



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO**  
PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS MÉDICAS,  
ODONTOLÓGICAS Y DE LA SALUD  
CAMPO DISCIPLINARIO EPIDEMIOLOGÍA CLÍNICA

“Factores asociados a esteatosis hepática en pacientes coinfectados con virus de inmunodeficiencia humana (VIH) y virus de hepatitis c (VHC)”

**TESIS**

QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE  
MAESTRO EN CIENCIAS DE LA SALUD

PRESENTA:

Ileana Cristina Rodríguez Vázquez

TUTOR PRINCIPAL:

Dr. Juan Francisco Sánchez Ávila  
Médico adscrito al departamento de Gastroenterología  
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán  
Investigador I del Sistema Nacional de Investigadores

COMITÉ TUTOR:

Dr. Juan Gerardo Sierra Madero  
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

Dra. Alicia Piñeirúa Menéndez  
Clínica Especializada Condesa Iztapalapa

Ciudad de México. Septiembre del 2019



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.

## **Agradecimientos**

A mi madre Carmen Vázquez, la persona que me inspira día con día y el mayor ejemplo de lucha y perseverancia y quien me hizo la mujer que soy hoy.

A mis hermanas Greta y Carmen Enríquez, quienes siempre están conmigo aún en la distancia.

A mi tutor el Dr. Juan Francisco Sánchez por apoyarme en el inicio de esta aventura y a lo largo de la misma.

A mis cotutores el Dr. Juan Sierra y la Dra, Alicia Piñeirúa por sus consejos y su gran disposición durante estos años.

A la Mstra Sophia, un ejemplo de profesionalismo desde el primer momento y quien me ha dado la oportunidad de aprender de ella todos los días.

A Verito, quien me ha cuidado y apoyado desde el primer día que la conocí y hasta este momento.

A mis amigos Sara, Saraí, Lucero, Goyo, Mariana, Scarlett, Gina los cuales han sido como mi familia por más de 4 años y quienes siempre tienen una palabra de aliento cuando las cosas parecen difíciles.

A Rey, Lau y Liz, mis fieles compañeras en este camino, no hubiera sido lo mismo sin ustedes.

A la vida por darme la oportunidad de disfrutar de esta experiencia y cumplir un sueño más.

## Indicé

<b>Introducción</b>	1
<b>Antecedentes</b>	2-12
✓ Virus de inmunodeficiencia humana y virus de la hepatitis C	2-3
✓ Epidemiología	3-4
✓ Influencia VIH y VHC	4-5
✓ Esteatosis hepática en coinfección VIH/VHC	5-6
✓ Factores asociados a esteatosis hepática en coinfección VIH/VHC	7-8
✓ Tratamiento antirretroviral	8-9
✓ Morbilidad y mortalidad de la coinfección VIH/VHC	10-11
✓ Tabla evidencia	11-12
<b>Planteamiento del problema</b>	13
<b>Justificación</b>	13
<b>Pregunta de Investigación</b>	14
<b>Hipótesis</b>	14
<b>Objetivos</b>	14
<b>Metodología</b>	15-23
✓ Diseño del estudio	15
✓ Población en estudio	15
✓ Criterios de inclusión y exclusión	15
✓ Variables	16-20
✓ Procedimiento	20-21
✓ Tamaño de muestra	21-22
✓ Plan de Análisis Estadístico	22-23
<b>Implicaciones éticas</b>	23
<b>Resultados</b>	24-28
<b>Discusión</b>	29-32
<b>Conclusión</b>	32
<b>Bibliografía</b>	33-39

# Introducción

El virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) ha causado más de 35 millones de muertes en los últimos 25 años, siendo la coinfección por el virus de la hepatitis C (VHC), una de las principales causas de esta situación, debido a la alta prevalencia de enfermedades hepáticas que presentan estos pacientes (1). La presencia de VIH se ha relacionado en gran medida a una progresión acelerada de la enfermedad hepática, lo que tiene como consecuencia la aparición de cirrosis hepática y hepatocarcinoma en etapas más tempranas que la infección por VHC. Sin embargo, el mecanismo por el cual sucede esto, no es aún del todo claro. Es por ello que un gran número de artículos han abordado el tema de los factores que se pueden encontrar asociados a la presencia de esteatosis hepática, conocida como acúmulo de grasa en más del 5% de los hepatocitos y como la primera fase del daño hepático. Entre los factores que se han asociado a la presencia de esteatosis hepática en los pacientes coinfectados se encuentran, alteraciones en el perfil de lípidos, presencia de desórdenes metabólicos (obesidad, resistencia a la insulina y diabetes mellitus tipo 2), consumo excesivo de alcohol, entre otros, que aún se encuentran siendo estudiados (2). El estudio de estos factores se ha vuelto de gran importancia, ya que se conoce que estos pacientes tienen un riesgo elevado de presentar complicaciones cardiovasculares, relacionadas a ambas infecciones, aún cuando el tratamiento antirretroviral sea exitoso (3).

# Antecedentes

## Virus de inmunodeficiencia humana y virus de la hepatitis C

### *VIH*

El VIH forma parte de la familia *Retroviridae* y se pueden encontrar dos cepas reconocidas VIH-1 y VIH-2. Este virus se caracteriza por una depresión progresiva del sistema inmunitario del hospedador ya que el virus ataca las células del organismo, principalmente a los linfocitos T CD4+ (4). A pesar de que en los últimos años se ha logrado una notable reducción de las muertes asociadas a Síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), se ha vuelto un tema de interés el aumento de muertes relacionadas a otras complicaciones existentes, como lo son las enfermedades cardiovasculares, coinfección con virus como el de la hepatitis C y B y el alto consumo de drogas. Estudios realizados en Europa y Norte América han demostrado que la mortalidad de pacientes con VIH sigue siendo mayor que en la población general, llegando a ser incluso 7 veces más (5).

### *VHC*

El VHC descubierto en 1989, infecta únicamente a humanos y chimpancés, es un virus hepatotropo perteneciente a la familia *Flaviviridae* y al género *Hepacivirus*. Es un virus conocido por provocar daño progresivo al hígado, especialmente en aquellos pacientes que no han sido diagnosticados o tratados. Hasta el momento se tiene el registro de 7 genotipos de este virus y un gran número de subtipos (6). Siendo el más prevalente a nivel mundial el genotipo 1 con sus subtipos a y b, seguido del genotipo 3 conocido por tener un alta activada de replicación vírica. Aunque la prevalencia de infección por VHC ha disminuido significativamente, se cree que en los próximos 20 años las muertes por enfermedad hepática, relacionadas a este virus aumentarán razonablemente (7). El VHC se caracteriza por presentar con frecuencia desordenes metabólicos, los cuales son los principales causantes de la presencia de esteatosis hepática en estos pacientes. Algunos de los desórdenes metabólicos más comunes en estos pacientes son, la diabetes mellitus tipo 2,

alteraciones del metabolismo de los lípidos, obesidad, resistencia a la insulina, entre otros (8).

### *Coinfección VIH/VHC*

Se considera una coinfección ante la presencia de anticuerpos positivos y ácido ribonucleico del VHC (RNA-VHC) detectable en suero en un sujeto que vive con VIH (1). La coinfección por VHC es una de las más comunes entre los pacientes con VIH, llegando a presentarse en un gran porcentaje de esta población. Esto se debe a que ambas infecciones comparten vías de transmisión, siendo la más común por el uso de drogas intravenosas, seguida por transmisión de hombres que tiene sexo con hombres (HSH). Los pacientes coinfectados suelen presentar RNA-VHC más altos, lo cual dificulta la eliminación del virus y los vuelve más propensos a infectar a otros individuos. La detección de VHC en pacientes con VIH suelen ser tardía debido a que la infección por VHC suele no presentar síntomas, si no hasta etapas muy avanzadas de la enfermedad hepática (9).

## **Epidemiología**

### *Prevalencia*

A nivel mundial alrededor de 37 millones de personas se encuentran infectadas con el VIH, de los cuales aproximadamente hasta un 70% se localizan en países de África (10). En relación al VHC, se estima que aproximadamente 170 millones de personas se encuentran infectadas por este virus, siendo uno de los lugares con mayor prevalencia países como Egipto (11,12).

Se ha observado una gran variación con respecto a la prevalencia de coinfección VIH/VHC, siendo una de las cifras estimadas 4 a 5 millones de individuos coinfectados a nivel mundial (11). En un metaanálisis realizado por Lucy Platt *et al.*, se observó una prevalencia de coinfección de 6.2%, con aproximadamente 2.3 millones de individuos viviendo con ambas infecciones (13).

Son pocos los estudios que han reportado la prevalencia de coinfección

VIH/VIH. Pierre Pradat *et al*, basándose en un metaanálisis, reportó que a nivel mundial existían alrededor de 2.3 millones de personas coinfectadas, con una prevalencia estimada de 2.4%, cifra menor a algunas previamente reportadas por otros autores. Entre los datos mencionados por los autores se encontró que, la prevalencia de coinfección VIH/VHC en mujeres embarazadas y personas heterosexuales fue de 4.0%, en (HSH) fue de 6.4% y en individuos que usan drogas intravenosas llegaba a elevarse hasta un 82.4% (14).

En la actualidad se calcula que existen 225,000 personas que viven con VIH en México y no se cuentan con cifras exactas de cuantas personas presentan coinfección con VHC (15).

## **Influencia VIH y VHC**

Se ha observado que el VIH juega un importante papel para el desarrollo de hepatitis crónica, lo cual se ha visto reflejado con mayor frecuencia en aquellos pacientes inmunosuprimidos por tiempo prolongado. Los pacientes coinfectados suelen tener niveles elevados de RNA-VHC, lo cual indica un inadecuado control de la replicación del VHC. Como consecuencia de la elevación del RNA-VHC, los pacientes presentan una progresión a fibrosis hepática. Es evidente que la evolución a un daño hepático severo e incluso a un hepatocarcinoma en los pacientes coinfectados se presenta en edades más tempranas (16). Existen una gran variedad de estudios que han comprobado que el VIH tiene una fuerte influencia sobre el estado inmune y virológico de los pacientes VHC, provocando en estos pacientes una tasa de muerte mayor que en aquellos únicamente infectados por VIH (17).

### ***Influencia del VHC sobre el VIH***

La información de cómo el VHC afecta el avance de la infección por VIH aún no ha sido esclarecida por completo. Se ha descrito que el VHC puede provocar una destrucción acelerada de linfocitos T, ya que este se ha relacionado a una mayor transcripción del VIH. En la actualidad debido al uso de nuevos tratamientos antirretrovirales de gran actividad (TARGA) se ha logrado disminuir los casos de hepatotoxicidad; sin embargo, el VHC sigue siendo asociado a un

mayor abandono de tratamiento del VIH, siendo aproximadamente el 10% de los pacientes coinfectados los que deben abandonar el tratamiento debido a la presencia de hepatotoxicidad. De igual manera se conoce que existen grupos especiales en riesgo, como aquellos pacientes infectados con el genotipo 3 del VHC, los cuales suelen presentar esteatosis hepática con mayor frecuencia (16).

Tanto en la infección por el VIH como en la de VHC la presencia de estrés oxidativo elevado es común, condición que puede estar influyendo fuertemente en el desarrollo de fibrosis hepática. A pesar de que la disminución de antioxidantes en plasma, como la vitamina A, E y Zinc, se ha observado con mayor frecuencia en pacientes mono-infectados por VIH, existen estudios que comprueban que esta situación puede estar aumentada en los pacientes coinfectados VIH/VHC. Esto lleva a pensar, que tanto el estrés oxidativo como la disminución de antioxidantes en plasma es algo común tanto en el grupo de mono-infectados de VIH como en el de VHC, por lo cual la coinfección presenta un riesgo aumentado de que estas dos condiciones se presenten con mayor frecuencia y severidad (18).

## **Esteatosis hepática en coinfección VIH/VHC**

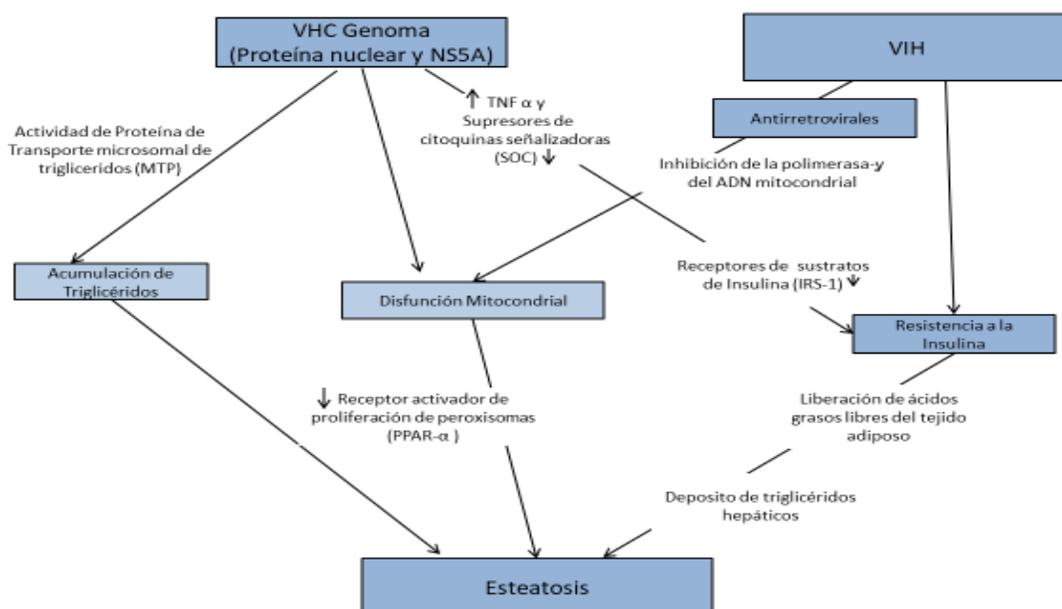
La esteatosis hepática es el acúmulo de triglicéridos en más del 5 % de los hepatocitos, la cual puede progresar a esteatohepatitis acompañada de inflamación del tejido, que puede derivar en el desarrollo de fibrosis hepática, con progresión a cirrosis y finalmente a falla hepática o carcinoma hepatocelular (19,20). La información con respecto a la incidencia y prevalencia de esteatosis hepática en pacientes infectados por VIH es muy variante, sin embargo, se ha observado una prevalencia de hasta 35% en mono-infectados con VIH y porcentajes que oscilan entre 30 y 70% para pacientes coinfectados con VHC (20–22). Esto se debe a que el VHC por sí solo, puede inducir esteatosis hepática a través de varios mecanismos, entre los que se encuentran, alteraciones en el metabolismo lipídico, resistencia a la insulina y mecanismos propios de la infección como la replicación viral (23). Se ha reportado que, el VIH por si solo puede producir esteatosis hepática, ya sea como consecuencia del tratamiento

antirretroviral o por la presencia de lipodistrofia, caracterizada por la pérdida de grasa en las extremidades y acúmulo excesivo de la misma a nivel visceral (24,25).

Existen diferentes vías por las cuales cada virus puede inducir esteatosis hepática, como se puede observar en el diagrama 1. Algunas de las vías conocidas para el VHC incluyen, el acúmulo elevado de ácidos grasos en el hepatocito, debido a la inhibición de la proteína microsomal encargada de transportar triglicéridos y que juega un importante papel en la unión de la lipoproteína de muy baja densidad (26). Otro de los mecanismos importantes provocados por ambos virus es el aumento del estrés oxidativo, el cual tiene como consecuencia una importante disfunción mitocondrial, no solo provocada por la replicación de los virus, si no también por el uso de algunos antirretrovirales ya conocidos por su potencial hepatotóxico. Es importante mencionar que uno de los genotipos de VHC mayormente asociado a esteatosis hepática, es el genotipo 3, esto debido a su alta replicación vírica e incluso algunos estudios concluyen que el efecto de este genotipo puede provocar una sobreestimación del efecto de los antirretrovirales en el paciente coinfectado (27,28).

**Diagrama 1. Mecanismos presentes en esteatosis hepática en VIH y VHC**

(26) Modificado de Modaresi Esfeh J et al.



## **Factores asociados a esteatosis hepática en coinfección VIH/VHC**

Existen diversos factores asociados a la presencia de esteatosis hepática en pacientes infectados por VIH, entre los que se encuentran factores propios del individuo como, el índice de masa corporal (IMC), circunferencia de cintura, la presencia de diabetes mellitus tipo 2, hipertensión, dislipidemia y consumo de alcohol. Implicando que desórdenes metabólicos relacionados a la obesidad pueden tener un papel importante en el desarrollo de esteatosis hepática en estos pacientes (29). Sin embargo, de igual manera se han observado factores relacionados al virus como, la replicación viral, en específico del genotipo 3 del VHC, e incluso al tratamiento antirretroviral de los pacientes con VIH (30). En una cohorte realizada de 1985-2004 en pacientes infectados por VIH se observó un aumento de sobrepeso y obesidad de 16% y 9% respectivamente, con una media de IMC tanto en hombres como mujeres  $>25$  kg/m<sup>2</sup> (31). Mientras que en relación con síndrome metabólico (SM) se ha encontrado una prevalencia de hasta 15.6% en sujetos con VIH, donde se mostró que algunos factores relacionados a la presencia de SM son; edad  $>50$  años, la presencia de sobrepeso, un aumento en la circunferencia de cintura, la lipodistrofia, la resistencia a la insulina, niveles bajos de colesterol HDL (por sus siglas en inglés, lipoproteína de alta densidad) y algunos de los antes mencionados el tratamientos con antirretrovirales (32–34).

Es importante resaltar que en diversos estudios se ha asociado la severidad de la esteatosis hepática con una progresión acelerada del daño hepático y con tasas más altas de mortalidad relacionadas a enfermedades hepáticas en los pacientes coinfectados. Incluso existen estudios que concluyen que el conteo de linfocitos CD4 en estos pacientes es bajo, implicando una baja respuesta al tratamiento antirretroviral y una pobre respuesta inmunológica (35). De igual manera se ha observado que estos pacientes coinfectados con el VIH y VHC presentan niveles bajos de HDL, IMC elevados, lipodistrofia y una avanzada

progresión a fibrosis hepática, lo cual va de la mano con el aumento de la severidad de esteatosis hepática (36).

Uno de los factores que se ha visto asociado con mayor frecuencia es el tratamiento antirretroviral en el que se encuentran los pacientes con VIH, principalmente los inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa reversa. Este tipo de antirretroviral de gran efectividad se ha visto implicado con mayor toxicidad mitocondrial, teniendo como resultado una menor beta oxidación de ácidos grasos y por consecuencia un mayor acúmulo de grasa a nivel hepático. Sin embargo, estudios demuestran que esta asociación no es del todo clara y suele no mantenerse una vez que los factores metabólicos han sido controlados. En la actualidad se vuelve de gran importancia evaluar no solo factores propios del virus, como lo es la replicación viral, sino también factores inmunológicos como el conteo de linfocitos CD4 y factores metabólicos ya antes mencionados (37).

Algunos de los medicamentos que se asocian con el desarrollo de esteatosis hepática son los inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa reversa, como el efavirenz con potencial de hepatotoxicidad, al igual que algunos inhibidores de proteasa como el Darunavir. Los cuales ocasionan un aumento en la toxicidad hepática a nivel mitocondrial. Los inhibidores de proteasa se han asociado a esteatosis hepática, ya que suprimen la ruptura de proteínas unidas a esteroides, teniendo como consecuencia un aumento en la síntesis hepática de ácidos grasos y colesterol (40,41).

## **Terapia antirretroviral en VIH**

El VIH ha pasado por tres importantes cambios, desde que el virus fue por primera vez reconocido en 1983. La primera y más relevante de todas fue la introducción de la terapia antirretroviral de alta efectividad, la cual consta de la utilización de un inhibidor de proteasa en combinación con dos análogos de nucleótidos de transcriptasa reversa, utilizada desde 1996. Otra importante evolución fue la utilización de la combinación de tratamiento antirretroviral con un método preventivo, con el fin de disminuir la transmisión del virus por vía sexual.

En estos estudios se observó que aquellos pacientes con carga viral para VIH indetectable tenían menos probabilidad de infectar a la pareja seronegativa (40).

La terapia de alta efectividad antirretroviral, conocida por sus siglas en inglés como HAART (High activity antirretroviral therapy), ha demostrado mejorar en gran medida el pronóstico de los pacientes con VIH. A pesar de esto las comorbilidades como la enfermedad crónica del hígado, han aumentado como consecuencia de la presencia de esteatosis hepática en estos pacientes. Esta terapia antirretroviral ha logrado que la infección por VIH sea tratable, aumentando la expectativa de vida de los pacientes; sin embargo, la coinfección con otros virus como el de la hepatitis C, se ha convertido en un tema primordial, debido al aumento de la morbi-mortalidad relacionada a enfermedades hepáticas. El manejo de la coinfección VIH/VHC es complejo debido a la rápida progresión de la enfermedad hepática asociado a las terapias antirretrovirales y el tratamiento para el VHC (41).

En la actualidad existen tratamientos con alta efectividad para ambos virus. Sin embargo, estudios han concluido que en el caso del tratamiento antiviral para VHC no se ha logrado garantizar, a pesar de que los pacientes presenten una respuesta viral sostenida (RVS) y que la enfermedad hepática no avance hasta un hepatocarcinoma. Por otro lado, se ha observado que una carga viral indetectable en los pacientes con VIH, por medio del tratamiento antirretroviral, no logra que la progresión del daño hepático se detenga (42). A pesar de esto, la información recabada sugiere que es de alta prioridad que los pacientes coinfectados VIH/VHC reciban el tratamiento adecuado y que de preferencia el abordaje a estos sea de manera multidisciplinaria (41).

## Tratamiento antirretroviral en México

Cuadro 1. Esquema antirretroviral recomendado en México para pacientes adultos sin tratamiento previo (43)

Esquema		
Preferido	TDF/XTC/ <b>EFV</b> coformulado (AI)	
	TDF/XTC o ABC/3TC	<b>EFV</b> <b>(AI)</b>
ABC/3TC/DTG (AI) coformulado		
TDF/XTC o ABC/3TC		DTG (AI)
TDF/FTC/EVG/Cobicistat coformulado (AI)		
TDF/XCT		RAL (AI)
TDF/XTC		<b>DRV+r (AI)</b> 17 vs. 3

**Efavirenz**

- Potencial de hipertrigliceridemia
- Potencial hepatotoxicidad

**INNTR:** inhibidores no nucleosidicos de la transcriptasa reversa.

**Darunavir**

- Potencial hepatotoxicidad

**IP:** inhibidores de la proteasa.

TDF: tenofovir; FTC: emtricitabina; 3TC: lamivudina; ABC: abacavir; EFV: efavirenz; r: ritonavir como refuerzo; DRV: darunavir; RAL: raltegravir; DTG: dolutegravir; EVG: elvitegravir; XTC: emtricitabina o lamivudina.

## Morbilidad y mortalidad de la coinfección VIH/VHC

Existen una gran cantidad de factores relacionados a morbilidad y mortalidad de sujetos infectados por VIH, entre ellos podemos encontrar a las enfermedades relacionadas al SIDA como las infecciones oportunistas, las enfermedades cardiovasculares, los cánceres no relacionados a SIDA y las enfermedades hepáticas las cuales se han vuelto una de las principales causas de muerte en estos pacientes hasta un 13.7%, siendo el 84% de estos casos relacionados a hepatitis virales (21).

Victoria Hernando, *et al.*, realizó un estudio con el fin de conocer las tasas de mortalidad en pacientes coinfectados y mono-infectados, en el cual concluye que la mortalidad en pacientes con VHC que presentan alguna condición de SIDA es hasta 20.8 veces más alta que en población general. En este estudio

observaron que los individuos con VHC tienen tasas de mortalidad más elevadas que aquellos mono-infectados por VIH y que estas suelen elevarse aún más en enfermedades relacionadas al hígado (44). Por otro lado, el metaanálisis realizado por Tin-Yi Chen, *et al.*, demostró que en la era pretratamiento de alta efectividad existió una reducción del 32% en el riesgo de morbilidad entre pacientes coinfectados y que posteriormente en la era HAART este riesgo aumentaba hasta un 35%, sin embargo, ellos concluyen que es importante tener un tiempo de seguimiento más prolongado y realizar más estudios que confirmen este hallazgo (45).

Es importante mencionar que el factor de riesgo cardiovascular aumenta en pacientes coinfectados VIH/VHC, ya que ambos virus se han asociado a complicaciones metabólicas, entre las que se encuentran la resistencia a la insulina, diabetes mellitus, dislipidemias y acúmulo de grasa hepática y visceral. Está descrito que muchas de estas complicaciones suelen mejorar con la terapia antirretroviral, aunque esto no disminuye el riesgo de sufrir algún evento cardiovascular, sin embargo, se requieren más estudios en relación con este tema (46).

## Tabla de evidencia

Tema	Autor	País	Año	Muestra	Diseño/ Método	Resultados
Esteatosis Hepática en pacientes coinfectados con virus de inmunodeficiencia humana/virus de hepatitis C: Un Metaanálisis de los factores de riesgo	Machado, M.B., et al		2010	Se incluyeron 12 estudios de 1,989	Tres estudios retrospectivos y 9 prospectivos	Prevalencia de EH 48.6% Se encontraron asociaciones en factores metabólicos como <b>IMC, DM, Hipertrigliceridemia y glucosa en ayuno y EH.</b>

Evaluación prospectiva de esteatosis hepática en pacientes infectados con VIH con o sin coinfección con virus hepatitis C.	Valentina Li Vecchia, Maurizio Soresi, et al.	Italia	2012	57 px mono infectados con VIH y 61 px coinfectados VIH/VHC	Se incluyeron px a los que se les realizó ultrasonido de hígado y elastografía transitoria.	Prevalencia EH de 51% en coinfectados VIH/VHC. La esteatosis hepática se asocio con <b>lipodistrofia</b> , valores de <b>triglicéridos</b> , <b>síndrome metabólico (OR, 1.1)</b> , y <b>colesterol total</b> en ambos grupos.
Factores asociados con esteatosis hepática en paciente coinfectados VIH Y VHC	Pascual J.F., et al	España	2009	163 px coinfectados	Transversal	Factores con asociación, exposición al tx >2 años (OR,2.73), Peso (OR, 5.2), carga viral VHC (OR, 3.58)
Esteatosis hepática en pacientes coinfectados VIH-VHC: Análisis de factores de riesgo	Bani-Sadr F., et al	Francia	2006	395 px coinfectados	Transversal	Se encontró asociación con IMC (OR, 1.13) Y carga viral VHC (OR, 1.65)

## Planteamiento del problema

Las enfermedades hepáticas ocupan un lugar significativo en la morbi-mortalidad de individuos con VIH, siendo 84% de estos casos consecuencia de hepatitis virales como la hepatitis C. En algunos estudios se ha observado que la esteatosis hepática suele ser más agresiva en pacientes coinfectados VIH/VHC, que en aquellos mono-infectados con VHC. Aunado a esto se encuentra el incremento en la presencia de comorbilidades asociadas a factores metabólicos como la diabetes, dislipidemias y obesidad, además del uso de medicamentos antirretrovirales, los cuales pueden tener como consecuencia el desarrollo de síndrome metabólico y eventos cardiovasculares. Por lo que la presencia de esteatosis hepática tanto en mono-infectados por VIH como coinfectados VIH/VHC, con lleva un riesgo elevado debido a la rápida progresión a daño hepático.

## Justificación

En la actualidad se conoce que alrededor del 24-75% de los pacientes coinfectados VIH/VHC presentan algún grado de esteatosis hepática. Los factores asociados a morbi-mortalidad por enfermedad de hígado graso son diversos, entre los que se encuentran IMC elevado, diabetes mellitus y dislipidemias, siendo en su mayoría de tipo metabólicos. Con la utilización de nuevos tratamientos antirretrovirales, la probabilidad de hepatotoxicidad ha disminuido en gran medida; sin embargo, no se puede descartar por completo el efecto de este factor dentro de la presencia de la esteatosis hepática. Por lo anterior, es importante conocer la prevalencia e identificar aquellos factores asociados a esteatosis hepática en población mexicana coinfectada VIH/VHC.

# Pregunta de Investigación

¿Cuáles son los factores asociados a esteatosis hepática en pacientes coinfectados con Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH) y Virus de Hepatitis C (VHC)?

## Hipótesis

### General:

Los factores asociados a esteatosis hepática en los pacientes mexicanos coinfectados VIH/VHC son el IMC mayor a 25 kg/m<sup>2</sup>, disminución de los linfocitos CD4 <500 células/ml y carga viral de VHC elevada >50 UI/ml.

## Objetivos

### Objetivo General:

Determinar los factores asociados a esteatosis hepática en sujetos coinfectados por el virus de la inmunodeficiencia humana y virus de la hepatitis C (VIH/VHC) en población mexicana.

### Objetivos específicos:

- ✓ Describir las características clínicas y demográficas de los pacientes coinfectados con virus de la inmunodeficiencia humana y virus de la hepatitis C (VIH/VHC).
- ✓ Determinar las diferencias entre los pacientes coinfectados VIH/VHC con y sin esteatosis hepática.
- ✓ Determinar la frecuencia de esteatosis hepática en pacientes coinfectados VIH/VHC

# Metodología

## ✓ Diseño del estudio

Estudio trasversal analítico y multicéntrico.

## ✓ Población en estudio

Pacientes coinfectados VIH/VHC de los departamentos de Infectología, a los que se le realizó elastografía transitoria del 2015-2018.

### **Lugar:**

- Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, en el Departamento de Infectología.
- Clínica Especializada Condesa Iztapalapa

## ✓ Criterios de inclusión y exclusión

### **Criterios de Inclusión**

- Edad > 18 años
- Ambos sexos
- Pacientes con infección por VIH: Anticuerpo contra VIH positivo.
- Anticuerpo contra VHC positivo y RNA detectable en suero.
- Con resultados de elastografía transitoria

### **Criterios de exclusión**

- Datos faltantes (peso, talla, consumo de alcohol, tratamiento).

✓ Variables

<u>Variable</u>	<u>Tipo de Variable</u>	<u>Definición Conceptual</u>	<u>Definición Operacional</u>	<u>Categorías</u>
<b>Dependiente</b>				
<b>Esteatosis hepática</b>	Cualitativa Dicotómica          Cualitativa Ordinal	Amplio espectro de condiciones, caracterizada por la acumulación de gotas de lípidos dentro del citoplasma de los hepatocitos.	Confirmación de presencia de gotas de lípidos en más del 5% de los hepatocitos medido por control de atenuación controlada por elastografía transitoria.	<p><b>Ausente</b> (involucrado &lt;5% CAP &lt;248 dB/m)</p> <p><b>Presente</b> (involucrados &gt;10% de los hepatocitos) CAP &gt;248 (dB/m)</p> <p><b>Leve</b> (involucrados &gt;10% de los hepatocitos) CAP &gt;248 (dB/m)</p> <p><b>Moderado</b> (involucrados &gt;30% de los hepatocitos) CAP entre 260-292 (dB/m)</p> <p><b>Severo</b> (involucra &gt;66% de los hepatocitos) CAP &gt;292 (dB/m)</p>
<b>Independiente</b>				
<b>Índice de masa corporal</b>	Cualitativa Ordinal	Indicador simple de la relación entre el peso y la talla que se utiliza frecuentemente	Relación de peso en kilogramos y la estatura en metro.	<p><b>-Bajo peso</b>, &lt;18.5 kg/m<sup>2</sup></p> <p><b>-Normopeso</b>, 18.5–24.9 kg/m<sup>2</sup></p>

	Cuantitativa Continua	para identificar el sobrepeso y la obesidad en los adultos.		- <b>Sobrepeso</b> , 25–29.9 kg/m <sup>2</sup> - <b>Obesidad</b> , >30 kg/m <sup>2</sup>  Kg/m <sup>2</sup>
<b>Síndrome Metabólico</b>	Cualitativa Nominal Dicotómica	Conjunto de factores de riesgo cardiovascular constituido por obesidad de distribución central, dislipidemia caracterizada por elevación de las concentraciones de triglicéridos y disminución de las concentraciones de colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (HDL-C), anomalías en el metabolismo de la glucosa e hipertensión arterial, estrechamente asociado a	Según la ATPIII, la presencia de al menos 3 de los 5 parámetros -Obesidad medida por el perímetro abdominal ( $\geq 102$ cm para hombres y $\geq 88$ cm para mujeres) -Hipertrigliceridemia >150 mg/dl -C-HDL bajo <40 mg/dl hombres y <50 mg/dl mujeres -Presión arterial elevada >130/85 mm Hg -Glicemia elevada >110mg/dl	-Presente -Ausente

		resistencia a la insulina.		
Antecedentes				
<b>Sexo</b>	Cualitativa Nominal Dicotómica	Se refiere a las características biológicas que definen a los seres humanos como hombre o mujer.	Persona del género femenino o masculino.	-Hombre -Mujer
<b>Edad</b>	Cuantitativa Razón	Tiempo que ha vivido una persona u otro ser vivo contando desde su nacimiento.	Número de años cumplidos, según fecha de nacimiento.	-años
<b>Tratamiento Antirretroviral</b>	Cualitativa Nominal	Combinación de medicamentos existen con inhibidores de proteasa que logran retrasar el daño del sistema inmunológico y mejorar sustancialmente la calidad de vida de las personas con VIH.	Historia del tratamiento antirretroviral del reporte médico de la base de datos.	-Tipo de ART

<b>Tiempo de Tratamiento Antirretroviral</b>	Cualitativa Dicotómica	Tiempo desde el inicio del tratamiento antirretroviral.	Tiempo transcurrido desde el inicio del tratamiento antirretroviral en el reporte médico de la base de datos.	-< 1 año ->1 año
<b>Diabetes</b>	Cualitativa Nominal Dicotómica	Enfermedad crónica que aparece cuando el páncreas no produce insulina suficiente o cuando el organismo no utiliza eficazmente la insulina que produce.	Paciente con glucemia en ayunas $\geq 7,0$ mmol/l o medicado, o con antecedentes de diagnóstico de diabetes.	-Si -No
<b>Duración de la infección</b>	Cuantitativa Discreta	Las tres fases de infección por el VIH son 1) infección aguda, 2) infección crónica y 3) Síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA)	Tiempo que el paciente ha presentado la infección.	Años
<b>Carga Viral VHC</b>	Cuantitativa		Carga viral de VHC a la fecha en la que se realizó la elastografía transitoria	UI/ml
<b>Carga Viral VIH</b>	Cuantitativa		Carga viral de VIH a la fecha en la que	Copias/ml

			se realizó la elastografía transitoria	
<b>Linfocitos CD4</b>	Cuantitativa	Los linfocitos CD4 son un tipo de glóbulos blancos que desempeñan una función importante en la protección del cuerpo contra la infección.	Conteo de linfocitos CD4 reportado en los laboratorios de cada uno de los pacientes no mayor a 3 meses de antigüedad.	Células/ml
<b>Consumo de alcohol</b>	Cualitativa Ordinal	Ingesta de sustancia psicoactiva con propiedades causantes de dependencia, que se ha utilizado ampliamente en muchas culturas durante siglos.	Consumo de alcohol reportado por el paciente en el expediente.	-Negado -Activo

### ✓ Procedimiento

Todos los resultados de los procedimientos evaluados fueron recabados de expedientes clínicos en las Clínica Especializada Condesa Iztapalapa (CECI) y el Instituto de Nutrición (INCMNSZ) y fueron incluidos a una base, para realizar un análisis secundario.

1. *Estudio de Elastografía transitoria (fibrosan)*: Se recabaron los resultados obtenidos del estudio de elastografía transitoria, por medio de la cual se

obtendrán datos en parámetro de atenuación controlada (CAP) para medir el grado de esteatosis (S0-S3). El estudio es realizado por personal calificado del departamento de Gastroenterología. Se utiliza el dispositivo Fibroscan® posicionado en un espacio intercostal, cerca del lóbulo derecho del hígado, por el cual una onda de 50-MHz que pasa a través del hígado mediante un pequeño transductor, determinando así el grado de fibrosis (mediante Kpa) y esteatosis (mediante parámetro de atenuación controlada [CAP]).

2. *Composición corporal:* Se incluyeron los datos de expedientes clínicos, peso habitual en kilogramos (Kg), peso actual en Kg y talla en centímetros (cm) para el cálculo del IMC y diferencia de peso.
3. *Historia Clínica:* Se recopilaron datos sobre comorbilidades existentes relacionadas a síndrome metabólico, resistencia a la insulina, dislipidemias e hipertensión arterial sistémica, al igual que tipo y tiempo de tratamiento Antirretroviral. Se considerarán aquellos laboratorios que no tengan más de tres meses de antigüedad de la fecha que se realice la elastografía transitoria, se incluirán: -Perfil de función hepática -Química sanguínea -Perfil de lípidos -Conteo de células CD4
4. Se utilizaron para la recolección de datos clínicos el sistema de expediente electrónico institucional ehCOS clinic, para las variables demográficas y para los datos bioquímicos correspondientes al laboratorio central se utilizó el sistema Labsis. El reporte de fibroscan se obtuvo de la base de datos existente y de expedientes. En las Clínica Especializada Condesa Iztapalapa se utilizó el sistema de SALVAR y expedientes físicos para recolectar la información.

✓ **Tamaño de muestra (47)**

donde:

$Z_{\alpha/2} = 1.962$  (si la seguridad es del 95%)

$p$  = proporción esperada (Prevalencia de esteatosis hepática en VIH/VHC 48.6% = 0.486)

q = 1 – p (en este caso 1-0.486 = 0.517)

d = precisión (en este caso deseamos un 10%)

$$n = \frac{1.96^2 (0.486) (0.517)}{0.10^2} = 94$$

$$n = \frac{Z\alpha^2 p(q)}{e^2}$$

Para realizar el análisis multivariado, se consideró la siguiente formula:

$$n = 7(K+1)$$

$$n = 7(10+1) = 77 \text{ individuos}$$

Machado MV, Oliveira AG, Cortez-Pinto H. Hepatic steatosis in patients coinfecting with human immunodeficiency virus/hepatitis C virus: A meta-analysis of the risk factors. *Hepatology*. julio de 2010;52(1):71-8.

### ✓ Plan de Análisis Estadístico

La normalidad de la distribución de las variables cuantitativas se comprobó por medio de histogramas de frecuencias y la prueba de Kolmogorov-Smirnov, ya que el tamaño de muestra era mayor a 50. Las variables cualitativas se describieron por medio de frecuencias absolutas y porcentajes, mientras que las variables cuantitativas se describieron con medias y desviación estándar cuando presentaban una distribución normal, y como medianas y rangos intercuartílicos cuando la variable no presentaba distribución normal.

Se realizó un análisis bivariado entre la presencia y ausencia de esteatosis hepática para cada una de las variables estudiadas. Para variables cuantitativas se utilizaron las pruebas de t de Student o U de Mann-Whitney según la distribución fuera normal o no, respectivamente. Para comparar las variables cualitativas se usó la prueba de Chi-cuadrada.

En el análisis multivariado se utilizó la regresión logística para determinar los factores asociados con la presencia de esteatosis hepática. Se introdujeron las variables que en el análisis bivariado tenían un valor de  $p$  menor a 0.05 y de igual manera se introdujeron aquellas que aun estado en el límite de la significancia estadística, tuvieran una asociación posible o hubieran aparecido como asociadas en estudios previos. Se tomó como significativa una  $p$  menor a 0.05. El análisis estadístico se realizó con el programa estadístico SPSS, versión 21.0.

## **Implicaciones éticas**

### *Consentimiento Informado*

El estudio usó datos a partir de fuentes secundarias como lo son los expedientes clínicos por lo que no se hizo uso del consentimiento informado. Sin embargo, se contó con una autorización para el uso de dicha información por parte de las instituciones.

### *Confidencialidad*

Los datos e información obtenidos a partir de los expedientes clínicos de CECI se manejaron con absoluta discreción y confidencialidad, utilizándolos solo para propósitos académicos y de investigación. La base de datos estará identificada con un nuevo ID, en la cual no se podrá identificar a quien pertenece la información de los pacientes no se encontrará disponible al público en ningún momento y para ningún propósito. La información se mantendrá resguardada y será usada solo para fines académicos.

### *Conflictos de Interés*

No existen conflictos de interés en la realización de la investigación.

# Resultados

Se analizaron datos de 81 pacientes coinfectados VIH/VHC a los que se les realizó la elastografía transitoria. El sexo que predominó fue el masculino con 77 (95.1%) individuos. La media de edad fue de  $41.5 \pm 9.27$  años, IMC de  $23.57 \pm 3.14$  kg/m<sup>2</sup>, lo que indicaba que la mayoría de los pacientes se encontraban en normopeso. El 44.4% de los pacientes indicaron un consumo activo de alcohol.

La comorbilidad más comúnmente presentada fueron las dislipidemias presentándola 25 (30.9%) pacientes, específicamente por hipertrigliceridemia la cual se presentó en 23 (28.4) pacientes. El genotipo del VHC que predominó en este grupo de pacientes fue el 1, específicamente del subtipo a. La prevalencia de esteatosis hepática (EH) fue de 34.5 %. El 98.8% de los pacientes se encontraba en tratamiento antirretroviral, 66.7% tenían más de un año con el tratamiento y 100% de los pacientes tenían al menos un inhibidor nucleósido de la transcriptasa reversa. El resto de las características basales se presentan a detalle en la tabla 1.

**Tabla 1.**

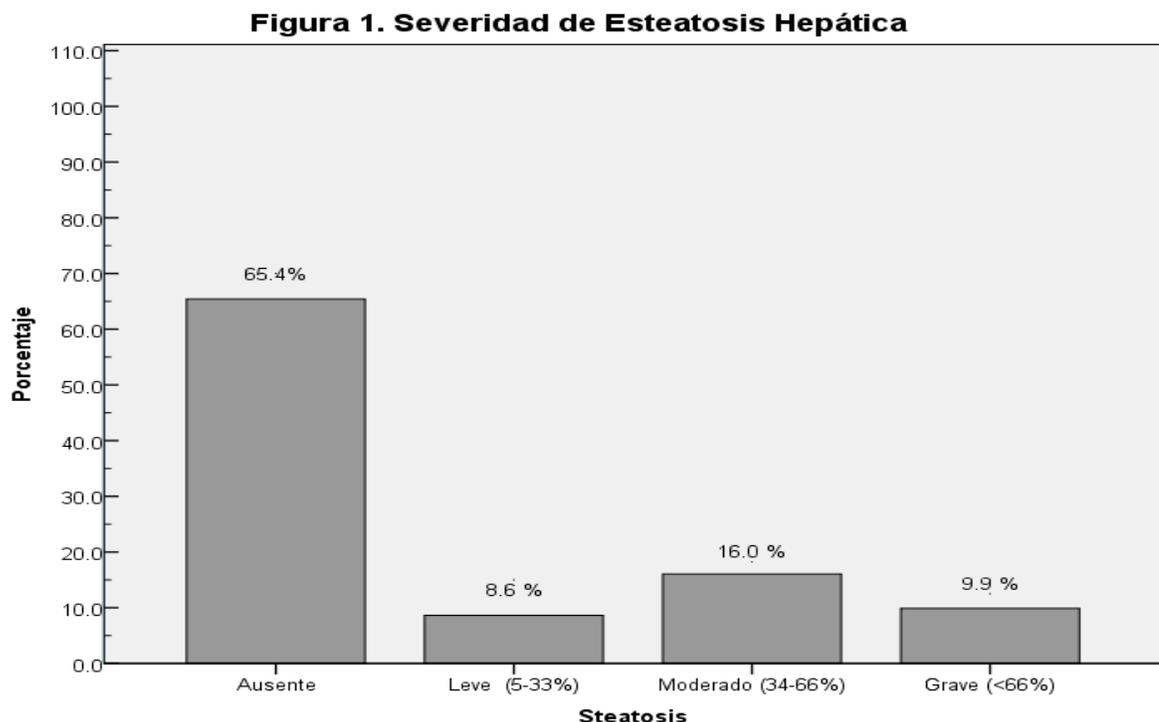
Características clínicas y demográficas y análisis de asociación con la presencia de esteatosis hepática

Variable	VIH+VHC Total (n=81)	EH Ausente (n=53)	EH Presente (n=28)	Valor <i>P</i>
<b>Sexo</b>				<b>0.012</b>
Hombres <i>n</i> (%)	77 (95.1)	53 (100)	24 (85.7)	
Mujeres <i>n</i> (%)	4 (4.9)	0 (0)	4 (14.3)	
<b>Edad (años) <math>\bar{x} \pm DE</math></b>	$41.51 \pm 9.27$	$39.6 \pm 8.6$	$45 \pm 9.6$	0.013
<b>Peso (kg) <math>\bar{x} \pm DE</math></b>	$66.59 \pm 11.29$	$65.1 \pm 10.9$	$69.7 \pm 11.5$	0.102
<b>Talla (metros) <math>\bar{x} \pm DE</math></b>	$1.68 \pm 0.09$	$1.69 \pm 0.08$	$1.67 \pm 0.10$	0.413
<b>IMC (Kg/m<sup>2</sup>) <math>\bar{x} \pm DE</math></b>	$23.57 \pm 3.14$	$22.8 \pm 3.0$	$25.1 \pm 2.8$	0.003
<b>Interpretación IMC</b>				0.167
<i>n</i> (%)				
Bajo peso	3 (3.7)	3 (6.1)	0 (0)	
Normo peso	49 (60.5)	36 (73.5)	13 (56.5)	
Sobrepeso	16 (19.8)	8 (16.3)	8 (34.8)	
Obesidad	4 (4.9)	2 (4.1)	2 (8.7)	

<b>Consumo activo de alcohol n (%)</b>	36 (44.4)	26 (49.1)	10 (35.7)	0.181
<b>Diabetes n (%)</b>	0 (0)			
<b>Hipertensión n (%)</b>	3 (3.7)	1 (1.9)	2 (7.1)	0.273
<b>Dislipidemia n (%)</b>	25 (30.9)	16 (30.2)	9 (32.0)	0.856
<b>Hipercolesterolemia n (%)</b>	6 (7.4)	2 (3.8)	4 (14.3)	0.086
<b>Hipertrigliceridemia n (%)</b>	23 (28.4)	15 (28.3)	8 (28.6)	0.980
<b>Síndrome Metabólico n (%)</b>	0 (0)			
<b>Tx ART &gt; 1 año n (%)</b>	54 (66.7)	35 (64.8)	19 (35.2)	0.960
<b>INTR n (%)</b>	80 (98.8)	52 (100)	28 (100)	
<b>INNTR n (%)</b>	39 (48.1)	27 (51.9)	12 (42.9)	0.439
<b>IP</b>	35 (43.2)	20 (38.5)	15 (53.6)	0.194

ART, Tratamiento Antirretroviral.; INTR, inhibidores nucleótidos de la transcriptasa reversa; **INNTR**: inhibidores no nucleótidos de la transcriptasa reversa; **IP**, inhibidores de la proteasa.

En la figura 1 se muestra la prevalencia de esteatosis hepática según la severidad entre los pacientes coinfectados VIH/VHC.



En análisis de asociación entre la ausencia y presencia de esteatosis, se observó significancia estadística, con un  $p$  de 0.013, en la variable de edad ya que los pacientes que presentaban esteatosis hepática tenían mayor edad con respecto a los que no la presentaban ( $45 \pm 9.6$  y  $39.6 \pm 8.6$ , respectivamente). De igual manera, los pacientes con esteatosis hepática mostraban un IMC mayor ( $25.1 \pm 2.8$  kg/m<sup>2</sup>), con una  $p$  significativa de 0.003, debido a que el porcentaje de pacientes que con sobrepeso u obesidad en este grupo era mayor. La única variable de bioquímicos que resultó significativa fueron las concentraciones de creatinina, ya que los pacientes con esteatosis hepática presentaban valores menores de la misma con respecto a los que no tenían esteatosis hepática (0.85 mg/dl, RIC 0.74-0.97 y 0.91 mg/dl, RIC 0.84-11.09, respectivamente) con una  $p$  de 0.052. Es importante mencionar que a pesar de que las variables de carga viral y linfocitos CD4 no resultaron significativas, se puede observar una tendencia de empeoramiento del sistema inmune en los pacientes con esteatosis hepática, ya que presentaban conteos de linfocitos CD4 menores, y cargas virales de VIH y VHC mayores que aquellos con presencia de esteatosis hepática, como se puede observar en la tabla 2.

**Tabla 2.**

Características bioquímicas y análisis de asociación con la presencia de esteatosis hepática

Variable	VIH+VHC Total (n=81)	EH Ausente (n=53)	EH Presente (n=28)	Valor P
<b>Bilirrubina Total (mg/dl)*</b>	0.63 (0.47-0.99)	0.64 (0.50-0.78)	0.56 (0.46-1.13)	0.957
<b>Bilirrubina Directa (mg/dl)*</b>	0.22 (0.16-0.30)	0.21 (0.17-0.29)	0.22 (0.15-0.30)	0.905
<b>Bilirrubina Indirecta (mg/dl)*</b>	0.41 (0.30-0.71)	0.41 (0.32-0.60)	0.37 (0.30-0.78)	0.965
<b>ALT (U/L)*</b>	56 (35-105)	53.2 (35.0-112.0)	56.5 (34.5-99.1)	0.964
<b>AST (U/L)*</b>	39 (32-76)	40 (34.0-71.0)	37 (30.5-70.0)	0.883
<b>Glucosa (mg/dl) <math>\bar{x} \pm DE</math></b>	87.9 $\pm$ 9.4	87.5 $\pm$ 10.3	88.6 $\pm$ 7.5	0.636
<b>Triglicéridos (mg/dl)*</b>	135 (99-161)	120 (95-151)	135 (104-167)	0.559
<b>Colesterol Total (mg/dl) <math>\bar{x} \pm DE</math></b>	160.6 $\pm$ 34.1	163.4 $\pm$ 37.4	154.1 $\pm$ 24.5	0.300
<b>C-HDL (mg/dl)*</b>	42 (36-46)	42 (37-46)	42 (36-48)	0.760

<b>C-LDL (mg/dl)*</b>	97 (79-111)	102.0 (79.6-112.8)	90.3 (72.7-105.4)	0.291
<b>Creatinina (mg/dl)*</b>	0.90 (0.80-1.03)	0.91 (0.84-11.09)	0.85 (0.74-0.97)	0.052
<b>Genotipo VHC n (%)</b>				0.568
1	52 (64.2)	31 (58.5)	21 (75.0)	
2	2 (2.5)	1 (1.9)	1 (3.6)	
3	4 (4.9)	3 (5.7)	1 (3.6)	
4	11 (13.6)	9 (17.0)	2 (7.1)	
<b>Carga Viral VIH (copias/ml)*</b>	8520 (50-133616)	701 (40-104648)	8565 (50-65406)	0.572
<b>Carga Viral VHC (UI/ml)*</b>	591399 (81119-2131710)	541629 (106394-2289185)	1143935 (41331-2012856)	0.794
<b>Conteo CD4+ (células/ml)*</b>	353 (227-621)	486 (311-621)	280 (179-548)	0.146

ALT, Alanino Aminotransferasa; AST, Aspartato Aminotransferasa.

\*Se utilizaron medianas y rango intercuartilar, se utilizó la prueba no paramétrica U de Mann-Whitney

Los antirretrovirales con mayor uso se encuentran en la tabla 3. Donde se puede observar que el Tenofovir y Emtricitabina ambos inhibidores nucleósidos de la transcriptasa reversa, son los medicamentos más usados en este grupo de pacientes. Seguido de estos dos se encuentra el Efavirenz, un inhibidor no nucleósido de la transcriptasa reversa.

**Tabla. 3**  
Tratamiento Antirretroviral

	<b>N° de pacientes n(%)</b>
<b>Pacientes en Tratamiento</b>	80 (98.7)
<b>Efavirenz</b>	37 (45.7)
<b>Nevirapina</b>	1 (1.2)
<b>Raltegravir</b>	11 (13.6)
<b>Tenofovir</b>	75 (92.6)
<b>Ritonavir</b>	35 (43.2)
<b>Emtricitabina</b>	66 (81.5)
<b>Abacavir</b>	8 (9.9)
<b>Lamivudina</b>	4 (4.9)
<b>Zidovudina</b>	2 (2.5)
<b>Lopinavir</b>	12 (14.8)
<b>Atazanavir</b>	12 (14.8)
<b>Darunavir</b>	7 (8.6)
<b>Didanosina</b>	1 (1.2)
<b>Dolutegravir</b>	2 (2.5)
<b>Fosamprenavir</b>	1 (1.2)
<b>Etravirina</b>	1 (1.2)
<b>Saquinavir</b>	1 (1.2)

Se realizó un análisis multivariado, primeramente, donde se incluían aquellos factores que habían mostrado asociación con la presencia de esteatosis en estudios previos como se muestra en la tabla 4. Sin embargo, en este únicamente el IMC resultó tener significancia ( $p$  0.019) y OR de 1.276 (IC, 1.041-1.563), implicando que un IMC elevado es un factor asociado a la presencia de EH en estos pacientes. Posteriormente, los factores que tenían asociación estadística en el análisis bivariado fueron incluidos en un segundo análisis multivariado, los cuales se observan en la tabla 5. En este caso, la variable de IMC mantuvo su significancia estadística y se observa que tanto la edad (OR=1.070, IC 1.002-1.143,  $p$  0.045), como la creatinina (OR=0.014, IC 0.000-0.730,  $p$  0.034), también forman parte de los factores asociados esteatosis hepática en pacientes coinfectados VIH/VHC.

**Tabla 4.**

Análisis Multivariado de factores que resultaron asociados en estudios previos

Variables	B	OR	IC	Valor $P$
<b>Duración VIH</b>	0.018	1.018	(0.914-1.134)	0.743
<b>Tratamiento &gt; 1 año</b>	0.267	1.306	(0.312-5.466)	0.715
<b>Linfocitos CD4+</b>	-0.001	0.999	(0.997-1.001)	0.339
<b>Carga Viral VHC</b>	0.000	1.00	(1.000-1.000)	0.975
<b>Dislipidemia</b>	-0.006	0.994	(0.282-3.509)	0.998
<b>IMC</b>	0.244	1.276	(1.041-1.563)	0.019
<b>Consumo activo de alcohol</b>	-0.261	0.771	(0.226-2.628)	0.677

**Tabla 5.**

Análisis Multivariado de factores que resultaron asociados en analisis bivariado

Variables	B	OR	IC	Valor $P$
<b>IMC (Kg/m<sup>2</sup>)*</b>	0.211	1.235	1.010-1.510	0.040
<b>Creatinina (mg/dl)</b>	-4.291	0.014	0.000-0.730	0.034
<b>Edad (años)</b>	0.068	1.070	1.002-1.143	0.045

\*IMC, Índice de masa corporal.

## Discusión

La prevalencia de esteatosis hepática en este grupo de pacientes se encuentra dentro de los porcentajes ya reportados por estudios previos (34.5%), sin embargo, esto no resulta fuera de lo común ya que el rango de prevalencia reportado es amplio, oscilando entre 30 a 70 % (20-22). Esto puede deberse a las diferencias presentes en cada muestra de estudio. Un ejemplo de ello son los genotipos, en el estudio de José Francisco Pascual Pareja, et al., se observó alta prevalencia de genotipo 1 y hasta un 27.4% de genotipo 3, mientras que en el nuestro a pesar de que el 1 seguía siendo el predominante el genotipo 3 solo se presentó en el 4.9% de los pacientes, implicando que al menos en México este genotipo es muy poco común. Por esta razón fue imposible incluir al genotipo 3 como un factor asociado, tal y como fue hecho en otros estudios (30).

En relación a las comorbilidades, en nuestro estudio no se encontraron pacientes con el diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2, cuando en otros estudios se mostraba al menos un 10% de prevalencia de diabetes, esto va de la mano con las concentraciones de glucosa que presentan nuestro grupo de estudio, ya que la media era de 87.9 mg/dl  $\pm$  9.4, lo que indica que la mayoría de los pacientes tenían un buen control glucémico (36). Es importante resaltar que en nuestros resultados se observó una presencia de hipertrigliceridemia de 28.4%, cifras menores a las reportadas en estudios franceses como el de Neu *et al*, donde esta comorbilidad se observaba hasta en un 40% de su muestra. De igual manera en este estudio se observaba una media de IMC similar a la nuestra (<25 kg/m<sup>2</sup>). Caso diferente con en el conteo de CD4 ya que los pacientes franceses mostraban cifras mayores que las reportadas en nuestra muestra (500 células/ML, RIC 78-1644 y 353 RIC 227-621, respectivamente), lo cual puede deberse a un sistema debilitado en nuestros pacientes. El grado más común de infiltración de grasa fue el moderado (34-66% de los hepatocitos afectados) con un 16%, caso diferente al reportado en otros estudios donde el grado de infiltración más común era el leve (5-33% de los hepatocitos afectados) con prevalencias de hasta 57.4% (2).

En cuestión de los factores metabólicos, no encontramos pacientes que cumplieran con los criterios de síndrome metabólico, por lo que al igual que la variable de genotipo 3, este factor no se pudo asociar con la presencia de esteatosis hepática. Encontramos una alta prevalencia de consumo activo de alcohol (44.4%), comparado con otros estudios en los que solo se observaban porcentajes de consumo de alcohol activo en el 10% de la muestra (19).

En relación al tratamiento antirretroviral, el 98.8% de los pacientes se encontraban dentro de un esquema, este mismo porcentaje tenía al menos un inhibidor nucleósido de la transcriptasa reversa, siendo el tenofovir el más común en 92.6% de los pacientes, seguida de la Emtricitabina en 81.5%. El inhibidor no nucleósido de la transcriptasa reversa más común fue el efavirenz conocido por su potencial hepatotóxico. Sin embargo, ninguno de estos fue asociado significativamente con la presencia de esteatosis hepática.

En el análisis bivariado, se encontró asociación entre la presencia de esteatosis hepática y la edad, ya que los pacientes con EH tenían mayor edad que aquellos sin EH ( $45 \pm 9.6$  años y  $39.6 \pm 8.6$ , respectivamente), situación similar reportada en estudios previos donde los pacientes con EH eran significativamente mayores que los que no la presentaban ( $40.6 \pm 5.7$  años y  $39.0 \pm 5.3$ , respectivamente). Sin embargo, se puede observar que, en nuestra muestra de pacientes, este hallazgo es mucho más notorio que el reportado en el estudio francés (29). Al igual que en la mayoría de los estudios, la variable de IMC resultó asociada a la presencia de esteatosis, ya que los pacientes con EH presentaban IMC mayores a los de aquellos pacientes sin esteatosis ( $25.1 \pm 2.8$  kg/m<sup>2</sup> y  $22.8 \pm 3.0$  kg/m<sup>2</sup>, respectivamente) al igual que en el grupo estudiado por Valentina Li Vecchi, et al. Esto puede deberse a que los pacientes con VIH suelen presentar lipodistrofia, la cual se caracteriza por la pérdida de masa en las extremidades y la ganancia de grasa visceral (19). Otra variable que resultó asociada y de la cual no se tienen estudios al respecto es la creatinina, en nuestro grupo de estudio se observó que los pacientes con EH tenían concentraciones significativamente menores que aquellos sin EH (0.85 mg/dl, RIC 0.74-0.97 y 0.91 mg/dl, RIC 0.84-11.09, respectivamente). Sin embargo y a pesar de que esta

variable no ha sido estudiada con anterioridad se tiene la teoría, que el tratamiento con tenofovir, conocido por producir alteraciones renales y en el cual se encuentran al menos un 92.6 % de los pacientes, puede tener como consecuencia la disminución de creatinina al menos en este grupo de pacientes (41).

Finalmente, a pesar de que variables como la carga viral para VHC, conteo de linfocitos CD4, perfil de lípidos alterado, perfil de funcionamiento hepático (ALT, AST, bilirrubinas y fosfatasa alcalina) y consumo elevado de alcohol resultaron asociados en estudios previos, en el nuestro estos factores no tuvieron asociación alguna en con la presencia de EH (22-36).

Entre las principales limitaciones de este estudio encontramos que es un estudio de naturaleza retrospectiva y con ello solo podemos establecer asociaciones y no causalidad. Así mismo, existe un sesgo de información ya que se basa en fuentes secundarias como el expediente clínico, y la riqueza de la información depende de un adecuado y completo registro de los datos. Muchos de los datos que fueron tomados de fuentes subjetivas, ya que era el mismo paciente el que reportaba su consumo de alcohol. Al ser el análisis secundario de una base ya existente mucha de la información que se fue agregando tenía entre 3 y 4 meses de diferencia con la realización de la elastografía transitoria, donde se determinaba la presencia de esteatosis. Otra de las limitaciones es que no se pudo realizar el análisis de composición corporal, el cual hubiera servido para reforzar y aclarar hallazgos metabólicos que parecían tener tendencia en los resultados. La última limitación es que el tamaño de muestra no fue lo suficientemente grande, con lo cual aquellas variables que podían tener asociación no se mostraron así en el análisis.

Una de las principales fortalezas del estudio es que a pesar de no haber alcanzado el tamaño de muestra la precisión de este es mayor al 95%. Se contó con un gran número de datos clínicos, dando una descripción más clara del estado de los pacientes coinfectados. Es importante mencionar que en este estudio el tratamiento antirretroviral no resultó asociado a la presencia de

esteatosis, lo cual puede indicar que los nuevos tratamientos tienen un efecto menos hepatotóxico que los usados años atrás. Siendo el IMC uno de los factores con mayor asociación, esto podría marcar la pauta para realizar estudios donde la composición corporal se mida con mayor detalle (porcentaje de grasa corporal, circunferencias, porcentaje de musculo, entre otras) y sea considerada una parte importante del tratamiento multidisciplinario en pacientes mexicanos coinfectados VIH/VHC.

## Conclusión

En nuestra muestra de pacientes coinfectados VIH/VHC la prevalencia de esteatosis hepática fue de 34.5%, porcentajes similares a los reportados en estudios previos. Lo cual demuestra que la esteatosis hepática es un hallazgo común en estos pacientes y tiene un origen multifactorial. En nuestro estudio destaca la asociación con factores tanto modificables como el IMC y poco no modificables como la edad y las concentraciones de creatinina, posiblemente determinados por el uso de antirretrovirales. Por lo cual es importante incluir dentro de las evaluaciones de estos pacientes la evaluación de composición corporal, la cual podrá contribuir a una mejor descripción de los factores metabólicos que podrían estar influyendo en la presencia de esteatosis hepática. Es necesaria la realización de estudios prospectivos, con tamaños de muestra mayores que demuestren la verdadera asociación con factores como el genotipo 3, desórdenes metabólicos (Diabetes, dislipidemias, obesidad), bioquímicos, estado inmune y tratamiento antirretroviral, esto a pesar de que en la mayoría de los estudios se ha demostrado que la nueva terapia antirretroviral de alta efectividad no tiene efectos sobre la presencia o no de esteatosis hepática en el paciente coinfectado VIH/VHC.

## Bibliografía

1. Sonderup MW, Wainwright HC. Human Immunodeficiency Virus Infection, Antiretroviral Therapy, and Liver Pathology. *Gastroenterology Clinics of North America*. junio de 2017;46(2):327-43.
2. Neau D, Wincock M, Castéra L, Bail BL, Loko M-A, Giraudeau L, et al. Prevalence of and Factors Associated With Hepatic Steatosis in Patients Coinfected With Hepatitis C Virus and HIV: Agence Nationale pour la Recherche contre le SIDA et les hépatites virales CO3 Aquitaine Cohort. *JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. junio de 2007;45(2):168-73.
3. Fernández-Montero JV, Barreiro P, de Mendoza C, Labarga P, Soriano V. Hepatitis C virus coinfection independently increases the risk of cardiovascular disease in HIV-positive patients. *Journal of Viral Hepatitis*. enero de 2016;23(1):47-52.
4. Instituto Nacional de seguridad e higiene del trabajo. Virus de inmunodeficiencia humana [Internet]. 2014 sep [citado 20 de noviembre de 2017] p. 1-5. (Fichas de agentes biológicos). Disponible en: <http://www.insht.es/RiesgosBiologicos/Contenidos/Fichas%20de%20agentes%20biologicos/Fichas/Virus/Virus%20de%20la%20inmunodeficiencia%20humana.pdf>.
5. CoRIS cohort, Hernando V, Alejos B, Monge S, Berenguer J, Anta L, et al. All-cause mortality in the cohorts of the Spanish AIDS Research Network (RIS) compared with the general population: 1997–2010. *BMC Infectious Diseases* [Internet]. diciembre de 2013 [citado 4 de junio de 2019];13(1). Disponible en: <https://bmcinfectdis.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2334-13-382>
6. Sharma G, Raheja H, Das S. Hepatitis C virus: Enslavement of host factors: HOST-HCV INTERACTION. *IUBMB Life*. enero de 2018;70(1):41-9.

7. Messina JP, Humphreys I, Flaxman A, Brown A, Cooke GS, Pybus OG, et al. Global distribution and prevalence of hepatitis C virus genotypes: MESSINA ET AL. *Hepatology*. enero de 2015;61(1):77-87.
8. Serfaty L. Metabolic Manifestations of Hepatitis C Virus. *Clinics in Liver Disease*. agosto de 2017;21(3):475-86.
9. Taylor LE, Swan T, Mayer KH. HIV Coinfection With Hepatitis C Virus: Evolving Epidemiology and Treatment Paradigms. *Clinical Infectious Diseases*. 15 de julio de 2012;55(suppl 1):S33-42.
10. UNAIDS. How AIDS changes everything—MDG 6: 15 lessons of hope from the AIDS response. UNAIDS, 2015.
11. Ganesan M, Poluektova LY, Kharbanda KK, Osna NA. Human immunodeficiency virus and hepatotropic viruses co-morbidities as the inducers of liver injury progression. *World Journal of Gastroenterology*. 28 de enero de 2019;25(4):398-410.
12. Omran D, Alboraie M, Zayed RA, Wifi M-N, Naguib M, Eltabbakh M, et al. Towards hepatitis C virus elimination: Egyptian experience, achievements and limitations. *World Journal of Gastroenterology*. 14 de octubre de 2018;24(38):4330-40.
13. Platt L, Easterbrook P, Gower E, McDonald B, Sabin K, McGowan C, et al. Prevalence and burden of HCV co-infection in people living with HIV: a global systematic review and meta-analysis. *The Lancet Infectious Diseases*. julio de 2016;16(7):797-808.
14. Pradat P, Virlogeux V, Trépo E. Epidemiology and Elimination of HCV-Related Liver Disease. *Viruses*. 6 de octubre de 2018;10(10):545.
15. Dirección General de Epidemiología, Secretaría de Salud, CENSIDA. Vigilancia Epidemiológica de casos de VIH/SIDA en México Registro Nacional de Casos de SIDA. Actualización al 1er. trimestre del 2018

[Internet]. 2018 mar [citado 15 de mayo de 2018] p. 1-23. Disponible en: [https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/328400/RN\\_1er\\_trim\\_2018.pdf](https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/328400/RN_1er_trim_2018.pdf).

16. Soriano V, Martin-Carbonero L, Vispo E, Labarga P, Barreiro P. Infección por virus de la inmunodeficiencia humana y hepatitis víricas. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*. noviembre de 2011;29(9):691-701.
17. Behzadpour D, Ahmadi Vasmehjani A, Mousavi Nasab SD, Ahmadi NA, Baharlou R. Impact of HIV infection in patients infected with chronic HCV (genotypes 1a and 3a): virological and clinical changes. *Pathogens and Global Health*. 16 de noviembre de 2016;110(7-8):310-5.
18. Baum M, Sales S, Jayaweera D, Lai S, Bradwin G, Rafie C, et al. Coinfection with hepatitis C virus, oxidative stress and antioxidant status in HIV-positive drug users in Miami\*: HCV/HIV coinfection, oxidative stress and antioxidants. *HIV Medicine*. febrero de 2011;12(2):78-86.
19. Li Vecchi V, Soresi M, Giannitrapani L, Di Carlo P, Mazzola G, Colletti P, et al. Prospective evaluation of hepatic steatosis in HIV-infected patients with or without hepatitis C virus co-infection. *International Journal of Infectious Diseases*. mayo de 2012;16(5):e397-402.
20. Pembroke T, Deschenes M, Lebouché B, Benmassaoud A, Sewitch M, Ghali P, et al. Hepatic steatosis progresses faster in HIV mono-infected than HIV/HCV co-infected patients and is associated with liver fibrosis. *Journal of Hepatology*. octubre de 2017;67(4):801-8.
21. Smith CJ, Ryom L, Weber R, Morlat P, Pradier C, Reiss P, et al. Trends in underlying causes of death in people with HIV from 1999 to 2011 (D:A:D): a multicohort collaboration. *The Lancet*. julio de 2014;384(9939):241-8.
22. Martinez V, Ta TDN, Mokhtari Z, Guiguet M, Mialhes P, Valantin M-A, et al. Hepatic steatosis in HIV-HCV coinfecting patients receiving antiretroviral

therapy is associated with HCV-related factors but not antiretrovirals. *BMC Research Notes* [Internet]. diciembre de 2012 [citado 4 de junio de 2019];5(1). Disponible en: <https://bmcrsnotes.biomedcentral.com/articles/10.1186/1756-0500-5-180>

23. Maurice JB, Patel A, Scott AJ, Patel K, Thursz M, Lemoine M. Prevalence and risk factors of nonalcoholic fatty liver disease in HIV-monoinfection: *AIDS*. julio de 2017;31(11):1621-32.
24. Vallet-Pichard A, Mallet V, Pol S. Nonalcoholic Fatty Liver Disease and HIV Infection. *Seminars in Liver Disease*. mayo de 2012;32(02):158-66.
25. Puri P, Kumar S. Liver involvement in human immunodeficiency virus infection. *Indian Journal of Gastroenterology*. julio de 2016;35(4):260-73.
26. Modaresi Esfeh J, Ansari-Gilani K. Steatosis and hepatitis C. *Gastroenterology Report*. 13 de agosto de 2015;gov040.
27. Borghi V, Puoti M, Mussini C, Bellelli S, Angeletti C, Sabbatini F, et al. HIV coinfection and antiretroviral therapy enhances liver steatosis in patients with hepatitis C, but only in those infected by HCV genotype other than 3. *Antivir Ther (Lond)*. 2008;13(8):1057-65.
28. Price JC, Ma Y, Scherzer R, Korn N, Tillinghast K, Peters MG, et al. Human immunodeficiency virus-infected and uninfected adults with non-genotype 3 hepatitis C virus have less hepatic steatosis than adults with neither infection: Price et al. *Hepatology*. marzo de 2017;65(3):853-63.
29. Bani-Sadr F, Carrat F, Bedossa P, Piroth L, Cacoub P, Perronne C, et al. Hepatic steatosis in HIV–HCV coinfecting patients: analysis of risk factors: *AIDS*. febrero de 2006;20(4):525-31.
30. Pascual Pareja JF, Camino A, Larrauri J, López-Diéguez M, Montes ML, González-García J, et al. Factores asociados con esteatosis hepática en

pacientes coinfectados por los virus de la inmunodeficiencia humana y de la hepatitis C. *Medicina Clínica*. febrero de 2009;132(6):208-13.

31. Crum-Cianflone N, Roediger MP, Eberly L, Headd M, Marconi V, Ganesan A, et al. Increasing Rates of Obesity among HIV-Infected Persons during the HIV Epidemic. Loutfy MR, editor. *PLoS ONE*. 9 de abril de 2010;5(4):e10106.
32. Crum-Cianflone N, Dilay A, Collins G, Asher D, Campin R, Medina S, et al. Nonalcoholic Fatty Liver Disease Among HIV-Infected Persons: *JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. abril de 2009;50(5):464-73.
33. Capeau J, Bouteloup V, Katlama C, Bastard J-P, Guiyedi V, Salmon-Ceron D, et al. Ten-year diabetes incidence in 1046 HIV-infected patients started on a combination antiretroviral treatment: *AIDS*. enero de 2012;26(3):303-14.
34. Mbunkah HA, Meriki HD, Kukwah AT, Nfor O, Nkuo-Akenji T. Prevalence of metabolic syndrome in human immunodeficiency virus - infected patients from the South-West region of Cameroon, using the adult treatment panel III criteria. *Diabetology & Metabolic Syndrome [Internet]*. diciembre de 2014 [citado 4 de junio de 2019];6(1). Disponible en: <https://dmsjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/1758-5996-6-92>
35. Portocarrero Nuñez JA, Gonzalez-Garcia J, Berenguer J, Gallego MJV, Loyarte JAI, Metola L, et al. Impact of co-infection by hepatitis C virus on immunological and virological response to antiretroviral therapy in HIV-positive patients: *Medicine*. septiembre de 2018;97(38):e12238.
36. Marks KM, Petrovic LM, Talal AH, Murray MP, Gulick RM, Glesby MJ. Histological Findings and Clinical Characteristics Associated with Hepatic Steatosis in Patients Coinfected with HIV and Hepatitis C Virus. *The Journal of Infectious Diseases*. diciembre de 2005;192(11):1943-9.

37. Macías J, Real L, Rivero-Juárez A, Merchante N, Camacho A, Neukam K, et al. Changes in liver steatosis evaluated by transient elastography with the controlled attenuation parameter in HIV-infected patients. *HIV Medicine*. noviembre de 2016;17(10):766-73.
38. Ioannou GN, Bryson CL, Weiss NS, Boyko EJ. Associations between lipodystrophy or antiretroviral medications and cirrhosis in patients with HIV infection or HIV/HCV coinfection: *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*. mayo de 2015;27(5):577-84.
39. Censida/Secretaria de Salud. Guía de manejo antirretroviral de las personas con VIH [Internet]. 2018 may [citado 5 de junio de 2018] p. 19-25. Disponible en:  
[https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/326631/Gu\\_a\\_ARV\\_2018.pdf](https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/326631/Gu_a_ARV_2018.pdf).
40. Ghosn J, Taiwo B, Seedat S, Autran B, Katlama C. HIV. *The Lancet*. agosto de 2018;392(10148):685-97.
41. Wyles DL, Sulkowski MS, Dieterich D. Management of Hepatitis C/HIV Coinfection in the Era of Highly Effective Hepatitis C Virus Direct-Acting Antiviral Therapy: Table 1. *Clinical Infectious Diseases*. 15 de julio de 2016;63(suppl 1):S3-11.
42. Ganesan M, Dagur RS, Makarov E, Poluektova LI, Kidambi S, Osna NA. Matrix stiffness regulate apoptotic cell death in HIV-HCV co-infected hepatocytes: Importance for liver fibrosis progression. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. junio de 2018;500(3):717-22.
43. Mexico. Secretaria de Salud. Consejo Nacional para la Prevencion y Control del VIH/SIDA. Guia de manejo antirretroviral de las personas que viven con el VIH/SIDA. Ciudad de Mexico: Mexico. Secretaria de Salud; 2004.

44. Hernando V, Perez-Cachafeiro S, Lewden C, Gonzalez J, Segura F, Oteo JA, et al. All-cause and liver-related mortality in HIV positive subjects compared to the general population: Differences by HCV co-infection. *Journal of Hepatology*. octubre de 2012;57(4):743-51.
45. Chen T, Ding EL, Seage III GR, Kim AY. Meta-Analysis: Increased Mortality Associated with Hepatitis C in HIV-Infected Persons Is Unrelated to HIV Disease Progression. *Clinical Infectious Diseases*. 15 de noviembre de 2009;49(10):1605-15.
46. Bedimo R, Abodunde O. Metabolic and Cardiovascular Complications in HIV/HCV-Co-infected Patients. *Current HIV/AIDS Reports*. diciembre de 2016;13(6):328-39.
47. Machado MV, Oliveira AG, Cortez-Pinto H. Hepatic steatosis in patients coinfecting with human immunodeficiency virus/hepatitis C virus: A meta-analysis of the risk factors. *Hepatology*. julio de 2010;52(1):71-8.