

- **Objetivo general:**

Se determinó la incidencia de enfermedad por hígado graso no alcohólico por métodos no invasivos en pacientes que viven con VIH sin experiencia a terapia antirretroviral que inician un régimen con DTG/ABC/3TC comparado con los que inician BIC/FTC/TAF a las 48 semanas de seguimiento en hospital de infectología CMN “La Raza”.

- **Objetivos específicos:**

- Se evaluó los factores de riesgo de enfermedad por hígado graso no alcohólico por métodos no invasivos
- Se determinó la incidencia de fibrosis hepática basal y a las 48 semanas por métodos no invasivos

HIPÓTESIS

La incidencia de enfermedad por hígado graso no alcohólico en pacientes que viven con VIH sin experiencia a terapia antirretroviral es menor en pacientes que inician un régimen con DTG/ABC/3TC comparado con los que inician BIC/FTC/TAF a las 48 semanas en hospital de infectología CMN “La Raza”.

MATERIAL Y MÉTODOS

a) Diseño del estudio

Estudio descriptivo, longitudinal, prospectivo, comparativo.

b) Tipo de estudio

Estudio de cohorte prospectivo anidado en un ensayo clínico.

c) Lugar o sitio del estudio

Clínica de VIH del Hospital de Infectología del C.M.N. "La Raza".

d) Criterios de selección de la muestra

Criterios de entrada

Criterios de inclusión:

- Pacientes hombres
- Edad ≥ 18 años.
- Infección por VIH.
- "naïve" a tratamiento antirretroviral.
- Firma de consentimiento informado por escrito.

Criterios de no inclusión:

- Diagnóstico previo de hepatopatías autoinmunes, o genéticas.
- Diagnóstico previo de enfermedad por hígado graso no alcohólico.
- Consumo de alcohol mayor a 30 g/día, 14 bebidas estándar.
- Puntaje AUDIT ≥ 16 puntos.
- Coinfección por virus de hepatitis B o Virus de hepatitis C.
- Negativa de participar en el estudio.
- Contraindicación para uso de INSTI de segunda generación.
- Mutaciones conocidas a alguno de los componentes de ambos regímenes de tratamiento, en caso de que paciente cuente con el estudio basal de genotipo.

Criterios de salida**Criterios de exclusión:**

- Retiro de consentimiento informado.
- Coinfección por VHB o VHC en el seguimiento antes de las primeras 24 semanas de inicio de TAR.
- Diagnóstico de infecciones oportunistas que ameriten cambio de tratamiento Antirretroviral antes de las primeras 24 semanas de inicio de TAR.
- Reacción adversa a fármacos mayor o igual a grado 3.
- Ingesta de alcohol, mayor a lo establecido de ingesta aceptable por semana, antes de las primeras 24 semanas de inicio de TAR.

Criterios de eliminación:

- Diagnóstico de infecciones oportunistas que ameriten cambio de tratamiento antirretroviral después de las 24 o antes de las 48 semanas de inicio de TAR.
- Pérdida de derecho-habencia después de las 24 semanas de inicio de TAR
- Aumento en la ingesta de alcohol, mayor a la ingesta aceptable por semana, después de las 24 semanas de inicio de TAR.
- Pacientes que hayan cambiado TAR después de las 24 o 48 semanas de inicio de TAR con INSTI.

Definición de variables

Variable dependiente:

Enfermedad de Hígado Graso No Alcohólico

Definición conceptual: Acumulación excesiva de grasa hepática, asociado con resistencia a la insulina, y definido por la presencia de esteatosis en > 5% de hepatocitos.

Definición operativa: Presencia de lípidos en tejido hepático, establecido por diversos marcadores:

TyG: ≥ 8.38 ,

FLI: ≥ 76.5 ó

TyG: ≥ 8.38

HIS: ≥ 41.3

US hepático: Con esteatosis

Categoría: cualitativa

Escala de medición: nominal dicotómica, con NAFLD o sin NAFLD

Fuente de obtención: estudios bioquímicos y de gabinete.

Variable Independiente.

Inicio de TAR con INSTI:

Definición conceptual: Paciente sin experiencia previa (naive) a tratamiento antirretroviral y que inicia tratamiento con INSTI

Definición operativa: Paciente “naive” que inicia TAR con DTG/ABC/3TC o BIC/FTC/TAF (aleatorizado)

Categoría: cualitativa.

Escala de medición: nominal dicotómica, DTG o BIC.

Fuente de obtención: consulta médica

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo	Indicador
Sexo	Características fenotípicas que definen a hombres y mujeres	Género asignado por el investigador basado en el fenotipo al ingreso	Cualitativa Nominal	Masculino Femenino
Edad	Tiempo transcurrido desde el nacimiento a la actualidad	Años cumplidos según fecha de nacimiento del paciente al ingreso	Cuantitativa discreta	Años cumplidos
Peso	Fuerza con la que la tierra atrae un cuerpo.	Medida en kilogramos de masa	Cuantitativa discreta	Peso en Kg
Sobrepeso	Enfermedad sistémica crónica, multifactorial, caracterizada por el exceso de grasa corporal con Índice de masa corporal ≥ 25 kg/m ² a 29.9 kg/m ²	Paciente con Índice de masa corporal entre 25 kg/m ² y 29.9 kg/m ²	Cualitativa nominal dicotómica	Sí No
Obesidad	Enfermedad sistémica crónica, multifactorial, caracterizada por el exceso de grasa corporal con índice de masa corporal ≥ 30 kg/m ²	Paciente con Índice de masa corporal ≥ 30 kg/m ²	Cualitativa nominal dicotómica	Sí No

Diabetes tipo 2	Conjunto de trastornos metabólicos, cuya característica común principal es la presencia de concentraciones elevadas de glucosa en la sangre de manera persistente	Glucemia sérica en ayuno $\geq 126\text{mg/dl}$, HbA1c $\geq 6.5\%$ Glucemia $\geq 200\text{mg/dl}$ posterior una carga de glucosa oral de 75gr o glucemia $\geq 200\text{mg/dl}$ al azar con síntomas clásicos de DT2 o antecedente de diagnóstico de DT2 previo a inclusión en protocolo	Cualitativa nominal dicotómica	Sí No
Hipertensión arterial sistémica	Enfermedad crónica caracterizada por aumento sostenido de las cifras de presión sanguínea por encima de los límites establecidos como normales	2 o más determinaciones de TA $\geq 140/90\text{mmHg}$	Cualitativa nominal dicotómica	Si No
Etilismo	Intoxicación aguda o crónica por el alcohol etílico.	Consumo excesivo de bebidas alcohólicas al	Cualitativa nominal dicotómica	Sí No

		momento del estudio >30 g/día de alcohol ó 14 bebidas estándar.		
Puntaje de cuestionario AUDIT	Cuestionario desarrollado por OMS validado que identifica consumo de riesgo y perjudicial, así como posible dependencia.	Puntaje obtenido en escala AUDIT 0-7 puntos de AUDIT: bajo riesgo. 8-15: riesgo medio 16-19: Consumo de riesgo y perjudicial (alto) > o igual a 20: Dependencia de alcohol	Cualitativa ordinal	Bajo Medio Alto Dependencia
Tensión arterial	Presión que ejerce el impacto del flujo sanguíneo sobre los vasos arteriales expresado en milímetros de mercurio	Cifra de presión arterial obtenida a través de baumanómetro expresada en mmHg.	Cuantitativo discreto	mmHg.
Circunferencia de cintura	Diámetro en centímetros del abdomen a nivel del ombligo	Medición obtenida en centímetros de la circunferencia del abdomen a	Cuantitativa continua	Centímetros

		nivel del ombligo.		
Circunferencia de cadera	Diámetro en centímetros del abdomen troncánteres mayores coincidiendo con sinfisis pubiana.	Medición en centímetros que existe a nivel de troncánteres mayores coincidiendo con sinfisis pubiana.	Cuantitativa continua	Centímetros
Índice de masa corporal	Medida antropométrica específica para evaluar la cantidad de grasa que tiene una persona	Razón matemática que asocia la masa (kg) y talla de una persona (cm) al cuadrado.	Cualitativa ordinal.	Bajo peso <18.5, Peso Normal 18.5-24.9, Sobrepeso 25-29.9, Obesidad ≥ 30
Colesterol total	Alcohol esteroídico, blanco e insoluble en agua. Participa en la estructura de lipoproteínas plasmáticas y en exceso se atribuye la	Cantidad total de lipoproteínas circulantes en plasma del paciente.	Cuantitativa continua	mg/dL

	génesis de la aterosclerosis			
Colesterol LDL	Lipoproteína de baja densidad que transporta las moléculas de grasa alrededor del cuerpo y pueden acumularse en los vasos sanguíneos.	Cantidad total de lipoproteína de baja densidad en sangre periférica del paciente	Cuantitativa continua	mg/dL
Colesterol HDL	Lipoproteínas de alta densidad que transportan el colesterol desde los tejidos del cuerpo hasta el hígado	Cantidad total de lipoproteínas de alta densidad del paciente	Cuantitativa continua	mg/dL
Triglicéridos	Glicérido formado por la combinación de la glicerina con tres ácidos grasos	Cantidad total de triglicéridos en sangre del paciente	Cuantitativa continua	mg/dL
Hiperlipidemia	Presencia de niveles elevados de los lípidos en la sangre	Colesterol total $\geq$ 200mg/dl, triglicéridos $\geq$ 150mg/dl, HDL $<$ 40mg/dl en hombres, HDL $<$ 50mg/dl en mujeres, LDL $\geq$ 100mg/dl	Cualitativa nominal dicotómica	Si No

Glucosa en ayuno	Glucosa plasmática obtenida tras 8-12 horas de ayuno	Glucosa plasmática del paciente en ayuno.	Cuantitativa continua	mg/dl
Albúmina	Proteína sintetizada en el hígado que se encuentra en gran proporción en el plasma sanguíneo con funciones de transporte y mantenimiento de presión oncótica	Cantidad de albúmina plasmática del paciente	Cuantitativa continua	mg/día
Aspartato aminotransferasa	Enzima hepática que cataliza la reacción de transferencia de un grupo amino desde el L-aspartato al 2-oxoglutarato, formándose L-glutamato y oxalacetato	Cantidad de enzima hepática en sangre del paciente obtenida mediante laboratorio.	Cuantitativa continua	U/L
Alanino aminotransferasas	Enzima hepática que cataliza la transferencia de un grupo amino (NH ₂) de la alanina al ácido α -cetoglutarico dando lugar a piruvato y glutamato	Cantidad de enzima hepática en sangre del paciente obtenida mediante laboratorio.	Cuantitativa continua	U/L

Gamma-glutamyl transferasa	Enzima hepática involucrada en el metabolismo del glutatión mediante la transferencia de la fracción glutamil.	Cantidad de enzima hepática en sangre del paciente obtenida mediante laboratorio.	Cuantitativa continua	U/L
Carga viral RNA VIH	Número de copias del Virus de VIH circulando en plasma detectadas mediante RT-PCR	Copias del virus de VIH en log del paciente basal y a las 48 semanas.	Cuantitativa continua	Copias/mL
Subpoblación de linfocitos CD4+	Conteo del subgrupo de linfocitos T expresan su proteína de superficie CD4	Cantidad de linfocitos T CD4 del paciente al ingreso y 48 semanas	Cuantitativa continua	Células / μ l
Plaquetas	Célula oval de la sangre de los vertebrados, desprovista de núcleo, que interviene en el proceso de la coagulación	Conteo de plaquetas presentes en sangre a través de biometría hemática del paciente	Cuantitativa continua	Plaquetas/ μ l
Relación Triglicéridos/ Glucosa (TyG)	Índice predictor de NAFLD dado por triglicéridos/ glucosa.	≥ 8.38 detecta NAFLD, < 8.38 descarta NAFLD	Cualitativa nominal dicotómica	Sin esteatosis Con esteatosis

Índice Esteatosis Hepática (HSI)	Índice predictor de NAFLD dado por ALT/AST, IMC y diabetes mellitus tipo2.	HSI < 41.3 descarta NAFLD HSI ≥ 41.3 detecta NAFLD	Cualitativa nominal dicotómica	Sin esteatosis Con esteatosis
Índice de Hígado Graso (FLI)	Índice predictor de NAFLD dado por circunferencia de la cintura en cm, triglicéridos, GGT e IMC	FLI < 76.5 descarta NAFLD FLI ≥ 76.5 predice NAFLD	Cualitativa nominal dicotómica	Sin esteatosis Con esteatosis
APRI	Modelo bioquímico no invasivo obtenido mediante la relación AST/plaquetas x 100	Fibrosis hepática significativa: > 0.5 Fibrosis avanzada: > 1.5.	Cualitativa nominal dicotómica	Sin fibrosis Con fibrosis
FIB-4	Modelo bioquímico no invasivo para la predicción de fibrosis hepática obtenido mediante (edad en años X AST) / (plaquetasX ALT)	Fibrosis hepática significativa >1.3; fibrosis avanzada ≥2.67	Cualitativa nominal dicotómica	Sin fibrosis Con fibrosis
Ultrasonido Hepático	Modalidad imagenológica que opera a frecuencias altas producidas por un transductor para producción de imagen	Modalidad imagenológica que detecta hígado graso.	Cualitativa nominal dicotómica	Sin esteatosis Con esteatosis

	de tejidos profundos en tiempo real			
Fibrosis hepática	Depósito progresivo de matriz extracelular en el parénquima hepático que precede al desarrollo de cirrosis medido en KiloPascals(kPa) y obtenido mediante elastografía hepática.	F0: ausencia de fibrosis (< 7.1 kPa) F1: fibrosis portal (< 7.1 kPa) F2: fibrosis periportal (7.1-8.6 kPa) F3: puentes de fibrosis entre espacios porta (8.7-10.2 kPa) F4: cirrosis > (≥10.3 kPa)	Cualitativa nominal dicotómica	Sin fibrosis Con fibrosis
Síndrome metabólico	Conjunto de alteraciones metabólicas constituido por la obesidad de distribución central, la disminución de las concentraciones del colesterol unido a las lipoproteínas de alta densidad (cHDL), la elevación de las	ATP3: 3 o más de los siguientes: Glucemia en ayuno ≥100mg/dl o tratamiento hipoglucemiante . Colesterol HDL <40mg/dl en hombres o <50mg/dl en	Cualitativa , nominal dicotómica	Si No

	concentraciones de triglicéridos, el aumento de la presión arterial (PA) y la hiperglucemia	mujeres. Triglicéridos $\geq 150\text{mg/dl}$. Obesidad o circunferencia abdominal $\geq 102\text{cm}$ en hombres o $\geq 88\text{cm}$ en mujeres. Hipertensión arterial: tensión arterial $> 130/85\text{mmHg}$ o tratamiento para hipertensión arterial.		
Esteatosis hepática	Presencia de $>5\%$ de lípidos en tejido hepático determinado por mediciones antropométricas, bioquímicas y métodos no invasivos, sin afección de enzimas hepáticas.	Presencia de lípidos en tejido hepático, establecido por diversos marcadores: TyG: ≥ 8.38 y FLI: ≥ 76.5 o TyG y HIS: ≥ 41.3 US hepático: Con esteatosis	Cualitativa, nominal dicotómica	Si No

Evento adverso grave	Problema médico inesperado que sucede durante el tratamiento con un medicamento u otra terapia.	Presentación de un evento adverso de grado 3 o mayor. Criterios de grado de evento adverso y gravedad clínica: Grado 1: Leve; asintomático o síntomas leves, no amerita intervención solo observación clínica y diagnóstica. Grado 2: Moderado; intervenciones locales. Grado 3: Grave o que no amenaza inmediatamente la vida, pero amerita hospitalización o la prolonga, limita el autocuidado en	Cualitativa, nominal dicotómica	Si No
-----------------------------	---	---	---------------------------------	----------

		las actividades diarias. Grado 4: Consecuencias que amenazan la vida, amerita intervención urgente. Grado 5: Muerte asociada a evento adverso.		
--	--	--	--	--

DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO

Con previa aprobación del protocolo por el comité de ética local de investigación científica y los organismos correspondientes, se identificaron a los pacientes que viven con VIH que no habían iniciado TAR y sin contradicción para éste ni para el uso de INSTI de segunda generación, que acudieron a la clínica de VIH del Hospital de Infectología del CMN “La Raza” y que cumplieron con los criterios de inclusión del presente estudio, en dicha parte de la clínica se valoraron exclusivamente pacientes hombres (hay otra sección de la clínica de VIH en el hospital encargada de la atención a mujeres que viven con VIH), por lo que nuestra población se limitó a éste género. Se realizó una entrevista médica para evaluar características sociodemográficas, clínicas, comorbilidades del sujeto de estudio, así como un cuestionario sobre el consumo de alcohol (anexo 1). Una vez obtenida la información preliminar, se estableció si el paciente era candidato a formar parte del estudio y se invitó a participar de manera voluntaria al protocolo de estudio, se explicó ampliamente y con detalle en que consistía el proyecto y los probables resultados, los beneficios y riesgos de participar, se recabaron los consentimiento informados (anexo 2) por parte del investigador principal o investigadores asociados durante la primera visita médica se autorizó la toma de exámenes clínicos,

mediciones antropométricas (éstas serán realizadas por el investigador principal o asociados), se obtuvo respuesta durante primera entrevista médica con libre decisión sobre mantenerse o retirarse del mismo en el momento que creyera conveniente durante el período de estudio sin que esto afectara su atención médica en la clínica de VIH.

Si el paciente aceptó, mediante aleatorización simple y con la aplicación *randomizer for clinical trial* el investigador principal los estratificó en el grupo de DTG/ABC/3TC o BIC/TAF/FTC, a fin de mantener privacidad se asignó un número de folio en el ensayo clínico donde se encuentra anidado nuestro estudio. Se realizaron exámenes basales que incluyeron medidas antropométricas de cintura, cadera, toma de signos vitales (por parte del investigador principal o investigadores asociados), bioimpedancia con el equipo “body complete” de la marca beurer modelo BF105 (peso, agua en porcentaje, grasa en porcentaje, músculo en porcentaje, hueso en kg), biometría hemática, química sanguínea, pruebas de funcionamiento hepático, lípidos, RNA de VIH-1, CD4, examen general de orina, serologías para virus de hepatitis B y C, así como estudios de gabinete basales como ultrasonido hepático y fibroelastografía de forma basal, a las 24 y 48 semanas. Se realizó seguimiento clínico a las 12, 24, 36 y 48 semanas, donde se evaluó nuevamente mediante entrevistador médico (investigador principal o asociados), y se realizaron medidas antropométricas nuevamente de cintura, cadera, toma de signos vitales, bioimpedancia, exámenes de laboratorio y gabinete, se registraron en la hoja de nota médica, además en cada entrevista médica se preguntó intencionadamente y por aparatos y sistemas los posibles efectos adversos relacionados a fármacos. Se explica más a detalle las mediciones y el tiempo a realizar en la siguiente tabla:

Actividad o medición	Basal	Semana 12	Semana 24	Semana 36	Semana 48
Peso	x	x	x	x	x
Tensión arterial	x	x	x	x	x
Circunferencia de cintura	x	x	x	x	x
Índice cintura-cadera	x	x	x	x	x
Índice de masa corporal	x	x	x	x	x
Biometría hemática	x	x	x		x
Glucosa sérica	x	x	x	x	x
RNA VIH-1 y CD4+	x	x	x		x
Perfil lipídico	x	x	x	x	x
Creatinina sérica	x	x	x		x
Examen general de orina	x	x	x		x
Pruebas de funcionamiento hepático	x	x	x		x
Elastografía hepática	x				x

La detección de NAFLD/NASH se realizó mediante los índices de TYG y FLI de acuerdo al siguiente algoritmo TyG < 8.38 se descartó NAFLD, si TyG $\geq$ 8.38 se realizó FLI, si este es $\geq$ 76.5 también se realiza diagnóstico de NAFLD; en caso de que TyG $\geq$ 8.38 y FLI < 76.5 se catalogó como indeterminado, cuando ambos índices estuvieron por debajo del valor de corte se apoyó diagnóstico con el servicio de radiología para identificar esteatosis por USG y medición del grado de fibrosis mediante elastografía con una mediana resultante de 10 mediciones con el elastógrafo (ver anexo 4).

Muestra

Técnica de muestreo:

El muestreo fue aleatorio simple, se ofreció la participación en el estudio a todos los pacientes mexicanos que viven con VIH sin experiencia a tratamiento que cumplieron con los criterios de selección y deseen ingresar en el protocolo.

Tamaño de la muestra por grupo: 142 pacientes por grupo. Calculada con base en la prevalencia de enfermedad por hígado graso no alcohólico en México en personas mayores de 18 años.

Cálculo de tamaño de muestra:

$$n = \frac{N * Z_{\alpha}^2 * p * q}{e^2 * (N - 1) + Z_{\alpha}^2 * p * q}$$

Valores

N: 340,000 (pacientes que viven con VIH en México)

$Z_{\alpha} = 1.960$

p= 82% (Prevalencia de NAFLD en PVVIH).

q: 18%

e: 0.05%

Tamaño estimado de la muestra: 142 por grupo

Estimado de pérdidas 20%:

Total de pacientes a incluir: 283

- 1) **N:** WHO: datos epidemiológicos VIH 2020; [internet] [Revisado el 1 de julio de 2022]. Disponible en: <https://cfs.hivci.org/index.html>
- 2) **P:** Castro-Martínez MG, Banderas-Lares DZ, Ramírez-Martínez JC, la Peña JE. Prevalencia de hígado graso no alcohólico en individuos con síndrome metabólico. Cir Cir [Internet]. 2012 [citado el 11 de agosto de 2021];80(2):128–32. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=33189>

Análisis estadístico

Para el análisis de las variables dicotómicas se utilizaron porcentajes o proporciones según el caso; para variables cuantitativas se efectuó la prueba de Kolmogorov-Smirnov para identificar la distribución de los datos y definir si era normal o no normal, en caso de distribución normal los datos se presentaron como medias con

desviación estándar en caso de ser no normales se presentaron como medianas con rangos intercuantiles.

Se realizó el cálculo de la tasa de incidencia de NAFLD durante las primeras 48 semanas de inicio de tratamiento mediante los índices de TyG, FLI y USG hepático. La comparación de NAFLD a 48 semanas entre el grupo con BIC y el grupo con DTG fue hecha mediante la prueba de U de Mann Whitney.

Para determinar riesgo relativo de desarrollar NAFLD se usó prueba de χ^2 o prueba exacta de Fisher con las variables recabadas. Se consideró estadísticamente significativo un valor de $P \leq 0.05$ con intervalo de confianza de 95%

En el análisis multivariado se realizó regresión logística para determinar la independencia de las variables. El análisis estadístico se realizó con el programa el SPSS Versión 20.0.

ASPECTOS ÉTICOS

Este protocolo de estudio se presentó al comité de ética e investigación de la institución para su autorización de acuerdo a guías internacionales, incluyendo la declaración de Helsinki, las guías éticas internacionales para investigación biomédicas que involucra a seres humanos, del CIOMS (Council for International Organizations of Medical Sciences) y de la Organización Mundial de la Salud, así como de las Guías para Buena Práctica Clínica del ICH (International Conference on Harmonization of Technical Requirements for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use).

El presente estudio no se contrapuso con los lineamientos que en materia de investigación y cuestiones éticas se encuentran aceptados en las normas establecidas en la declaración de Helsinki de 1964, revisada en Tokio 1975, Venecia en 1983 y Hong Kong en 1989. La presente investigación y ética se encuentra establecida en las normas e instructivos institucionales.

Según la ley General de Salud:

Artículo 17.-Se considera riesgo de investigación a la probabilidad de que el sujeto de investigación sufra algún daño como consecuencia inmediata o tardía del estudio. Investigación con riesgo mínimo son estudios que emplean técnicas y métodos de investigación prospectiva.

Los esquemas que fueron empleados en el tratamiento de los pacientes con infección por VIH no experimentados a tratamiento son ambos recomendados por los lineamientos nacionales e internacionales, por lo que se le brindó al paciente la mejor opción de tratamiento en México.

La probabilidad de que se presentase alguna complicación es la correspondiente a los eventos adversos inherentes a cada régimen de tratamiento; además, los estudios de laboratorio fueron los usualmente solicitados en el control de los pacientes que inician un esquema de TAR en las clínicas de VIH del IMSS. Los estudios de laboratorio rutinarios y específicos pudieron asociar sus eventos adversos derivado de la punción venosa. Dichas complicaciones pudieron ser

dolor, hematomas, lesiones vasculares e infecciosas. Se indicó a los pacientes acudir a valoración en caso de presentar molestias y/o complicaciones por la punción y se dió tratamiento médico y en caso de requerir valoración especializada se realizó el trámite correspondiente.

Los estudios de ultrasonido hepático y elastografía son imagenológicos y son estudios no invasivos que cursaron sin complicaciones.

Los participantes del estudio no obtuvieron beneficios económicos, sin embargo, obtuvieron el beneficio de un seguimiento más estrecho, además de un diagnóstico rápido e identificación de efectos adversos, en caso de haber cursado con ellos, al igual que una estrategia médica en caso necesario, consultoría nutricional e inicio o cambio de fármacos en caso de ameritarlo, aunque eso haya implicado su salida del estudio.

Confidencialidad de resultados. Se realizó conforme los lineamientos de autoridades hospitalarias locales y con base a estructuras legales que no se antepongan al Instituto Mexicano del Seguro Social. Todos los procedimientos estarán de acuerdo con lo estipulado en el reglamento de la ley general de salud en materia de investigación para la salud. Así mismo este estudio se ajustó a la ley orgánica de la función estadística pública en la cual se garantiza a las personas que proporcionan información, que ésta se agregó impidiendo que se reconozca la identidad de las personas, en la hoja de recolección de datos se dió un numero de folio donde se anidará el estudio, se retiraron los datos personales de los participantes.

Al aceptar la participación en el estudio se les solicitó a los pacientes y a dos testigos el firmar la hoja de consentimiento informado. El investigador responsable se comprometió a que dicho consentimiento sería obtenido de acuerdo con las “políticas que guían el proceso de consentimiento bajo información en estudios clínicos, investigaciones o ensayos clínicos con participación de seres humanos”, y se comprometió también a obtener tres originales de la carta de consentimiento informado (CCI) debidamente llenadas y firmadas, asegurando que uno de estos

originales fuese incluido en el expediente clínico físico del paciente, que otro sea entregado al paciente, familiar o representante legal y que el tercero fue resguardado por él mismo (investigador responsable) durante al menos cinco años una vez terminado el estudio de investigación.

Nivel de riesgo: Categoría II Investigación con riesgo mínimo.

Recursos, financiamiento y factibilidad

Recursos

1) Recursos humanos

Dr. José Antonio Mata Marín (investigador principal) médico infectólogo, Dr. Jesús Enrique Gaytán Martínez (investigador asociado) médico infectólogo y Dra. Ana Luz Cano Díaz (tesista) residente de segundo año de infectología, se hicieron responsables del reclutamiento, interrogatorio, abordaje clínico, seguimiento, captura y procesamiento de los datos.

2) Recursos físicos

Se empleó el espacio físico del área de consulta externa, imagenología y laboratorio para toma y procesamiento de las muestras e imágenes previamente descritas.

3) Materiales

Recursos electrónicos y de papelería con los que contamos la sede del I.M.S.S, se requiere el uso de jeringas, agujas, hisopos, tubos de muestras, ultrasonido, fibroelastografo.

Los fármacos utilizados se encuentran dentro del cuadro básico de medicamentos del I.M.S.S.

Financiamiento

No contamos con ningún financiamiento.

Factibilidad

El estudio fue factible porque teníamos los recursos, la infraestructura y el personal para realizarlo con adecuados parámetros de calidad y bioseguridad. Solo se realizó en pacientes que de manera voluntaria aceptaron su participación.

RESULTADOS

Del estudio donde está anidada esta cohorte, se excluyeron 30 sujetos por esteatosis hepática basal, 13 perdieron seguimiento durante el primer año, 5 por AUDIT ≥ 16 , 4 por coinfección con hepatitis C y, en 3 casos por elastografía no valorable. Se incluyeron un total de 103 PVVIH, 51 en el grupo BIC/TAF/FTC (grupo BIC) con una mediana de edad de 26 años (IQR 22,0-31,0) y 52 en el grupo DTG/ABC/3TC (grupo DTG) con una mediana edad 26 años (IQR 22,0-30,5), $p=0.916$; El peso corporal fue de 65,9 kg (IQR 58,8-73,2) en el grupo BIC y de 65,0 kg (IQR 57,0-72,3) en el grupo DTG, $p=0.856$. La puntuación del test AUDIT fue de 4 (IQR 1-7) en el grupo BIC y 3 (IQR 2-5) en el grupo DTG, $p=0.326$; ARN basal del VIH-1 fue de 22671 copias/ml (IQR 3351-52111) en el grupo BIC y de 19863 copias/ml (IQR 5096,5-83753,5) en el grupo DTG, $p=0.602$. En el grupo de BIC, TyG fue 4,5 (IQR 4,4-4,6), HSI 31,3 (IQR 27,6-35,0), FLI 16,2 (IQR 8,8-24,5), APRI 0,283 (IQR 0,204-0,388) y FIB-4 0,56 (IQR 0,42-0,72), elastografía con 4,7 kPa (4,2-5,6), 2 pacientes (3,9%) presentaban basal grado F2 en la medición basal. En el grupo DTG, TyG fue 4,5 (IQR 4,4-4,7), HSI 31,2 (IQR 26,9-33,7), FLI 13,5 (IQR 6,7-37,3), APRI 0,273 (IQR 0,180-0,374) y FIB-4 0,54 (IQR 0,40-0,69), elastografía repotada 4,9 kPa (IQR 4,1-5,4), 2 pacientes (3,8%) reportados con fibrosis basal, 1 (1,9%) grado F2 y 1 (1,9%) grado F3 (tabla 1).

A la semana 48 de seguimiento los resultados en el grupo BIC fueron los siguientes: TyG 4,5 (IQR 4,3-4,7), $p=0,257$; HSI 30,4 (IQR 28,5-32,8), $p=0,417$; FLI 14,8 (IQR 7,9-30,5), $p=0,303$; APRI 0,220n(IQR 0,190-0,269), $p<0,001$; FIB-4 0,52 (IQR 0,42-0,72), $p=0,032$; la elastografía reportó una mediana de 4,6 kPa (IQR 4,1-5,3), $p=0,646$; peso corporal 68,4 kg (IQR 58,9-75,2), $p<0,001$; IMC 23,0 kg/m² (IQR 21,3-25,4), $p=0,001$; colesterol total 152,0 mg/dL (IQR 131,0-171,0), $p=0,001$; colesterol HDL 42,0 mg/dL (IQR 37,0-48,0), $p=0,002$; colesterol LDL 89,8 mg/dL (IQR 70,0-102,4), $p=0,003$; AST 22,0 U/L (IQR 18,0-28,0), $p=0,020$; y alanina

aminotransferasa (ALT) 20,0 U/L (IQR 16,0-26,0), $p=0,002$ (tabla 2). En el grupo DTG a las 48 semanas de seguimiento fueron: TyG 4,6 (IQR 4,4-4,8), $p=0,249$; HSI 31,9 (IQR 27,6-35,0), $p=0,351$; FLI 17,7 (IQR 7,3-34,2), $p=0,423$; APRI 0,217 (IQR 0,175-0,300), $p=0,030$; FIB-4 0,51 (IQR 0,37-0,66), $p=0,101$; elastografía 4,6 kPa (IQR 4,0-5,2), $p=0,130$; peso corporal 64,1 kg (IQR 58,2-76,1), $p=0,029$; IMC 22,1 kg/m² (IQR 20,3-24,9), $p=0,022$; colesterol total 155,0 mg/dL (IQR 142,5-185,0), $p=0,001$; Colesterol HDL 42,0 mg/dL (IQR 37,0-47,0), $p=0,002$; colesterol LDL 87,0 mg/dL (IQR 73,3-104,2), $p=0,004$; AST 23,0 U/L (IQR 18,2-25,7), $p=0,049$; ALT 23,0 U/L (IQR 17,2-30,5), $p=0,280$ (tabla 3).

La incidencia acumulada de NAFLD a las 48 semanas de inicio del TAR fue 14,5%, 8 pacientes en el grupo BIC y 7 en el grupo DTG, $p=0,749$; con una tasa de incidencia de 0,157 persona/año. La comparación entre los regímenes de TAR a las 48 semanas fue TYG 4,5 (IQR 4,3-4,7) en el grupo BIC y en el grupo DTG 4,6 (IQR 4,4-4,8), $p=0,043$; HSI en grupo BIC 30,4 (IQR 28,5-32,8) y grupo DTG 31,9 (IQR 27,6-35,0), $p=0,272$; FLI en grupo BIC 14,8 (IQR 7,9-30,5) y grupo DTG 17,7 (IQR 7,3-34,2), $p=0,540$; kPa en grupo BIC 4,6 (IQR 4,1-5,3) y grupo DTG 4,6 (IQR 4,0-5,2), $p=0,687$. Hubo tres variables estadísticamente significativas a las 48 semanas de inicio de TAR: triglicéridos en el grupo BIC 98,0 mg/dL (IQR 69,0-141,0) y grupo DTG 122,5 (IQR 79,5-190,0), $p=0,029$; recuento de CD4+ en el grupo BIC 638 células/ml³ (IQR 451-800) y 737 células/ml³ (IQR 551-940), $p<0,001$; y TyG en el grupo BIC 4,5 (IQR 4,3-4,7) y DTG-grupo 4,6 (IQR 4,4-4,8), $p=0,043$ (tabla 4).

Cuando evaluamos los factores de riesgo para el desarrollo de NAFLD, el colesterol HDL menor a 40 mg/dL mostró un RR 1,88 (1,1-3,1), aRR= 3,22 (1,04-9,96), $p=0,042$ (tabla 5).

DISCUSIÓN

La incidencia de NAFLD a las 48 semanas de inicio de TAR fue baja y no hubo diferencias entre el grupo tratado con BIC o DTG. El colesterol HDL bajo fue el único factor de riesgo asociado con el desarrollo de NAFLD. Reportamos una incidencia del 14,5% de NAFLD en PVVIH, menor a lo informado anteriormente por Bischoff et al., quienes encontraron NAFLD en la mitad de sus participantes. A diferencia de

ese estudio, no pudimos encontrar una asociación entre el uso de TAF o INSTI con una progresión más rápida de la esteatosis hepática en PVVIH; probablemente porque ambos grupos en esta cohorte contenían un inhibidor de la integrasa de segunda generación en su régimen de TAR. Kirkegaard et al., encontraron una asociación con el género masculino y la progresión de NAFLD, pero no pudimos buscar este factor de riesgo ya que esta sección de la clínica atendemos solo a hombres. No se encontraron otros factores de riesgo previamente descritos como IMC >23 kg/m², ALT > 30 UI/L, AST > 31 UI/L, CD4 basal < 200 células/ml³, circunferencia de cintura ≥ 94 cm, presión arterial sistólica ≥ 130 mmHg y triglicéridos ≥ 160 mg/dL⁴⁷⁻⁴⁹. Similar a lo reportado por Kirkegaard y Maurice et al., el colesterol HDL inferior a 40 mg/dL se encontró como factor de riesgo para el desarrollo de NAFLD^{9,49}. En cuanto a los índices no invasivos para el diagnóstico de NAFLD, los resultados en esta cohorte fueron diferentes a los reportados por Arenzana et al., quienes encontraron mayor cantidad de NAFLD con valores más altos de TyG, HSI y FLI, a diferencia de este estudio ellos realizaron CAP, su población había sido tratada con TAR durante un período más prolongado y era de mayor edad, lo que puede explicar las diferencias en los hallazgos³⁷. Otros marcadores clínicos y bioquímicos que se han asociado con el diagnóstico y progresión de la NAFLD son la circunferencia abdominal superior a 94 cm o 102 cm dependiendo el autor, IMC >23 kg/m² o 25 kg/m², colesterol total >200 mg/dL, triglicéridos >160 mg/dL, AST > 31 UI/L, ALT > 30 UI/L y gamma-glutamyl transferasa >40 UI/L (GGT). En esta cohorte, AST, ALT y GGT no se asociaron con el desarrollo de esteatosis hepática a las 48 semanas, Zaineff Banderas et al., reportaron que por cada 10 UI de aumento en los valores de GGT, hay un aumento en la prevalencia de NAFLD y que mayores niveles de esta proteína implican un riesgo 4 veces mayor de NAFLD, no fue posible encontrar una asociación ya que nuestra población mantuvo los mismos niveles de GGT previos a inicio de TAR y a las 48 semanas de seguimiento^{9,50-54}.

Con respecto a la progresión de la fibrosis hepática, Fourman et al., demostró que las PVVIH con mayor acumulación de grasa visceral tienden a presentar fibrosis hepática mediante ecografía, pero las características de sus pacientes eran

diferentes a la nuestra, edad media mayor, más tiempo de diagnóstico del VIH (su población tenía 16 años con TAR estable), además, la mitad de su población era obesa en comparación con la baja prevalencia de obesidad en nuestros pacientes⁵⁵. Los niveles de triglicéridos y CD4+ fueron mayores en las personas tratadas con DTG/ABC/3TC, contrario a lo que pensábamos, que las personas tratadas con un régimen que contiene TAF tendrían mayor peso corporal y niveles más altos de triglicéridos como lo reportado por Mallon et al., en la cohorte OPERA⁵⁶, en cuanto al recuento de CD4, inferimos que se debe a que DTG es más potente, no existe ningún ensayo clínico que compare BIC/TAF/FTC vs DTG/ABC/3TC, pero el tamaño de la muestra no es suficiente para generar conclusiones.

Las limitaciones de este estudio fueron el diseño abierto, tamaño pequeño de la muestra, el corto período de seguimiento y la inclusión únicamente de hombres; además, no pudimos medir los niveles de insulina en sangre ni CAP. Por otro lado, es posible que los hallazgos en esta cohorte fueran diferentes a otros reportes porque son personas más jóvenes (mediana de 26 años en ambos grupos) y con TAR durante un período más corto (48 semanas), lo que significa que es necesario un seguimiento más prolongado.

Una de las fortalezas de este estudio es que, hasta donde sabemos, este es el primer informe que evalúa la incidencia de NAFLD en PVVIH en la región de América Latina. Además, pudimos realizar elastografías para evaluar objetivamente la fibrosis hepática y el uso de índices no invasivos para el diagnóstico de NAFLD. Existe un área de oportunidad para continuar recopilando información por un período más largo en esta población e, idealmente, incorporar CAP en el algoritmo diagnóstico para evaluar con mayor precisión los resultados metabólicos de los INSTI de segunda generación.

CONCLUSIÓN

No hubo diferencias en la incidencia de NAFLD en PVVIH tratados con BIC comparado con los tratados con DTG a las 48 semanas de seguimiento en esta población, el colesterol HDL menor a 40 mg/dL es un factor de riesgo independiente para el desarrollo de NAFLD.

BIBLIOGRAFÍA

- 1) Gonzalez-Chagolla, A., Olivas-Martinez, A., Ruiz-Manriquez, J., Servín-Rojas, M., Kauffman-Ortega, E., Chávez-García, L. C., ... & García-Juárez, I. (2022). Cirrhosis etiology trends in developing countries: Transition from infectious to metabolic conditions. Report from a multicentric cohort in central Mexico. *The Lancet Regional Health-Americas*, 7, 100151.
- 2) Eslam, M., Sanyal, A. J., George, J., Sanyal, A., Neuschwander-Tetri, B., Tiribelli, C., ... & Younossi, Z. (2020). MAFLD: a consensus-driven proposed nomenclature for metabolic associated fatty liver disease. *Gastroenterology*, 158(7), 1999-2014.
- 3) Bernal-Reyes R, Castro-Narro G, Malé-Velázquez R, Carmona-Sánchez R, González-Huezo MS, García-Juárez I, et al. Consenso mexicano de la enfermedad por hígado graso no alcohólico. *Rev Gastroenterol Méx (Engl Ed)*. 2019;84(1):69–99.
- 4) LaBrecque D, Abbas Z, Anania F, Ferenci P, Ghafoor Khan A, Goh K, et al. Enfermedad del hígado graso no alcohólico y esteatohepatitis no alcohólica [Internet]. *Worldgastroenterology.org*. 2012 [citado el 1 de junio de 2021]. Disponible en: <https://www.worldgastroenterology.org/guidelines/global-guidelines/nafl-d-nash/nafl-d-nash-spanish>
- 5) Marchesini G, P. Day C, Dufour J, Canbay A, Nobili V, Ratzliff V, et al. EASL–EASD–EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2016;64(6):1388–402.
- 6) Seth, A., & Sherman, K. E. (2019). Fatty liver disease in persons with HIV infection. *Topics in Antiviral Medicine*, 27(2), 75.
- 7) Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, Fazel Y, Henry L, Wymer M. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology*. 2016;64(1):73–84.
- 8) Godoy-Matos, A. F., Silva Júnior, W. S., & Valerio, C. M. (2020). NAFLD as a continuum: from obesity to metabolic syndrome and diabetes. *Diabetology & metabolic syndrome*, 12(1), 1-20.

- 9) Maurice JB, Patel A, Scott AJ, Patel K, Thursz M, Lemoine M. Prevalence and risk factors of nonalcoholic fatty liver disease in HIV-monoinfection [Internet]. Lww.com. 2017 [citado el 5 de junio de 2021]. Disponible en: https://journals.lww.com/aidsonline/Fulltext/2017/07170/Prevalence_and_risk_factors_of_nonalcoholic_fatty.14.aspx
- 10) Lemoine M, Assoumou L, De Wit S, Girard P-M, Valantin MA, Katlama C, et al. Diagnostic Accuracy of Noninvasive Markers of Steatosis, NASH, and Liver Fibrosis in HIV-Monoinfected Individuals at Risk of Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD): Results From the ECHAM Study [Internet]. Lww.com. 2019 [citado el 8 de junio de 2021]. Disponible en: https://journals.lww.com/jaids/Fulltext/2019/04010/Diagnostic_Accuracy_of_Noninvasive_Markers_of.16.aspx
- 11) Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2018 [Internet]. Insp.mx. 2018 [citado el 1 de julio de 2022]. Disponible en: https://ensanut.insp.mx/encuestas/ensanut2018/doctos/informes/ensanut_2018_presentacion_resultados.pdf
- 12) WHO: datos epidemiológicos VIH 2020; [internet] [Revisado el 1 de julio de 2022]. Disponible en: <https://cfs.hivci.org/index.html>
- 13) INEGI: comunicado de prensa núm. 698/21 [Internet] Citado el 01 de julio del 2022 https://www.inegi.org.mx/contenidos/saladeprensa/aproposito/2021/EAP_LUCH_AVSSIDA_21.pdf
- 14) Farahani, M., Mulinder, H., Farahani, A., & Marlink, R. (2017). Prevalence and distribution of non-AIDS causes of death among HIV-infected individuals receiving antiretroviral therapy: a systematic review and meta-analysis. *International journal of STD & AIDS*, 28(7), 636-650
- 15) Amador-Lara, F., Andrade-Villanueva, J. F., Vega-Magaña, N., Peña-Rodríguez, M., Alvarez-Zavala, M., Sanchez-Reyes, K., ... & Bueno-Topete, M. R. (2022). Gut microbiota from Mexican patients with metabolic syndrome and HIV infection: An inflammatory profile. *Journal of Applied Microbiology*, 132(5), 3839-3852.

- 16) Virtue S, Vidal-Puig A. It's not how fat you are, it's what you do with it that counts [Internet]. <https://journals.plos.org/plosbiology/>. 2008 [citado el 12 de junio de 2021]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18816166>
- 17) Zobair Younossi, Quentin M. Anstee, Milena Marietti, Timothy Hardy, Linda Henry, Mohammed Eslam, Jacob George & Elisabetta Bugianesi. Global burden of NAFLD and NASH: trends, predictions, risk factors and prevention [Internet]. Nature.com. 2017 [citado el 15 de junio de 2021]. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/nrgastro.2017.109>
- 18) Singh S, Allen AM, Wang Z, Prokop LJ, Murad MH, Loomba R. Fibrosis progression in nonalcoholic fatty liver vs nonalcoholic steatohepatitis: a systematic review and meta-analysis of paired-biopsy studies. Clin Gastroenterol Hepatol. 2015;13(4):643-54.e1-9; quiz e39-40.
- 19) Lin W, Wu G, Li S, Weinberg EM, Kumthip K, Peng LF, et al. HIV and HCV cooperatively promote hepatic fibrogenesis via induction of reactive oxygen species and NFkappaB. J Biol Chem. 2011;286(4):2665–74.
- 20) Tuyama AC, Hong F, Saiman Y, Wang C, Ozkok D, Mosoian A, et al. Human immunodeficiency virus (HIV)-1 infects human hepatic stellate cells and promotes collagen I and monocyte chemoattractant protein-1 expression: implications for the pathogenesis of HIV/hepatitis C virus-induced liver fibrosis. Hepatology. 2010;52(2):612–22.
- 21) Klatt NR, Funderburg NT, Brenchley JM. Microbial translocation, immune activation, and HIV disease. Trends Microbiol. 2013;21(1):6–13.
- 22) Corbitt N, Kimura S, Isse K, Specht S, Chedwick L, Rosborough BR, et al. Gut bacteria drive Kupffer cell expansion via MAMP-mediated ICAM-1 induction on sinusoidal endothelium and influence preservation-reperfusion injury after orthotopic liver transplantation. Am J Pathol. 2013;182(1):180–91.
- 23) Pérez-Matute P, Pérez-Martínez L, Blanco JR, Oteo JA. Role of mitochondria in HIV infection and associated metabolic disorders: focus on nonalcoholic fatty liver disease and lipodystrophy syndrome. Oxid Med Cell Longev. 2013;2013:493413.

- 24) Feeney ER, Mallon PWG. Impact of mitochondrial toxicity of HIV-1 antiretroviral drugs on lipodystrophy and metabolic dysregulation. *Curr Pharm Des.* 2010;16(30):3339–51.
- 25) Apostolova N, Blas-García A, Esplugues JV. Mitochondrial toxicity in HAART: an overview of in vitro evidence. *Curr Pharm Des.* 2011;17(20):2130–44.
- 26) Hill A, Waters L, Pozniak A. Are new antiretroviral treatments increasing the risks of clinical obesity? *J Virus Erad.* 2019;5(1):41–3.
- 27) Bedimo R, Adams-Huet B, Taylor BS, Lake J, Luque A. 538. Integrase inhibitor-based HAART is associated with greater BMI gains in blacks, Hispanics, and women. *Open Forum Infect Dis.* 2018;5(suppl_1):S199–S199.
- 28) Van Welzen BJ, Mudrikova T, El Idrissi A, Hoepelman AIM, Arends JE. A review of non-alcoholic fatty liver disease in HIV-infected patients: The next big thing? *Infect Dis Ther.* 2019;8(1):33–50.
- 29) Khov N, Sharma A, Riley TR. Bedside ultrasound in the diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol.* 2014;20(22):6821–5.
- 30) Lee SS, Park SH. Radiologic evaluation of nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol.* 2014;20(23):7392–402.
- 31) Wang Y, Fan Q, Wang T, Wen J, Wang H, Zhang T. Controlled attenuation parameter for assessment of hepatic steatosis grades: a diagnostic meta-analysis. *Int J Clin Exp Med.* 2015;8(10):17654–63.
- 32) Ong JP, Younossi ZM. Epidemiology and natural history of NAFLD and NASH. *Clin Liver Dis.* 2007;11(1–16):vii.
- 33) Lee J-H, Kim D, Kim HJ, Lee C-H, Yang JI, Kim W, et al. Hepatic steatosis index: a simple screening tool reflecting nonalcoholic fatty liver disease. *Dig Liver Dis.* 2010;42(7):503–8.
- 34) Bedogni G, Bellentani S, Miglioli L, Masutti F, Passalacqua M, Castiglione A, et al. The Fatty Liver Index: a simple and accurate predictor of hepatic steatosis in the general population. *BMC Gastroenterol.* 2006;6(1):33.
- 35) Guo W, Lu J, Qin P, Li X, Zhu W, Wu J, et al. The triglyceride-glucose index is associated with the severity of hepatic steatosis and the presence of liver fibrosis

- in non-alcoholic fatty liver disease: a cross-sectional study in Chinese adults. *Lipids Health Dis.* 2020;19(1):218.
- 36) Zhang S, Du T, Zhang J, Lu H, Lin X, Xie J, et al. The triglyceride and glucose index (TyG) is an effective biomarker to identify nonalcoholic fatty liver disease. *Lipids Health Dis.* 2017;16(1):15.
- 37) Busca-Arenzana C, Sánchez-Conde M, Rico M, Rosas M, Valencia E, Moreno A, et al. Assessment of noninvasive markers of steatosis and liver fibrosis in human immunodeficiency virus-monoinfected patients on stable antiretroviral regimens. *Open Forum Infect Dis* [Internet]. 2022;9(7):ofac279. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1093/ofid/ofac279>
- 38) Vilar-Gomez E, Martinez-Perez Y, Calzadilla-Bertot L, Torres-Gonzalez A, Gra-Oramas B, Gonzalez-Fabian L, et al. Weight loss through lifestyle modification significantly reduces features of nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology.* 2015;149(2):367-78.e5; quiz e14-5..
- 39) Promrat K, Kleiner DE, Niemeier HM, Jackvony E, Kearns M, Wands JR, et al. Randomized controlled trial testing the effects of weight loss on nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology.* 2010;51(1):121–9.
- 40) Wong VW-S, Chan RS-M, Wong GL-H, Cheung BH-K, Chu WC-W, Yeung DK-W, et al. Community-based lifestyle modification programme for non-alcoholic fatty liver disease: a randomized controlled trial. *J Hepatol.* 2013;59(3):536–42.
- 41) Lassailly G, Caiazzo R, Buob D, Pigeyre M, Verkindt H, Labreuche J, et al. Bariatric surgery reduces features of nonalcoholic steatohepatitis in morbidly obese patients. *Gastroenterology.* 2015;149(2):379–88; quiz e15-6.
- 42) Sanyal AJ, Chalasani N, Kowdley KV, McCullough A, Diehl AM, Bass NM, et al. Pioglitazone, vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med.* 2010;362(18):1675–85.
- 43) Cusi K, Orsak B, Bril F, Lomonaco R, Hecht J, Ortiz-Lopez C, et al. Long-term pioglitazone treatment for patients with nonalcoholic steatohepatitis and prediabetes or type 2 diabetes mellitus: A randomized trial. *Ann Intern Med.* 2016;165(5):305–15.

- 44) Stanley TL, Fourman LT, Feldpausch MN, Purdy J, Zheng I, Pan CS, et al. Effects of tesamorelin on non-alcoholic fatty liver disease in HIV: a randomised, double-blind, multicentre trial. *Lancet HIV*. 2019;6(12):e821–30
- 45) Babor, T. F., Higgins-Biddle, J. C., Saunders, J. B., & Monteiro, M. G. (2001). *Cuestionario de Identificación de los Trastornos debidos al Consumo de Alcohol*. Ginebra: OMS, 1-40.
- 46) Villamil Salcedo, V., Valencia Collazos, M., Medina-Mora Icaza, M. E., & Juárez García, F. (2009). Validación de la Prueba de Identificación de Trastornos Derivados del Consumo de Alcohol (AUDIT) en pacientes mexicanos con esquizofrenia. *Revista Panamericana de Salud Pública*, 26, 283-289.
- 47) Venter WDF, Moorhouse M, Sokhela S, et al. Dolutegravir plus Two Different Prodrugs of Tenofovir to Treat HIV. *N Engl J Med*. 2019 Aug 29;381(9):803-815. doi: 10.1056/NEJMoa1902824. Epub 2019 Jul 24. PMID: 31339677.
- 48) Bischoff J, Gu W, Schwarze-Zander C, et al. Stratifying the risk of NAFLD in patients with HIV under combination antiretroviral therapy (cART). *EClinicalMedicine* [Internet]. 2021;40(101116):101116. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.eclinm.2021.101116>
- 49) Kirkegaard-Klitbo DM, Fuchs A, Stender S, et al. Prevalence and risk factors of moderate-to-severe hepatic steatosis in human immunodeficiency virus Infection: The Copenhagen Co-morbidity liver study. *J Infect Dis* [Internet]. 2020;222(8):1353–62. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1093/infdis/jiaa246>
- 50) Vodkin I, Valasek MA, Bettencourt R, et al. Clinical, biochemical and histological differences between HIV-associated NAFLD and primary NAFLD: a case-control study. *Aliment Pharmacol Ther* [Internet]. 2015;41(4):368–78. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/apt.13052>
- 51) Fujii H, Doi H, Ko T, et al. Frequently abnormal serum gamma-glutamyl transferase activity is associated with future development of fatty liver: a retrospective cohort study. *BMC Gastroenterol* [Internet]. 2020;20(1):217. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/s12876-020-01369-x>

- 52) Neuman MG, Cohen LB, Nanau RM. Biomarkers in nonalcoholic fatty liver disease. *Can J Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2014;28(11):607–18. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1155/2014/757929>
- 53) Hyeon CK, Chung MN, Sun HJ, Kwang HH, Kyu Oh D, Suh I. Normal serum aminotransferase concentration and risk of mortality from liver diseases: prospective cohort study. *BMJ* [Internet]. 2004 [citado el 23 de agosto de 2023];328(7446):983. Disponible en: <https://www.bmj.com/content/328/7446/983.full>
- 54) Banderas DZ, Escobedo J, Gonzalez E, Liceaga MG, Ramírez JC, Castro MG. γ -Glutamyl transferase: A marker of nonalcoholic fatty liver disease in patients with the metabolic syndrome. *Eur J Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2012 [citado el 23 de agosto de 2023];24(7):805–10. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22546752>
- 55) Fourman LT, Stanley TL, Zheng I, et al. Clinical predictors of liver fibrosis presence and progression in human immunodeficiency virus-associated nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2021;72(12):2087–94. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1093/cid/ciaa382>
- 56) Mallon PWG, Brunet L, Fusco JS, Prajapati G, Beyer A, Fusco GP, et al. Lipid changes after switch from TDF to TAF in the OPERA cohort: LDL cholesterol and triglycerides. *Open Forum Infect Dis* [Internet]. 2022 [citado el 29 de agosto de 2023];9(1). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1093/ofid/ofab621>

de Anexo 1: Cuestionario de trastornos de consumo alcohol

Test de Identificación de Trastornos por consumo de alcohol: versión de auto-pase.					
PACIENTE: Debido a que el uso del alcohol puede afectar su salud e interferir con ciertos medicamentos y tratamientos, es importante que le hagamos algunas preguntas sobre su uso del alcohol. Sus respuestas serán confidenciales, así que sea honesto por favor. Marque una X en el cuadro que mejor describa su respuesta a cada pregunta.					
Preguntas	0	1	2	3	4
1. ¿Con qué frecuencia consume alguna bebida alcohólica?	Nunca	Una o menos veces al mes	De 2 a 4 veces al mes	De 2 a 3 más veces a la semana	4 o más veces a la semana
2. ¿Cuántas consumiciones de bebidas alcohólicas suele realizar en un día de consumo normal?	1 o 2	3 o 4	5 o 6	De 7 a 9	10 o más
3. ¿Con qué frecuencia toma 6 o más bebidas alcohólicas en un solo día?	Nunca	Menos de una vez al mes	Mensualmente	Semanalmente	A diario o casi a diario
4. ¿Con qué frecuencia en el curso del último año ha sido incapaz de parar de beber una vez había empezado?	Nunca	Menos de una vez al mes	Mensualmente	Semanalmente	A diario o casi a diario
5. ¿Con qué frecuencia en el curso del último año no pudo hacer lo que se esperaba de usted porque había bebido?	Nunca	Menos de una vez al mes	Mensualmente	Semanalmente	A diario o casi a diario
6. ¿Con qué frecuencia en el curso del último año ha necesitado beber en ayunas para recuperarse después de haber bebido mucho el día anterior?	Nunca	Menos de una vez al mes	Mensualmente	Semanalmente	A diario o casi a diario
7. ¿Con qué frecuencia en el curso del último año ha tenido remordimientos o sentimientos de culpa después de haber bebido?	Nunca	Menos de una vez al mes	Mensualmente	Semanalmente	A diario o casi a diario
8. ¿Con qué frecuencia en el curso del último año no ha podido recordar lo que sucedió la noche anterior porque había estado bebiendo?	Nunca	Menos de una vez al mes	Mensualmente	Semanalmente	A diario o casi a diario
9. ¿Usted o alguna otra persona ha resultado herido porque usted había bebido?	No		Sí, pero no en el curso del último año		Sí, el último año
10. ¿Algún familiar, amigo, médico o profesional sanitario ha mostrado preocupación por un consumo de bebidas alcohólicas o le ha sugerido que deje de beber?	No		Sí, pero no en el curso del último año		Sí, el último año
					Total

Tomado de: Babor, T. F., Higgins-Biddle, J. C., Saunders, J. B., & Monteiro, M. G. (2001). *Cuestionario de Identificación de los Trastornos debidos al Consumo de Alcohol*. Ginebra: OMS, 1-40.

Anexo 2:

Consentimiento informado



**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN
Y POLITICAS DE SALUD
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD**

Carta de consentimiento informado para participación en protocolos de investigación (adultos)

Nombre del estudio:	Incidencia de enfermedad por hígado graso no alcohólico en pacientes que viven con VIH no experimentados a terapia antirretroviral que inician un régimen con DTG/ABC/3TC comparado con los que inician BIC/FTC/TAF a las 48 semanas de seguimiento en México
Patrocinador externo (si aplica):	No aplica
Lugar y fecha:	Hospital de Infectología, Centro médico Nacional La Raza, Instituto Mexicano del Seguro Social, Ciudad de México. Al día _____ de _____ de 20____.
Número de registro institucional:	
Justificación y objetivo del estudio:	Determinar la incidencia de enfermedad por hígado graso no alcohólico por métodos no invasivos en pacientes que viven con VIH sin experiencia a terapia antirretroviral que inician un régimen con DTG/ABC/3TC comparado con los que inician BIC/FTC/TAF a las 48 semanas de seguimiento en el hospital de infectología del CMN "La Raza".

Procedimientos:

El paciente expresa su libre voluntad para autorizar el inicio de tratamiento antirretroviral (medicamento para el VIH) a base de inhibidores de integrasa y la toma de laboratorios y de mediciones corporales, después de haberse dado información completa sobre la enfermedad y estado actual de forma amplia, precisa y suficiente, en un lenguaje claro y sencillo, informando al paciente sobre posibles riesgos, complicaciones y secuelas, así como sus posibles beneficios con el tratamiento.

El médico informó al participante que los medicamentos que serán utilizados han demostrado beneficios en contra de la enfermedad y que el paciente tiene el derecho a cambiar su decisión en cualquier momento y retirarse del estudio, sin que ello afecte la atención médica que recibe. Al igual, se le informa que el protocolo cuenta con previa aprobación del comité de ética y los organismos correspondientes de la institución. El paciente se compromete a seguir las indicaciones médicas y a proporcionar información completa y verdadera.

La participación del paciente consistirá en iniciar tratamiento antirretroviral ya sea dolutegravir / abacavir/ lamivudina o bictegravir/ tenofovir alafemanida / emtricitabina, lo cual se decidirá al azar mediante una aplicación, y se le realizará seguimiento en la consulta médica, consulta nutricional y mediciones corporales antes de iniciar tratamiento y a las 12, 24, 36 y 48 semanas de iniciado el tratamiento con nuevos exámenes de laboratorio, mediciones corporales, además de estudios de imagen antes de iniciar tratamiento y a las 48 semanas de haber iniciado el tratamiento.

El participante entiende que conserva el derecho de retirarse del estudio en cualquier momento en que lo considere conveniente.

El investigador principal se compromete a que no se le identificará en las presentaciones o publicaciones que se deriven de este estudio y de que los datos relacionados con la privacidad del participante serán manejados en forma confidencial. También se ha comprometido a proporcionar la información actualizada que se obtenga durante el estudio. Solo los investigadores que participan en el proyecto tendrán acceso a los datos personales del participante.

No es necesaria una preparación específica para participar en el protocolo de investigación.

Posibles riesgos y molestias:

Entre los probables riesgos y molestias presentadas por la toma de laboratorios se encuentran: formación moretones en sitio de punción, dolor local (baja intensidad, tolerable) y poco comunes: punción arterial no intencionada, e infección en el sitio de punción.

Efectos asociados a antirretrovirales: reportados en menos del 5% de los pacientes, principalmente gastrointestinales (dolor abdominal, diarrea, náusea, vómito); neurológicos (pesadillas, depresión, cansancio, dolor de cabeza, dificultad para conciliar el sueño), entre otras lesiones en piel, alteraciones en los niveles de grasas, azúcares, peso, aún menos frecuentes pero identificables

Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio:

El paciente no recibirá ningún beneficio económico por participar en el presente estudio, el medicamento es otorgado de manera gratuita por el Instituto Mexicano del Seguro Social con sus beneficios y riesgos correspondientes. Obtendrá el beneficio de un seguimiento más estrecho, rápida identificación de efectos adversos que

	requieran modificación al tratamiento, valoración nutricional y psiquiátrica en caso necesario, además de tratamiento a otras situaciones médicas que presente al momento de las valoraciones.
Información sobre resultados y alternativas de tratamiento:	Se le informará al participante los resultados obtenidos del estudio cuando estén disponibles, siendo el investigador el responsable de dar una explicación y aclarar dudas que puedan surgir durante el transcurso de la investigación
Participación o retiro:	El paciente conserva el derecho de retirarse del estudio, si así lo desea, sin que interfiera esto con la atención y seguimiento brindado en el Instituto Mexicano del Seguro Social.
Privacidad y confidencialidad:	Los datos obtenidos se mantendrán en privacidad y confidencialidad, respetando la dignidad, bienestar y derechos del paciente según lo estipulado en la Ley General de Salud.

Declaración de consentimiento:

Después de haber leído y habiéndome explicado todas mis dudas acerca de este estudio:

- ☐ No acepto participar en el estudio.
- ☐ Si acepto participar y que se tome la muestra solo para este estudio.
- ☐ Si acepto participar y que se tome la muestra para este estudio y estudios futuros, conservando su sangre hasta por ____ años tras lo cual se destruirá la misma.

En caso de dudas o aclaraciones relacionadas con el estudio podrá dirigirse a:

Investigadora o Investigador Responsable: Dr. Antonio Mata Marín, hospital de Infectología, Centro Médico Nacional La Raza, Instituto mexicano del Seguro Social. Avenida Jacarandas y Vallejo, Sin número, La raza, C. P. 02990, Ciudad de México, teléfono: (55) 3037 9053, e-mail: jamatamarin@gmail.com

Dr. Jesús Enrique Gaytán Martínez, hospital de Infectología, Centro Médico Nacional La Raza, Instituto mexicano del

Seguro Social. Avenida Jacarandas y Vallejo, Sin número, La raza, C. P. 02990, Ciudad de México, teléfono: 5554082893, e-mail: jgaytanmtz@yahoo.com.mx

Colaboradores:

Dra. Ana Luz Cano Díaz, hospital de Infectología, Centro Médico Nacional La Raza, Instituto mexicano del Seguro Social. Avenida Jacarandas y Vallejo, Sin número, La raza, C. P. 02990, Ciudad de México. Teléfono: 229 124 3665, e-mail: ana.knodiaz@gmail.com

En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a: Comité de ética 35028 de esta unidad ubicado en Jacarandas esquina con Vallejo s/n, Azcapotzalco, CP 02990 Ciudad de México, en el tercer piso de la consulta externa en la división de investigación. Teléfono 55 57 24 59 00 extensión 24431, correo electrónico comiteetica35028@gmail.com

Nombre y firma del participante

Nombre y firma de quien obtiene el consentimiento

Testigo 1

Testigo 2

Nombre, dirección, relación y firma

Nombre, dirección, relación y firma

Clave: 2810-009-013

Anexo: 3 Hoja de recolección de datos

R-2021-3502-084 (ensayo clínico donde se encuentra anidado)

FOLIO:

Tratamiento ARV:

Fecha:

	Basal	Semana 12	Semana 24	Semana 36	Semana 48
Sexo					
Edad					
Tratamiento					
Peso KG					
IMC					
Sobrepeso					
Obesidad					
Diabetes Mellitus 2					
Hipertensión Arterial Sistémica					
Etilismo					
Puntaje de cuestionario AUDIT					
Intensidad de etilismo					
Tensión Arterial					
Circunferencia cintura					
Circunferencia de cadera					
Colesterol total					
Colesterol LDL					
Colesterol HDL					
Triglicéridos					
Dislipidemia					
Glucosa en ayuno					
Albúmina					

Aspartato aminotransferasa					
Alanino aminotransfrasa					
Gamma glutamiltranferasa					
Carga Viral RNA VIH					
Subpoblación Linfocitos CD4+					
Plaquetas					
Relación Triglicéridos/Glucosa (TyG)					
Índice Esteatosis Hepática (HSI)					
Índice de Hígado Graso (FLI)					
APRI					
FIB-4					
Ultrasonido Hepático					
Fibroelastografía					
Fibrosis Hepática					
Síndrome metabólico					
Esteatosis hepática					
Evento adverso grave					

Anexo 4: Algoritmo diagnostico NAFLD basal y a las 48 semanas en PPVIH con DTG o BIC

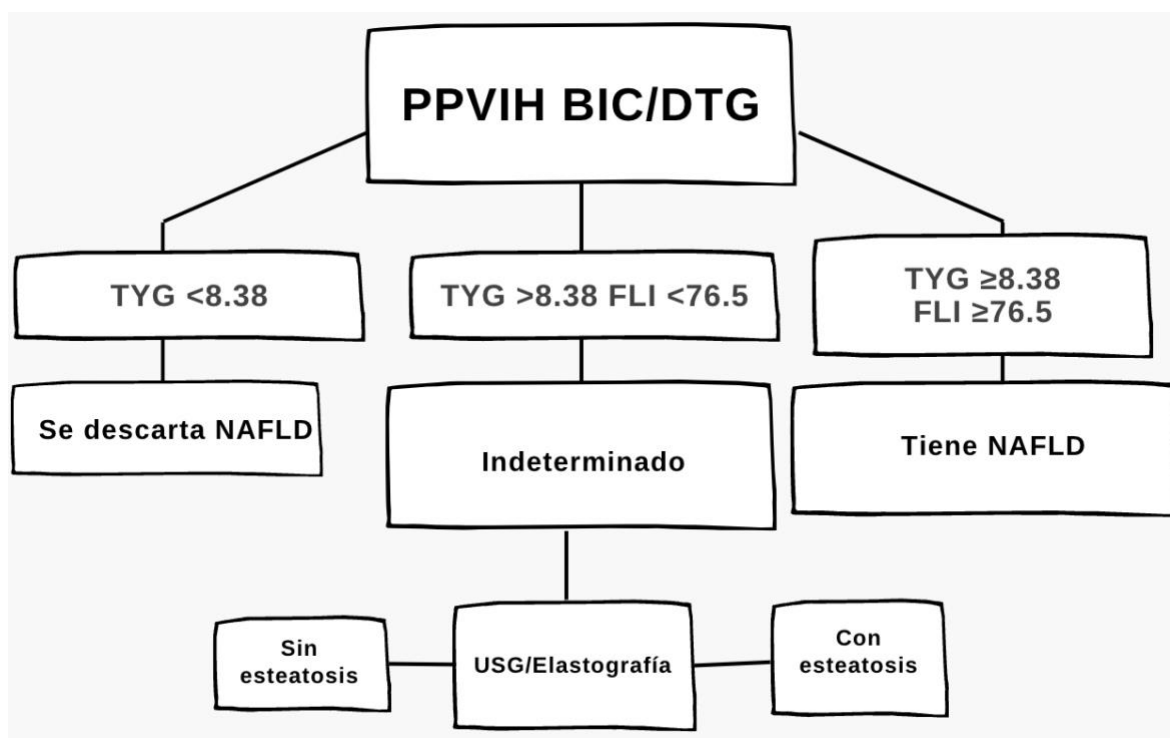


Tabla 1. Características basales previo al inicio de TAR, expresado en medianas con rangos intercuartiles (IQR) y n (%)

	BIC (n=51)	DTG (n=52)	P value
Edad, años	26.0 (22.0-31.0)	26.0 (22.0-30.5)	0.916
Peso corporal, kg	65.9 (58.8-73.2)	65.0 (57.0-72.3)	0.856
IMC, kg/m²	22.6 (19.9-24.6)	21.9 (19.9-24.2)	0.744
Glucosa, mg/dL	89.0 (84.0-94.0)	87.0 (81.2-91.0)	.015
Alteración de glucosa en ayuno, n (%)	2 (3.9%)	2 (3.8%)	1.000
Presión sistólica, mmHg	119 (110-128)	120 (109-124)	0.817
Presión diastólica, mmHg	76 (70-80)	75 (70-80)	0.814
Hipertensión arterial, n (%)	1 (1.9%)	0	0.495
Test AUDIT, puntos	4 (1-7)	3 (2-5)	0.326
Circunferencia de cintura, cm	81.0 (73.0-87.5)	78.5 (73.6-87.8)	0.828
Circunferencia de cadera, cm	94.0 (89.0-97.5)	94.0 (89.0-97.7)	0.766
Colesterol total, mg/dL	141.0 (115.0-157.0)	142.5 (124.7-172.2)	0.234
Colesterol HDL, mg/dL	38.0 (34.0-46.0)	38.0 (31.2-45.5)	0.942
Colesterol LDL, mg/dL	79.0 (60.6-90.0)	79.4 (62.3-101.9)	0.493
Triglicéridos, mg/dL	100.0 (82.0-124.0)	122.0 (79.5-165.2)	0.123
Niveles de AST, UI/L	25.0 (22.0-31.0)	25.0 (19.0-32.7)	0.716
Niveles de ALT, UI/L	26.0 (19.0-33.0)	27.5 (17.0-37.0)	0.939
Niveles de GGT, UI/L	21.0 (16.0-35.0)	23.0 (17.2-31.7)	0.687
Carga viral VIH, copias/mL	22671 (3351-52111)	19863 (5096.5-83753.5)	0.602
Carga viral VIH, log¹⁰	4.3 (3.5-4.7)	4.2 (3.7-4.8)	0.567
CD4⁺, cel/mL³	293 (168-359)	241 (178.2-357)	0.812
TyG	4.5 (4.4-4.6)	4.5 (4.4-4.7)	0.501
HSI	31.3 (27.6-35.0)	31.2 (26.9-33.7)	0.841
FLI	16.2 (8.8-24.5)	13.5 (6.7-37.3)	0.828
APRI	0.283 (0.204-0.388)	0.273 (0.180-0.374)	0.334
FIB-4	0.56 (0.42-0.72)	0.54 (0.40-0.69)	0.456
kPa mediante elastografía	4.7 (4.2-5.6)	4.9 (4.1-5.4)	0.741
Presencia de fibrosis ≥7.1 kPa, n (%)	2 (3.9%)	2 (3.8%)	1.000
Grado de fibrosis, n (%)			
F0-F1	49 (96.1%)	50 (96.2%)	0.1000
F2	2 (3.9%)	1 (1.9%)	
F3	0	1 (1.9%)	

Tabla 2. Comparación de características basales y a las 48 semanas de inicio de TAR del régimen con BIC/TAF/FTC

	BIC (n=51) naive	BIC (n=51) 48 weeks	P value
Peso corporal, kg	65.9 (58.8-73.2)	68.4 (58.9-75.2)	<0.001
IMC, kg/m²	22.6 (19.9-24.6)	23.0 (21.3-25.4)	0.001
Glucosa, mg/dL	89.0 (84.0-94.0)	88.0 (82.0-93.0)	0.236
Glucosa alterada en ayuno, n (%)	2 (3.9%)	5 (9.8%)	0.563
Presión sistólica, mmHg	119 (110-128)	120 (114-126)	0.210
Presión diastólica, mmHg	76 (70-80)	77 (71-82)	0.403
Hipertensión arterial, n (%)	1 (1.9%)	2 (3.9%)	0.618
Circunferencia de cintura, cm	81.0 (73.0-87.5)	82.0 (73.0-87.0)	0.379
Circunferencia de cadera, cm	94.0 (89.0-97.5)	95.0 (90.5-99.0)	0.238
Colesterol total, mg/dL	141.0 (115.0-157.0)	152.0 (131.0-171.0)	0.001
Colesterol HDL, mg/dL	38.0 (34.0-46.0)	42.0 (37.0-48.0)	0.002
Colesterol LDL, mg/dL	79.0 (60.6-90.0)	89.8 (70.0-102.4)	0.003
Triglicéridos, mg/dL	100.0 (82.0-124.0)	98.0 (69.0-141.0)	0.802
Síndrome metabólico, n (%)	0	3 (5.8%)	1.000
Niveles de AST, UI/L	25.0 (22.0-31.0)	22.0 (18.0-28.0)	0.020
Niveles de ALT, UI/L	26.0 (19.0-33.0)	20.0 (16.0-26.0)	0.002
Niveles de GGT, UI/L	21.0 (16.0-35.0)	21.0 (16.0-26.0)	0.363
Carga viral VIH, copias/mL	22671 (3351-52111)	40.0 (40.0-40.0)	<0.001
CD4⁺, cel/mL³	293 (168-359)	638 (451-800)	<0.001
TyG	4.5 (4.4-4.6)	4.5 (4.3-4.7)	0.257
HSI	31.3 (27.6-35.0)	30.4 (28.5-32.8)	0.417
FLI	16.2 (8.8-24.5)	14.8 (7.9-30.5)	0.303
APRI	0.283 (0.204-0.388)	0.220 (0.190-0.269)	<0.001
FIB-4	0.56 (0.42-0.72)	0.52 (0.42-0.72)	0.032
Esteatosis hepática, n (%)	0	8 (15.6%)	0.008*
kPa por elastografía	4.7 (4.2-5.6)	4.6 (4.1-5.3)	0.646
Presencia de fibrosis, n (%)	2 (3.9%)	2 (3.9%)	1.000*
Grado de fibrosis, n (%)			
F0-F1	49 (96.1%)	49 (96.1%)	0.564
F2	2 (3.9%)	1 (2%)	
F3	0	1 (2%)	

*Test de McNemar

Tabla 3. Comparación de características basales y a las 48 semanas de inicio de TAR del régimen con DTG/ABC/3TC

	DTG (n=52) basal	DTG (n=52) 48 weeks	P value
Peso corporal, kg	65.0 (57.0-72.3)	64.1 (58.2-76.1)	0.029
IMC, kg/m²	21.9 (19.9-24.2)	22.1 (20.3-24.9)	0.022
Glucosa, mg/dL	87.0 (81.2-91.0)	88.5 (83.2-94.0)	0.151
Glucosa alterada en ayuno, n (%)	2 (3.8%)	7 (13.4%)	0.563
Presión sistólica, mmHg	120 (109-124)	121 (115-127)	0.024
Presión diastólica, mmHg	75 (70-80)	77.5 (74.0-82.7)	0.043
Hipertensión arterial, n (%)	0	1 (1.9%)	0.618
Circunferencia de cintura, cm	78.5 (73.6-87.8)	79.0 (74.1-86.8)	0.412
Circunferencia de cadera, cm	94.0 (89.0-97.7)	94.0 (90.0-100.3)	0.102
Colesterol total, mg/dL	142.5 (124.7-172.2)	155.0 (142.5-185.0)	0.001
Colesterol HDL, mg/dL	38.0 (31.2-45.5)	42.0 (37.0-47.0)	0.002
Colesterol LDL, mg/dL	79.4 (62.3-101.9)	87.0 (73.3-104.2)	0.004
Triglicéridos, mg/dL	122.0 (79.5-165.2)	122.5 (79.5-190.0)	0.455
Síndrome metabólico, n (%)	0	3 (5.7%)	1.000
Niveles de AST, UI/L	25.0 (19.0-32.7)	23.0 (18.2-25.7)	0.049
Niveles de ALT, UI/L	27.5 (17.0-37.0)	23.0 (17.2-30.5)	0.280
Niveles de GGT, UI/L	23.0 (17.2-31.7)	23.0 (16.2-30.0)	0.769
Carga viral VIH, copias/mL	19863 (5096.5-83753.5)	40.0 (40.0-40.0)	<0.001
CD4⁺, cel/mL³	241 (178.2-357)	737 (551-940)	<0.001
TyG	4.5 (4.4-4.7)	4.6 (4.4-4.8)	0.249
HSI	31.2 (26.9-33.7)	31.9 (27.6-35.0)	0.351
FLI	13.5 (6.7-37.3)	17.7 (7.3-34.2)	0.423
APRI	0.273 (0.180-0.374)	0.217 (0.175-0.300)	0.030
FIB-4	0.54 (0.40-0.69)	0.51 (0.37-0.66)	0.101
Esteatosis hepática, n (%)	0	7 (13.4%)	0.016*
kPa por elastografía	4.9 (4.1-5.4)	4.6 (4.0-5.2)	0.130
Presencia de fibrosis, n (%)	2 (3.8%)	1 (1.9%)	1.000*
Grado de fibrosis, n (%)			
F0-F1	50 (96.2%)	51 (99.1%)	0.414
F2	1 (1.9%)	1 (1.9%)	
F3	1 (1.9%)	0	

*Test de McNemar

Tabla 4. Comparación de características entre TAR a las 48 semanas de iniciado el tratamiento

	BIC (n=51)	DTG (n=52)	P value
Peso corporal, kg	68.4 (58.9-75.2)	64.1 (58.2-76.1)	0.520
IMC, kg/m²	23.0 (21.3-25.4)	22.1 (20.3-24.9)	0.480
Glucosa, mg/dL	88.0 (82.0-93.0)	88.5 (83.2-94.0)	0.955
Glucosa alterada en ayuno, n (%)	5 (9.8%)	7 (13.4%)	0.563
Presión sistólica, mmHg	120 (114-126)	121 (115-127)	0.419
Presión diastólica, mmHg	77 (71-82)	77.5 (74.0-82.7)	0.613
Hipertensión arterial, n (%)	2 (3.9%)	1 (1.9%)	0.618
Circunferencia de cintura, cm	82.0 (73.0-87.0)	79.0 (74.1-86.8)	0.947
Circunferencia de cadera, cm	95.0 (90.5-99.0)	94.0 (90.0-100.3)	0.859
Colesterol total, mg/dL	152.0 (131.0-171.0)	155.0 (142.5-185.0)	0.160
Colesterol HDL, mg/dL	42.0 (37.0-48.0)	42.0 (37.0-47.0)	0.924
Colesterol LDL, mg/dL	89.8 (70.0-102.4)	87.0 (73.3-104.2)	0.869
Triglicéridos, mg/dL	98.0 (69.0-141.0)	122.5 (79.5-190.0)	0.029
Síndrome metabólico, n (%)	3 (5.8%)	3 (5.7%)	1.000
Niveles de AST, UI/L	22.0 (18.0-28.0)	23.0 (18.2-25.7)	0.734
Niveles de ALT, UI/L	20.0 (16.0-26.0)	23.0 (17.2-30.5)	0.114
Niveles de GGT, UI/L	21.0 (16.0-26.0)	23.0 (16.2-30.0)	0.340
Carga viral VIH, copias/mL	40.0 (40.0-40.0)	40.0 (40.0-40.0)	0.367
CD4⁺, cel/mm³	638 (451-800)	737 (551-940)	<0.001
TyG	4.5 (4.3-4.7)	4.6 (4.4-4.8)	0.043
HSI	30.4 (28.5-32.8)	31.9 (27.6-35.0)	0.272
FLI	14.8 (7.9-30.5)	17.7 (7.3-34.2)	0.540
APRI	0.220 (0.190-0.269)	0.217 (0.175-0.300)	0.955
FIB-4	0.52 (0.42-0.72)	0.51 (0.37-0.66)	0.368
Esteatosis hepática, n (%)	8 (15.6%)	7 (13.4%)	0.749
kPa por elastografía	4.6 (4.1-5.3)	4.6 (4.0-5.2)	0.687
Presencia de fibrosis ≥7.1 kPa, n (%)	2 (3.9%)	1 (1.9%)	0.618
Grado de fibrosis, n (%)			
F0-F1	49 (96.1%)	51 (99.1%)	0.541
F2	1 (2%)	1 (1.9%)	
F3	1 (2%)	0	

Tabla 5. Riesgo relativo y riesgo relativo ajustado

	RR (CI 95%)	Valor de p	aRR	p
Régimen con TAF	1.09 (0.6-1.8)	0.749		
CD4 basales < 200 cel/mm³	1.40 (0.6-2.8)	0.366		
IMC > 23 kg/m²	1.17 (0.6-1.9)	0.572		
Presión arterial sistólica ≥ 130 mmHg	1.30 (0.5-3.3)	0.733		
Circunferencia de cintura ≥ 94 cm	1.46 (0.1-12.2)	0.552		
Colesterol total >200 mg/dL	1.76 (0.5-5.6)	0.398		
HDL colesterol < 40 mg/dL	1.88 (1.1-3.1)	0.035	3.22 (1.04-9.96)	0.042
Triglicéridos ≥ 160 mg/dL	1.11 (0.4-2.8)	0.755		
AST > 31 UI/L	1.76 (0.5-5.6)	0.398		
ALT > 30 UI/L	1.17 (0.4-2.9)	0.746		
GGT > 40 UI/L	0.53 (0.07-3.8)	1.000		
HSI ≥ 41.3	1.46 (0.17-12.2)	0.552		
FLI ≥ 76.5	5.86 (0.8-38.5)	0.100		
APRI > 0.5	5.86 (0.8-38.5)	0.100		

aRR: ajustado por TAR