



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**



**FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN**

**INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN  
SALVADOR ZUBIRÁN**

**DESCRIPCIÓN DE LAS ALTERACIONES HEPÁTICAS EN PACIENTES QUE  
INGRESAN CON INFECCIÓN POR VIH EN UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL**

**TESIS PARA OBTENER EL TÍTULO DE  
LA ESPECIALIDAD EN INFECTOLOGÍA**

**P R E S E N T A**

**Dr. Oscar Morado Aramburo**

Asesor de tesis:

**Dra. Brenda Eloísa Crabtree Ramírez**

Ciudad de México  
2018



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



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

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

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

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

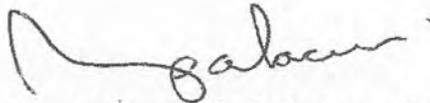
**DESCRIPCIÓN DE LAS ALTERACIONES HEPÁTICAS EN PACIENTES QUE  
INGRESAN CON INFECCIÓN POR VIH EN UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL**



**Dr. Sergio Ponce de León Rosales**

Director de Enseñanza del

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán



**Dr. Guillermo Miguel Ruiz Palacios y Santos**

Profesor Titular del Curso de Infectología del

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán



**Dra. Brenda Eloisa Crabtree Ramírez**

Profesora Adscrita al Departamento de Infectología del

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

ASESOR DE TESIS



**Dr. Oscar Morado Aramburo**

Residente de Segundo Año de Infectología del

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

## ÍNDICE

<b>1. Introducción .....</b>	<b>3</b>
<b>2. Marco teórico .....</b>	<b>4</b>
<b>3. Definición del problema y justificación .....</b>	<b>8</b>
<b>4. Objetivos .....</b>	<b>9</b>
<b>5. Metodología .....</b>	<b>10</b>
<b>6. Resultados .....</b>	<b>12</b>
<b>7. Discusión .....</b>	<b>19</b>
<b>8. Conclusiones .....</b>	<b>21</b>
<b>9. Bibliografía .....</b>	<b>22</b>

## 1. INTRODUCCIÓN

Con la introducción de la terapia antirretroviral combinada (ARVc) la expectativa de vida en personas con virus de inmunodeficiencia humana (VIH) ha mejorado de forma sustancial, y con ello, el incremento en los eventos no definitorios de SIDA, como el síndrome metabólico y por consecuencia, como manifestación en la función hepática, se ha visto un incremento de la enfermedad de hígado graso no alcohólico (EHGNA).<sup>[1,2]</sup>

La EHGNA es cada vez más comúnmente visto en las personas que viven con VIH, lo cual conlleva una morbi-mortalidad asociada y un incremento en la proporción de enfermedad hepática crónica, estimada en un 30% en adultos.<sup>[1]</sup> Ésta engloba un espectro de desórdenes que va desde una zona focal de esteatosis a esteatosis con daño hepatocelular (esteatohepatitis no alcohólica [EHNA]) que puede progresar a fibrosis o cirrosis. Asimismo, dado el incremento de la epidemia de obesidad en el mundo, la alta frecuencia de diabetes y dislipidemia en la población mexicana, la probabilidad del desarrollo de la EHGNA es cada vez mayor. El reconocimiento temprano será la clave para combatir este reto.<sup>[1]</sup> La resistencia a la insulina, obesidad y marcadores genéticos se asocian de forma significativa con el incremento en el riesgo de EHNA y fibrosis en la mayoría de la población con VIH estudiada hasta la fecha.<sup>[2]</sup> En efecto, se espera que para el 2030, tres de cada cuatro personas con VIH tendrán más de 50 años y más del 80% tendrá por lo menos una enfermedad relacionada a la edad.<sup>[2]</sup>

## 2. MARCO TEÓRICO

Las alteraciones de las pruebas de función hepática (PFHs) son comunes en personas con infección por VIH, ocurre en un 20-60% de los pacientes con ARVc, incluso en ausencia de co-infección con hepatitis viral. Dentro de las causas de hepatopatía observadas en personas con VIH, se incluye co-infección por hepatitis B o C, abuso de alcohol, EHGNA y toxicidad por medicamentos, incluyendo algunos ARVc. Además de una contribución al daño hepático crónico por la misma infección de VIH por sí mismo y/o la inmunodeficiencia asociada, lo cual es aún controversial.<sup>[3]</sup>

Estudios previos en personas con VIH con alteraciones en las aminotransferasas han sugerido una alta prevalencia en enfermedad hepática clínicamente significativa, incluyendo EHNA y fibrosis hepática. Aquellos pacientes con elevaciones de las PFHs requieren estudios de laboratorio y evaluaciones adicionales. Sin embargo el impacto de la alteración crónica de las PFHs, y el daño hepático asociado, en la morbi-mortalidad no ha sido bien definido. Después de la evaluación de hepatitis viral y otras causas reversibles de elevación de enzimas hepáticas, la mayoría de las veces se eligen monitorizar, dada la relevancia clínica tan incierta.<sup>[3]</sup>

### **Enfermedad de hígado graso no alcohólico (EHGNA) y esteatohepatitis no alcohólica (EHNA) en VIH**

La prevalencia de EHGNA está poco caracterizada en pacientes con VIH y ha cambiado a lo largo del tiempo con la era de la terapia antirretroviral combinada. En general se ha reportado que oscila entre el 13-55% de pacientes en tratamiento con ARVc. EHNA es más común entre pacientes con VIH que la población general. Actualmente hay una disminución en las causas de morbi-mortalidad relacionadas al SIDA, por lo que se debe hacer un énfasis en el cambio de dirección hacia causas no relacionadas al SIDA, incluyendo enfermedad hepática crónica, siendo ésta la segunda causa después de las infecciosas. Con el

advenimiento del tratamiento efectivo para virus de hepatitis C, la identificación de EHGNA es actualmente uno de los enfoques más importantes para mejorar la salud hígado en pacientes con VIH. <sup>[1]</sup>

EHGNA está caracterizada por la excesiva acumulación de grasa a nivel hepático, asociada a una resistencia a la insulina, y se define como la presencia de esteatosis en >5% de los hepatocitos de acuerdo a análisis histológico. En general abarca 2 patologías con diferente pronóstico: hígado graso no alcohólico (**HGNA**) y esteatohepatitis no alcohólica (**EHNA**), ésta última abarca un amplio espectro de la gravedad de la enfermedad que incluye fibrosis, cirrosis y carcinoma hepatocelular. Es importante tener en cuenta que para el diagnóstico es necesario haber excluido el consumo diario de alcohol  $\geq 30$ g en hombres y  $\geq 20$ g en mujeres. Claramente el consumo moderado de alcohol y los factores metabólicos en hígado graso, como obesidad, resistencia a la insulina, dislipidemia y el síndrome metabólico, siempre se deben de considerar. El diagnóstico de EHNA es por hallazgos histológicos e indica un incremento en el riesgo de progresión a fibrosis hasta cáncer hepatocelular. Hasta el momento los estudios no invasivos no son parte del diagnóstico de EHGNA, sin embargo nos ayudan a identificar a los pacientes con mayor riesgo de presentarla, sobre todo en aquellos con riesgo metabólico elevado (IMC >30, edad >40a, síndrome metabólico, elastografía hepática  $\geq 6$ kPa) y con peor pronóstico, para así monitorizarlos y evitar la necesidad de la biopsia hepática, la cual se haría solo en aquellos en lo que se quiere caracterizar una enfermedad hepática subyacente. <sup>[2]</sup>

La biopsia hepática es el estándar de oro para el diagnóstico de esteatosis hepática, sin embargo, por los inconvenientes que conlleva se ha optado por métodos diagnósticos no invasivos para detectar y cuantificar el grado de esteatosis; entre los que se encuentran la ultrasonografía (USG), incluyendo la elastografía, la tomografía computarizada y la resonancia magnética. Mediante el USG se han detectado varios grados de esteatosis con base a la intensidad de la ecogenicidad. Se considera grado 1 (leve) cuando hay un incremento ecogénico ligero y difuso en el parénquima hepático; grado 2 (moderada) cuando hay un incremento difuso con una visualización disminuida del diafragma; grado 3 (grave)

cuando hay un incremento marcado en la ecogenicidad con una pobre o nula visualización del diafragma y la porción posterior del lóbulo hepático derecho.<sup>[4,5]</sup> La tomografía es un método con un desempeño muy bueno para el diagnóstico de esteatosis de hasta  $\geq 30\%$ , con un 100% de especificidad y 82% sensibilidad. Es una técnica no-operator dependiente y rápida. La resonancia magnética es una modalidad libre de radiación para detectar esteatosis incluso en cantidad microscópica. La sensibilidad y especificidad es del 90 y 91% respectivamente, sin embargo es un procedimiento costoso y que conlleva mayor tiempo realizarlo.

### **Cambios metabólicos en VIH naive y en tratamiento con ARVc**

La infección VIH a través de una inflamación crónica y disfunción inmune es un determinante de la dislipidemia, aterosclerosis y DM tipo 2.<sup>[2]</sup> La resistencia a la insulina se observa muy frecuentemente en personas con infección por VIH.<sup>[2,6]</sup>

En aquellos afectados, no está claro si la resistencia a la insulina es resultado directo de la infección por VIH por sí sola o inducida por algunos antirretrovirales utilizados con más frecuencia hace 1 a 2 décadas (didanosina, estavudina, fosamprenavir, nevirapina, principalmente) para la infección por VIH. Varios inhibidores de proteasa (IP) como indinavir o lopinavir/ritonavir, o análogos de nucleósidos como didanosina han demostrado que causan niveles elevados de resistencia a la insulina. Además del efecto de los fármacos, en las personas que viven con VIH hay un incremento en la traslocación microbiana, lo cual es una característica en los pacientes naive lo cual promueve obesidad, resistencia a la insulina y dislipidemia. Adicionalmente se ha observado una asociación de niveles bajos de vitamina D y la resistencia a la insulina en mujeres con VIH sin DM.<sup>[2]</sup>

La dislipidemia se ha asociado con el uso de diferentes antirretrovirales incluyendo la mayoría de IP, algunos inhibidores no nucleósidos de transcriptasa reversa (NNTR) como efavirenz y nucleósidos de transcriptasa reversa (INTR) como abacavir y didanosina. La toxicidad mitocondrial inducida por estavudina y didanosina, se ha identificado como un factor de riesgo para el desarrollo de

EHGNA y fibrosis. En general, los fármacos con el potencial de causar resistencia a la insulina o dislipidemia se deben de evitar en pacientes con esteatosis hepática.<sup>[6]</sup>

Existen varios factores metabólicos que se asociaron con esteatosis hepática. Sin embargo, en estudios prospectivos se observó que solo el índice de masa corporal (IMC) se asociaba de forma independiente con ésta patología.<sup>[6]</sup>

### **Esteatosis hepática en pacientes con VIH y hepatitis viral**

Existe una progresión rápida hacia fibrosis y esteatosis hepática en pacientes con co-infección con VHC y VIH. La esteatosis hepática es un hallazgo frecuente en la infección crónica por VHC. Se ha observado que la interacción entre el ciclo viral y el metabolismo lipídico está relacionado con el desarrollo de esta enfermedad.<sup>[2,4]</sup>

En estudios recientes sobre esteatosis entre pacientes con co-infección se observó la presencia de ésta patología hasta en el 40-72% de los casos, encontrándose como factores de riesgo la edad, raza caucásica, componentes del síndrome metabólico, la carga viral del VHC y infección por genotipo 3 del VHC.<sup>[7]</sup>

### **3. DEFINICIÓN DEL PROBLEMA Y JUSTIFICACIÓN**

La prevalencia de infección por VIH se ha incrementado en algunos países, debido al aumento en la supervivencia de personas infectadas por VIH a causa del tratamiento ARVc. En México, hasta el 2016, se estimaba que existían 220 mil personas que vivían con infección por VIH. Siendo las alteraciones de las pruebas de función hepática muy comunes en esta población, observándose entre un 20-60% de los pacientes con ARVc e incluso en ausencia de infección por hepatitis viral.<sup>[3,8]</sup>

Sin embargo, dado el incremento en la obesidad en México, así como la alta prevalencia de patologías metabólicas, la frecuencia y patrones de daño hepático en la población con VIH en México, no está bien definido.

Con la finalidad de tener un mejor entendimiento de las alteraciones hepáticas de los pacientes con VIH con y sin tratamiento ARVc, se hizo un análisis descriptivo de las alteraciones de las pruebas de función hepática, así como la descripción de los hallazgos en las imágenes hepáticas por USG y sus posibles factores asociados a dichas alteraciones.

## 4. OBJETIVOS

### **Objetivo general:**

Descripción de las alteraciones hepáticas basales mediante pruebas de función hepática y USG hepática en pacientes con VIH naive y en tratamiento ARVc que ingresaron a la atención en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán (INCMNSZ) del 2010-2015.

### **Objetivos específicos:**

- Descripción de las alteraciones hepáticas mediante pruebas de función hepática a un año de seguimiento en pacientes con VIH en tratamiento ARVc.
- Descripción de las alteraciones hepáticas mediante USG hepática a un año de seguimiento en pacientes con VIH en tratamiento ARVc.
- Comparación de las alteraciones hepáticas mediante USG hepática basal y USG hepática a un año de seguimiento en pacientes con VIH en tratamiento ARVc.
- Descripción de los factores asociados a las alteraciones hepáticas observadas al año de seguimiento en pacientes con VIH en tratamiento ARVc.

## 5. METODOLOGÍA

### Diseño del estudio

- Se realizó un estudio descriptivo, observacional, longitudinal y retrospectivo en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán (INCMNSZ), basado en datos clínicos, estudios de laboratorio y gabinete recabados de los expedientes de aquellos pacientes con infección por VIH que ingresaron a la atención del 2010 al 2015.

### Población de estudio

#### a) Criterios de inclusión

- Todos los pacientes con infección por VIH que ingresaron a la clínica de VIH del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán en el período comprendido del 2010 al 2015.

#### b) Criterios de eliminación

- Todos los pacientes con datos clínicos insuficientes: aquellos que no contaran con PFHs de seguimiento.

### Variables

- **Alteraciones de pruebas de función hepática**

Definido como un aumento de bilirrubina total (BT) > 1.1, aspartato aminotransferasa (AST) >39, alanina aminotransferasa (ALT) >52 y/o fosfatasa alcalina (FA) >104.

- **Tipo de alteración de pruebas de función hepática**

Se clasificó en tres: patrón hepatocelular y/o infiltrativo, colestásico e hiperilrrubinemia aislada.

- **Naive a ARVc**

Definido como aquel paciente que no ha recibido ARVc previo al ingreso a la clínica de VIH del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

- **Tipo de ARVc**

Definido según su mecanismo de acción: inhibidores nucleósidos de transcriptasa reversa (INTR), inhibidores no nucleósidos de transcriptasa reversa (NNTR), inhibidores de proteasa (IP), inhibidores de integrasa e inhibidores de fusión.

- **Carga viral (CV) indetectable**

Definido como la carga viral con < 40 copias/ml.

- **Diabetes mellitus (DM)**

Definido por la presencia o ausencia de la enfermedad.

- **Dislipidemia**

Definido como un aumento de colesterol total (CT)  $\geq 200$  y/o triglicéridos  $\geq 150$  y/o una disminución de colesterol HDL <40.

- **Hallazgos en USG hepática**

Se clasificó con base al patrón ecográfico encontrado por USG en: esteatosis hepática, tumores o lesiones hepáticas, cirrosis hepática, otros hallazgos y sin alteraciones por USG.

### **Análisis estadístico**

Las variables cualitativas dicotómicas se expresaron en frecuencia y porcentaje. Las variables continuas se expresaron en medianas e intervalos intercuantílicos. Para el análisis inferencial se aplicará la prueba de  $\chi^2$  tomando como estadísticamente significativo valores de  $p < 0.05$ .

## 6. RESULTADOS

En el período comprendido entre el año 2010 al 2015 se incluyeron 996 pacientes que ingresaron a la clínica de VIH del INCMNSZ, de los cuales solo 152 contaban con USG hepática basal. En las características iniciales descritas en la Tabla 1, en el grupo con USG basal había una menor cuenta celular de CD4<sup>+</sup> (mediana de 124 vs 264), menor proporción de pacientes con CV indetectable (18.4% vs 22.9%), pero una mayor proporción de pacientes con co-infección con hepatitis viral (16.5% vs 1.1%) y DM (3.3% vs 2%). Sin embargo no se observó alguna diferencia en los dos grupos respecto al perfil lipídico ni al IMC. En el grupo con USG había mayor proporción de pacientes con PFHs alteradas (71% vs 45.1%), siendo la presencia de éstas, sin otro dato clínico relevante, una de las indicaciones más frecuentes de USG, hasta en una tercera parte de los casos (27.6%). El hallazgo patológico más frecuente encontrado en USG fue esteatosis hepática (31.6%).

**Tabla 1.** Características demográficas y clínicas basales de pacientes con VIH que ingresaron a la clínica de VIH del INNSZ en el período comprendido entre el 2010-2015.

	USG basal	Sin USG basal
Total de pacientes (n=996)	152 (15.3%)	844 (84.7%)
Número de pacientes por año de ingreso:		
2010 (n=181)	23 (12.7%)	158 (87.3%)
2011 (n=156)	29 (18.6%)	127 (81.4)
2012 (n=159)	26 (16.3%)	133 (83.7%)
2013 (n=194)	28 (14.4%)	166 (85.6%)
2014 (n=143)	20 (14%)	123 (86%)
2015 (n=163)	26 (16%)	137 (84%)
Género		
Femenino	16 (10.5%)	100 (11.8%)
Masculino	136 (89.5%)	744 (88.2%)
Edad (años), mediana (RIQ)	37 (29.8-45.3)	33 (27-41)
Vía de transmisión		
Heterosexual	32 (21%)	180 (21.3%)
HSH	100 (65.8%)	564 (66.8%)
Transmisión materno-infantil	1 (0.7%)	21 (2.5%)
Otros	19 (12.5 %)	79 (9.4%)
Naive a ARVc (n=690)	101 (66.4%)	589 (69.8%)
En terapia ARVc (n= 284) <sup>1</sup>	47 (30.9%)	237 (28%)

Tipo de terapia ARVc al ingreso, INTR más el tercer componente:		
NNTR	25 (53.2%)	
IP	17 (36.2%)	
Inhibidores de integrasa	0 (0%)	
Inhibidores de fusión	0 (0%)	
Otros:*	5 (10.6%)	
Tiempo de terapia ARVc, años (RIQ)	3.5 (1-10.8)	
Células T CD4+ (células/ $\mu$ l), mediana (RIQ)	124 (41-266)	264 (107.5-471.5)
CV indetectable (<40 copias/ml)	28 (18.4%)	193 (22.9%)
Escolaridad		
Educación básica ( $\leq$ 9 años)	49 (32.2%)	181 (21.4)
Educación media superior y superior (> 9 años)	96 (63.2%)	645 (76.4%)
Coinfección con VHB y/o VHC	25 (16.5%)	9 (1.1%)
Diabetes Mellitus	5 (3.3%)	17 (2%)
Dislipidemia (n=728)	108 (71.1%)	620 (73.5%)
Colesterol total ( $\geq$ 200)	15 (13.9%)	102 (16.5%)
Colesterol HDL (<40)	86 (79.6%)	483 (77.9%)
Triglicéridos ( $\geq$ 150)	62 (57.4%)	325 (52.4%)
IMC ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ), mediana (RIQ)	22.2 (19.5-24.9)	22.8 (20.6-25)
< 25 $\text{kg}/\text{m}^2$ )	108 (71%)	600 (71%)
$\geq$ 25 $\text{kg}/\text{m}^2$ )	34 (22.4%)	204 (24.2%)
PFHs <b>CON</b> alteraciones (n=489)	108 (71%)	381 (45.1%)
Patrón hepatocelular y/o infiltrativo	101 (66.4%)	330 (39.1%)
Patrón colestásico	6 (3.9%)	9 (1.1%)
Hiperbilirrubinemia aislada	1 (0.7%)	42 (4.9%)
PFHs <b>SIN</b> alteraciones (n=507)	44 (29%)	463 (54.9%)
Indicaciones de USG		
Alteración de PFHs	42 (27.6%)	
Alteración de PFHs y $\geq$ 1 hallazgo clínico <sup>2</sup>	48 (31.6%)	
VHB y/o VHC	21 (13.8%)	
Otras <sup>3</sup>	25 (16.5%)	
No especificada	16 (10.5%)	
Hallazgos en USG		
Esteatosis hepática (total):	48 (31.6%)	
Leve-moderada (grado I-II)	39 (81.3%)	
Grave (grado III)	9 (18.7%)	
Tumores o lesiones hepáticas <sup>4</sup>	5 (3.3%)	
Cirrosis hepática	12 (7.9%)	
Otros hallazgos <sup>5</sup>	32 (21%)	
Sin alteraciones	55 (36.2%)	

<sup>1</sup>Se desconoce esquema ARVc en 22 pacientes (4 con USG y 18 sin USG).

<sup>2</sup>Incluye sospecha de patología biliar

<sup>3</sup>Incluye diversos motivos en abordaje diagnóstico: tumores hepáticos, citopenias, ascitis e infecciones.

<sup>4</sup>Incluye: 2 con hemangiomas, 1 con abscesos hepáticos, 1 con adenopatías mesentéricas, 1 con quistes hepáticos simples.

<sup>5</sup>Incluye 26 casos con hepatomegalia y/o cambios inflamatorios agudos en hígado y 6 con patología biliar.

\* Incluye 2 con INTR/IP/IT, 1 IP/INTR/NNTR, 1 IP/Inhibidor de Integrasa/NNTR, 1 INTR.

Posteriormente, se realizó una evaluación de todos los pacientes a un año de seguimiento de haber ingresado a la clínica de VIH y se clasificó a éstos en dos grupos: aquellos que de forma basal presentaban PFHs con alteraciones y aquellos que estaban normales.

En el grupo que presentaban PFHs con alteraciones basales (Tabla 2) se observó que la mayoría persistió con alteraciones de PFHs (n=328, 77.7%), mientras que el restante revirtió sus anormalidades (22.3%). Del grupo de pacientes en los que las PFHs se normalizaron, a su ingreso, una menor proporción de pacientes eran naive (62.8% vs 68%), mientras que una mayor proporción se encontraban bajo tratamiento ARVc (37.2% vs 30.2%). Cabe mencionar que en el grupo que revirtieron las anormalidades de las PFHs, al año de seguimiento presentaba mayor cuenta de CD4<sup>+</sup> (336 vs 318) y mayor proporción de CV indetectable (74.5% vs 72.3%).

En el grupo que persistió con PFHs alteradas se encontró más frecuentemente la presencia de DM y la co-infección con hepatitis viral, comparado con el grupo que tuvo mejoría en las PFHs; sin embargo había una menor proporción de dislipidemia (62.5% vs 73.4%). La indicación más frecuente de USG de seguimiento en este mismo grupo fue la persistencia de las alteraciones de PFHs, observándose de forma más frecuente la presencia de esteatosis hepática leve a moderada.

**Tabla 2.** Características demográficas y clínicas a 1 año de seguimiento de los pacientes con **PFHs basales con alteraciones** a su ingreso a la clínica de VIH del INNSZ en el período comprendido entre el 2010-2015.

Pacientes con <b>PFHs basales con alteraciones</b> (n=489)		
PFHs a 1 año de seguimiento (n=422) <sup>1</sup>	<b>SIN</b> alteraciones (n=94 )	<b>CON</b> alteraciones (n=328)
Género		
Femenino	11 (11.7%)	34 (10.4%)
Masculino	83 (88.3%)	294 (89.6%)
Edad (años), mediana (RIQ)	34 (28.3-43)	34 (28-42)
Vía de transmisión		
Heterosexual	22 (23.4%)	82 (25%)

HSH	63 (67%)	211 (64.3%)
Transmisión materno-infantil	2 (2.1%)	4 (1.2%)
Otros	7 (7.5%) <sup>2</sup>	31 (9.5%) <sup>3</sup>
Naive a ARVc al ingreso (n=282)	59 (62.8%)	223 (68%)
Tipo de terapia ARVc al año:		
INTI		
INNTI		
IP		
Inhibidores de integrasa		
Inhibidores de fusión		
En terapia ARVc al ingreso(n=134)	35 (37.2%)	99 (30.2%)
Tipo de terapia ARVc al año:		
INTI		
INNTI		
IP		
Inhibidores de integrasa		
Inhibidores de fusión		
Células T CD4+ (células/ $\mu$ l), mediana (RIQ)	336 (215.3-488.8)	318 (196-502)
CV indetectable (<40 copias/ml)	70 (74.5%)	237 (72.3%)
Escolaridad		
Educación básica ( $\leq$ 9 años)	14 (14.9%)	77 (23.5%)
Educación media superior y superior (> 9 años)	74 (78.7%)	234 (71.3%)
Coinfección con VHB y/o VHC	4 (4.3%)	21 (6.4%)
Diabetes Mellitus	0 (0%)	9 (2.7%)
Dislipidemia (n=274)	69 (73.4%)	205 (62.5%)
Colesterol total ( $\geq$ 200)	31 (44.9%)	55 (26.8%)
Colesterol HDL (<40)	46 (66.7%)	140 (68.3%)
Triglicéridos ( $\geq$ 150)	52 (75.4%)	138 (67.3%)
IMC (kg/m <sup>2</sup> ), mediana (RIQ)	24 (22.2-26.7)	23.9 (21.7-25.9)
< 25 kg/m <sup>2</sup> )	51 (54.3%)	199 (60.7%)
$\geq$ 25 kg/m <sup>2</sup>	43 (45.7%)	117 (35.7%)
PFHs <b>CON</b> alteraciones (n=328)		328 (100%)
Patrón hepatocelular y/o infiltrativo		281 (85.7%)
Patrón colestásico		25 (7.6%)
Hiperbilirrubinemia aislada		22 (6.7%)
Pacientes con USG inicial	15 (16%)	86 (26.2%)
Indicaciones de USG seguimiento (n=49)	5 (5.3%)	44 (13.4%)
Alteración de PFHs	0 (0%)	19 (43.2%)
Alteración de PFHs y $\geq$ 1 hallazgo clínico <sup>4</sup>	1 (20%)	13 (29.5%)
VHB y/o VHC	3 (60%)	8 (18.2%)
Otras <sup>5</sup>	1 (20%)	3 (6.8%)
No especificada	0 (0%)	1 (2.3%)
Hallazgos en USG seguimiento (n=49)	5 (5.3%)	44 (13.4%)
Esteatosis hepática (total):	0 (0%)	13 (29.5%)
Leve-moderada (grado I-II)	0 (0%)	12 (92.3%)
Grave (grado III)	0 (0%)	1 (7.7%)
Tumores o lesiones hepáticas <sup>6</sup>	0 (0%)	1 (2.3%)

Cirrosis hepática	0 (0%)	9 (20.5%)
Otros hallazgos <sup>7</sup>	0 (0%)	6 (13.7%)
Sin alteraciones	5 (100%)	15 (34%)

<sup>1</sup>Se excluyeron 67 pacientes por falta de datos.

<sup>2</sup>Incluye 7 sin vía de transmisión especificada.

<sup>3</sup>Incluye 25 sin vía de transmisión especificada, 5 por transfusión no relacionada a hemofilia y 1 por uso de drogas IV.

<sup>4</sup>Incluye sospecha de patología biliar.

<sup>5</sup>Incluye tumores hepáticos en abordaje diagnóstico.

<sup>6</sup>Incluye 1 con hemangioma.

<sup>7</sup>Incluye 5 casos con hepatomegalia y/o cambios inflamatorios agudos en hígado y 1 con litiasis vesicular.

En el grupo de pacientes con PFHs basales sin anormalidades, a un año de seguimiento, casi la mitad de la población presentó deterioro de las mismas (48%). Siendo mayor la proporción de mujeres que se mantuvieron sin alteración de la función hepática (17.2% vs 10.1%) comparada con las que si tuvieron alteración. Sin embargo al igual que en la tabla 2, se observó que hubo mayor proporción de pacientes naive en aquellos que presentaron alteraciones de PFHs al año (79.1% vs 70.4%), sugestivo de hepatotoxicidad por el inicio del ARVc y menor proporción de pacientes que ya se encontraban en tratamiento (20.9% vs 27.8%). Se encontró mayor conteo celular de CD4<sup>+</sup> (432 vs 347) aunque de forma inesperada, había menor proporción de pacientes con CV indetectable en el grupo que se mantuvo sin deterioro de la función hepática. En este mismo grupo también se observó menor proporción de dislipidemia, pero sin diferencia aparente respecto a DM. En el grupo que tuvo deterioro de la función hepática y a los cuales se les realizó USG de seguimiento, esteatosis hepática fue el hallazgo observado en casi la mitad de los casos.

**Tabla 3.** Características demográficas y clínicas a 1 año de seguimiento de los pacientes con **PFHs basales sin alteraciones** a su ingreso a la clínica de VIH del INNSZ en el período comprendido entre el 2010-2015.

Pacientes con <b>PFHs basales sin alteraciones</b> (n=327) <sup>1</sup>		
PFHs a 1 año de seguimiento (n=327)	<b>SIN</b> alteraciones (n=169)	<b>CON</b> alteraciones (n=158)
Género		
Femenino	29 (17.2%)	16 (10.1%)
Masculino	140 (82.8%)	142 (89.9%)
Edad (años), mediana (RIQ)	33 (26-41)	34 (27-42)
Vía de transmisión		
Heterosexual	32 (18.9%)	40 (25.3%)

HSH	112 (66.3%)	111 (70.3%)
Transmisión materno-infantil	11 (6.5%)	1 (0.6%)
Otros	14 (8.3%) <sup>2</sup>	6 (3.8%) <sup>3</sup>
Naive a ARVc al ingreso (n=244)	119 (70.4%)	125 (79.1%)
Tipo de terapia ARVc al año:		
INTI		
INNTI		
IP		
Inhibidores de integrasa		
Inhibidores de fusión		
En terapia ARVc al ingreso(n=80)	47 (27.8%)	33 (20.9%)
Tipo de terapia ARVc al año:		
INTI		
INNTI		
IP		
Inhibidores de integrasa		
Inhibidores de fusión		
Células T CD4+ (células/ $\mu$ l), mediana (RIQ)	432 (278-616)	347 (242-479.5)
CV indetectable (<40 copias/ml)	112 (66.3%)	127 (80.4%)
Escolaridad		
Educación básica ( $\leq$ 9 años)	25 (14.8%)	34 (21.5%)
Educación media superior y superior (> 9 años)	137 (81.1%)	119 (75.3%)
Coinfección con VHB y/o VHC	4 (2.4%)	3 (1.9%)
Diabetes Mellitus	6 (3.6%)	4 (2.5%)
Dislipidemia (n=224)	111 (65.7%)	113 (71.5%)
Colesterol total ( $\geq$ 200)	34 (30.6%)	27 (23.9%)
Colesterol HDL (<40)	78 (70.3%)	76 (67.3%)
Triglicéridos ( $\geq$ 150)	78 (70.3%)	77 (68.1%)
IMC ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ), mediana (RIQ)	24 (21.8-26.6)	24 (21.45-26.15)
< 25 $\text{kg}/\text{m}^2$ )	97 (57.4%)	94 (59.5%)
$\geq$ 25 $\text{kg}/\text{m}^2$ )	67 (39.6%)	57 (36.1)
PFHs <b>CON</b> alteraciones (n=158)		158 (100%)
Patrón hepatocelular y/o infiltrativo		138 (87.3%)
Patrón colestásico		6 (3.8%)
Hiperbilirrubinemia aislada		14 (8.9%)
Pacientes con USG inicial	17 (10.1%)	18 (11.4%)
Indicaciones de USG seguimiento (n=18)	9 (5.3%)	9 (5.7%)
Alteración de PFHs	1 (11.1%)	2 (22.2%)
Alteración de PFHs y $\geq$ 1 hallazgo clínico <sup>4</sup>	3 (33.3%)	2 (22.2%)
VHB y/o VHC	3 (33.3%)	1 (11.1%)
Otras	2 (22.2%) <sup>5</sup>	2 (22.2%) <sup>6</sup>
No especificada	0 (0%)	2 (22.2%)
Hallazgos en USG seguimiento (n=18)	9 (5.3%)	9 (5.7%)
Esteatosis hepática (total):	2 (22.2%)	4 (44.4%)
Leve-moderada (grado I-II)	2 (100%)	3 (75%)
Grave (grado III)	0 (0%)	1 (25%)
Tumores o lesiones hepáticas <sup>7</sup>	1 (11.1%)	0 (0%)

Cirrosis hepática	0 (0%)	0 (0%)
Otros hallazgos	1 (11.1%) <sup>8</sup>	1 (11.1%) <sup>9</sup>
Sin alteraciones	5 (55.6%)	4 (44.4%)

<sup>1</sup>Se excluyeron 180 pacientes por falta de datos.

<sup>2</sup>Incluye 13 pacientes sin vía de transmisión especificada y 1 por transfusión no relacionada a hemofilia.

<sup>3</sup>Incluye 1 paciente sin vía de transmisión especificada.

<sup>4</sup>Incluye sospecha de patología biliar.

<sup>5</sup>Incluye diversos motivos en abordaje diagnóstico: 1 con hepatomegalia y otro con un quiste hepático.

<sup>6</sup>Incluye diversos motivos en abordaje diagnóstico: 1 con hepatomegalia y otro con patología renal.

<sup>7</sup>Incluye 1 con un quiste simple hepático.

<sup>8</sup>Incluye 1 con litiasis vesicular.

<sup>9</sup>Incluye 1 con hepatomegalia y/o cambios inflamatorios agudos en hígado.

En la Tabla 4, se muestra el reducido grupo de pacientes que presentaban USG hepática basal y a un año de seguimiento, observándose que al año de seguimiento, la patología hepática más frecuente fue la esteatosis (21.6%).

**Tabla 4.** Hallazgos en pacientes con USG basal y de seguimiento en pacientes con VIH que ingresaron a la clínica de VIH del INNSZ en el período comprendido entre el 2010-2015.

Total de pacientes con <b>ambos USG</b> (n=37), 3.7%	<b>BASAL</b>	<b>SEGUIMIENTO</b>
<b>Hallazgos en USG</b>		
Esteatosis hepática (total):	6 (16.2%)	8 (21.6%)
Leve-moderada (grado I-II)	6 (100%)	8 (100%)
Grave (grado III)	0 (0%)	0 (0%)
Tumores o lesiones hepáticas	1 (2.7%) <sup>1</sup>	1 (2.7%) <sup>2</sup>
Cirrosis hepática o hepatopatía crónica	7 (18.9%)	6 (16.2%)
Otros hallazgos	10 (27.1%) <sup>3</sup>	6 (16.2%) <sup>4</sup>
Sin alteraciones	13 (35.1%)	16 (43.3%)
Cambio observado por USG <sup>5</sup>	4 (10.8%)	

<sup>1</sup>Incluye 1 con adenopatías mesentéricas.

<sup>2</sup>Incluye 1 con hemangioma

<sup>3</sup>Incluye 8 casos con hepatomegalia y/o cambios inflamatorios agudos en hígado y 2 con patología biliar.

<sup>4</sup>Incluye 5 con hepatomegalia y/o cambios inflamatorios agudos en hígado y 1 con patología biliar.

<sup>5</sup>Cambio de USG inicial sin alteraciones a otro hallazgo diferente: 3 con esteatosis hepática leve, 1 con hepatomegalia.

## 7. DISCUSIÓN

En este estudio descriptivo llevado a cabo en una clínica de pacientes con VIH en un hospital de tercer nivel en México, se identificó que existe una alta proporción de pacientes que presentan alteraciones en las pruebas de función hepática. Se observó que 489 de 996 (49%) de los pacientes que ingresaron a la clínica de VIH presentaban algún tipo de alteración de la función hepática, lo cual se evaluó mediante estudios bioquímicos, reportando una proporción similar a la literatura. A diferencia de ésta, en este estudio se incluyó tanto a pacientes naive como en tratamiento ARVc.<sup>[3]</sup>

De los pacientes en los cuales se pudo realizar USG hepática, la esteatosis hepática o enfermedad de hígado graso no alcohólico fue el hallazgo patológico más frecuentemente encontrado (31.6%), sin embargo, un gran grupo de pacientes no se les realizó USG hepática. Estos hallazgos son consistentes con lo reportado en otros estudios, con una frecuencia oscilando entre un 13-55%, pero éstos sólo incluyeron pacientes que estaban con ARVc.<sup>[1]</sup>

Se identificó que existía una gran proporción de pacientes con VIH que presentaban alteraciones metabólicas, en especial en su perfil lipídico, ya sea por alteración en el colesterol total, triglicéridos o HDL, alcanzando una prevalencia de hasta 73% (728 de 996 pacientes), lo cual es muy común en población mexicana y se ha visto en otros estudios que confiere riesgo para presentar esteatosis hepática.<sup>[7]</sup>

Otro hallazgo relevante fue la mayor proporción de pacientes naive a su ingreso que persistían con alteraciones de las PFHs al año de seguimiento (68% vs 62.8%), así como un deterioro de las PFHs al año en aquellos con estudios bioquímicos basales normales que también eran naive a su ingreso (79.1% vs 70.4%). Nuestro estudio a diferencia de otros, no han logrado identificar una asociación entre esteatosis hepática y el uso ARVc. <sup>[6]</sup>

Dentro de las limitaciones de este estudio, es necesario considerar que no a todos los pacientes con PFHs alteradas se les realizó USG. Además tener en cuenta

que es un estudio observacional y por lo tanto es difícil establecer una causa-efecto. Otra limitación es que en algunos pacientes no se contaba con la información completa.

## **8. CONCLUSIONES**

En conclusión, las alteraciones de las pruebas de función hepática en pacientes con infección por VIH se asocian a patología clínicamente significativa en una alta proporción de éstos. Con el incremento en la prevalencia de la enfermedad de hígado graso no alcohólico en ésta población, la identificación y la estratificación de su riesgo va siendo de mayor importancia. Los métodos diagnósticos no invasivos son fácilmente disponibles y económicos, siendo aún así la biopsia hepática una parte fundamental del abordaje diagnóstico.

La combinación de modificación de estilos de vida, la selección del ARVc con precaución, así como el manejo de causas secundarias de esteatosis son el manejo esencial de esta patología.

El seguimiento de estos pacientes y probablemente la mayor identificación de la enfermedad de hígado graso no alcohólico pudieran prevenir la progresión de ésta enfermedad y la morbilidad asociada en los pacientes con VIH.

## 9. BIBLIOGRAFÍA

1. Tafesh ZH, Verna. Managing nonalcoholic fatty liver disease in patients living with HIV. *Curr Opin Infect Dis* 2017; 30(1): 12-20.
2. Rockstroh JK. Non-Alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and Non-Alcoholic steatohepatitis (NASH) in HIV. *Curr HIV/AIDS Rep* 2017; 14(2): 47-53.
3. Morse CG, McLaughlin M, Matthews L, Proschan M, Thomas F, Gharib AM, et al. Nonalcoholic steatohepatitis and hepatic fibrosis in HIV-1-monoinfected adults with elevated aminotransferase levels on antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2015; 60(10): 1569-78.
4. Singh D, Das CJ, Baruah MP. Imaging of non alcoholic fatty liver disease: A road less travelled. *Indian J Endocrinol Metab* 2013; 17(6): 990-5.
5. Gerstenmaier JF, Gibson RN. Ultrasound in chronic liver disease. *Insights Imaging* 2014; 5: 441-455.
6. Macías J, Pineda JA, Real LM. Non-Alcoholic fatty liver disease in HIV infection. *AIDS Rev* 2017; 19(1): 35-46.
7. Crum-Cianflone N, Dilay A, Collins G, Asher D, Campin R, Medina S, et al. Nonalcoholic fatty liver disease among HIV-infected persons. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2009; 50(5): 464-73.
8. Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS). *UNAIDS Data* 2017.