



UNIVERSIDAD DE MURCIA
ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO

**Prevalencia y Factores de Riesgo
de Hígado Graso
en Pacientes con Infección por VIH**

D. Sergio Guillén Martínez

2021



UNIVERSIDAD DE MURCIA

ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO

Tesis presentada por el graduado en Medicina D. Sergio Guillén Martínez
para optar al grado de Doctor por la Universidad de Murcia
Año 2021

DIRECTORES

Dra. ELISA MARTÍNEZ ALFARO
Dr. JULIÁN ELOY SOLÍS GARCÍA DEL POZO



COMPLEJO
HOSPITALARIO
UNIVERSITARIO
DE ALBACETE



Hnos. Falco, 37 - 02006 ALBACETE - TEL: 967 597 100

Dña. Elisa Martínez Alfaro, Jefe de Sección de la Unidad de Enfermedades Infecciosas del Hospital General Universitario de Albacete, AUTORIZA:

La presentación de la Tesis Doctoral titulada: " PREVALENCIA Y FACTORES DE RIESGO DE HIGADO GRASO EN PACIENTES CON INFECCION POR VIH", realizada por D. Sergio Guillen Martinez, bajo mi inmediata dirección y supervisión, y que presenta para la obtención del grado de Doctor por la Universidad de Murcia

En Murcia, a 7 de junio de 2021

Fdo: Elisa Martínez Alfaro



Hnos. Falco, 37 - 02006 ALBACETE - TELÉF. 967 597 100

D. JULIÁN ELOY SOLÍS GARCÍA DEL POZO, profesor asociado del departamento de Ciencias Médicas de la Universidad de Castilla-La Mancha (UCLM) y facultativo especialista en Medicina Interna en la Unidad de Enfermedades Infecciosas en el Complejo Hospitalario Universitario de Albacete, AUTORIZA:

La presentación de la Tesis Doctoral Titulada “PREVALENCIA Y FACTORES DE RIESGO DE HÍGADO GRASO EN PACIENTES CON INFECCIÓN POR VIH”, realizada por D. SERGIO GUILLÉN MARTÍNEZ, bajo mi inmediata dirección y supervisión, y que presenta para la obtención del grado de Doctor por la Universidad de Murcia.

En Murcia, a 07 de Junio de 2021



J. Solís García del Pozo

A mis padres, *José Jesús y María José*,
porque me lo han dado todo.
Gracias por los valores que me habéis inculcado
y por enseñarme la importancia
del sacrificio, del esfuerzo y la constancia.

A mi hermano *Alberto y su familia*,
Clara, Nico y Oli
porque es el espejo donde mirarse.
Es el camino a seguir.

AGRADECIMIENTOS:

Gracias a mis directores de tesis, *Julián y Elisa*, porque sin ellos esto no se hubiera llevado a cabo. Gracias por la confianza, el apoyo, la comprensión y los ánimos cuando más me hicieron falta. Gracias por la paciencia que habéis demostrado conmigo, por hacer fácil lo difícil y por la disponibilidad que siempre habéis demostrado. Gracias por todos los conocimientos que me habéis enseñado en estos años y por ayudarme a desarrollarme profesionalmente.

Gracias a mis residentes pequeñas, *Gemma, Cortes, Cristina y Laura*, porque ellas empezaron con todo esto que hoy ve la luz. Sin ellas esto hubiese sido mucho más duro. Espero que ellas lleguen a este mismo lugar.

Gracias a *Ana*, porque organizó la recogida de datos en la consulta de manera excepcional. Más profesionales como ella. Siempre a disposición.

Gracias a los Servicios de Radiodiagnóstico y Digestivo por la aportación de la ecografía y la elastografía, sin cuya inestimable ayuda esta tesis no se hubiera llevado a cabo.

Gracias a todos los *pacientes* que han participado en este trabajo, porque sin ellos no habría oportunidad de poder desarrollar tanta ciencia.

Gracias al resto de componentes de la Unidad de Enfermedades Infecciosas del Hospital General Universitario de Albacete, *Fernando, Juan Carlos y José Javier*, gran parte de esta tesis también tiene un trozo de ellos.

Por último, gracias al Servicio de Medicina Interna del Hospital General Universitario de Albacete, por su formación durante estos años como residente y por ser mi familia en los peores momentos.

Gracias a todos por vuestro cariño y amistad. Eternamente agradecido.

RESUMEN

Introducción:

La afectación hepática es una causa importante de morbilidad y consecuentemente de mortalidad entre las personas que viven con VIH. Cada vez con más frecuencia se ha relacionado la infección por VIH con la enfermedad del hígado graso.

Objetivo:

Estimar la prevalencia y los factores de riesgo de la enfermedad de hígado graso en pacientes con infección por VIH en tratamiento antirretroviral (TAR) del Hospital General Universitario de Albacete. Comparar la ecografía con la elastografía transhepática (ET) en estos pacientes y evaluar los marcadores no invasivos.

Material y métodos:

Estudio observacional, transversal y descriptivo donde se recogen variables somatométricas, factores de riesgo cardiovascular, datos propios del VIH y se realizan *scores* no invasivos de esteatosis y fibrosis. Además se realiza ET y una ecografía como medio para identificar un subgrupo en riesgo de esteatosis y fibrosis hepática de entre todos los pacientes. Se realiza un análisis descriptivo, análisis bivariable y multivariable; se evalúa la validez de las pruebas diagnósticas y curvas ROC.

Los pacientes infectados por el VIH se inscribieron en el estudio entre agosto de 2018 y febrero de 2020.

Resultados y conclusiones:

Se incluyen a 201 pacientes de los que el 81,3 % no presentaba clínica y el 94 % no presentaban carga viral detectable. El 74,1 % son hombres que presentan más peso ($p < 0,001$), talla ($p < 0,001$), y perímetro abdominal ($p < 0,001$) que las mujeres y al mismo tiempo más síndrome metabólico ($p = 0,06$) y consumen más

alcohol ($p < 0,05$), aunque llevan 13,95 años de seguimiento frente a los 22 años de las mujeres ($p < 0,01$); estas presentan un valor mayor de la fracción CD4/CD8: 0,84 hombres y 1,08 mujeres ($p = 0,05$).

Se prescriben 14 fármacos en las distintas combinaciones siendo los más utilizados Dolutegravir (53,2 %), Emtricitabina (51,74 %) y Tenofovir alafenamida (50,74 %).

Se obtiene una prevalencia alta de afectación hepática mediante ecografía del 15,5 % y elastografía transhepática del 19 % de la población VIH de Albacete, superando a la población general. La validez interna de la elastografía transhepática con respecto a la ecografía hepática es de una sensibilidad del 61,29 % y especificidad del 88,82 %, presentando en el contexto de la población de estudio un valor predictivo negativo del 92,63 %. La correlación entre los valores de la elastografía transhepática y los marcadores no invasivos es baja o muy baja.

La prevalencia alta de afectación hepática mediante ecografía y ET de la población VIH de Albacete supera a la de la población general. Se trata de una población en la que la mayoría lleva más de cinco años de evolución desde su diagnóstico de VIH.

Al comparar la validez interna de la ET con respecto a la ecografía hepática se ha comprobado un elevado valor predictivo negativo del 92,63 %, lo que indicaría que sería una prueba en la que deberíamos aceptar los calificados como sanos. Sin embargo, al ser la correlación entre los valores de la ET y los marcadores no invasivos baja o muy baja, los convierte en instrumentos de escasa utilidad clínica.

Se establece un modelo por regresión logística en que la edad del paciente el índice de masa corporal, el ser o no diabético y el valor de la ET predice la afectación hepática realizada con la ecografía. Este modelo puede ser de utilidad al disponer de pocas variables que pueden ser manejadas en la consulta habitual sin la necesidad de contar con ecografía reglada.

Son necesarios estudios más profundos con ET preferiblemente con un seguimiento a largo plazo.

ABSTRACT

Introduction:

Liver involvement is a major cause of morbidity and consequently mortality among people living with HIV. Increasingly, HIV infection has been linked to fatty liver disease.

Objective:

To estimate the prevalence and risk factors of fatty liver disease in patients with HIV infection under antiretroviral treatment (ART) at the 'Hospital General Universitario de Albacete'.

To compare ultrasonography with transhepatic elastography (TE) in these patients, evaluating non-invasive markers.

Material and methods:

An observational, cross-sectional and descriptive study is performed, collecting somatometric variables, cardiovascular risk factors and HIV-specific data. Non-invasive steatosis and fibrosis scores are also carried out. In addition, in order to identify groups of patients in risk of hepatic steatosis and fibrosis, TE and ultrasonography are performed. Descriptive, bivariable and multivariable analyses are done, evaluating the validity of diagnostic tests and ROC curves.

HIV infected patients enrolled in the study between August 2018 and February 2020.

Results and conclusions:

A total of 201 patients were included, with 81.3% of them presenting no symptoms and 94 % with undetectable viral load. Of all the patients, 74.1 % are men with greater weight ($p < 0.001$), height ($p < 0.001$) and abdominal girth ($p < 0.001$) than women. At the same time, the study shows that men present more metabolic syndrome ($p = 0.06$) and consume greater amounts of alcohol ($p < 0.05$). However,

men have been followed up for 13.95 years, compared to 22 years for women ($p < 0.01$). In contrast, women present higher CD4/CD8 fraction values: 0.84 for men and 1.08 for women ($p = 0.05$).

14 drugs are prescribed in different combinations, with Dolutegravir (53.2 %), Emtricitabine (51.74 %) and Tenofovir alafenamide (50.74 %), being the most used.

A high hepatic involvement prevalence is shown from ultrasonography (15.5%) and transhepatic elastography (19 %) in the HIV population of Albacete, with these values being greater than those from general population.

The internal validity of transhepatic elastography with respect to liver ultrasound has a sensitivity of 61.29 % and a specificity of 88.82 %, presenting a negative predictive value of 92.63 % in the context of the study population.

Correlation between the values of transhepatic elastography and non-invasive markers is low or very low.

The high hepatic involvement prevalence shown from ultrasonography and transhepatic elastography in HIV population of Albacete surpasses the general population. The great majority of this HIV population has more than five years of evolution since the HIV diagnosis.

When comparing the internal validity of transhepatic elastography with liver ultrasound, a high negative predictive value of 92.63 % has been obtained. This value indicates that TE should be considered as a test capable of considering patients as healthy. However, given that the correlation between the values of transhepatic elastography and non-invasive markers is low or very low, this has scarce clinical utility.

A logistic regression model capable of predicting the liver involvement from the ultrasound has been established. This model considers the patient's age, body mass index, the fact of being diabetic or not and the TE value. The model can be useful, as it requires few variables commonly managed in a typical consultation without needing regulated ultrasound.

In-depth TE studies, preferably with long-term follow-up, are necessary.

ABREVIACIONES

3TC = Lamivudina
ABC = Abacavir
ADN = Ácido dexoxirribonucleico
AFP = Alfafetoproteína
AGL= Ácidos grasos libres
ALT = GPT= Alanina aminotransferasa
APRI= (AST to Platelet Ratio Index) Calculadora índice de relación plaquetas a AST
ARN = Ácido ribonucleico
ASK1 = Selonsertib, inhibidor de la quinasa 1
AST = GOT = Aspartato amino transferasa
AUC = Área bajo la curva
AZT = Zidovudina
bNAbs = Anticuerpos ampliamente neutralizantes
CAP = Parámetro de atenuación controlada
CBP = Colangitis biliar primaria
CCR2 y CCR5 = Receptores de quimiocinas
CCR5 = Antagonista o bloqueador del receptor
CD36 = Transportador de ácidos grasos
CDC = Centro para el control y la prevención de las enfermedades
CHC = Carcinoma hepatocelular
CHUA = Complejo hospitalario y universitario de Albacete
CMV = Citomegalovirus
COMVIH-COR = Tablas de riesgo cardiovascular adaptadas a la población VIH del grupo de investigación REGICOR
d4T = Estavudina
ddC = Zalcitabina
ddl = Didanosina
DE = Desviación estándar
DAG = Diacilglicerol
DM = Diabetes mellitus
DRV/c = Darunavir reforzado con cobicistat
DTG = Dolutegravir
EACS = Sociedad Clínica Europea del SIDA
EASL = Asociación Europea para el Estudio del Hígado
EBV = Virus de Epstein-Barr
ET = Elastografía Transitoria / Transhepática
EFV = Efavirenz
EHGNA o HGNA o NAFLD = Enfermedad de hígado graso no alcohólico
EHNA o NASH = Esteatohepatitis no alcohólica
ES = Esteatosis simple
FA = Fosfatasa alcalina
FDA = Agencia de EE.UU. Administración de Alimentos y Medicamentos

FG = Filtrado glomerular
FIB-4 = Marcador de fibrosis (Fibrosis-4 Index for Liver Fibrosis)
FLI = Índice de hígado graso (Fatty Liver Index)
FTC = Emtricitabina
FXR = Agonista del receptor X farnesoide
GGT = gamma glutamil transferasa
GLP-1 = Glucagón 1
HbA1c = Hemoglobina glicosilada
HDL = cHDL = Lipoproteínas de alta densidad
HIS = Índice de esteatosis hepática (Hepatic Steatosis Index)
HSH = Hombre que tiene sexo con hombre
HTA = Hipertensión arterial
IC = Intervalo de confianza
IMC = Índice de masa corporal
INI = INSTI = Inhibidores de la integrasa
INR = Índice internacional normalizado
IP = Inhibidor de la proteasa
IQ = Rango intercuartílico
ITIAN = Inhibidor de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos
ITINN = Inhibidor de la transcriptasa inversa no análogos de los nucleósidos
ITS = Infecciones de transmisión sexual
ITSIN = Inhibidores de la integrasa
LDL = cLDL = Lipoproteína de baja densidad
LHN = Lipogénesis hepática de novo
LPS = Lipopolisacárido
LSH = Lipasa sensible a las hormonas
MRE = Elastografía de resonancia magnética
MRI-PDFF= Fracción grasa de densidad de protones mediante imagen de resonancia magnética
MRS-PDFF = Fracción grasa de densidad de protones mediante espectroscopia de resonancia magnética
NAFLD Activity Score = NAS, un sistema de puntaje histológico para EHGNA
NAFLD fibrosis score = Marcador de fibrosis no invasivo
OMS = Organización mundial de la salud
ONUSIDA o UNAIDS = Programa Conjunto de las Naciones Unidas sobre el VIH/Sida
PAS = TAS =Presión o tensión arterial sistólica
PCR = Proteína C reactiva
PDFF = Fracción de grasa de densidad de protones
PPAR = Receptor activado por proliferador de peroxisoma
PRV = Rilpivirina
PXR = Receptor X de pregnano
RCV = Riesgo cardiovascular
RI = Resistencia a la insulina
ROC = COR = Característica Operativa del Receptor
RPV = Inhibidor diarilpirimidínico de la transcriptasa inversa no nucleósido
SCD = Estearoil-CoA desaturasa

SCORE = Evaluación sistemática de riesgos coronarios
SIDA o AIDS = Síndrome de inmunodeficiencia adquirida
Smet = Síndrome metabólico
SQLE = enzima de biosíntesis de colesterol
STR = Régimen de tableta única (Single Tablet Regimen)
T-20 = Inhibidor de la fusión
TAC = Tomografía axial computarizada
TAD = PAD = Tensión o presión arterial diastólica
TAF = Tenofovir alafenamida
TAR = Terapia antirretroviral
TARGA = Tratamiento antirretroviral de gran actividad
TDF = Tenofovir disoproxil fumarato
TG = Triglicéridos
UBE = Unidad de bebida estándar
UDI = Uso de drogas inyectables
UDVP = Usuarios de drogas por vía parenteral
UEI = Unidad de enfermedades infecciosas
UI = Unidades internacionales
VHC = Virus de la hepatitis C
VIH o HIV = Virus de la inmunodeficiencia humana
VIS o SIV = Virus de la inmunodeficiencia simia
VLDL = Lipoproteína de muy baja densidad
VPN = Valor predictivo negativo
VPP = Valor predictivo positivo

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	
1. EL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA (VIH)	15
1.1 Patogenia	16
1.2 Tipos de virus de la inmunodeficiencia humana	17
1.2.1 VIH-1	17
1.2.2 VIH-2	18
1.2.3 Coinfección VIH-1 y VIH-2	18
1.3 Formas de transmisión	19
1.4 La infección y la enfermedad	21
1.5 SIDA e infección avanzada de VIH	23
1.6 Epidemiología del VIH	25
1.6.1 Epidemiología en España y Castilla-La Mancha	26
1.7 Historia del tratamiento de la infección por VIH	27
2. HIGADO GRASO EN EL VIH	35
2.1 Epidemiología de la esteatohepatitis no alcohólica	37
2.2 Patogénesis	40
2.2.1 Papel de la obesidad y la resistencia a la insulina	42
2.2.2 Papel de la lipotoxicidad hepática	43
2.2.3 Papel del microbioma humano	43
2.2.4 Papel del VIH como factor de riesgo para EHGNA	44
2.3 Diagnóstico	50
2.4 Tratamiento	54
2.4.1. Modificación de estilo de vida	56
2.4.2 Tratamiento médico	57
2.4.3 Cirugía bariátrica	59
2.4.4 Tratamiento futuro	59
2. HIPÓTESIS	
HIPÓTESIS GENERAL	67
3. OBJETIVOS	
3.1 OBJETIVO PRINCIPAL	71
3.2 OBJETIVOS SECUNDARIOS	71
4. MATERIAL Y MÉTODOS	
4.1 ESTUDIO	
4.1.1 Diseño del estudio	75
4.1.2 Población de estudio	75
4.1.3 Tamaño	75
4.1.4 Criterios de inclusión/exclusión	75

4.2 VARIABLES	
4.2.1 Definición de variables a recoger en el estudio	76
4.2.2 Variables somatométricas	76
4.3 FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR	78
4.4 VARIABLES ANALÍTICAS	79
4.5 CÁLCULO DE OTRAS VARIABLES	80
4.6 SCORES O MARCADORES NO INVASIVO DE ESTEATOSIS	82
4.7 SCORES O MARCADORES NO INVASIVOS DE FIBROSIS	83
4.8 VARIABLES DE ENFERMEDAD Y TRATAMIENTO	88
4.9 PRUEBAS HEPÁTICAS	
4.9.1 Ecografía hepática	88
4.9.2 Ecografía abdominal	90
4.9.3 Elastografía transhepática o Fibroscan®	90
4.10 SISTEMA DE REGISTRO	92
4.11 RECOGIDA Y TRATAMIENTO DE LA INFORMACIÓN	92
4.12 MÉTODO ESTADÍSTICO	93
4.13 COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN	94
5. RESULTADOS	
5.1 RESULTADOS	97
5.1.1 Características según haya existido infección por VHC	106
5.2 ANÁLISIS BIVARIANTE	112
5.2.1 Datos demográficos y antecedentes clínicos según grado hepático con ecografía	112
5.2.2 Datos analíticos según grado hepático con ecografía	116
5.2.3 Marcadores indirectos de esteatosis y fibrosis según el grado hepático con ecografía	119
5.2.4 Datos de tratamiento según grado hepático con ecografía	121
5.2.5 Datos asociados a VIH según grado hepático con ecografía	122
5.2.6 Variables demográficas y antecedentes clínicos según grado hepático con Fibroscan®	124
5.2.7 Datos analíticos según grado hepático con Fibroscan®	127
5.2.8 Marcadores indirectos de esteatosis y fibrosis según el grado hepático con Fibroscan®	130
5.2.9 Datos de tratamiento según grado hepático con Fibroscan®	131
5.2.10 Datos de VIH según grado hepático con Fibroscan®	133
5.3 CORRELACIÓN MARCADORES	135
5.4 VALIDEZ EXTERNA E INTERNA DE LOS MARCADORES	137
5.5 CURVAS ROC	139
5.6 ANÁLISIS MULTIVARIABLE	144
5.6.1 El alcohol como posible modificador del efecto	148
6. DISCUSIÓN	
6.1 DISCUSIÓN	153
6.2 COMPARACIÓN ECOGRAFÍA Y ELASTOGRAFÍA	

TRANSHEPÁTICA	163
6.3 BLOQUE MARCADORES: ECO Y FIBROSCAN®	164
6.4 ANÁLISIS BIVARIANTE	166
6.5 CORRELACIÓN	167
6.6 VALIDEZ EXTERNA E INTERNA DE LOS MARCADORES	168
6.7 ANÁLISIS MULTIVARIANTE	169
7. CONCLUSIONES	
CONCLUSIONES	175
8. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	181
9. ANEXOS	
Anexo 1	205
Anexo 2	207
Anexo 3	211
Anexo 4	215
Anexo 5	217

Índice de Tablas

Tabla 1.1 Situaciones diagnósticas de SIDA para adultos y adolescentes mayores de 6 años de edad	24
Tabla 1.2 Terapias para el EHGNA adaptada de Lake JE, et al.	55
Tabla 1.2 (Continuación). Terapias en ECA de fase III	56
Tabla 4.1 Clasificación de la OMS del estado nutricional de acuerdo al IMC	77
Tabla 4.2 Interpretación de Fatty Liver Index	80
Tabla 4.3 Interpretación del FIB-4	82
Tabla 4.4 Interpretación del BARD score	85
Tabla 5.1 Variables somatométricas y demográfica de la población VIH. Diferencia entre géneros	97
Tabla 5.2 Variables de factores de riesgo cardiovascular de la población VIH. Diferencia entre géneros	98
Tabla 5.3. Variables demográficas, analíticas y de tratamiento sobre VIH. Diferencias entre géneros	100
Tabla 5.4 Número de pacientes con cada uno de los fármacos usados en el tratamiento y porcentaje de los mismos con respecto al total de pacientes	101
Tabla 5.5 Distribución de combinación de fármacos en los pacientes estudiados	102
Tabla 5.6 Variables analíticas de la población VIH. Diferencia entre géneros	104
Tabla 5.7 Variables no invasivas de esteatosis y fibrosis, grado de Fibroscan® y grado de afectación hepática de la población VIH. Diferencia entre géneros	105

Tabla 5.8 Variables somatométricas y demográfica de la población VIH. Diferencia según afectación por virus hepatitis C	107
Tabla 5.9 Variables de factores de riesgo cardiovascular de la población VIH. Diferencia según afectación por virus hepatitis C	108
Tabla 5.10 Variables de antecedentes, analíticas y tratamiento de VIH de la población VIH. Diferencia según afectación por virus hepatitis C	109
Tabla 5.11 Marcadores no invasivos de esteatosis y fibrosis, grado de Fibroscan® grado de afectación hepática con ecografía. Diferencia según afectación por virus hepatitis C	110
Tabla 5.12 Variables analíticas de la población VIH. Diferencias según afectación VHC	111
Tabla 5.13 Relación entre los datos demográficos, somatométricos y factores de riesgo cardiovascular según el grado de afectación hepática con ecografía	114
Tabla 5.14 Relación entre los datos demográficos, somatométricos y factores de riesgo cardiovascular según agrupación del grado de afectación hepática con ecografía	115
Tabla 5.15 Relación entre los datos analíticos según el grado de afectación hepática con ecografía	117
Tabla 5.16 Relación entre los datos analíticos según agrupación del grado de afectación hepática con ecografía	118
Tabla 5.17 Relación entre los marcadores indirectos de esteatosis y fibrosis, y Fibroscan® según el grado de afectación hepática con ecografía	120
Tabla 5.18 Relación entre el grado de Fibroscan® según el grado de afectación hepática con ecografía	120
Tabla 5.19 Relación entre los marcadores indirectos de esteatosis y fibrosis, y Fibroscan® según agrupación del grado de afectación hepática con ecografía	120
Tabla 5.20 Relación entre el grado de Fibroscan® según agrupación del grado de afectación hepática con ecografía	121
Tabla 5.21 Relación entre los datos de tratamientos según el grado de afectación hepática con ecografía	121
Tabla 5.22 Relación entre los datos de tratamientos según agrupación del grado de afectación hepática con ecografía	122
Tabla 5.23 Relación entre los datos de VIH según el grado de afectación hepática con ecografía	123
Tabla 5.24 Relación entre los datos de VIH según agrupación del grado de afectación hepática con ecografía	123
Tabla 5.25 Relación entre los datos demográficos, somatométricos y factores de riesgo cardiovascular según el grado de afectación hepática con Fibroscan®	125
Tabla 5.26 Relación entre los datos demográficos, somatométricos y factores de riesgo cardiovascular según agrupación del grado de afectación hepática con Fibroscan®	126
Tabla 5.27 Relación entre los datos analíticos según el grado de afectación hepática con Fibroscan®	128

Tabla 5.28 Relación entre los datos analíticos según agrupación del grado de afectación hepática con Fibroscan®	129
Tabla 5.29 Relación entre los marcadores indirectos de esteatosis y fibrosis según el grado de afectación hepática con Fibroscan®	130
Tabla 5.30 Relación entre los marcadores indirectos de esteatosis y fibrosis según agrupación del grado de afectación hepática con Fibroscan®	131
Tabla 5.31 Relación entre los datos de tratamientos según el grado de afectación por Fibroscan®	132
Tabla 5.32 Relación entre los datos de tratamientos según agrupación del grado de afectación hepática por Fibroscan®	133
Tabla 5.33 Relación entre los datos de VIH según el grado de afectación hepática con Fibroscan®	133
Tabla 5.34 Relación entre los datos de VIH según agrupación del grado de afectación hepática con Fibroscan®	134
Tabla 5.35 Correlación (<i>Rho de Spearman</i>) entre marcadores no invasivos de esteatosis, fibrosis y valor de Fibroscan®	136
Tabla 5.36 Validez externa e interna de los marcadores no invasivos de esteatosis con la ecografía hepática como estándar de oro. Concordancia entre pruebas	137
Tabla 5.37 Validez externa e interna de los marcadores no invasivos de esteatosis modificados con la ecografía hepática como estándar de oro. Concordancia entre pruebas	137
Tabla 5.38 Validez externa e interna del Fibroscan® hepático con la ecografía hepática como estándar de oro. Concordancia entre pruebas	138
Tabla 5.39 Validez externa e interna de los marcadores no invasivos de fibrosis con el Fibroscan® hepático como estándar de oro. Concordancia entre pruebas	138
Tabla 5.40 Validez externa e interna de los marcadores no invasivos de fibrosis con la ecografía hepática como estándar de oro. Concordancia entre pruebas	139
Tabla 5.41 Curvas ROC. Valores del Área bajo curvas de ecografía con respecto a marcadores de esteatosis, fibrosis y Fibroscan®	139
Tabla 5.42 Curvas ROC. Valores del Área bajo curvas de Fibroscan® con respecto a marcadores de fibrosis	139
Tabla 5.43 Regresión logística variables factores de riesgo. Ecografía variable dependiente	145
Tabla 5.44. Regresión logística. Fibroscan® variable dependiente	146
Tabla 5.45 Área bajo la curva tras regresión logística con Fibroscan® como variable dependiente	146
Tabla 5.46 Regresión logística: ecografía variable dependiente	147
Tabla 5.47 Área bajo la curva tras regresión logística con ecografía como variable dependiente	147

Tabla 5.48 Validez externa e interna de la ET con la ecografía hepática como estándar de oro, estratificando por consumo de alcohol	148
Tabla 5.49 Cálculo de la <i>odds</i> por consumo del alcohol	149
Tabla 5.50 Regresión logística ET como variable dependiente, con consumo de alcohol en el modelo	149
Tabla 5.51 Regresión logística. Ecografía variable dependiente, con consumo de alcohol en el modelo	150
Tabla 6.1 Estudios destacados para la discusión (2013-2020)	155
Tabla 6.1 (Continuación). Método diagnóstico y prevalencia de EHGNA	158
Tabla 6.1 (Continuación). Factores de riesgo cardiovascular más importantes implicados en EHGNA	158
Tabla 6.1 (Continuación). Datos de VIH y control de terapia antirretroviral	159
Tabla 6.1 (Continuación). Datos analíticos	159

Índice de Figuras

Figura 1.1 Representación de algunos hitos en el tratamiento antirretroviral.	34
Figura 1.2. Evolución de la enfermedad de hígado graso no alcohólico.	38
Figura 1.3 Factores de riesgo de la EHGNA.	41
Figura 4.1 Valoración de la puntuación de FIB-4 según la edad.	85
Figura 4.2 Ecógrafo del Complejo Hospitalario Universitario de Albacete.	89
Figura 4.3 Fibroscan® del Complejo Hospitalario Universitario de Albacete.	91
Figura 5.1 Curva ROC de FLI con ecografía como estándar de oro.	140
Figura 5.2 Curva ROC de HSI con ecografía como estándar de oro.	140
Figura 5.3 Curva ROC de APRI con Fibroscan® como estándar de oro.	141
Figura 5.4 Curva ROC de FIB-4 con Fibroscan® como estándar de oro.	141
Figura 5.5 Curva ROC de NAFLD fibrosis score con Fibroscan® como estándar de oro.	142
Figura 5.6 Curva ROC de APRI con ecografía como estándar de oro.	142
Figura 5.7 Curva ROC de FIB-4 con ecografía como estándar de oro.	143
Figura 5.8 Curva ROC de NAFLD con ecografía como estándar de oro.	143
Figura 5.9 Curva ROC de Fibroscan® con ecografía como estándar de oro.	144
Figura 5.10 Curva ROC variable estado de la fibrosis valorada por ET.	146
Figura 5.11 Curva ROC siendo la variable estado la fibrosis valorada por ecografía y la probabilidad predicha con la regresión logística.	148

1. INTRODUCCIÓN

1. EL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA (VIH)

El VIH, virus de la inmunodeficiencia humana, se ha descrito como una versión del virus de la inmunodeficiencia del chimpancé (denominado virus de la inmunodeficiencia simia o VIS), adaptado al ser humano. El estudio filogenético molecular indicó que el VIH estuvo presente en África Central desde comienzos del siglo XX, probablemente en poblaciones localizadas¹, y que se transmitió a los seres humanos y sufrió una mutación para convertirse en el VIH cuando al cazar chimpancés, para conseguir su carne, entraron en contacto con la sangre infectada. Los estudios sugieren que el VIH surgió a partir de un virus lentivirus, el virus de la inmunodeficiencia simia (SIV), encontrado en algunas subespecies de monos de Bioko (isla frente a la costa africana) y algunas subespecies de chimpancés en Camerún^{2,3}. Se cree que todas las cepas del SIV que infectan a los primates en África divergieron de un ancestro común hace entre 32.000 y 78.000 años³.

Durante décadas, el virus se había propagado lentamente por el continente africano y para después llegar a otras partes del mundo; los cambios sociales de la inmigración, el aumento de los viajes intercontinentales, los usuarios de drogas por vía parenteral (UDVP), la promiscuidad sexual y el uso de derivados de la sangre para aplicaciones médicas de un país a otro. Se dieron las condiciones para que el VIH se extendiera con rapidez por el resto del mundo.

El síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) fue reconocido por primera vez entre hombres homosexuales en los Estados Unidos en 1981^{4,5},

tras encontrar un aumento de casos de neumonía por *Pneumocystis carinii* (actualmente *Pneumocystis jirovecii*) y sarcoma de Kaposi en hombres previamente sanos. La infección, aunque inicialmente limitada, con el virus de la inmunodeficiencia humana explotó literalmente en las últimas tres décadas y se convirtió en la peor epidemia del siglo XX, con más de 35 millones de muertes; la epidemia de SIDA se encuentra junto a la pandemia de gripe de principios del siglo XX y la plaga bubónica del siglo XIV en los primeros lugares en términos de muertes⁶. Es de señalar el gran impacto de esta enfermedad en el sufrimiento humano, la economía, la demografía, las culturas e incluso la política se ha sentido en casi todas las sociedades del mundo.

1.1 Patogenia

Son retrovirus los que producen la infección por VIH; son virus ARN que se replican mediante un ADN intermediario, que depende de una enzima llamada retrotranscriptasa, proveniente del ARN y que se encuentra dentro del virión. Este conjunto enzimático permite copiar o transcribir información genética de tipo ARN a ADN. Este proceso para sintetizar una molécula a partir de una información genética en forma de ARN, solo es atribuible a estos virus.

La familia de los retrovirus está dividida en varias subfamilias: *oncoviridae*, *espumaviridae* y los *lentiviridae*, las cuales tienen, desde el punto de vista de sus acciones biológicas, diferentes características. Estos últimos producen inmunodeficiencia, pues causan la destrucción lenta y progresiva de las células que infectan. Dentro de este subgrupo los que provocan la enfermedad en los seres humanos son el VIH-1 y 2,

descubiertos en 1983 y 1986, respectivamente.

1.2 Tipos de virus de la inmunodeficiencia humana

Existen dos tipos de virus de la inmunodeficiencia humana que tienen un origen distinto: el VIH-1, a partir de cepas de SIV en monos, y el VIH-2, de una cepa SIV en monos mangabey. La Organización Mundial de la Salud consideró en 2016 que de los 36,7 millones de personas que vivían con VIH/SIDA, estaban infectados por VIH-2^{7, 8} entre el 2,72 % y el 5,44 %, incluidos los que tenían infección doble⁹.

El que existan distintos tipos y grupos son dificultades para el desarrollo de una vacuna eficaz e inclusiva. Las principales implicaciones clínicas de estos diferentes tipos de VIH son que la infección con VIH-2, que parece tener una historia natural más indiferente que el VIH-1, es resistente a ciertos agentes antirretrovirales. Diferentes subtipos de VIH-1 también pueden diferir en la tasa de transmisión o progresión de la enfermedad¹⁰⁻¹².

1.2.1 VIH-1

El virus VIH-1, el más frecuente, tiene varios serotipos y se clasifican en 3 grandes grupos: M (*main*), O (*outlier*) y N (New, No M, No O). El M causa la mayoría de las infecciones registradas en el mundo y se conocen los serotipos siguientes: A, B, C, D, E, F, G, H, J, K. Dentro de este grupo se han identificado las cepas recombinantes, las cuales han incorporado genes de combinaciones de algunas de las cepas. El grupo O aparece en centro y oeste de África, con el inconveniente de que no son sensibles los exámenes de laboratorio para su detección, y el N se ha identificado poco, generalmente en Camerún¹⁰.

Las cepas recombinantes se asocian a:

1. La progresión acelerada a la fase de SIDA.
2. Poca respuesta a la terapia antirretroviral.
3. No son detectadas por los equipos de lectura de carga viral.
4. Posibilidad de transmisibilidad en la población que vive con VIH, lo que favorece el fenómeno de la reinfección.

1.2.2 VIH-2

Se estima que el VIH-2, es el de menor circulación mundial y tiene pocos serotipos: A, B, C y E. Causa sobre el cinco por ciento de las infecciones mundiales por VIH. Se detectó serológicamente por primera vez en 1985¹³ en Senegal, siendo aislado al año siguiente en un enfermo de Cabo Verde¹⁴. Al igual que el VIH-1, fue una zoonosis que pasó a los humanos desde los monos mangabey (*Cercocebus atys*) de la zona tropical de África occidental^{10, 15}; se estima que el virus ha estado circulando al menos desde 1966, aunque se introdujo en la primera mitad del siglo XX.

Reconociendo que las tendencias epidemiológicas pueden cambiar¹⁶ el VIH-2 ha sido endémico en África occidental; pero no obstante se ha comunicado en numerosos países. Se estima que puede haber un infraregistro de VIH-2, ya que la mayoría de los pacientes son con infección asintomáticos.

1.2.3 Coinfección VIH-1 y VIH-2

Puede darse la infección doble, en los lugares donde circulan los dos virus, VIH-1 y VIH-2 que se ha informado con mayor frecuencia en África occidental, en donde se estima que entre el 5 y 10 % de las personas

infectadas pueden presentar los dos virus¹⁷.

1.3 Formas de transmisión

Los diferentes modos de transmisión para conducir la epidemia del VIH varían geográficamente y han evolucionado con el tiempo. El riesgo de contraer el VIH varía ampliamente según el tipo de exposición o comportamiento, porque todas las exposiciones no conllevan el mismo riesgo. Los riesgos se suman con el tiempo, de tal forma que incluso el comportamiento con un riesgo relativamente pequeño puede acumularse con el tiempo y conducir a un alto riesgo de infección por VIH durante toda la vida. Puede haber una posibilidad relativamente pequeña de contraer el VIH cuando se involucra en una conducta de riesgo con una pareja infectada solo una vez, pero si se repite muchas veces, la probabilidad general de infectarse, después de exposiciones repetidas, es mucho mayor.

El modo predominante de transmisión para nuevos diagnósticos difiere según la región. En Europa central y occidental, la transmisión sexual entre hombres que tienen sexo con hombres (HSH) es la forma más común, seguida de la transmisión heterosexual. Por el contrario, en el este de Europa, el contacto heterosexual supone el mayor número de diagnósticos nuevos, seguido del uso de drogas inyectables.

Los principales modos de adquirir la infección por VIH son¹⁸:

a. Transmisión sexual, tanto por contacto heterosexual como homosexual:

Más del 80 % de las infecciones en todo el mundo ocurren por transmisión heterosexual, y más del 50 % de todas las personas infectadas

con VIH en el mundo son mujeres¹⁹. En otros lugares, como España, hay más hombres que mujeres infectados con el VIH, lo que refleja la epidemia entre los hombres que tienen sexo con hombres (HSH), que tienen una probabilidad 19 veces mayor que la población general de estar infectados por el VIH según el programa conjunto de las Naciones Unidas sobre VIH/SIDA (2014)²⁰.

En ciertos países, como en los Estados Unidos, el número de infecciones por VIH diagnosticadas atribuidas al contacto sexual HSH se ha incrementado, sin embargo las atribuidas al uso de drogas inyectadas y al contacto heterosexual disminuyeron, según el centro para el control y prevención de las enfermedades, CDC (2018)²¹.

b. Transmisión parenteral, predominantemente entre usuarios de drogas inyectables (UDI):

El uso de drogas inyectables (UDI) como mecanismo de transmisión supone aproximadamente el 30 % de las nuevas infecciones por VIH²². En países como Rusia, Estados Unidos y China, donde existen gran número de personas que se inyectan drogas, la prevalencia del VIH entre los consumidores por vía parenteral han llegado al 12 %, 16 % y 37 % respectivamente. Al inicio de la epidemia en España, fue la forma de transmisión más frecuente.

c. Transmisión perinatal:

Cada año nacen más de dos millones de bebés de mujeres infectadas por el VIH, lo que supone que el 90 % de las infecciones de niños en el mundo se produce de esta forma. Estos niños pueden ser infectados en VIH

en el útero, en el momento del nacimiento o a través de la leche materna. En el África subsahariana, del 20 al 40 % de las mujeres embarazadas están infectadas por el VIH y un tercio de sus bebés se infectan²². La administración de antirretrovirales durante el embarazo, en el momento del parto y durante la lactancia materna es fundamental para disminuir o eliminar la transmisión. Esta terapia ha reducido el número anual de nuevas infecciones entre los niños en un 50 % en todo el mundo desde 2010, presentando un total de 160.000 nuevas infecciones en niños en 2018.

En los últimos años ha mejorado la situación ya que en 2018 el 82 % de las mujeres embarazadas o lactantes con VIH estaban recibiendo medicamentos antirretrovirales. Sin embargo se calcula que en todo el mundo en 2018^{22, 23} había alrededor de 1,7 millones de niños menores de 15 años que vivían con el VIH.

Hay que tener en cuenta además que hay unos factores de riesgo para la transmisión del VIH que incluyen: 1) alta carga viral (a mayor carga viral mayor riesgo de transmisión), 2) ciertos comportamientos sexuales de riesgo, 3) presencia de infecciones de transmisión sexual ulcerativas (ITS), 4) falta de circuncisión, 5) ciertos factores genéticos y del huésped.

1.4 La infección y la enfermedad

Es necesario distinguir entre lo que es infección y lo que es enfermedad; también dentro de la infección lo que se denomina “infección temprana” e “infección aguda por VIH”. Se denomina "infección temprana por VIH" al período aproximado de seis meses después de la adquisición del VIH por una persona tras la exposición al mismo. En la infección temprana por VIH, el nivel de ARN viral suele ser muy alto (> 100.000 copias/mL) y el recuento

de células CD4 puede disminuir transitoriamente. Las infecciones oportunistas rara vez pueden ocurrir durante esta linfopenia CD4 transitoria. Por tanto, la infección temprana por VIH puede ser asintomática; entre el 10 y el 60 % de las personas con infección temprana por VIH no presentarán síntomas²⁴.

Con "infección aguda por VIH" nos referimos a una infección temprana sintomática donde se pueden observar síntomas y signos en asociación con la misma y que conocemos como síndrome retroviral agudo: 1) fiebre, 2) dolor de garganta, 3) linfadenopatía, 4) erupción cutánea, 5) mialgia, 6) artralgia, 7) dolor de cabeza 8) ulceración mucocutánea dolorosa 9) e incluso meningitis aséptica. Para su diagnóstico es preciso tener sospecha clínica ya que el diagnóstico diferencial de la infección aguda por VIH incluye mononucleosis por el virus de Epstein-Barr (EBV) o citomegalovirus (CMV), toxoplasmosis, rubéola, sífilis, hepatitis viral y otras infecciones virales. Los síntomas y una enfermedad prolongada, de más de 14 días durante la infección temprana, parece correlacionarse con una progresión más rápida al SIDA.

Le sucede una fase de latencia clínica que a veces se la llama de *infección asintomática por el VIH* o de *infección crónica por el VIH*. En esta fase, el VIH sigue activo, pero se reproduce a niveles muy bajos, y las personas puede que no tengan ningún síntoma ni se sientan enfermas.

En las personas que no están tomando ningún medicamento para tratar el VIH, esta fase podría durar una década o más. Sin embargo, también pueden pasar más rápido por esta etapa. En las personas que toman la correcta medicación (antirretrovirales) para tratar el VIH, pueden pasar en

esta etapa varias décadas. En esta etapa se tiene capacidad de transmisión, aunque los pacientes tratados con antirretrovirales y que tienen una baja carga viral en sangre, tienen muchas menos probabilidades de transmitir el virus que los que no tienen una carga viral inhibida. Al final de esta etapa, la carga viral comienza a aumentar y el recuento de células CD4 comienza a disminuir; en este caso la persona podría comenzar a tener síntomas y a medida que vayan aumentando los niveles de virus en su cuerpo pasar a la etapa siguiente que es la de enfermedad o SIDA.

1.5 SIDA e infección avanzada del VIH

Para que se desarrolle el SIDA es necesario que haya una infección crónica por VIH con la consiguiente disminución de las células CD4, que se define como un recuento de células CD4 < 200 células/ μ L, y la presencia de cualquiera de las *condiciones que definen SIDA* (que se citan en la Tabla 1.1), independientemente del recuento de células CD4. Cuando el recuento de células CD4 es inferior a 50 células/ μ L usamos el término *infección avanzada* por VIH.

Es de destacar que un paciente que, partiendo de esta situación, consigue con el tratamiento aumentar el recuento de células CD4 a más de 200 células/ μ L, y no tienen condiciones definatorias de SIDA, ya no se considera que tenga SIDA sino *infección crónica por VIH*.

Las llamadas *condiciones definatorias del SIDA* son enfermedades oportunistas que ocurren con más frecuencia, o más severamente, a causa de la inmunosupresión. Incluyen principalmente infecciones oportunistas y algunos tumores malignos, así como las condiciones sin una etiología

alternativa clara que se cree que está relacionada con la infección por el VIH no controlada en sí, como el desgaste o la encefalopatía.

Estas condiciones definitorias de SIDA²⁵ se reflejan en la Tabla 1.1

Tabla 1.1 Situaciones diagnósticas de SIDA para adultos y adolescentes mayores de 6 años de edad

- Infecciones bacteriana múltiples o recurrentes.
- Candidiasis bronquial, traqueal o pulmonar.
- Candidiasis esofágica.
- Cáncer cervical invasivo.
- Coccidioidomicosis diseminada o extrapulmonar.
- Criptococosis extrapulmonar.
- Criptosporidiosis intestinal crónica.
- Enfermedad por citomegalovirus.
- Retinitis por citomegalovirus.
- Encefalopatía.
- Herpes simple: úlceras crónicas o bronquitis, neumonitis o esofagitis.
- Histoplasmosis diseminada o extrapulmonar.
- Isosporiasis crónica intestinal.
- Sarcoma de Kaposi.
- Linfoma de Burkitt.
- Linfoma inmunoblástico.
- Linfoma cerebral.
- *Mycobacterium avium complex*, o *Mycobacterium kansasii*.
- *Mycobacterium tuberculosis*.
- *Mycobacterium* otras especies o no identificadas.
- Neumonía por *Pneumocystis jirovecii*.
- Neumonía recurrente.
- Leucoencefalopatía multifocal progresiva.
- Sepsis por Salmonella.
- Toxoplasmosis cerebral.
- Wasting Syndrome.

1.6 Epidemiología del VIH

La epidemia ha afectado a todos los países y casi a todas las poblaciones del mundo, pero especialmente en países con recursos limitados, especialmente en el África subsahariana y el sudeste de Asia, y continúa amenazando a otras poblaciones de Europa del este, América Latina y el Caribe.

Las estadísticas generales informan que, a finales de 2018, la carga mundial de VIH era: 37,9 millones de adultos y niños vivían con VIH / SIDA; 1,7 millones de personas habían sido infectadas con VIH en ese año^{22, 23}. Desde el pico alcanzado en 2004, los casos de muertes relacionadas con el SIDA se han reducido en más de un 56 %. En 2018, alrededor de 770.000 personas murieron de enfermedades relacionadas con el SIDA en todo el mundo, frente a los 1,7 millones de 2004 y los 1,2 millones de 2010.

La prevalencia general del VIH parece haberse estabilizado, o aumentado en algunos países, debido en gran medida a la mayor supervivencia de las personas infectadas debido al tratamiento antirretroviral. A mitad del año 2019, un total de 24,5 millones de personas tenían acceso a terapia antirretroviral, en comparación con los 7,7 millones de personas que lo tenían en 2010.

La incidencia en 2018 de nuevas infecciones por VIH representó un descenso del 40 % desde 1997, cuando hubo 3 millones de nuevas infecciones. Desde 2010 las nuevas infecciones por el VIH han descendido alrededor de un 16 %. Casi tres cuartas partes de la población mundial infectada por el VIH se encuentran en el África subsahariana. Los países del África subsahariana y el Caribe tienen las tasas nacionales más altas de

prevalencia del VIH en adultos.

En Europa, a finales de 2018, había 1,7 millones de infecciones por VIH²². La prevalencia era del 0,9 %, pero la epidemia de VIH en muchos países de Europa oriental y Asia central está creciendo, a diferencia de otras partes del mundo. Se estima que 150.000 nuevos casos de VIH ocurrieron en 2018, lo que representa un aumento del 50 % desde 2010. La epidemia de VIH está fuertemente impulsada por personas que se inyectan drogas, que representaron el 42 % de todas las nuevas infecciones en 2015, y está dominada por dos países, Rusia y Ucrania (81 y 9 % de nuevas infecciones, respectivamente). En Europa oriental y Asia central, donde solo aproximadamente el 38 % de las personas infectadas con VIH reciben tratamiento, alrededor de 40.000 personas murieron por causas relacionadas con el SIDA en 2018, un aumento del 20 % con respecto a 2010.

1.6.1 Epidemiología en España y Castilla-La Mancha

En España desde 1981 y hasta el 30 de junio de 2019 se han declarado 88.135 casos de SIDA de los que 1684 corresponden a la Comunidad de Castilla-La Mancha según el sistema de Vigilancia Epidemiología del VIH/SIDA en España (2020)²⁶.

En 2018 se produjeron 3244 nuevos diagnósticos por infección (6,94 casos por 100.000 habitantes) por el VIH de los que el 85,3 % eran hombres y el 14,7 % mujeres. El 56,4 % fueron hombres que tenían relaciones sexuales con hombres, seguido de un 26,7 % en heterosexuales y en un 3,2 % en personas que se inyectan drogas. Hubo 1 caso de transmisión materno-infantil.

El 56,3 % de los infectados eran de origen español, el 21,7 % latinoamericano, el 6,1 % de África subsahariana, el 4 % de Europa occidental, el 3,2 % de Europa central y el 1,7 % de África del norte.

En los originarios de África subsahariana y del norte de África y los del este de Europa Central predominó la transmisión heterosexual, el 78,8 %, 58,5 % y el 41,4 % respectivamente; en el resto fue mayoritaria la transmisión sexual entre hombres, en España el 60,2 %, en Europa Occidental el 64,3 % y en Latinoamérica el 67,3 %.

1.7 Historia del tratamiento de la infección por el VIH

En este apartado se hace un repaso cronológico de los diferentes agentes antirretrovirales que han ido surgiendo para el tratamiento de la infección por VIH (Figura 1.1). En **1987** se comercializa zidovudina (AZT), el **primer antirretroviral**. Se trata de un inhibidor de la transcriptasa inversa, análogo de nucleósido. En **1988**, la agencia responsable de la regulación de medicamentos y alimentos en Estados Unidos de América (FDA), acelera las regulaciones para la aprobación de terapias y se autoriza la distribución previa de fármacos para enfermedades oportunistas y **profilaxis** para prevenir infecciones oportunistas en personas con recuentos de CD4 bajos.

En los primeros años de la década de los 90, aparecen antirretrovirales de la misma familia que AZT (**inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósido**, ITIN) como:

- ddl (didanosina, *Videx*®)
- ddC (zalcitabina, *Hivid*®)
- d4T (estavudina, *Zerit*®)

Aparecen las primeras biterapias para el Tratamiento del VIH: AZT+ ddC, d4T+ddl. Las distintas compañías farmacéuticas se vuelcan en la investigación de nuevas dianas terapéuticas, como la proteasa o la integrasa, además de la transcriptasa inversa.

A principios de los 90, la prueba de **carga viral** empieza a incorporarse como herramienta de investigación. A **mitad de la década de 1990** era del **tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA)**. En el que se incluyen una nueva familia de fármacos con una nueva diana los inhibidores de la proteasa.

En **1995**, la FDA aprueba saquinavir (*Invirase*®). Con la aprobación del primer **inhibidor de la proteasa (IP)** — saquinavir (*Invirase*®)— se produce un giro radical en el tratamiento del VIH. En combinación con dos ITIN, consigue reducir la carga viral y producir aumentos notables de CD4. Este mismo año se comercializa 3TC (lamivudina, *Epivir*®), un nuevo ITIN.

En **1996**, se valora la posibilidad de tratar el VIH con **terapias combinadas** (un IP más dos ITIN). Nuevos IP: ritonavir (*Norvir*®), indinavir (*Crixivan*®). Aparecen también una nueva familia de fármacos los Inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de los nucleósidos (ITINN) nevirapina (*Viramune*®). En **1996** el uso de pruebas de carga viral en la práctica clínica, aunque en España no se generaliza hasta unos años más tarde.

En **1997** aparece un **nuevo IP** Nelnavir (*Viracept*®); y la primera coformulación de fármacos AZT y 3TC en una cápsula (*Combivir*). Nueva formulación de saquinavir (*Fortovase*®).

En **1998** se comercializa efavirenz (*Sustiva*®) un nuevo ITINN y abacavir (*Ziagen*®) ITIN. En **1999** se comercializa amprenavir (*Agenerase*®) nuevo IP. Los nuevos fármacos consiguen disminuir la toxicidad de los primeros antirretrovirales.

Comienzo nuevo siglo y se empiezan a ver combinaciones de 4, 5 o más fármacos sin conseguir, en muchas ocasiones, la supresión viral. Los IP lopinavir/ritonavir (*Kaletra*®) y, más tarde, atazanavir (*Reyataz*®), fosamprenavir (*Telzir*®) y tipranavir (*Aptivus*®), así como el **inhibidor de la transcriptasa inversa análogo de nucleótido**, tenofovir (*Viread*®). El acceso al primer **inhibidor de la fusión**, T-20 (enfuvirtida, *Fuzeon*®), se convierte en el antirretroviral más caro de la historia y su uso en el más complejo, ya que se administra por vía intramuscular. También aparece FTC (emtricitabina, *Emtriva*®) un nuevo ITIN. Se objetiva lipoatrofia con el uso de AZT y d4T y se empiezan a sustituir por abacavir o tenofovir y se consolida el empleo preferente de las combinaciones Abacavir + Lamivudina (*Kivexa*®) y Tenofovir + FTC (*Truvada*®) junto a un IP o ITINN.

Entre 2006 y 2010 aparecen nuevos fármacos con actividad frente a virus resistentes. Primer inhibidor de la integrasa, raltegravir (*Isentress*®); primer **antagonista del correceptor** CCR5, maraviroc (*Celsentri*®). Primer ITINN de segunda generación, etravirina (*Intelence*®), así como del IP darunavir (*Prezista*®).

Aparece en el mercado un comprimido que incluye una terapia completa efavirenz + tenofovir + FTC (*Atripla*®) que revoluciona el inicio del tratamiento y marca el futuro del desarrollo de antirretrovirales de primera línea.

En **2011** se comercializa rilpivirina, ITINN con una toxicidad mejorada respecto a los previos existentes.

En **2013 y 2014** se comercializan dos nuevos Inhibidores de la integrasa dolutegravir y elvitegravir que se coformula potenciado con cobicistat. En los últimos años las guías de tratamiento estadounidenses, europeas y españolas, comienzan a enfatizar los inhibidores de la integrasa debido a su alta eficacia virológica y excelentes perfiles de seguridad y tolerabilidad.

En **2018** se comercializa otro inhibidor de la integrasa, bictegravir, asociado a FTC/TAF como Biktarvy®.

Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos recomendados son tenofovir disoproxil fumarato (TDF) o abacavir (ABC) utilizados en combinación con emtricitabina (FTC) o lamivudina (3TC). TDF puede causar toxicidad renal clínicamente significativa y se asocia con mayores reducciones en la densidad mineral ósea que otros antirretrovirales y esto favorece la aparición del nuevo profármaco tenofovir alafenamida (TAF) que libera aproximadamente cuatro veces más niveles intracelulares del metabolito activo tenofovir difosfato a una décima parte de una dosis en relación con el TDF, lo que permite dosis mucho más bajas de TAF frente a TDF.

Comenzaron a aparecer en el mercado varias combinaciones coformulados de 3 fármacos que se pueden utilizar para el tratamiento de inicio.

- *Triumeq*® (abacavir + lamivudina + dolutegravir)
- *Genvoya*® (TAF + FTC + elvitegravir potenciado con cobicistat)
- *Symtuza*® (TAF + FTC + darunavir potenciado con cobicistat)

- *Eviplera*® (TDF + FTC + rilpivirina)
- *Odefsey*® (TAF + FTC + rilpivirina)
- *Biktarvy*® (TAF + FTC+ bictegravir)

En etapas avanzadas de desarrollo la doravirina (anteriormente MK-1439) es un nuevo ITIAN potente con un perfil de resistencia favorable, ya que se mantiene activo contra los virus con mutaciones K103N y Y181C; y redujo la carga viral del VIH en alrededor de 1,3 log en un estudio de monoterapia de 7 días^{27, 28}.

Antirretrovirales con mecanismos novedosos, BMS-663068 (fostemsavir).

Inhibidores de maduración representan otra clase nueva de antirretrovirales que interfieren específicamente con el procesamiento del sitio de escisión p24/p1 en la poliproteína Gag BMS-955176 es un inhibidor de la maduración de una generación de una vez al día de segunda generación con potencia mejorada contra variantes del VIH con polimorfismo de Gag sobre los inhibidores de primera generación^{29,30}.

Los **anticuerpos ampliamente neutralizantes** (bNAbs) dirigidos a la envoltura viral se han probado en pequeños estudios de fase I de monoterapia de prueba de concepto. Los anticuerpos 3BNC117 y VRC01 han mostrado supresión del VIH en varios sujetos, pero la aparición de resistencia y/o las variantes preexistentes del VIH refractarias al tratamiento se encuentran entre las preocupaciones actuales.

Se están desarrollando al menos dos **STR** de 2 fármacos (DTG/RPV y 3TC/DTG), desafiando el paradigma de la estructura de dos inhibidores de

la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos combinada con un tercer agente.

La combinación de 3TC/DTG ha mostrado resultados prometedores en un pequeño estudio de prueba de concepto en pacientes tratados después de 24 semanas de tratamiento^{31,32}.

Se planifican pruebas adicionales de preservación de NRTI una vez al día, tales como DTG + darunavir reforzado con cobicistat (DRV) (NCT02499978 y NCT02486133).

Las **formulaciones inyectables de acción prolongada** de fármacos con eficacia oral establecida, como cabotegravir y RPV, se evalúan en ensayos de registro de fase III y, si se demuestra seguridad y eficacia a largo plazo, proporcionarían opciones adicionales para simplificar el tratamiento.

Otros medicamentos antirretrovirales con nuevos mecanismos de acción, como los **inhibidores de la unión y la maduración**, se encuentran en etapas avanzadas de pruebas clínicas.

En **2014**, ONUSIDA estableció un objetivo '90-90-90' con el objetivo de diagnosticar el 90 % de todas las personas infectadas con VIH, proporcionar tratamiento al 90 % de los diagnosticados y lograr una supresión viral completa en el 90 % de los pacientes en tratamiento para 2020. Esto se traduce en tratar con éxito a más del 70 % de todas las personas infectadas con VIH, lo que representa casi 25 millones de personas en todo el mundo.

En las últimas estadísticas sobre el estado de la epidemia del SIDA se informa que de los 37,6 millones de personas con el VIH en el mundo en 2020 el 84 % de personas que vivían con el VIH conocían su estado. De las

que conocían su situación, el 87 % tenían acceso al tratamiento. Y de las que tenían acceso al tratamiento, el 90 % habían conseguido la supresión viral. Dicho de otra forma, “de toda la gente que vive con el VIH, el 84 % (68- >98 %) conocían su estado, el 73 % (57-88 %) tenían acceso al tratamiento y el 66% (53-79%) tenían una carga viral indetectable, en 2020”. Tuvieron acceso al tratamiento el 68 % en hombres y el 74 % de mujeres y el 53 % de los niños de hasta 14 años.

Paralelamente a las innovaciones en la terapia antirretroviral, los esfuerzos de investigación y desarrollo se están expandiendo hacia nuevos enfoques terapéuticos dirigidos a reservorios persistentes de VIH que pueden conducir a una remisión prolongada sin medicamentos de la infección y potencialmente a la cura del VIH. Estas nuevas direcciones se centran en **agentes de latencia-inversión** para activar los reservorios virales, inmunohematologías que incluyen **activadores de inmunidad innata** y **anticuerpos efectores**, **terapias génicas** y **vacunas terapéuticas** para eliminar los reservorios virales persistentes o inducir un control inmunitario eficaz de la infección por VIH³³.

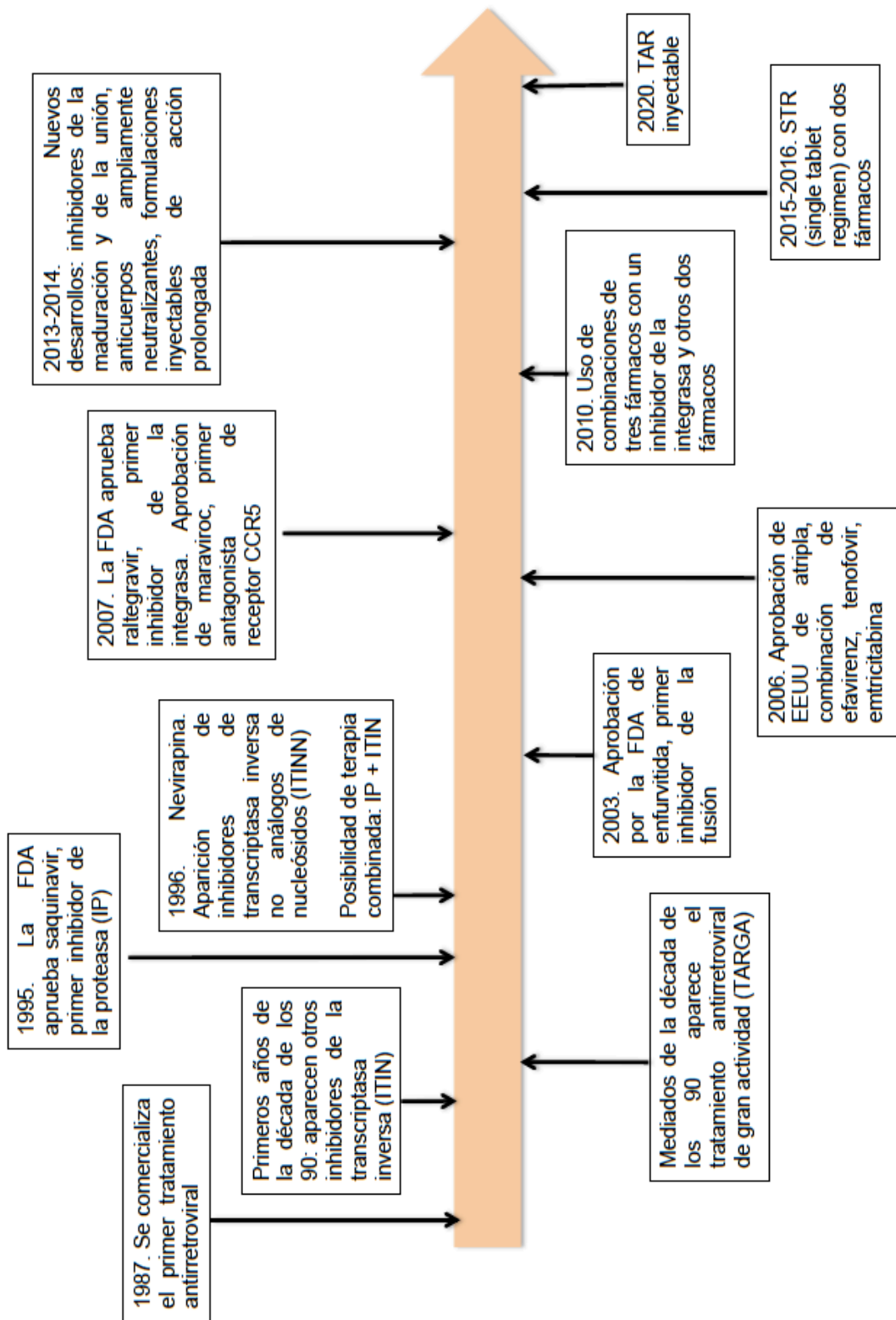


Figura 1.1 Representación de algunos hitos en el tratamiento antirretroviral.

2 HÍGADO GRASO EN EL VIH

Desde la introducción de la terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA), la mortalidad con respecto al síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) ha disminuido. Sin embargo, a pesar de la disminución de la incidencia total de muertes relacionadas con el hígado, la enfermedad hepática sigue siendo una de las principales causas de morbilidad y mortalidad no relacionadas con el SIDA entre las personas que viven con el VIH³⁴⁻³⁷.

La elevación de enzimas hepáticas es frecuente en estos pacientes, incluso en ausencia de otras causas de enfermedad hepática, como hepatitis viral o el consumo abusivo de alcohol. Aunque la prevalencia de hepatitis C en pacientes con VIH ha disminuido un 83,3 % en los últimos 5 años. Concretamente, el 3,7 % de los pacientes con VIH tenían también hepatitis C en 2018. Una cifra que supone una disminución del 53,8 % respecto a 2017 (8 %) y de un 83,3 % respecto a 2015 (22,1 %). La coinfección con el virus de la hepatitis C (VHC) en España es del 3,5-4,3 %, lo que justifica la relación expresiva entre el VIH y las muertes por enfermedad hepática. Sin embargo, la enfermedad de hígado graso no alcohólico (EHGNA), en inglés Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) y la esteatohepatitis no alcohólica (EHNA), en inglés Non-Alcoholic SteatoHepatitis (NASH) también se han documentado en pacientes con VIH.

La EHGNA comprende un amplio espectro de lesiones asociadas con el depósito de grasa en el hígado de causa metabólica. La forma más benigna y prevalente de hígado graso no alcohólico (HGNA) se denomina esteatosis simple (ES), que se define por la presencia de grasa en el hígado, sin fibrosis

y con inflamación leve o inexistente. La esteatosis es a menudo macro y microvesicular.

A diferencia de la esteatosis alcohólica, la esteatosis microvesicular tiene una distribución no zonal en el parénquima, lo que puede conducir a grados más altos de esteatosis y enfermedad progresiva. La inflamación lobular leve con células mononucleares, particularmente linfocitos, generalmente se encuentra incluso en casos de esteatosis simple. La definición histológica de la esteatosis simple requiere que al menos un 5 % de hepatocitos por campo presenten depósitos citoplasmáticos de lípidos³⁸. En un porcentaje variable de pacientes (15 - 25 %) la presencia de esteatosis se puede asociar al desarrollo de inflamación de predominio lobulillar y signos de degeneración hepatocelular³⁸⁻⁴², entre los que destaca la balonización hepatocitaria.

En 1980 fue descrita por primera vez la EHNA. En la biopsia de dicha enfermedad podemos encontrar esteatosis, balonización hepatocitaria e inflamación lobulillar, definiendo esta última la esteatohepatitis no alcohólica⁴³⁻⁴⁵. Se considera la EHNA como la forma progresiva de EHGNA. El espectro de la EHNA va desde formas iniciales con inflamación y balonización, pero sin fibrosis hasta la cirrosis. Las formas cirróticas de EHNA son en la mayoría de casos difíciles de distinguir de las de otras etiologías. En este sentido, dada la elevada prevalencia de EHGNA y el hecho de que los signos histológicos diagnósticos de EHNA tienden a desaparecer conforme progresa la fibrosis, las cirrosis criptogénicas en pacientes con factores de riesgo de EHGNA tienden a atribuirse a esta entidad⁴⁶.

La definición actual de EHGNA y EHNA exige excluir la presencia de las denominadas esteatosis «secundarias», entre las que destacan el alcohol, diversos fármacos o formas colestásicas, entre otras^{44,45}.

La EHGNA es muy prevalente en pacientes con infección por VIH y parece ser más grave que en pacientes no infectados por VIH. Tanto los factores metabólicos (por ejemplo, la obesidad, la resistencia a la insulina, la dislipemia) como los relacionados con el VIH (por ejemplo, el tratamiento antirretroviral y la inflamación) desempeñan un papel en la patogénesis de EHGNA en esta población⁴⁷.

Aunque las hepatitis virales y el consumo excesivo de alcohol se consideran tradicionalmente las causas más importantes de fibrosis hepática y cirrosis en pacientes infectados por el VIH, la enfermedad metabólica del hígado, en su mayoría EHGNA, se reconoce cada vez más como un factor etiológico en el desarrollo de enfermedad hepática⁴⁸⁻⁵². De hecho, debido a la introducción de terapias efectivas contra la hepatitis viral, es probable que la enfermedad del hígado graso se convierta en la principal causa de cirrosis hepática en pacientes infectados por el VIH, como ya ocurre en la población general⁵³.

2.1 Epidemiología de la esteatohepatitis no alcohólica

En la actualidad en población general (no VIH), el incremento de la obesidad, de la resistencia a la insulina y de la dislipemia son los principales factores de riesgo para el desarrollo de EHNA⁵⁴. Distintos estudios han demostrado que cerca del 82 % de los pacientes que tienen EHNA son obesos, aproximadamente el 83 % presentan hiperlipidemia y el 48 % son diagnosticados de diabetes tipo 2⁵⁵. La EHGNA parece ser más prevalente

en los pacientes de mediana edad en adelante, dada la alta frecuencia de enfermedad metabólica. Las personas con síndrome metabólico (resistencia a la insulina, dislipemia, adiposidad visceral) y de ascendencia hispana tienen un mayor riesgo de progresión de EHGNA.

El 25 % de la población mundial se estima que tiene EHGNA y, que el 20-25 % de esta población que tiene EHGNA desarrollará EHNA^{55, 56} (Figura 1.2). Si no se trata esta enfermedad, hay riesgo de desarrollar cirrosis y posteriormente aparición de insuficiencia hepática y carcinoma hepatocelular que eventualmente puede causar la muerte⁵⁷. La cirrosis hepática inducida por EHNA ha sido reconocida como una de las enfermedades hepáticas de más rápido crecimiento y es el segundo mayor contribuyente a una indicación de trasplante de hígado en los Estados Unidos⁵⁸. Según las estimaciones actuales, habrá una incidencia mundial de EHGNA de 101 millones para 2030, y que el número de casos de EHNA aumentará a 27 millones para ese mismo año⁵⁶.

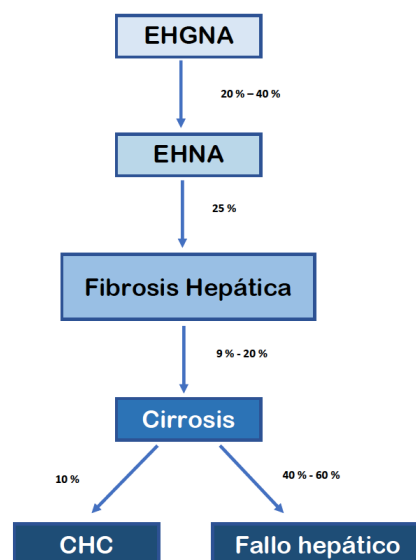


Figura 1.2. Evolución de la enfermedad de hígado graso no alcohólico.

La prevalencia mundial de la EHGNA varía mucho entre las diferentes zonas geográficas, con números más altos en América del norte y más bajos en África; como se ha comentado recientemente la prevalencia general se estima en alrededor del 25 % al 30 %⁵⁵. Varios estudios describen la prevalencia en una población general infectada por el VIH, con una prevalencia que varía del 28 % al 48 %^{59, 60}. En el metaanálisis de Maurice et al. (2017), la prevalencia del diagnóstico de EHGNA basado en imágenes fue del 35 %, más alta que la población general⁴². En poblaciones de pacientes con elevaciones persistentes de enzimas hepáticas, la prevalencia es aún mayor, ya que aproximadamente tres cuartas partes de los pacientes tienen EHGNA⁶¹⁻⁶⁵. Sin embargo, Price et al. (2014) realizaron un estudio de control pareado que sorprendentemente mostró una mayor prevalencia de EHGNA en el grupo control VIH negativo en comparación con sus homólogos VIH positivos (19 % frente a 13 %, $p = 0,02$)⁶⁶.

Esta prevalencia podría haber subestimado la prevalencia de la "vida real" debido a la exclusión de los pacientes con antecedentes de cirugía cardiovascular y aquellos con exceso de peso corporal grave. En otro estudio, se comparó la prevalencia basada en imágenes de EHGNA en una pequeña cohorte de pacientes VIH positivos con controles VIH negativos⁶⁷. La prevalencia de esteatosis fue mayor entre los hombres infectados por el VIH en comparación con los hombres VIH negativos (41 % frente a 33 %; no estadísticamente significativo), pero fue menor en mujeres VIH positivas frente a VIH negativas (17 % frente a 33 %). Ambos estudios mostraron que los factores de riesgo clásicos, como la resistencia a la insulina relacionada con la obesidad, eran los determinantes más importantes para el desarrollo de EHGNA; los

factores relacionados con el VIH ciertamente contribuyeron a este riesgo, pero su impacto fue menor.

2.2 Patogénesis

EHGNA es un diagnóstico clínico-histológico donde destaca la presencia de acumulación de grasa en los hepatocitos, dando como resultado una necroinflamación y una inflamación de hepatocitos en ausencia de consumo excesivo de alcohol. En general, la EHGNA se considera la manifestación hepática del síndrome metabólico. El estudio de Mellinger et al. (2015), mostró una asociación entre la presencia de EHGNA y altos valores de calcificación de la arteria coronaria⁶⁸. Aunque la historia natural de la esteatosis suele ser benigna, aproximadamente el 10 % de los pacientes con esteatosis "simple" avanzan a EHNA. Finalmente, del 25 al 35 % de los pacientes con EHNA progresan a fibrosis hepática o incluso a cirrosis. Finalmente, el 10 % de los pacientes con cirrosis desarrollan carcinoma hepatocelular (CHC) durante un período de varios años⁶⁹ (Figura 1.2).

Para la población general en 1998 Day y James plantearon la hipótesis del modelo "two hit" de la EHNA (traducido al castellano sería como el modelo de "dos golpes"). Según este modelo, primero aparecería un factor externo como la obesidad, pudiendo acumular la grasa en el hígado, pero no sería suficiente para producir inflamación y fibrosis a nivel hepático. Por ello sugirieron un segundo efecto que llegaría a provocar la lesión hepática. Más tarde se explicó la aparición de la EHNA mediante un modelo multifactorial en el que están presente múltiples influencias patogénicas que se darían al mismo tiempo e impulsarían su desarrollo⁶⁹ (Figura 1.3). Aunque no se sabe el mecanismo exacto de la patogenia de la enfermedad, los estudios epidemiológicos han demostrado comorbilidades metabólicas

comunes de los pacientes con EHGNA/EHNA, incluida la obesidad, la resistencia a la insulina y la hiperlipidemia⁷⁰. Además, esta enfermedad puede tener un papel en el desarrollo de enfermedades cardiovasculares⁷¹ y enfermedad renal crónica⁷².

Las variantes de PNPLA3 (patatin-like phospholipase domain-containing protein 3), una enzima implicada en el metabolismo de los triglicéridos, se han asociado con la acumulación de grasa hepática, el aumento de la gravedad de la EHNA y el carcinoma hepatocelular en la población general⁷³⁻⁷⁵. Un estudio de casos y controles realizado en EE.UU. en 2010 informó de una asociación entre el polimorfismo rs738409 PNPLA3 y una mayor prevalencia de EHGNA en pacientes con IMC más bajos y riesgo de diabetes disminuido, lo que sugiere etiologías genéticas independientes de los factores de riesgo metabólico clásicos⁷⁶. Además, entre los pacientes con VIH, la prevalencia de variantes de PNPLA3 fue significativamente mayor en aquellos con enzimas hepáticas elevadas y EHNA confirmada histológicamente⁷⁷.

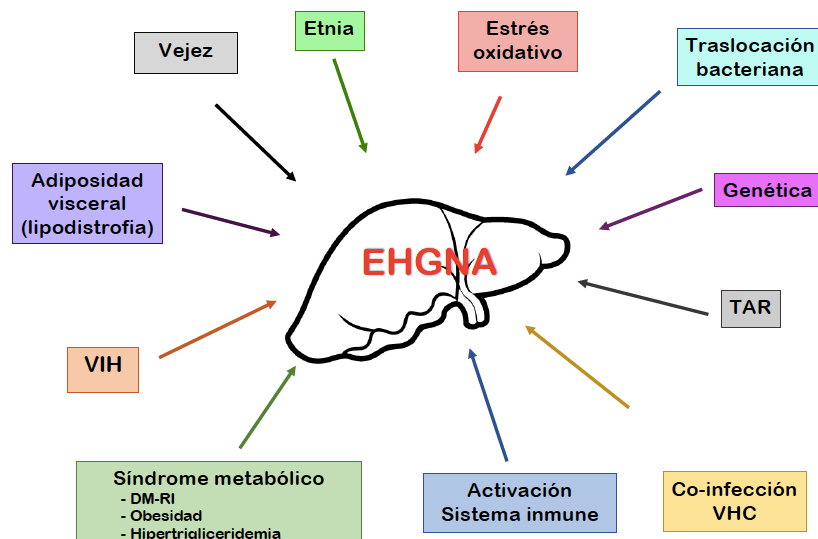


Figura 1.3 Factores de riesgo de la EHGNA.

El aumento del microbioma intestinal inflamatorio influye en el hígado durante la disbiosis intestinal pudiendo iniciar o exacerbar la inflamación hepática⁷⁸. Además, la aparición de resistencia de insulina en el tejido adiposo, lleva a un aumento de la esteatosis hepática y a la activación de macrófagos hepáticos⁷⁹.

Los factores de riesgo tradicionales incluyen la mayoría de los componentes del síndrome metabólico como la obesidad, la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) asociada con la resistencia a la insulina subyacente debido a la reducción de la actividad física y la sobrenutrición⁸⁰⁻⁸², dislipidemia e hipertensión. En comparación con las personas VIH negativas, el riesgo de tener síndrome metabólico es casi el doble en las personas con VIH y en algunos estudios se ha informado una prevalencia del 15 al 60 %. Este aumento de la incidencia se ha observado tanto en personas sin tratamiento previo como en personas infectadas por el VIH en TAR^{61, 66}. Aunque la influencia de género y raza aún no se han definido claramente⁸³, se ha observado que el género masculino y la raza blanca desempeñan un papel importante de mayor riesgo.

2.2.1 Papel de la obesidad y la resistencia a la insulina

La resistencia a la insulina (RI) se considera el mecanismo clave en el desarrollo de la esteatosis. Contribuye a la acumulación de triglicéridos hepáticos de dos maneras. En primer lugar, la insulina normalmente suprime la actividad de la lipasa sensible a las hormonas (LSH). LSH está presente en todos los adipocitos y es capaz de hidrolizar los triglicéridos almacenados en ácidos grasos libres (AGL). En el caso de la RI, la supresión de la LSH disminuye, lo que produce un aumento de la hidrólisis en el tejido adiposo

periférico y, por lo tanto, un aumento en la administración de AGL al hígado⁸⁴. Los estudios clínicos de paciente con EHGNA han revelado una correlación positiva entre la RI y los AGL hepáticos elevados, lo que sugiere que los AGL del tejido adiposo se esterifican en triglicéridos contribuyendo al proceso de esteatosis⁸⁵.

En segundo lugar, además del aumento de absorción de grasas y carbohidratos en la dieta que también puede contribuir a la esteatosis en el hígado⁸⁶, la síntesis de lípidos en el hígado aumenta en el contexto de EHGNA. Se ha demostrado que la lipogénesis hepática de novo (LHN) representa el 26,1 % de la formación de triglicéridos hepáticos en pacientes con EHGNA. En contraste, la contribución de la LHN en individuos sanos es inferior al 5 %. Varios estudios en animales y seres humanos han demostrado que tanto la hiperinsulinemia como la hiperglucemia, como marcadores de RI, estimulan la LHN por diversas vías, lo que lleva al desarrollo de la esteatosis.

2.2.2 Papel de la lipotoxicidad hepática

La razón por la cual la esteatosis progresa a EHNA aún no se ha aclarado por completo⁸⁷. Se propone que la lesión celular lipotóxica sea un factor importante⁸⁸. Tal vez por ello tanto el colesterol, los triglicéridos y el diacilglicerol (DGA) están significativamente más elevados en el hígado de los pacientes con EHNA⁸⁹.

2.2.3 Papel del microbioma humano

El microbioma humano se reconoce cada vez más como un factor importante en el desarrollo de EHGNA/EHNA. No hay estudios específicos que relacionen la disfunción microbiana con el desarrollo de EHNA en

pacientes infectados por el VIH. Cuando la integridad intestinal se ve comprometida, existen marcadores elevados de translocación bacteriana, como el lipopolisacárido (LPS), que es un componente de las paredes celulares de las bacterias gramnegativas, y estos niveles elevados de LPS pueden conducir a un estado de activación inmune desviada a través de una cascada que causa la producción de citoquinas. Esto se vuelve problemático en procesos de enfermedades crónicas como el VIH que conducen a niveles elevados de LPS en plasma circulante debido al aumento de la translocación microbiana. La translocación microbiana asociada al VIH ocurre porque en el contexto de una infección aguda e incluso crónica, el agotamiento de las células CD4+ es más frecuente en la mucosa intestinal versus sangre periférica y ganglios linfáticos, lo que conduce al daño endotelial y al agotamiento de los macrófagos intestinales. Posteriormente, el aumento de los niveles de LPS activa las células de Kupffer, lo que conduce a la liberación de citocinas profibróticas y proinflamatorias y, en última instancia, provoca un daño hepático acelerado⁹⁰.

2.2.4 Papel del VIH como factor de riesgo para EHGNA

Aunque EHGNA es común en pacientes infectados por VIH como resultado de factores de riesgo tradicionales, se ha sugerido que su etiología exacta puede diferir de la población general. Los estudios histopatológicos que se han realizado muestran que de la era anterior a la terapia antirretroviral (TAR) existe un alto número de esteatosis en pacientes infectados por el VIH sin tratamiento previo, lo que sugiere un efecto esteatótico directo del propio VIH. Además, los pacientes infectados por VIH con EHGNA tienden a tener un IMC más bajo que los controles VIH negativos con EHGNA. Estos datos sugieren que los factores relacionados

con el VIH están asociados con EHGNA, incluso en ausencia de factores de riesgo tradicionales, como la resistencia a la insulina (RI) relacionado con la obesidad. La RI es muy prevalente, hasta un 35 %, en pacientes infectados por el VIH⁹¹. Se ha descrito una relación entre la activación inmunitaria crónica inducida por el VIH y la RI con el desarrollo posterior de la esteatosis.

La terapia antirretroviral como factor de riesgo para EHGNA

A medida que la gran mayoría de los pacientes infectados con VIH tratados con TAR alcanzan la supresión virológica y la inhibición de la activación inmune, el impacto de la hipertrigliceridemia y la RI causada por el virus en sí disminuirá. En contraste, cierta terapia antirretroviral puede contribuir al desarrollo de EHGNA. TAR parece influir en el desarrollo de EHGNA de dos maneras diferentes. Primero, varios medicamentos antirretrovirales causan cambios metabólicos desfavorables, como dislipidemia y resistencia a la insulina. En segundo lugar, el uso de ciertos medicamentos antirretrovirales se asocia con disfunción mitocondrial⁹².

Actualmente hay más de 30 fármacos antirretrovirales diferentes utilizados para el tratamiento del VIH. Es importante destacar cómo los cambios en los esquemas terapéuticos han tenido un impacto potencial en la incidencia y prevalencia del síndrome metabólico. Algunos de los medicamentos antirretrovirales más antiguos, como zidovudina o didanosina, se asociaron con dislipidemia, resistencia a la insulina y/o toxicidad mitocondrial y, por lo tanto, podrían ser factores de riesgo para el desarrollo de esteatosis hepática^{93, 94}. Estos se utilizan ahora con menos frecuencia ya que la mayoría de los pacientes han pasado a regímenes más nuevos que consisten en agentes menos tóxicos como tenofovir

alafenamida e inhibidores de la integrasa. Aunque estos nuevos agentes no causan lipodistrofia ni toxicidad mitocondrial, ha habido informes de aumento de peso y acumulación de grasa visceral asociados con inhibidores de la integrasa^{95, 96}.

-Inhibidores de la transcriptasa inversa de nucleósidos / nucleótidos

Los inhibidores de la transcriptasa inversa de nucleósidos (ITIAN) / nucleótidos (ITIANt) son todavía una parte esencial de los regímenes actuales de TAR. Especialmente, los de generación temprana se asocian con resistencia a la insulina y dislipidemia. El principal impulsor de ambos trastornos metabólicos es la toxicidad mitocondrial. La disfunción mitocondrial relacionada con ITIAN contribuye al desarrollo de NAFLD de varias maneras. En primer lugar, tanto la RI como la dislipidemia pueden ser el resultado de una disfunción mitocondrial en el tejido adiposo periférico. Aunque el mecanismo no es exactamente claro, la disfunción mitocondrial parece inducir apoptosis adipocítica, lo que conduce a lipodistrofia periférica. La función mitocondrial alterada puede inducir la producción de lactatos y una oxidación defectuosa de ácidos grasos en el hígado, dos condiciones que pueden conducir a un espectro de lesiones que van desde hepatotoxicidad y acidosis láctica potencialmente mortales hasta diversos grados de esteatosis hepática macrovesicular y microvesicular. El síndrome clínico se caracteriza por la degeneración del tejido adiposo periférico combinado con cambios metabólicos como la RI y la dislipemia. Como hemos mencionado, las mitocondrias hepáticas también desempeñan un papel esencial en la oxidación de los ácidos grasos libres (AGL). En el contexto de la disfunción mitocondrial, las mitocondrias no pueden procesar esta oxidación, lo que lleva a una acumulación local de triglicéridos, que es

el sello distintivo de EHGNA. Los ITIAN de primera generación se asocian más comúnmente con disfunción mitocondrial; especialmente estavudina, didanosina, zalcitabina y, en menor medida, zidovudina. ITIAN modernos, como, por ejemplo, tenofovir, abacavir, lamivudina y emtricitabina: rara vez están implicados en la disfunción mitocondrial clínicamente significativa y es menos probable que contribuyan al desarrollo de EHGNA de esta manera^{92, 97, 98}.

- Inhibidores de la proteasa (IP)

Los IP muestran un perfil metabólico desfavorable con un mayor riesgo de resistencia a la insulina y dislipidemia, especialmente, los de primera generación (indinavir y ritonavir). En contraste con los IP de la generación anterior, los IP actuales como atazanavir y darunavir muestran un perfil mucho más favorable con respecto a la RI y parecen tener poco impacto en los niveles de lípidos en monoterapia, pero cuando se combinan con ritonavir o cobicistat como refuerzo farmacológico, estos medicamentos aún tienen un perfil lipídico desfavorable en comparación con la mayoría de las otras clases de medicamentos antirretrovirales. El mecanismo exacto de la dislipidemia inducida por IP sigue siendo objeto de debate. Los datos sugieren que los IP se asocian a un aumento de la apolipoproteína B que transporta el colesterol LDL y VLDL y los triglicéridos en la circulación^{99,100}.

- Inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos (ITINN).

La cantidad de datos que describen el perfil metabólico de los inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos (ITINN) es limitada en comparación con la cantidad de estudios para el tratamiento basado en IP. Rilpivirina y nevirapina tienen un perfil más favorable en comparación con

efavirenz⁹². La etravirina no parece influir en los niveles de lípidos en comparación con el placebo. Hay un nuevo ITINN (doravirina) que ha sido aprobado por la FDA y que ha mostrado niveles más bajos de triglicéridos y LDL en comparación con efavirenz y darunavir.

El tratamiento con efavirenz (EFV) se ha asociado con un mayor riesgo de esteatosis hepática progresiva en un estudio de biopsia de pacientes infectados por VIH / VHC (no confirmado por análisis multivariante)¹⁰¹, y un aumento no significativo de los valores de CAP durante seguimiento¹⁰². Gwag et al. (2019) han demostrado recientemente que la exposición a corto plazo a efavirenz indujo significativamente la esteatosis hepática en ratones de una manera dependiente del receptor PXR hepático, y una deficiencia en PXR abolió los efectos adversos inducidos por efavirenz. Se sabe que PXR puede regular la expresión de varios genes lipogénicos hepáticos clave, incluido el transportador de ácidos grasos CD36; que media la captación selectiva de lipoproteínas de alta densidad (HDL); y la enzima de biosíntesis de colesterol SQLE, que desempeña un papel importante en la captación de lípidos hepáticos y la biosíntesis de colesterol¹⁰³.

Factores de riesgo no relacionados con VIH o con la terapia antirretroviral (TAR) para EHGNA.

Además de los factores de riesgo que están directamente relacionados con la infección por el VIH y la TAR, los pacientes infectados por el VIH están expuestos a otros factores de riesgo para el desarrollo de EHGNA. En primer lugar, una proporción significativa de la población padece una infección por el virus de la hepatitis C (VHC). El genotipo 3 del VHC ha sido identificado como un factor de riesgo independiente para el desarrollo de EHGNA. La

literatura actual sugiere que estos antígenos de genotipo 3 específicos inducen la regulación positiva de la síntesis de ácidos grasos hepáticos¹⁰⁴. Cuando los pacientes infectados con el genotipo 3 del VHC logran una respuesta viral sostenida (es decir, curación) después del tratamiento, el grado de esteatosis disminuye. En contraste con la infección por el genotipo 3 del VHC, la literatura actual sugiere que el virus de la hepatitis B está asociado con un menor riesgo de EHGNA¹⁰⁵. Hoy en día, los pacientes con VIH tienen la edad suficiente para estar expuestos a estos factores de riesgo tradicionales. Actualmente hay aumentos en el índice de masa corporal (IMC), de la circunferencia de la cintura, de la incidencia de diabetes mellitus en la población infectada por VIH, así como de los triglicéridos y de las cifras de presión arterial, lo que agrega más riesgos para esta población.

En resumen, el desarrollo de EHGNA y de la fibrosis hepática en pacientes con VIH puede verse influenciado por el desenlace de varios mecanismos que incluyen: (1) disfunción metabólica caracterizada por lípidos hepáticos excesivos que dan como resultado la activación de células hepáticas y un mayor riesgo de fibrosis hepática (que puede o puede no estar relacionado con el IMC), (2) activación inmune crónica que promueve la inflamación del hígado, (3) translocación / inflamación microbiana debido a la ruptura de la barrera epitelial por disminución de las células T CD4 intestinales, y (4) disfunción mitocondrial / lesión, por los efectos directos del VIH o algunos antirretrovirales, lo que resulta en estrés oxidativo inducido y acumulación de ácidos grasos libres. Hace falta más investigación para comprender cómo se implican todos estos factores y pueden actuar conjuntamente, así como la presencia de otros factores de riesgo menos conocidos.

2.3 Diagnóstico

El estándar de oro en el diagnóstico de EHGNA es la biopsia hepática mediante la cual es posible distinguir entre la esteatosis y la EHNA¹⁰⁴. Dada su naturaleza invasiva inherente, el error de muestreo, el costo y los posibles riesgos asociados como las complicaciones hemorrágicas y el dolor, la biopsia hepática no tiene utilidad como herramienta de detección epidemiológica¹⁰⁶. Dadas las implicaciones pronósticas de diferenciar hígado graso no alcohólico de esteatohepatitis no alcohólica en ensayos clínicos, los patólogos diseñaron el “NAFLD Activity Score” (siglas en inglés NAS)¹⁰⁷ que es un sistema de puntaje histológico de EHGNA. Sistema de puntaje semicuantitativo para definir esteatohepatitis no alcohólica. El NAS califica cada uno de los siguientes cambios histológicos: esteatosis, inflamación lobular y balonización hepatocelular. Un NAS de 5 o más se correlaciona con un diagnóstico de EHNA, y un puntaje por debajo de 3 indica la ausencia de EHNA. La fibrosis no está incluida en el puntaje. La esteatosis, la inflamación y la balonización hepatocelular tienden a ser centrilobulares en su ubicación. Sin una historia clínica, a menudo puede ser difícil diferenciar histológicamente EHNA y esteatohepatitis alcohólica; sin embargo, ciertas características, como la presencia de grandes cuerpos de Mallory-Denk, colestasis canalicular, inflamación portal crónica y fibrosis perivenular, se observan con mayor frecuencia en la forma alcohólica que en la EHNA. Desafortunadamente, ninguna característica histológica es patognomónica para distinguir enfermedad hepática alcohólica de enfermedad de hígado graso no alcohólico, haciendo imperativo un historial clínico. EHNA es un subtipo más severo y progresivo de EHGNA; por lo tanto, se justifican factores de riesgo de modificación más agresivos en

individuos con EHNA. Las personas con EHNA no solo tienen un mayor riesgo de mortalidad relacionada con el hígado, sino también de malignidad por todas las causas y, sobre todo, enfermedad cardiovascular (13 % - 30 %).

Los datos epidemiológicos de corte transversal actuales se basan principalmente en marcadores sustitutos tales como imágenes en lugar de datos histopatológicos. Teniendo en cuenta la mayor sensibilidad, los menores costos y la amplia disponibilidad, se prefiere la ecografía sobre la exploración por tomografía axial computarizada (TAC) para diagnosticar EHNA¹⁰⁸. Sin embargo, su sensibilidad es limitada en el contexto de EHNA leve y en pacientes con obesidad mórbida^{109, 110}. Las modalidades alternativas para distinguir EHNA de EHNA incluyen elastografía transitoria o transhepática (ET) con parámetro de atenuación controlada (CAP) y elastografía de resonancia magnética (MRE), cada una de las cuales ha sido bien estudiada. La MRE y la elastografía transitoria evalúan el grado de fibrosis. La adición de CAP a la elastografía transitoria y la fracción de grasa de densidad de protones (PDFF) a MRE permite valorar la esteatosis.

La fracción grasa de densidad de protones mediante espectroscopia de resonancia magnética (MRS-PDFF)¹¹¹ es una técnica de imagen con una sensibilidad de hasta el 100 %. Actualmente con mayor disponibilidad y bajo riesgo de error de muestreo, la fracción grasa de densidad de protones mediante imagen de resonancia magnética (MRI-PDFF) se utiliza cada vez más en la investigación. En una revisión reciente de Caussy et al. (2018), se discutieron ampliamente las diferencias y el impacto de MRS-PDFF y MRI-PDFF. Teniendo en cuenta los altos costos y la disponibilidad limitada, las

imágenes basadas en MRI aún no son una herramienta de detección y su uso sigue estando limitado a la investigación¹¹¹.

La ET a través de Fibroscan® se ha convertido en una modalidad no invasiva importante para el diagnóstico de EHGNA / EHNA. La ET consiste en utilizar una sonda de ultrasonido que transmite vibraciones a través del tejido hepático¹¹². Si bien se desconoce la precisión diagnóstica en pacientes con VIH, la elastografía transitoria está ampliamente disponible, es rentable, proporciona resultados rápidos en el punto de atención y tiene un valor predictivo negativo del 98 % (IC del 95 %: 97 a 99) en población general¹¹³.

El Fibroscan® permite una evaluación más global con mediciones que abarcan un volumen de tejido hepático aproximadamente 100 veces mayor que la biopsia, lo que reduce el error de muestreo. En 2010, se introdujo una nueva herramienta no invasiva para la detección de la esteatosis, llamada parámetro de atenuación controlada (CAP)^{114, 115}. El CAP está acoplado al Fibroscan® y permite la cuantificación no invasiva de la grasa hepática, un sello distintivo de EHGNA/EHNA asociado con un aumento de las tasas de síndrome metabólico, midiendo a la vez la esteatosis con la fibrosis. El CAP determina la atenuación ultrasónica total a una frecuencia de 3,5 MHz y se informa en decibelios/metros (dB/m). En un metaanálisis de Wang et al.¹¹⁶, se ha visto que el CAP presenta una buena sensibilidad y especificidad para la detección de esteatosis > S1 (más del 5 % de los hepatocitos afectados con acumulación de lípidos), con un área bajo la curva (AUC) de 0,86 (IC del 95 %: 0,82 a 0,88). Para la etapa S3 (66 % de los hepatocitos afectados), la sensibilidad fue de 0,86 con un AUC de 0,94 (IC del 95 %: 0,91 a 0,96). Diferenciar entre EHGNA y EHNA es importante, ya que entre el 25 y el 35 % de los pacientes con EHNA pueden desarrollar fibrosis hepática o incluso a

cirrosis¹¹⁶⁻¹¹⁸. Los estudios basados en CAP informaron tasas de prevalencia de esteatosis hepática del 39 % al 51 % muy similar a los estudios realizados en ecografía. Esta similitud puede deberse a la técnica indirecta común utilizada para medir la esteatosis (ecografías y elastografía transitoria).

El uso de los niveles séricos de alanina aminotransferasa (ALT), además de las imágenes para discriminar entre esteatosis y EHNA, resulta poco efectiva. Varios estudios han demostrado que una proporción significativa de los pacientes con EHNA comprobada por biopsia tenían valores normales de ALT, aunque algunos estudios sugerían que el valor de corte de laboratorio común para ALT era demasiado alto¹¹⁹. Existen varios marcadores disponibles (como el APRI, FIB- 4 o el NAFLD fibrosis score) para evaluar qué pacientes con EHGNA están en riesgo de fibrosis, sobre todo avanzada, pero su utilidad aún debe evaluarse en la población VIH positiva^{120, 121}.

Actualmente no hay pautas que recomienden la detección universal de EHGNA en la población general o en subpoblaciones específicas. En contraste, la guía de la Sociedad Clínica Europea del SIDA (EACS) recomienda la detección de EHGNA en pacientes infectados por VIH con síndrome metabólico mediante ecografía¹²¹. Debido a que la prevalencia de EHGNA entre los pacientes infectados por VIH con elevaciones persistentes de enzimas hepáticas es alta, también se debe considerar la exploración con ultrasonido en esta población.

2.4 Tratamiento

En los últimos años se están investigando distintas opciones terapéuticas para la enfermedad de hígado graso no alcohólico. Si bien es cierto que la mayoría de ellas han sido estudiadas en la población general, últimamente se está intentando ver la repercusión de estos tratamientos sobre la población VIH. En la Tabla 1.2 podemos observar las terapias actuales que se disponen en intervención de la EHGNA como la modificación del estilo de vida, pioglitazona, vitamina E, cirugía bariátrica, estatinas, liraglutida, adaptada de Lake JE, et al. (2020) ¹²².

En la misma Tabla 1.2 (Continuación) aparecen tratamientos que siguen aún en fase III de ensayo clínico.

Tabla 1.2 Terapias para el EHGNA adaptada de Lake JE, et al. (2020)¹²²

Intervención	Mecanismo	Objetivo	Información	Experiencia en VIH	Comentario	Referencia
Modificación del estilo de vida	Pérdida de peso por dieta y ejercicio	Reduce grasa hepática, reduce resistencia a la insulina, modifica la síntesis de ácidos grasos libres	Reversibilidad de la EHNA con ejercicio. El ejercicio con restricción calórica reduce la esteatosis hepática	Ampliamente reconocido por su papel en la salud general, pero infrautilizado	Pilar actual del tratamiento de la EHNA	Van der Windt DJ, et al. ¹²³ Jin Y, et al. ¹²⁴ Eckard C, et al. ¹²⁵ Ozemek C et al. ¹²⁶
Pioglitazona	Sensibilizador de insulina tiazolidinediona	Agonista del receptor activado por proliferador de peroxisoma	ECA de fase III: mejoría no significativa en la puntuación de actividad de EHGNA frente a placebo	Pequeños estudios destacan la seguridad; ensayos más grandes garantizados	Utilidad incierta, pero se puede utilizar en EHNA comprobada por biopsia	Chalasanani N, et al. ¹⁰⁴ Sanyal AJ, et al. ¹²⁷ Cade WT, et al. ¹²⁸ Yarasheski KE et al. ¹²⁹
Vitamina E	Antioxidante	Eliminador de radicales libres para prevenir el estrés oxidativo	ECA de fase III: en comparación con placebo, mejoría en la puntuación de actividad de EHGNA; no hay diferencia en la fibrosis	Pequeño ensayo que ilustra la seguridad y la mejora de las transaminasas; ensayos más grandes garantizados	Utilidad incierta; se puede utilizar en EHNA comprobada por biopsia; Riesgo de accidente ACV hemorrágico y cáncer de próstata	Chalasanani N, et al. ¹⁰⁴ Sanyal AJ, et al. ¹²⁷ Schürks M, et al. ¹³⁰ Klein EA, et al. ¹³¹ Sebastiani G et al. ¹³²
Cirugía Bariátrica	Cirugía	Pérdida de peso	Prevalencia de EHGNA > 90 % en pacientes de cirugía bariátrica; EHNA se resuelve en un 85 % después de la operación	Revisión retrospectiva indica seguridad y eficacia, pero infrautilizada	Seguridad no establecida en EHNA; EHNA no es una indicación	Chalasanani N, et al. ¹⁰⁴ Conference Bethesda, 1992 ¹³³ Ong JP, et al. ¹³⁴ Lassailly G, et al. ¹³⁵ Sharma P, et al. ¹³⁶
Estatinas	Inhibidores de la HMG-coA-reductasa	Reduce la síntesis de colesterol	Puede reducir el daño hepático en EHNA	Seguro. Estudiado para reducir los lípidos y efectos no deseados	Se considera seguro en EHNA, recomendado para todos los pacientes de alto riesgo	Pastori D, et al. ¹³⁷ Arnett DK, et al. ¹³⁸ Dongiovanni P, et al. ¹³⁹
Liraglutida	Agonista del receptor del péptido similar al glucagón (GLP)-1 de acción prolongada	Mejora el control glucémico a través de la función pancreática	Ensayo pequeño de fase 2: peso reducido, resolución de la EHNA, menor progresión de la fibrosis frente al placebo	Reportes de casos de seguridad y uso. Varios ECA en curso.	Induce pérdida de peso pero notables efectos secundarios gastrointestinales; Efectos beneficiosos de las ECV	Armstrong MJ, et al. ¹⁴⁰

Tabla 1.2 (Continuación). Terapias en ECA de fase III

Intervención	Mecanismo	Objetivo	Información	Experiencia en VIH	Comentario	Referencia
Elafibranor	Agonista dual del receptor α / Δ activado por proliferador de peroxisoma	Mejora el perfil lipídico y la sensibilidad a la insulina.	Resolución de EHNA; progresión lenta de la fibrosis	No	Ensayo en curso	NCT02704403
Resmetirom	Agonista del receptor de la hormona tiroidea hepática	THR- β	Reducción de dos puntos en NAS y sin empeoramiento de la fibrosis	No	Ensayo en curso	NCT03900429
Ácido Obetecólico	Derivado sintético de ácidos biliares	Agonista del receptor FXR (receptor farnesioide)	Análisis intermedio: mejora de la fibrosis frente a placebo	No	Ensayo en curso	NCT02548351
Selonsertib	Agente antifibrótico	Regulación de la apoptosis quinasa 1	2 ECA terminados temprano por no alcanzar el criterio de valoración principal de mejoría de la fibrosis	No	Ahora en estudio en combinación con otros agentes.	NCT03053050 NCT03053063
Cenicriviroc	Antagonista del receptor de quimiocina CCR5/CCR2	Reduce el tráfico de macrófagos a los tejidos / reduce la inflamación	Mejora de la fibrosis sin empeoramiento de EHNA	No en EHNA Experiencia previa en seguridad como posible agente antirretroviral	Ensayo en curso	NCT03028740
Aramchol	Conjugado sintético de ácido graso / ácido biliar	Esteroil coenzima A desaturasa 1	Resolución de EHNA sin empeoramiento de la fibrosis	Un ensayo pequeño (NCT0410432) sin beneficio sobre la esteatosis por MRI-PDFF versus placebo	Ensayo en curso	NCT04104321

EHNA: Esteatohepatitis no alcohólica; EHNA: Enfermedad de hígado graso no alcohólico; ECA: Ensayo clínico aleatorizado; CCR5/2: Receptor de quimiocina C-C tipo 5/2; NAS: Score de actividad de enfermedad de hígado graso no alcohólico.

2.4.1 Modificación de estilo de vida

A pesar de una extensa investigación en los últimos años, el tratamiento de EHNA sigue siendo un reto. Las modificaciones en el estilo de vida son la piedra angular del tratamiento para la enfermedad del hígado graso. La pérdida de peso sigue siendo la intervención más importante en todos los

pacientes. La pérdida de peso del 3 % al 5 % se asocia con una mejora en la esteatosis, pérdida de peso del 7 % o más se asocia con una mejora en la esteatohepatitis (EHNA), y una pérdida de peso del 10 % o más se asocia con una mejora en la fibrosis y la mayor probabilidad para mejorar la mayoría de las características histopatológicas de la EHNA¹⁴¹. Duplicar la cantidad de tiempo dedicado a realizar ejercicio vigoroso disminuyó las probabilidades de fibrosis avanzada. Un metaanálisis mostró una mejora en la grasa hepática con ejercicio en ausencia de pérdida de peso¹⁴². En el contexto de pacientes que desarrollan EHNA, añadir un consumo de alcohol leve-moderado es el factor más importante asociado con el riesgo de carcinoma hepatocelular¹⁴³. La abstinencia total es obligatoria según la Asociación Europea para el Estudio del Hígado (EASL).

2.4.2 Tratamiento médico

Una limitación importante de muchas de las terapias farmacológicas disponibles actualmente para la enfermedad del hígado graso es que no se han estudiado en personas con infección por VIH. Junto a las intervenciones conductuales, se ha descrito la posible utilidad de varios tratamientos médicos, que en la práctica clínica se utilizan poco como la pioglitazona y la vitamina E.

La pioglitazona se dirige principalmente al receptor PPAR γ (receptores activados por proliferadores peroxisómicos) que mejora la resistencia a la insulina, un predictor independiente de EHNA¹⁴⁴. En un ensayo controlado con placebo de 96 semanas, 30 mg de pioglitazona al día también mejoraron la histología hepática en el 34 % (27/80) de los pacientes con EHNA no diabéticos, aunque se informó un aumento de peso promedio de 4,7 kg en

el grupo de tratamiento^{104, 127}. Si bien un estudio reciente de 18 meses mostró que el tratamiento con pioglitazona combinado con una dieta hipocalórica (déficit de 500 kcal / día) mejoró la histología hepática en el 51 % (26/50) de los pacientes con EHNA y diabetes, su eficacia aún debe evaluarse en nuevos estudios¹²⁷. Un efecto secundario importante de la pioglitazona fue el aumento de peso y su uso parece estar asociado con el desarrollo de cáncer de vejiga.

El uso de vitamina E no se recomienda, a pesar de que conducía a una mejora notable en la histología de EHNA (aunque no en las fibrosis), ya que el ensayo SELECT de 2011 sugirió un mayor riesgo de cáncer de próstata en pacientes que reciben 400 mg de vitamina E al día¹³¹. Sin embargo, en un ensayo controlado aleatorio de más de 14.000 hombres, tomar vitamina E 400 UI en días alternos no afectó la incidencia de cáncer de próstata¹⁴⁶. La decisión de tratar con vitamina E debe ser individualizado y discutido con el paciente, teniendo en cuenta el riesgo de enfermedad cardiovascular con EHNA en comparación con el riesgo potencial de cáncer de próstata.

También se ha visto útil la metformina, los agonistas del péptido similar al glucagón 1 (GLP-1), que se han sugerido como alternativas, pero no han demostrado su eficacia y, por lo tanto, no se recomiendan en las pautas actuales¹⁴⁷. El ácido ursodeoxicólico, que originalmente es utilizado en el tratamiento de la colangitis biliar primaria (CBP), es el único tratamiento aprobado por la FDA para la EHNA¹⁴¹. El ácido ursodeoxicólico es un agonista del receptor X farnesoide (FXR) que regula la expresión de factores de transcripción que reducen la síntesis de ácidos biliares y la esteatosis hepática.

2.4.3 Cirugía bariátrica

Existen criterios específicos para utilizar la cirugía bariátrica en la EHGNA, sobre todo, en pacientes con obesidad mórbida (IMC > 35) u obesidad (IMC > 30) con comorbilidades asociadas¹⁴⁸.

2.4.4. Tratamiento futuro

Actualmente se están investigando varios fármacos en una gran cantidad de ensayos clínicos de fase II y III que están en curso para evaluar el tratamiento de EHGNA. Estos fármacos se pueden dividir en antifibróticos y no antifibróticos. Elafibranor, Selonsertib, Aramchol y Tesamorelina, son algunos nombres de fármacos que se están investigando y que han mostrado en las primeras fases de los ensayos buenos resultados.

Las terapias para EHGNA incluyen agonistas del receptor activado por proliferador de peroxisoma (PPAR); inhibidores de esteroil-CoA desaturasa (SCD); agonistas basados en incretina, tales como agonistas de péptidos similares al glucagón (GLP); inhibidores alfa del factor de necrosis tumoral; los que se dirigen al microbioma intestinal; y lo más importante, agentes antifibróticos¹⁴⁹.

Los agonistas de PPAR regulan varios procesos metabólicos, incluido el aumento de la oxidación de ácidos grasos. El uso de Elafibrinor, un agonista de PPAR- α / δ , condujo a tasas significativamente mayores de resolución de EHNA en su ensayo de fase II con 274 pacientes y regresión de la etapa de fibrosis en un análisis post-hoc con definiciones modificadas para la resolución de EHNA y la progresión de la fibrosis a partir del análisis inicial. Elafibrinor se encuentra actualmente en ensayos clínicos de fase III¹⁵⁰.

La activación de PPAR α mejora la EHNA al aumentar la β -oxidación de AGL¹⁵¹ y reducir la inflamación a través de la intercomunicación negativa con NF- κ B¹⁵². PPAR δ es responsable de mejorar la sensibilidad a la insulina hepática y sistémica. Elafibrinor atenuó la fibrosis en el modelo de fibrosis hepática inducida por gen CCL4^{153, 154}. Además, la expresión elevada de triglicéridos y colesterol VLDL y genes inflamatorios exhibidos por el modelo hApoE2-KI también fueron normalizados por Elafibrinor^{153, 155}. Sin embargo, ninguno de los modelos con CCL4 y hApoE2-KI exhiben obesidad o hiperglucemia^{153, 154}. No obstante, Elafibrinor no alcanzó su criterio de valoración clínico principal en su ensayo de fase III de 72 semanas recientemente completado (RESOLVE-IT: NCT02704403). Los resultados y el análisis intermedio del ensayo RESOLVE-IT no mostraron diferencias significativas entre el grupo de placebo y el grupo de tratamiento (120 mg / día).

SCD (estearoil CoA desaturasa) es una enzima necesaria para la síntesis de ácidos grasos monosaturados, y se ha demostrado que los pacientes obesos con ENHA tienen una mayor actividad SCD-1. Aramchol, es una molécula sintética creada mediante la conjugación de ácido biliar y ácido araquídico¹⁵⁶. El aramchol es un inhibidor de SCD-1, que es una enzima clave, limitante de velocidad, que es responsable de convertir ácidos grasos en triglicéridos¹⁵⁷, y que condujo a una disminución del contenido de grasa hepática, medido mediante espectroscopía de resonancia magnética, cuando se administra durante un período de 3 meses. Aramchol ha mostrado efectos antioxidantes y antifibróticos en estudios con animales al tiempo que reduce la esteatosis hepática¹⁵⁸. Un ensayo clínico de fase II (NCT01094158) mostró que los pacientes con EHNA tratados con 300 mg

de aramchol al día tenían la grasa hepática reducida entre un 12,6 % y un 22,1 % en comparación con el grupo de placebo, en cuyo caso la grasa hepática aumentó un 6,4 % por un 36,3 %. Aramchol se encuentra actualmente en un ensayo de fase III (NCT04104321) con una fecha estimada de finalización en junio de 2022. Se está estudiando actualmente en la población infectada por VIH¹⁵⁶.

Los agonistas sintéticos del receptor del péptido 1 similar al glucagón de acción prolongada (GLP-1) como la liraglutida y la semaglutida fueron aprobados originalmente para el tratamiento de la diabetes tipo 2¹⁵⁹. Se ha observado que el GLP-1, una hormona secretada por el intestino delgado después de una comida, restaura la sensibilidad a la insulina y atenúa la hiperglucemia en humanos¹⁶⁰. GLP-1 tiene múltiples funciones metabólicas, incluido el aumento de la sensibilidad periférica a la insulina. El estudio LEAN (eficacia y acción de la liraglutida en la esteatohepatitis no alcohólica) encontró que la liraglutida, un agonista de GLP-1, causó la resolución de EHNA y detuvo la progresión de la fibrosis¹⁴⁴. Recientemente, tanto la liraglutida como la semaglutida han llamado la atención por su eficacia para atenuar la resistencia a la insulina, la hiperglucemia y la lipotoxicidad hepática en pacientes con EHNA. Se informó que el tratamiento de ENHA con agonistas del receptor de GLP-1 mejora la esteatosis hepática tanto en estudios preclínicos como clínicos¹⁴⁰. Además, la semaglutida, redujo significativamente el peso corporal y las enzimas hepáticas en pacientes obesos y con diabetes tipo 2¹⁶¹. El ensayo multicéntrico de fase II de 72 semanas para semaglutida (NCT02970942) mostró que, 33 de 56 pacientes con EHNA que recibieron 0,4 mg de semaglutida tuvieron resolución de EHNA en comparación con 10 de 58 pacientes con placebo. La semaglutida

se toleró bien y el evento adverso ocurrido fueron los eventos gastrointestinales¹⁶².

Dado que la fibrosis predice la mortalidad a largo plazo en EHGNA, hay varios agentes antifibróticos en ensayos clínicos. El simtuzumab, un anticuerpo monoclonal, se estudió en personas con infección por VIH o VHC o coinfección por VIH / VHC en el contexto de enfermedad hepática avanzada, pero no mejoró la fibrosis o el gradiente de presión venosa hepática¹⁶³. Galectina-3, una proteína esencial para la fibrogénesis, está siendo modulada en un ensayo clínico de fase II¹⁴⁹.

Tesamorelin es un análogo de la hormona liberadora de la hormona del crecimiento aprobado inicialmente para el tratamiento de la lipodistrofia relacionada con el VIH. Sin embargo, se descubrió que mejora los niveles de ALT en suero y el contenido de grasa hepática en la espectroscopía de resonancia magnética¹⁶⁴. Hay un estudio multicéntrico en proceso para investigar aún más estos resultados preliminares.

Selonsertib, es un inhibidor de la quinasa 1 (ASK1) que regula la señal de apoptosis, que actúa para prevenir la apoptosis de los hepatocitos, mostró resultados prometedores en la reversión de la fibrosis y la reducción de la inflamación hepática en varios modelos preclínicos¹⁶⁵. Sin embargo, Selonsertib no alcanzó su criterio de valoración clínico principal, es decir, revertir la fibrosis, en ninguno de sus ensayos de fase III (STELLAR3: NCT03053050, STELLAR4: NCT03053063).

Los receptores de quimiocinas (CCR2 y CCR5) están involucrados en la migración de las células inflamatorias, y se ha encontrado que sus respectivas quimiocinas se regulan positivamente en personas con EHGNA.

Un estudio que evaluó 2 cohortes distintas demostró que el bloqueo de CCR5 conduce a una mejora en la fibrosis hepática, medido por el índice de fibrosis hepática mejorada después de la primera validación con biopsia hepática. Cenicriviroc, un agonista oral dual CCR2 y CCR5, se encuentra actualmente en un ensayo de fase III con una fecha de finalización estimada alrededor de octubre de 2021 (NCT03028740). Es uno de los principales mecanismos para el reclutamiento de células inflamatorias extrahepáticas¹⁶⁶. Se sometió recientemente a un análisis primario de 1 año con resultados prometedores. Aunque el resultado primario de la mejoría de EHNA no fue significativo, se logró una mejoría en la fibrosis en casi el doble de participantes en comparación con placebo (20 % frente a 10 %; $p = 0,02$)^{167, 168}. Esto es que el 20 % (23 / 145) de los pacientes que recibieron 150 mg de cenicriviroc al día presentaron una reducción de la fibrosis en comparación con el 10 % (14 / 144) de los sujetos que recibieron placebo en su ensayo clínico de fase II^{169, 170}. En general, el nivel de inflamación se redujo en los pacientes que recibieron cenicriviroc en comparación con los controles.

2. HIPÓTESIS

HIPÓTESIS GENERAL

La enfermedad del hígado graso en pacientes con VIH es una patología emergente en nuestro medio y con una prevalencia mayor que la descrita en la población general.

En la última década la enfermedad del hígado graso ha crecido exponencialmente respecto a otras enfermedades del hígado, que incluso están en descenso como la hepatitis por virus C, gracias a los nuevos tratamientos. El hígado graso ha crecido notablemente en la población general, así como en los pacientes VIH. Y esto en parte motivado por el propio virus, por el inicio de la terapia antirretroviral, así como por la mayor supervivencia de los pacientes gracias a las nuevas terapias. Las características específicas de esta población aconsejan el estudio de la frecuencia de hígado graso, así como su relación con la infección del VIH.

3. OBJETIVOS

OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO PRINCIPAL

- Conocer la prevalencia de la enfermedad de hígado graso en la población VIH de Albacete.

3.2 OBJETIVOS SECUNDARIOS

- Estudiar la epidemiología de los posibles factores de riesgo de la enfermedad del hígado graso en paciente VIH.
- Conocer las diferentes pautas posológicas que han llevado los pacientes con VIH.
- Aplicar y comparar los diferentes marcadores de esteatosis y fibrosis en la población VIH.
- Comparar la ecografía con el Fibroscan® en nuestra población en el diagnóstico de hígado graso.

4. MATERIAL Y MÉTODOS

4.1 ESTUDIO

4.1.1 Diseño de estudio

Se trata de un estudio epidemiológico, observacional, transversal y descriptivo donde se recoge la situación de un grupo de pacientes seleccionados en el momento de su inclusión en el estudio, y en el que además se le requerirá de datos retrospectivos.

4.1.2 Población de estudio

Se incluyen en este estudio a aquellos pacientes con infección del virus de la inmunodeficiencia humana que son atendidos en la Unidad de Enfermedades Infecciosas (UEI) del Complejo Hospitalario y Universitario de Albacete (CHUA) en las áreas de planta de hospitalización y consultas externas. El paciente será captado para el estudio en el momento de acceder a las consultas en el periodo abierto para ese fin.

4.1.3 Tamaño

Se parte con la idea de incluir a todos los pacientes VIH seguidos en las consultas y en la planta de hospitalización de la UEI del CHUA durante un año.

4.1.4. Criterios de inclusión/exclusión

Criterios de inclusión:

1. Pacientes con infección por VIH que son atendidos en el Complejo Hospitalario Universitario de Albacete
2. Tener más de 18 años.
3. Que el paciente acepte ser incluido en el estudio y firme su consentimiento (Anexo 1).

Criterios de exclusión:

1. Que no dé su consentimiento.

4.2 VARIABLES

Se creará una hoja de recogida de datos con las variables a estudiar (Anexo 2)

4.2.1 Definición de variables a recoger en el estudio

Al comienzo del estudio se pedirá:

- Completar la historia clínica del paciente que acepte ser incluido en el estudio, con las variables que se detallarán posteriormente.
- Analítica basal habitual que se extrae en consulta a todos los pacientes VIH seguidos en la UEI.
- Ecografía hepática que es realizada por el Servicio de Radiología del CHUA.
- Realización de Fibroscan® en la Unidad de Enfermedades Infecciosas.

4.2.2 Variables somatométricas

- **Edad:** variable cuantitativa (años cumplidos).
- **Sexo:** variable cualitativa nominal (varón /mujer).
- **Peso:** variable cuantitativa (kilogramos). Se pesa a cada paciente en la consulta.
- **Talla:** variable cuantitativa (metros). Se talla a cada paciente en la consulta.
- **IMC:** variable cuantitativa. Se calcula a partir de la fórmula:

$$\text{peso (kg) / talla (m}^2\text{)}$$

Tabla 4.1 Clasificación de la OMS del estado nutricional de acuerdo al IMC

IMC	CLASIFICACIÓN
< 18,5	Peso insuficiente
18,5 - 24,9	Normopeso
25 - 26,9	Sobrepeso grado I
27 - 29,9	Sobrepeso grado II
30 - 34,9	Obesidad de tipo I
35 - 39,9	Obesidad de tipo II
40 - 49,9	Obesidad de tipo III (mórbida)
> 50	Obesidad de tipo IV (extrema)

- **Cintura (perímetro abdominal):** variable cuantitativa (cm).

El perímetro abdominal se mide con una cinta métrica. La persona debe estar de pie, con los pies juntos, los brazos a los lados y el abdomen relajado para, a continuación, rodear su abdomen con la cinta métrica a unos 2 centímetros por encima del ombligo y sin presionar hacer una inspiración profunda y al momento sacar el aire. El **valor máximo saludable** del perímetro abdominal es **88 centímetros en la mujer**, mientras que **en el hombre el valor es de 102 centímetros**.

- **Frecuencia cardíaca:** variable cuantitativa. Se mide con tensiómetro de consulta Omron®.

- **Presión arterial sistólica (PAS):** variable cuantitativa (mmHg).

La PAS se obtendrá en la consulta con tensiómetro Omron®. Se considera PAS normal cuando el valor sea inferior a 130 mmHg.

- **Presión arterial diastólica (PAD):** variable cuantitativa (mmHg).

La PAD se obtendrá en la consulta con tensiómetro Omron®. Se considera PAD normal cuando el valor sea inferior a 80 mmHg.

4.3 FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR

- **Hipertensión arterial (HTA):** variable cualitativa nominal (si/no).
- **Diabetes mellitus (DM):** variable cualitativa nominal (si/no).
- **Dislipemia:** variable cualitativa nominal (si/no).
- **Alcohol:** variable cualitativa nominal (si consumo/no consumo).
- **Unidades de Alcohol:** variable cuantitativa (Unidades).

Lo realizará una calculadora obtenida de la página en internet:

<https://www.fisterra.com/ayuda-en-consulta/calculos/cuantificacion-consumo-alcohol/>

Cálculo de gramos de alcohol: $cc \text{ o mL} \times graduación \times 0,8/100$

1 UBE = 10 g de alcohol

- **Tabaquismo:** variable cualitativa nominal (si/no).

Se considerará no tabaquismo como ex-fumador si lleva 1 año o más sin fumar.

- **Paquetes-año:** variable cuantitativa.

Se realizará con la ayuda de una calculadora obtenida a través de la página disponible:

<http://www.semergencantabria.org/calc/cocalc2.htm>

Número de paquetes año = número de cigarrillos al día x número de años en que se ha fumado/20.

- **Ejercicio:** variable cualitativa nominal (si/no).

De forma subjetiva cada paciente responderá si considera que realiza ejercicio de al menos 30 minutos al día al menos 3 veces a la semana.

- **Número de pasos al día:** variable cualitativa nominal.

De forma subjetiva u objetiva (si paciente dispone de podómetro) responderá si realiza un número de pasos aproximado diario:

- Menos de 10.000 pasos
 - Más de 10.000 pasos
 - Más de 20.000 pasos
- **Dieta grasa:** variable cualitativa nominal (si/no).

De forma subjetiva cada paciente responderá si considera realizar una alimentación fundamentada principalmente en carnes rojas y fritura, con poca fruta y verduras.

- **Estrés:** variable cualitativa nominal (si/no).

De forma subjetiva cada paciente responderá si considera llevar estrés en su vida diaria y le repercute en su autonomía.

4.4 VARIABLES ANALÍTICAS

- **Glucemia en ayunas** (DM o glucemia alterada): variable cuantitativa (mg/dL). Valores normales entre 60 -100 mg/dL

- **HbA1c:** variable cuantitativa (%). Valor normal < 5,7 %

** Hiperglucemia: Glucemia en ayunas.

Se considerará hiperglucemia > 126 mg/dL en medidas repetidas o glucemia postprandial > 198 mg/dL. También HbA1c mayor 7 % o paciente con tratamiento antidiabético.

- **Colesterol total:** variable cuantitativa (mg/dL). Valor normal < 200 mg/dL
- **cLDL:** variable cuantitativa (mg/dL). Valor normal > 100 mg/dL
- **cHDL:** variable cuantitativa (mg/dL). Valor normal > 40 mg/dL

** Hipercolesterolemia:

Se considerará a valores de colesterol total > 200 mg/dL o cLDL > 100 mg/dL o cHDL < 40 mg/dL en varones o < 46 mg/dL en mujeres.

- **Colesterol-No HDL:** variable cuantitativa (mg/dL). Valor normal < 130 mg/dL
- **Triglicéridos:** variable cuantitativa (mg/dL). Valor normal < 200 mg/dL
- ** Hipertrigliceridemia: Triglicéridos > 200 mg/dL
- **Filtrado glomerular (FG):** variable cuantitativa (CKD-EPI) (mL/min/1,73 m²)
- **Cociente orina Albúmina/Creatinina:** variable cuantitativa (mg). Valor normal > 30 mg/g
- **GOT:** variable cuantitativa (U/L). Valor normal < 35 U/L
- **GPT:** variable cuantitativa (U/L). Valor normal < 35 U/L
- **GGT:** variable cuantitativa (U/L). Valor normal < 50 U/L
- **Fosfatasa Alcalina (FA):** variable cuantitativa (U/L). Valor normal 30-120 U/L
- **Bilirrubina Total:** variable cuantitativa (mg/dL). Valor normal < 1 mg/dL
- **Albúmina:** variable cuantitativa (g/dL). Valor normal 3,5 - 5,5 g/dL
- **Plaquetas:** variable cuantitativa (10³/μL). Valor normal 150 - 400 x 10³/μL
- **Alfa-fetoproteína:** variable cuantitativa (ng/mL). Valor normal < 10 ng/mL
- **PCR:** variable cuantitativa (mg/L). Valor normal < 5 mg/L
- **INR:** variable cuantitativa. Valor normal 0,9 -1,3
- **Cociente CD4/CD8:** variable cuantitativa. Valor normal > 2
- **Carga viral indetectable:** variable cuantitativa (copias/ml). Valor normal < 40 copias/mL
- **Vitamina D:** variable cuantitativa (ng/mL). Valores normales 20 - 40 ng/mL.

4.5 CÁLCULO DE OTRAS VARIABLES

- **Síndrome metabólico:** variable cualitativa (si/no).

Síndrome metabólico (si cumple 3 de 5):

- Perímetro cintura: Varón > 102 cm, Mujeres > 88 cm
- TG altos > 150 mg/dL
- HDL disminuido: Varones <40 mg/dL; Mujeres: < 50 mg/dL
- HTA: TAS > 130 mm Hg y TAD > 85 mm Hg
- Glucosa alterada en ayunas (o en tratamiento): > 100 mg/dL

- **Cálculo de riesgo CV:** COMVIH-COR: variable cuantitativa.

Se ha utilizado la calculadora de riesgo cardiovascular de Framingham adaptado a las características de incidencia de enfermedades coronarias y de prevalencia de factores de riesgo de una misma población española con VIH seguida más de diez años¹⁷¹⁻¹⁷³.

Consiste en conocer la probabilidad de sufrir un infarto de miocardio o una angina de pecho en los próximos 10 años en pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Dado que la arteriosclerosis puede afectar a todas las arterias del cuerpo humano, esta estimación puede hacerse extensible a otros eventos como el accidente vascular cerebral, aunque la precisión del resultado sea menor¹⁷⁴.

Sirve para pacientes entre 35 y 74 años. La calculadora de riesgo necesita 8 datos para dar un resultado. En primer lugar: el sexo, la edad, si es fumador o no y si es diabético o no. En segundo lugar, los datos relativos a los niveles de presión arterial sistólica y diastólica. Por último, los valores de colesterol total y colesterol HDL de su análisis de sangre más reciente de los últimos 18 meses.

Los niveles de riesgo predeterminados son:

- Riesgo bajo: < 5 %
- Riesgo moderado: 5 - 9,9 %
- Riesgo alto: 10 - 14,9 %

- Riesgo muy alto: $\geq 15\%$

Se realiza mediante calculadora obtenida en la página disponible:

<https://comvih-cor.datarus.eu/es/calculadora>

4.6 SCORES O MARCADORES NO INVASIVO DE ESTEATOSIS

A) FLI (Fatty Liver Index)¹⁷⁵⁻¹⁷⁷

- Variable cuantitativa que utiliza:

- IMC (peso corporal (Kg) /altura al cuadrado en m²)
- Perímetro abdominal (en cm)
- GGT (en U/L)
- Triglicéridos (en mg/dL)

- Fórmula:

$$\text{Fatty Liver Index (FLI)} = e^y / (1 + e^y) \times 100$$

Donde: $y = (0,953 \times \ln(\text{triglicéridos})) + (0,139 \times \text{IMC}) + (0,718 \times \ln(\text{GGT})) + (0,053 \times \text{circunferencia de la cintura}) - 15,745$

Tabla 4.2 Interpretación de Fatty Liver Index

Índice de hígado Graso FLI	Riesgo	Diagnóstico
< 30	Bajo	Hígado graso descartado (LR $\leq 0,2$)
30 a < 60	Indeterminado	Hígado graso ni confirmado ni descartado
≥ 60	Alto	Hígado graso (LR $\geq 4,3$)

B) HSI (Hepatic Steatosis Index)^{178, 180}

- Variable cuantitativa que utiliza:

- Sexo
- IMC (peso corporal en kg / altura al cuadrado en m²)
- GOT
- GPT
- Diabetes Tipo 2

- Fórmula:

$$\text{HSI} = 8 \times (\text{GPT} / \text{GOT}) + \text{IMC} (+ 2 \text{ si diabetes tipo 2} + 2 \text{ si es mujer})$$

Interpretación:

- HSI < 30: indican que se puede descartar NAFLD (Enfermedad del Hígado graso no alcohólico).
- HSI ≥ 36: indican que el diagnóstico positivo de NAFLD es muy probable.

4.7. SCORES O MARCADORES NO INVASIVOS DE FIBROSIS

A) APRI (AST to Platelet Ratio Index)¹⁸¹⁻¹⁸⁴

- Variable cuantitativa que utiliza:

- GOT en UI/L
- GOT en límite alto de normalidad (40)
- Plaquetas en 10⁹/L

- Fórmula:

$$\text{APRI} = (\text{GOT}) / (\text{GOT Límite superior de normalidad}) / (\text{Plaquetas})$$

- Interpretación:

- Fibrosis significativa: umbral de APRI de 0,7 fue 77 % sensible y 72 % específico.

- Fibrosis severa: umbral APRI de 1,0 fue 61 % sensible y 64 % específico.

- Cirrosis: umbral APRI de 1,0 fue 76 % sensible y 72 % específico.

B) FIB-4 (Fibrosis-4 Index) ¹⁸⁵⁻¹⁸⁸

- Variable cuantitativa que utiliza:

- Edad
- GOT
- GPT
- Plaquetas

- Fórmula:

$$\text{FIB-4 Score} = (\text{Edad}^* \times \text{GOT}) / (\text{Plaquetas} \times \sqrt{\text{GPT}})$$

* Se debe utilizar con precaución en pacientes de < 35 o > 65 años, ya que la puntuación es menos fiable en estos pacientes.

Tabla 4.3. Interpretación del FIB-4

FIB-4 Score	Estadio aproximado de fibrosis*
< 1,45	0 – 1
1,45 – 3,25	2 – 3
> 3,25	4 – 6

*Basado en la estadificación de la fibrosis de Ishak¹⁶⁹

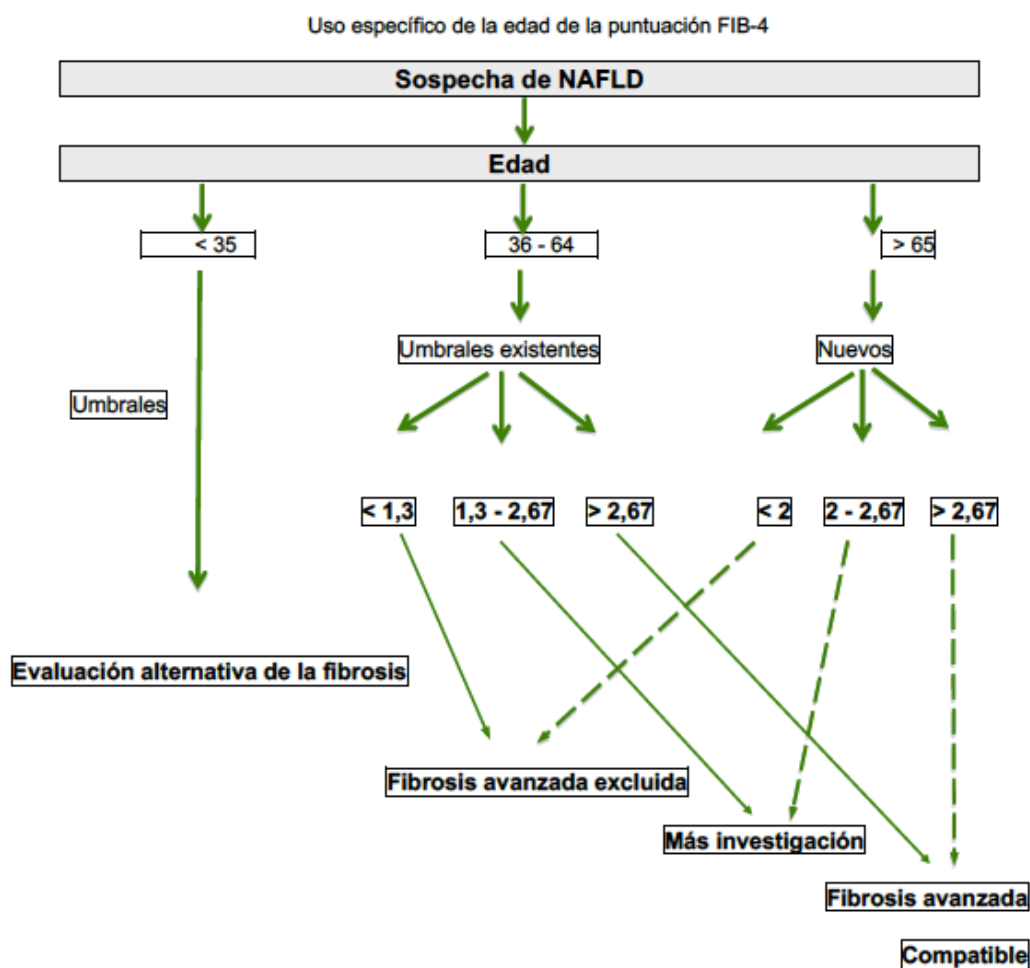


Figura 4.1 Valoración de la puntuación de FIB-4 según la edad.

*La "fibrosis avanzada" se definió como estadio METAVIR F3-F4¹⁷¹

C) NAFLD fibrosis score^{189, 190}

Variable cuantitativa que utiliza:

- Edad en años
- IMC en kg/m²
- Diabetes
- GOTGPT
- Plaquetas por 10⁹/L

- Albúmina en g/dL

- Fórmula:

NAFLD = -1,675 + (0,037 × edad) + (0,094 × IMC) + (1,13 × Alteración de la glucosa en ayunas (si = 1, no = 0)) + (0,99 × ratio AST/ALT) – (0,013 × Plaquetas) – (0,66 × albúmina)

- Interpretación:

- NAFLD Score < -1,455 = F0-F2

- NAFLD Score - 1,455 – 0,675 = Indeterminado

- NAFLD Score > 0,675 = F3-F4

D) **BARD score**¹⁹¹⁻¹⁹³

- Variable cuantitativa que utiliza:

- IMC ≥ 28
- GOT
- GPT
- Diabetes

- Cálculo:

Si IMC ≥ 28: 1 punto, si no 0.

Si GOT/GPT ratio ≥ 0,8: 1 punto, si no 0.

Si diabetes 1 punto, si no 0

Tabla 4.4 Interpretación del BARD score

BARD score Suma de puntos	Riesgo de fibrosis avanzada
0 – 1	Bajo
2 – 4	Alto*

*Las puntuaciones 2 a 4 se asociaron con una OR de 17 (IC del 95 %: 9,2 a 31,9) y el VPN del 96 %.

4.8 VARIABLES DE ENFERMEDAD Y TRATAMIENTO

- **Fármacos correctores Riesgo Cardiovascular (RCV):**
 - Antihipertensivos: variable cualitativa nominal (si/no).
 - Antidiabéticos: variable cualitativa nominal (si/no).
 - Antidislipémicos: variable cualitativa nominal (si/no).
 - Otros (antipsicóticos): variable cualitativa nominal (si/no).
- **Terapia antirretroviral (TAR) actual:** variable cualitativa nominal.
- **TAR previo:** variable cualitativa nominal (si inhibidor proteasa previa/no inhibidor proteasa previa).
- **Número de TAR previos:** variable cuantitativa.
- **Virus resistente:** variable cualitativa nominal (si/no). Si han presentado resistencia a alguna de las cinco familias de fármacos antirretrovirales.
- **Hepatitis B:** variable cualitativa nominal (Nunca ha tenido, Pasado y curado, Vacunado, Crónica activa).
- **Hepatitis C:** variable cualitativa nominal (Nunca ha tenido, Pasado y curado, Crónica activa, Curado sin tratamiento).
- **Tratamiento antes de antivirales de acción directa:** variable cualitativa nominal (si/no).
- **Nº de años de VIH:** variable cuantitativa (años cumplidos).
- **Factor de riesgo de VIH:** variable cualitativa (Desconocido, Heterosexual, Homosexual/Bisexual, UDVP, Transexual, Hemoderivados).
- **Diagnóstico de SIDA:** variable cualitativa nominal (si/no).
- **Estadio CDC:** variable cualitativa ordinal (A1-3; B1-3; C1-3).

4.9 PRUEBAS HEPÁTICAS

4.9.1 Ecografía hepática

El procedimiento a realizar con el ecógrafo (Figura 4.2) multifuncional Aplio MX TOSHIBA empieza por:

- 1º Registrar la información del paciente para la obtención correcta del ultrasonido.
- 2º El paciente estará en posición decúbito supino.
- 3º En el estudio hepático se observa: tamaño hepático (que no supere los 15 cm), parénquima hepático, estructura de los vasos suprahepáticos y vasos portales, vesícula y la relación de sus estructuras.
- 4º Se realizan en planos de Corte longitudinal, transversal y oblicuo subcostal.

Hígado graso difuso

Los hallazgos ecográficos que corresponden a hígado graso dependen de la acumulación de triglicéridos que poseen alta reflectividad, lo que lleva a un aumento de la ecogenicidad hepática (más brillo hepático) en relación con el riñón derecho y el páncreas y a una atenuación del ultrasonido que se traduce en una pérdida de visualización correcta de las estructuras intrahepáticas profundas. Según la severidad de los hallazgos podemos clasificarlos como:

- *Esteatosis leve*. Aumento difuso leve de la ecogenicidad hepática.
- *Esteatosis moderada*. Aumento difuso moderado de la ecogenicidad hepática con pérdida mínima de la visualización de los vasos intrahepáticos.
- *Esteatosis severa*. Aumento acentuado de la ecogenicidad hepática y mala identificación de los campos posteriores y del diafragma.



Figura 4.2 Ecógrafo del Complejo Hospitalario Universitario de Albacete.

Cirrosis hepática

Se identifica histológicamente por una afectación difusa con fibrosis y conversión de la estructura parenquimatosa en nódulos.

A continuación, se describen los patrones ecográficos:

- *Redistribución del volumen.* En fases precoces el hígado aumenta de tamaño, pero lo más normal es encontrar un hígado de tamaño reducido (atrófico) con un aumento relativo del lóbulo izquierdo y/o del lóbulo caudado (presentando un tamaño > 35 mm en el eje anteroposterior y una relación LC/LHD > 0,65).

- *Ecoestructura grosera*. Aumento heterogéneo en la ecogenicidad del parénquima con una estructura grosera.

- *Superficie nodular*. Visualizada como irregularidad del contorno hepático, evidenciándose mejor ante la presencia de ascitis y causada por nódulos regenerativos y fibrosis.

4.9.2 Ecografía abdominal: variable cualitativa:

- Parénquima hepático con ecoestructura conservada y homogénea: **0**

- Esteatosis hepática leve: **1**
- Esteatosis hepática moderada: **2**
- Esteatosis hepática severa: **3**
- Cirrosis: **4**

Posteriormente se realiza agrupación para evaluar como variable dicotómica (si/no), calificando al paciente como:

0: No afectación hepática (para grupo 0 + 1)

1: Si afectación hepática (para grupos 2 + 3 + 4)

4.9.3 Elastografía transhepática o Fibroscan®

El Fibroscan® se realiza en la propia consulta de la UEI. (Figura 4.3) Modelo 402 fabricado por ECHOSENS (Modelo 7 de sonda). El procedimiento a realizar con Fibroscan® se basa en que el paciente se acuesta en decúbito supino, con el brazo derecho levantado apoyándolo detrás de la cabeza. El médico debe aplicar el gel sobre la piel a nivel hepático y coloca la sonda con una ligera presión con el que sentirá una leve vibración. El examen incluye diez mediciones (“disparos”) consecutivas realizadas en el mismo lugar. El resultado se entrega al final del examen calculando la mediana de las diez mediciones, es un número que puede variar de 1,5 a 75 kilopascales (kPa).



Figura 4.3 Fibroscan® del Complejo Hospitalario Universitario de Albacete.

Valoración:

* Si el valor que presenta es $\leq 7,5$ kPa, equivale a los niveles de fibrosis **0 y 1** en una biopsia hepática. Escaso riesgo de progresión. Se aconseja no iniciar el tratamiento.

* Si valores se sitúan entre 7,6 y 9,5 kPa, indica que existe fibrosis moderada o lo que se califica como **nivel 2**. Se aconseja hacer pruebas con Fibroscan® de forma periódica, para evaluar la progresión y la necesidad de tratamiento.

* Si obtenemos resultados entre 9,6 y 12 kPa, es probable que la fibrosis se encuentra en estado avanzado o **nivel 3**.

* Si el resultado supera los 12 kPa, indica que la fibrosis es grave o está en el **nivel 4**. Existe un alto riesgo de cirrosis.

En este estudio utilizaremos tres abordajes en el análisis:

1.- Fibroscan®: Utilizaremos como variable cuantitativa continua (kPa). Valores entre 1,5-7,5 kPa.

2.- Grados de Fibroscan®: variable cualitativa ordinal.

F0 - F1($\leq 7,5$ kPa): No fibrosis o fibrosis leve.

F2 (7,6- 9,5 kPa): Fibrosis moderada.

F3 (9,6 -12 kPa): Fibrosis avanzada.

F4 (> 12 kPa): Fibrosis grave/Cirrosis.

3.- Para un análisis posterior se realiza **agrupación** para que sea una variable dicotómica (si/no):

F0 - F1: No fibrosis (0)

F2 - F3 - F4: Si fibrosis (1)

4.10 SISTEMA DE REGISTRO

Se creará una base de datos anonimizada en excel donde se recogerán todas las variables antes citadas. Dichos datos se ajustarán para cumplir todas las disposiciones de la Ley Orgánica de Protección de Datos, y en la que sólo se podrá utilizar con fines de investigación y con el consentimiento informado de los pacientes, no pudiéndose transferir ningún dato a terceros.

4.11 RECOGIDA Y TRATAMIENTO DE LA INFORMACIÓN

El equipo investigador creará una lista en excel de todos los pacientes de consultas externas y hospitalización en el periodo de estudio con su número de historia clínica y un código asignado a cada número de historia. Ofertará a los mismos su inclusión en el citado estudio, si cumplen los criterios de inclusión. Se le entregará una hoja informativa para que conozcan el estudio (Anexo 3) para posteriormente firmar el consentimiento informado (Anexo 1) de participar en este

estudio. Posteriormente se realizará un excel con la base de datos con cada código del paciente.

4.12 MÉTODO ESTADÍSTICO

El análisis estadístico consistirá en la descripción de las variables especificadas, empleando medidas de tendencia central, dispersión y posición para las variables de escala numérica y porcentajes para las de escala cualitativa. Se efectuará análisis bivariable y multivariable, para describir cuales son las variables independientes que predicen la enfermedad hepática grave.

Los datos se analizarán mediante el paquete estadístico SPSS versión 25.0 para Mac. Las variables categóricas se expresarán mediante sus valores absolutos, mientras que las continuas se expresarán mediante su media y desviación estándar (DE) o mediana (rango IQ). También se utilizarán comparaciones de proporciones mediante ji-cuadrado y de medias con t-Student o U de Mann-Whitney en función de si se requieren pruebas paramétricas o no paramétricas.

Cuando se realizan correcciones de dos variables cuantitativas calificaremos la relación de la correlación como nula ($r = 0$); muy baja ($r > 0-0,2$); baja ($r > 0,2-0,4$); moderada ($r > 0,4-0,6$); alta ($r > 0,6-0,8$); muy alta ($r > 0,8-1$); perfecta ($r = 1$).

Para analizar la Validez de las Pruebas diagnósticas calculamos la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo comparando los resultados obtenidos en una prueba diagnóstica con los de otra prueba de referencia (estándar de oro o gold estándar), que es la prueba que consideraremos que define la "verdad". En este caso utilizaremos fundamentalmente la ecografía como estándar de oro.

Asímismo, calcularemos las curvas ROC (*Receiver Operating Characteristic*) cuando la prueba o *score* sea una variable cuantitativa y continua. Servirá para establecer el área bajo la curva que estima la capacidad de distinguir o “discriminar” entre enfermos y no enfermos que tiene una prueba diagnóstica. Asimismo, realizaremos el índice de Kappa para ver la concordancia de las pruebas analizadas

Para el análisis multivariable utilizaremos la regresión logística que tiene la característica de que la variable dependiente es dicotómica.

4.13 COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN

Esta investigación (Proyecto 2020/01/005) tras su evaluación recibió el informe favorable del Comité de Ética de la Investigación con Medicamentos y de la Comisión de Investigación de la Gerencia de Atención Integrada de Albacete. (Anexo 4, Anexo 5).

5. RESULTADOS

5.1 RESULTADOS

El número de pacientes captados en nuestro estudio ha resultado de 201 pacientes infectados por el VIH, de una población de 317 pacientes que son seguidos en la Unidad de Enfermedades Infecciosas del Hospital General de Albacete de Castilla-La Mancha y que están siendo tratados en la actualidad, lo que representa el 63,4 % de todos los pacientes. (Tabla 5.1).

Tabla 5.1 Variables somatométricas y demográfica de la población VIH. Diferencia entre géneros

	Total (n = 201)	Varón (n = 149)	Mujer (n = 52)	Valor p
Edad, media (RIQ)	48,58 (41-57)	48,07 (40-56)	50,1 (44-57)	0,131
Edad, nº (%)				
≤ 25	5 (2,5 %)			
26-39	38 (18,9 %)			
≥ 40	158 (78,6 %)			
Género (%)		149 (74,1 %)	52 (25,9 %)	
Peso, mediana (Kg)	79,61 (65-86)	78 (71-86)	63 (56-74)	< 0,001
Talla, mediana (cm)	172 (166-177)	174 (170-179)	163 (159-167)	< 0,001
IMC, mediana (Kg/m ²)	25,83 (21-29)	26 (23-29)	24 (21-28)	0,067
Cintura, mediana (cm)	91,63 (77-99)	93 (86-99)	83 (77-94)	< 0,001
Actividad física, nº (%)	120 (59,7 %)	98 (65,8 %)	22 (42,3 %)	0,003
Nº de pasos aproximado diario, (%)				
Menos de 10.000 pasos	112 (55,7 %)	82 (55 %)	30 (57,7 %)	
Más de 10.000 pasos	77 (38,3 %)	57 (38,3%)	20 (38,5%)	
Más de 20.000 pasos	12 (6%)	10 (6,7%)	2 (3,8%)	0,748
TA, mediana (mmHg)	134/80	138/80	128/80	< 0,001
FC, mediana (RIQ)	79 (69-87)	77 (69-87)	76 (70-86)	0,749

149 pacientes (74,1 %) son varones y 52 (25,9 %) mujeres. La media de edad de estos pacientes fue $48,58 \pm 11,89$, siendo la mediana de 50 años (rango intercuartílico (RIQ) P25-75 de 41-56). Dentro de los varones la media de edad fue de 48,07 años (P25-75 de 40-56) y para mujeres de 53 años (P25-75 de 44-57).

Encontramos diferencias entre las medias del peso ($p < 0,001$), talla ($p < 0,001$), perímetro abdominal ($p < 0,001$) y mediana de presión arterial ($p < 0,001$) que son superiores en los hombres con respecto a las mujeres. Tabla 5.1.

En la Tabla 5.2 se recogen los factores de riesgo cardiovascular en nuestro grupo de pacientes VIH. Aunque es superior el porcentaje de hipertensos, diabéticos y diagnosticados de síndrome metabólico en varones con respecto a mujeres, no llega a la significación estadística. Hay mayor proporción de mujeres (42,2 %) que de hombres (29,5 %) que reconocen padecen estrés ($p = 0,031$).

Tabla 5.2. Variables de factores de riesgo cardiovascular de la población VIH. Diferencia entre géneros

	Total (n = 201)	Varón (n = 149)	Mujer (n = 52)	Valor p
Lipodistrofia, n° (%)	41 (20,4 %)	31 (21,5 %)	10 (19,6 %)	0,772
Hipertensión arterial, n° (%)	66 (32,8 %)	51 (34,2 %)	15 (28,8 %)	0,477
Diabetes Mellitus, n° (%)	22 (10,9 %)	19 (12,8 %)	3 (5,8 %)	0,165
Síndrome metabólico, n° (%)	50 (24,9 %)	42 (28,2 %)	8 (15,4 %)	0,06
Dislipemia, n° (%)	77 (38,3 %)	59 (39,6 %)	18 (34,6 %)	0,525
Tabaco, n° (%)	75 (37,3 %)	55 (36,9 %)	20 (38,5 %)	0,956
Paquetes-año, media	6,55 (0-10)	6,38 (0-10)	7,05 (0-9)	0,917
Alcohol, n° (%)	102 (50,7 %)	80 (53,7 %)	22 (42,3 %)	0,157
Unidades de alcohol, media	5,11 (0-9)	5,74 (0-9)	3,29 (0-7)	0,05
Dieta grasa, n° (%)	62 (30,8 %)	49 (32,9 %)	13 (25 %)	0,289
Estrés, n° (%)	68 (33,8 %)	44 (29,5 %)	24 (46,2 %)	0,031

Un 56,7 % (114) de los pacientes llevaban algún tipo de medicación correctora del riesgo cardiovascular (57 % hombres; 55,8 % mujeres); destacan que el 27 % (56) son tratados con antihipertensivos (26,8 % hombres y 30,8 % mujeres), 8,5 % (17) con antidiabéticos orales (11,4 % hombres y 0 % mujeres) y un 38,3 % (77) con antidislipémicos (38,9 % hombres; 36,5 % mujeres). Asimismo, el 16,9 % (34) tomaban ansiolíticos o antidepresivos (16,8 % hombres y 17,3 % mujeres).

La Tabla 5.3 muestra las variables demográficas, analíticas y de tratamiento referidas a la infección VIH. Del total de pacientes estudiados 161 (80,1 %) fueron diagnosticados hace más de 5 años y 40 (19,9 %) desde hace 5 o menos años. La media de años con VIH es de 15,38 para la población total. Para los varones es de 13,95 años y para mujer de 22 años ($p < 0,001$). El 33,8 % de los pacientes eran heterosexuales. El 37,3 % eran homosexuales/bisexuales, el 24,4 % eran usuarios de drogas vía parenteral (UDVP), y el 0,5 % habían contraído la infección por VIH por haber sido tratados con hemoderivados. Entre los varones predominan los homosexuales (46,3 %) y entre las mujeres predomina la heterosexualidad (69,2 %).

La mediana del número de tratamientos antirretrovirales previo fue de 4 para varones y de 5,5 para mujeres ($p = 0,003$). Las mujeres han llevado inhibidor de proteasa en su tratamiento antirretroviral previo en mayor proporción (63,5 %) con respecto a varones (45 %) estando cerca de la significación estadística ($p = 0,06$). El 94 % de los pacientes de la muestra tenían carga viral indetectable. Un 28,9 % de los varones tenían diagnóstico de SIDA, y el 13,5 % de las mujeres ($p = 0,0269$). La mayor proporción corresponde a estadio A1 del CDC. El valor medio en todos los pacientes de la fracción CD4/CD8 fue de 1,01, siendo de 0,84 para hombres y 1,08 para mujeres ($p = 0,05$).

Tabla 5.3. Variables demográficas, analíticas y de tratamiento sobre VIH. Diferencias entre géneros

	Total (n = 201)	Varón (n = 149)	Mujer (n = 52)	Valor p
Tiempo de VIH (años), media.	15,38 (6-26)	13,95 (6-22)	22 (13-26)	< 0,001
Nº TAR previos, mediana	5 (2-9)	4 (2-7)	5,5 (3-9)	0,003
TAR actual	Inhibidor de la integrasa 152 (75,6 %)			
TAR previo llevando IP, nº (%)	100 (49,8 %)	67 (45 %)	33 (63,5 %)	0,06
CD4/CD8, media (RIQ)	1,01 (0,63-1,27)	0,84 (0,54-1,2)	1,08 (0,8-1,44)	0,05
Carga viral indetectable, nº (%)	189 (94 %)	140 (94,1 %)	49 (94,2 %)	0,574
Factor de riesgo VIH, nº (%)				
Desconocido	8 (4 %)	7 (4,7 %)	1 (1,9 %)	
Heterosexual	68 (33,8 %)	32 (21,5 %)	36 (69,2 %)	
Homosexual/Bisexual	70 (34,8 %)	69 (46,3 %)	1 (1,9 %)	
UDVP	49 (24,4 %)	39 (26,2 %)	10 (19,2 %)	
Transexual	5 (2,5 %)	2 (1,3 %)	3 (5,8 %)	
Hemoderivados	1 (0,5 %)		1 (1,9 %)	
Diagnóstico SIDA, nº (%)	50 (24,9 %)	43 (28,9 %)	7 (13,5 %)	0,026
Estadio CDC, nº (%)				
A1	86 (42,8 %)	64 (43 %)	22 (42,3 %)	
A2	31 (15,4 %)	18 (12,1 %)	13 (25 %)	
A3	5 (2,5 %)	4 (2,7 %)	1 (1,9 %)	
B1	19 (9,5 %)	13 (8,7 %)	6 (11,5 %)	
B2	7 (3,5 %)	4 (2,7 %)	3 (5,8 %)	
B3	5 (2,5 %)	5 (3,4 %)		
C1	22 (10,9 %)	18 (12,1 %)	4 (7,7 %)	
C2	18 (9 %)	17 (11,4 %)	1 (1,9 %)	
C3	7 (3,5 %)	5 (3,4 %)	2 (3,8 %)	

Dentro de la terapia antirretroviral 51 pacientes (25,4 %) llevaban una pauta de tratamiento triple con bictegravir, emtricitabina y tenofovir alafenamida (Biktarvy®), 49 pacientes (24,4 %) llevaban pauta simplificada con dolutegravir/lamivudina (Dovato®), 26 (12,9 %) llevaban tratamiento con dolutegravir, emtricitabina y

tenofovir alafenamida (Tivicay® y Descovy®), y 16 pacientes (8 %) llevaban tratamiento con darunavir, cobicistat, emtricitabina y tenofovir alafenamida (Symtuza®). El 30,3 % (61) de los pacientes han presentado virus resistentes, siendo la mayoría de resistencias a inhibidores de la proteasa.

La terapia antirretroviral en los pacientes con VIH estudiados se ha realizado con los 14 fármacos que podemos ver en la Tabla 5.4 siendo el Dolutegravir el más utilizado en las distintas combinaciones en un 53,23 % de los pacientes y la Emtricitabina en un 51,74 %. Esto es consecuencia de que dentro de las asociaciones de dos fármacos la más frecuente es la de Emtricitabina/Tenofovir alafenamida en un 50,74 % de los pacientes, y la Dolutegravir/Lamivudina en un 31,34 % de los mismos. La tercera asociación es la de Darunavir/Cobicistat con un 21,89 %.

Tabla 5.4 Número de pacientes con cada uno de los fármacos usados en el tratamiento y porcentaje de los mismos con respecto al total de pacientes

	Número	%
Abacavir	10	4,97
Bictegravir	51	25,38
Cobicistat	44	21,89
Darunavir	44	21,89
Dolutegravir	107	53,23
Emtricitabina	104	51,74
Etravirina	1	0,49
Lamivudina	73	36,32
Nevirapina	2	0,99
Raltegravir	4	1,99
Rilpivirina	17	8,48
Tenofovir alafenamida	102	50,74
Tenofovir disoproxil fumarato	2	0,99
Zidovudina	1	0,49

Del total de pacientes estudiados 116 llevaban un tratamiento con tres fármacos (57,71 %), 63 con dos (31,34 %) y 22 con cuatro (10,95 %); esto hace que la media de fármacos antiretrovirales que llevan nuestros pacientes es de 2,8.

En la Tabla 5.5 podemos ver la distribución de los distintos tratamientos en los pacientes del Hospital General Universitario de Albacete.

Tabla 5.5 Distribución de combinación de fármacos en los pacientes estudiados

Nombres comerciales	Combinación de fármacos	n	%
Biktarvy®	(Bictegravir/emtricitabina/tenofovir alafenamida)	51	25,4
Descovy® + Edurant® + + Odefsey®	(Emtricitabina/tenofovir alafenamida) + (Rilpivirina)	4	2,0
Descovy®+ Viramune®	(Emtricitabina/tenofovir alafenamida) + (Nevirapina)	1	0,5
Dovato®	(Dolutegravir/Lamivudina)	49	24,4
Dovato® + Rezolsta®	(Dolutegravir/Lamivudina) + (Darunavir/cobicistat)	5	2,5
Eviplera®	(Rilpivirina/emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato)	2	1,0
Isentress® + Descovy®	(Raltegravir) + (Emtricitabina/tenofovir alafenamida)	3	1,5
Isentress® + Viramune®	(Raltegravir) + (Nevirapina)	1	0,5
Juluca®	(Dolutegravir/rilpivirina)	10	5,0
Rezolsta®	(Darunavir/cobicistat)	3	1,5
Rezolsta® + Edurant®	(Darunavir/cobicistat) + (Rilpivirina)	1	0,5
Rezolsta® + Intelence®	(Darunavir/cobicistat) + (Etravirina)	1	0,5
Rezolsta® + Lamivudina®	(Darunavir/cobicistat) + (Lamivudina)	9	4,5
Symtuza®	(Darunavir/cobicistat/emtricitabina/tenofovir alafenamida)	17	8,5
Tivicay® + Descovy®	(Dolutegravir) + (Emtricitabina/tenofovir alafenamida)	26	12,9
Tivicay® + Rezolsta®	(Dolutegravir) + (Darunavir/cobicistat)	8	4,0
Triumeq®	(Dolutegravir/abacavir/lamivudina)	9	4,5
Trizivir®	(Zidovudina/abacavir/lamivudina)	1	0,5
Total		201	100

La Tabla 5.6 muestra los principales datos de laboratorio de los pacientes incluidos en este estudio. La media de glucosa en sangre es 94 mg/dL y una mediana de 89 (P25-75 de 80-98,5). La hemoglobina glicosilada media fue de 5,5 % con una mediana de 5,2 % (P25-75 de 5-5,6). En cuanto al perfil lipídico, el colesterol total presenta una media de 175 mg/dL y una mediana de 173 (P25-75 de 150-197); la media del LDL es de 100 mg/dL y una mediana de 96,5 (P25-75 de 77-119); el colesterol no HDL tiene una media de 126 mg/dL con una mediana de 121 (P25-75 de 103-148). El HDL obtiene una media de 50,47 mg/dL con una mediana de 49 (P25-75 de 38-58) siendo superior en mujeres ($p < 0,001$). El nivel de triglicéridos presenta una media de 134 mg/dL y una mediana de 113 (P25-75 de 83-165).

El 40 % de los pacientes tenían un filtrado glomerular < 80 mL/min/1,73 m². La relación del cociente de albumina/creatinina en orina no se pudo realizar en 121 pacientes (60,2 %) dado que no presentaban albuminuria. La mediana del cociente de albumina/creatinina fue de 5,5 mg/g.

En cuanto al nivel de transaminasas la GGT presenta una media de 30,93 U/L y una mediana de 22 (P25-75 de 15-31). La media de GOT y GPT son de 24,21 y 23,69 U/L con medianas de 20 y 19 respectivamente siendo más elevadas en hombres. La fosfatasa alcalina presenta una media de 74 U/L y una mediana de 71,5 (P25-75 de 58-84). La bilirrubina total media fue de 0,716 mg/dL siendo la mediana de 0,5. La mediana de albúmina es de 4,70 g/dL. Las plaquetas presentan una mediana de 213000. La proteína C reactiva presentaba una media de 3,2 mg/dL y mediana de 1,6. Los niveles de vitamina D ng/mL de los pacientes presentan una media de 33,30 y una mediana de 30,80 y la alfafetoproteína (AFP) media de 2,64 ng/dL y mediana de 2,3, siendo la AFP y la Vitamina D superior en mujeres que en hombres ($p < 0,05$).

Tabla 5.6 Variables analíticas de la población VIH. Diferencia entre géneros

	Total	Varón	Mujer	Valor p
Glucemia ayunas (mg/dL)	89 (80-101)	90 (80-101)	86 (80-95)	0,136
Hemoglobina glicada (%)	5,2 (5-5,6)	5,2 (5-5,6)	5,3 (4,9-5,6)	0,559
Colesterol total (mg/dL)	173 (147-204)	172 (147-195)	177 (154-204)	0,175
LDL (mg/dL)	96,5 (76-120)	96,5 (79-120)	97 (76-119)	0,737
HDL (mg/dL)	49 (37-66)	46 (37-55)	57 (47-66)	< 0,001
Colesterol No HDL (mg/dL)	121 (103-148)	121 (105-151)	120 (93-143)	0,376
TG (mg/dL)	113 (83-165)	119 (85-170)	106 (81-139)	0,135
FG (mL/min/m ²)	85,3 (73,6-90)	86,7 (75-90)	80,7 (69-94)	0,195
Cociente Alb/Creat (%)	5,5 (3-14)	5,5 (3-13)	5,5 (3-14)	0,725
GGT (U/L)	22 (15-31)	24 (16-32)	17 (12-23)	< 0,001
GOT (U/L)	20 (17-25)	20 (17-26)	20 (16-24)	0,108
GPT (U/L)	19 (14-29)	21 (14-29)	15 (12-22)	0,002
FA (U/L)	71 (58-84)	69 (56-84)	79 (62-87)	0,074
Bilirrubina total (mg/dL)	0,5 (0,5-1)	0,5 (0,5-1)	0,5 (0,5-1)	0,235
Albúmina (g/L)	4,7 (4,5-4,9)	4,7 (4,5-4,9)	4,6 (4,4-4,8)	0,189
Plaquetas (x10 ⁹ /L)	213 (176-262)	211 (176-256)	224 (176-274)	0,250
Alfafetoproteína (ng/dL)	2,3 (1,7-3,2)	2,25 (1,7-3)	2,9 (1,9-3,4)	0,046
PCR (mg/dL)	1,6 (0,8-3,2)	1,6 (0,9-3,1)	1,1 (0,7-3,9)	0,242
INR	1,02 (0,97-1,08)	1,02 (0,97-1,07)	1,03 (0,97-1,08)	0,842
Vitamina D (ng/mL)	30,8 (22,7-38,3)	29,9 (22,2-37,9)	33,2 (27-42,5)	0,046

Todos los resultados cuantitativos de esta Tabla 5.6 están representados por la mediana y entre paréntesis los percentiles 25 y 75.

La Tabla 5.7 muestra el grado de afectación hepática por ecografía, el grado de fibrosis calculado mediante el Fibroscan®, así como el resultado de marcadores no invasivos de esteatosis y de fibrosis en los pacientes incluidos en el presente estudio.

Tabla 5.7 Variables no invasivas de esteatosis y fibrosis, grado de Fibroscan® y grado de afectación hepática de la población VIH. Diferencia entre géneros

	Total	Varón	Mujer	Valor p
Marcadores de Esteatosis				
- FLI	38,96 (7-65)	42,62 (19-65)	20 (7-38)	0,001
- HSI	35,62 (32-42)	34,4 (32-37,2)	37 (33-42)	0,004
- NAFLD liver fat score	No posible			
Marcadores de Fibrosis				
- APRI	0,33	0,3 (0,2-0,3)	0,2 (0,2-0,3)	0,089
- FIB-4	1,43 (0,72-1,6)	1,03 (0,72-1,54)	1,16 (0,86-1,6)	0,391
- NAFLD fibrosis score	-1,90 (-3,1; -0,7)	-2,08 (-2,99; -1,02)	-1,96 (-3,1; -0,7)	0,667
- BARD score	2	2	2	
Fibroscan®:	5,3 (4-7,1)	5,3 (4,2-7,1)	5,3 (4-6,3)	0,244
- F0-F1 o 2,5-7,5 kPa (%)	163 (81,1%)	118 (79,2%)	45 (86,5%)	
- F2 o 7,6-9,5 kPa (%)	19 (9,5%)	17 (11,4%)	2 (3,8%)	
- F3 o 9,6-12 kPa (%)	12 (6%)	8 (5,4%)	4 (7,7%)	
- F4 o >12 kPa (%)	7 (3,5%)	6 (4%)	1 (1,9%)	
Ecografía abdominal:				0,368
- Parénquima hepático con ecoestructura conservada y homogénea	120 (59,7 %)	88 (59,1 %)	32 (61,5 %)	
- Esteatosis hepática leve	50 (24,9 %)	36 (24,2 %)	14 (26,9 %)	
- Esteatosis hepática moderada	17 (8,5 %)	15 (10,1 %)	2 (3,8 %)	
- Esteatosis hepática severa	11 (5,5 %)	9 (6 %)	2 (3,8 %)	
- Cirrosis	3 (1,5 %)	1 (0,7 %)	2 (3,8 %)	

Con respecto a los parámetros de esteatosis y de fibrosis mediante fórmulas aplicadas a los datos de laboratorio, los valores de FLI son superiores en hombres ($p = 0,001$) y los de HSI lo son en mujeres ($p = 0,004$). No hay diferencias

estadísticamente significativas entre sexos de los grados de fibrosis obtenidos por Fibroscan® y en los datos procedentes de ecografía abdominal.

De los pacientes incluidos, 157 (78,1 %) no han presentado nunca o no han sido vacunados de la hepatitis B. 26 pacientes (12,9 %) lo ha pasado y curado, 10 (5 %) está vacunado, y 4 (2 %) mantiene la hepatitis B crónica activa.

En cuanto al virus de hepatitis C, 148 (73,6 %) no han presentado nunca hepatitis C, 50 (24,9 %) lo ha pasado y se ha curado tras tratamiento, un paciente lo tiene de manera crónica y activa, y dos pacientes se curaron sin llegar a ser tratados. De los que se trataron y curaron, 28 (55 %) se trataron en la era posterior a los antivirales de acción directa. En el siguiente apartado se describirán las diferentes variables recogidas en los pacientes incluidos en función de si presentan anticuerpos de VHC.

5.1.1 Características según haya existido infección por VHC

Se realiza un análisis de variables en función de si ha presentado anticuerpos de la hepatitis C en el análisis. En total se observa 148 pacientes (73,63 %) sin virus de la hepatitis C y de 53 pacientes (26,37 %) de los que presentaban hepatitis C de manera crónica o lo habían pasado y curado (Tabla 5.8). La edad media es mayor en pacientes con virus C (55 años) con respecto a los que no tenían (46,5 años) ($p < 0,001$), siendo la proporción de varones similar en los dos grupos, 75 % para los que no tenían virus C y 71,7 % para los que si tenían virus C. Aunque la mayoría de variables somatométricas y de actividad física son superiores en hombres sólo nos resultada con diferencia significativa el peso ($p = 0,031$).

Tabla 5.8 Variables somatométricas y demográfica de la población VIH. Diferencia según afectación por virus hepatitis C

	Total (n = 201)	No VHC (n = 148)	VHC (n = 53)	Valor p
Edad, media (RIQ)	48,58 (41-57)	46,5 (37-56)	55 (50-57)	< 0,001
Género varón (%)	149 (74,1 %)	111 (75 %)	38 (71,7 %)	0,638
Peso, media (Kg)	79,61 (65-86)	76 (67-86)	72 (62-82)	0,031
Talla, media (cm)	172 (166-177)	173 (166- 177)	172 (166-176)	0,621
IMC, media (Kg/m ²)	25,83 (21-29)	26 (23-29)	24 (22-28)	0,088
Cintura, media (cm)	91,63 (77-99)	92 (84-99)	89 (82-99)	0,448
Actividad física, nº (%)	120 (59,7 %)	93 (62,8 %)	27 (50,9 %)	0,130
Nº de pasos aproximado diario, nº (%)				
Menos de 10.000 pasos	112 (55,7 %)	80 (54,1 %)	32 (60,4 %)	
Más de 10.000 pasos	77 (38,3 %)	57 (38,5 %)	20 (37,7 %)	
Más de 20.000 pasos	12 (6 %)	11 (7,4 %)	1 (1,9 %)	0,317
TA, mediana (mmHg)	134/80	134/80	133/82	0,325
FC, media (RIQ)	79 (69-87)	77 (70-87)	76 (64,5-85)	0,250

En la Tabla 5.9 se pueden apreciar los diferentes factores de riesgo cardiovascular donde destaca la diferencia de proporción de fumadores en paciente con virus C (49,1 %) con respecto a los no virus C (33,1 %), aunque no de forma significativa; si lo es que los pacientes con VHC fuman más paquetes años que los que no presentan el virus ($p = 0,03$). También se puede observar que el 35,3 % de los pacientes con virus C presentan lipodistrofia con respecto al 15,5 % de los que no han tenido virus C ($p = 0,004$).

Tabla 5.9 Variables de factores de riesgo cardiovascular de la población VIH. Diferencia según afectación por virus hepatitis C

	Total (n = 201)	No VHC (n = 148)	VHC (n = 53)	Valor p
Lipodistrofia, n° (%)	41 (20,4 %)	23 (15,5 %)	18 (35,3 %)	0,004
Hipertensión arterial, n° (%)	66 (32,8 %)	46 (31,1 %)	20 (37,7 %)	0,376
Diabetes mellitus, n° (%)	22 (10,9 %)	14 (9,5 %)	8 (15,1 %)	0,260
Síndrome metabólico, n° (%)	50 (24,9 %)	37 (25 %)	13 (24,5 %)	0,946
Dislipemia, n° (%)	77 (38,3 %)	60 (40,5 %)	17 (32,1 %)	0,277
Tabaco, n° (%)	75 (37,3 %)	49 (33,1 %)	26 (49,1 %)	0,120
Paquetes-año, media	6,55 (0-10)	5,69 (0-7)	8,97 (0-15)	0,030
Alcohol, n° (%)	102 (50,7 %)	72 (48,6 %)	30 (56,6 %)	0,320
Unidades de alcohol, media	5,11 (0-9)	5,01 (0-9)	5,38 (0-9)	0,532
Dieta grasa, n° (%)	62 (30,8 %)	48 (32,4 %)	14 (26,4 %)	0,416
Estrés, n° (%)	68 (33,8 %)	55 (37,2 %)	13 (25 %)	0,111

La Tabla 5.10 muestra diferentes variables de la infección por VIH y su tratamiento según afectación o no por VHC. Se apreciaron diferencias significativas entre paciente con virus C y los que no para el tiempo en años de VIH, el número de tratamientos antirretrovirales que son superiores en los que han padecido la enfermedad y la utilización de inhibidores de proteasa en el tratamiento antirretroviral previo y en el cociente de CD4/CD8 que son mayores en los que no la han padecido.

Tabla 5.10 Variables de antecedentes, analíticas y tratamiento de VIH de la población VIH. Diferencia según afectación por virus hepatitis C

	Total (n = 201)	No VHC (n = 148)	VHC (n = 53)	Valor p
Tiempo de VIH (años)	15,38 (6-26)	10 (5-19)	27 (20-29)	< 0,001
Nº TAR previos	5 (2-9)	4 (2-6)	7 (4,5-10)	< 0,001
TAR actual	Inhibidor de la integrasa 152 (75,6 %)			
TAR previo llevando IP, nº (%)	100 (49,8 %)	59 (39,9 %)	41 (77,4 %)	< 0,001
CD4/CD8, media (RIQ)	1,01 (0,63-1,27)	0,92 (0,66-1,34)	0,90 (0,45-1,2)	0,05
Carga viral indetectable, nº (%)	189 (94 %)	139 (93,9 %)	50 (94,3 %)	0,574
Factor de riesgo VIH, nº (%)				
Desconocido	8 (4 %)	8 (5,4 %)		
Heterosexual	68 (33,8 %)	57 (38,5 %)	11 (20,8 %)	
Homosexual/Bisexual	70 (34,8 %)	66 (44,6 %)	4 (7,5 %)	
UDVP	49 (24,4 %)	12 (8,1 %)	37 (69,8 %)	
Transexual	5 (2,5 %)	5 (3,4 %)		
Hemoderivados	1 (0,5 %)		1 (1,9 %)	
Diagnóstico SIDA, nº (%)	50 (24,9 %)	34 (23 %)	16 (30,8 %)	0,264
Estadio CDC, nº (%)				
A1	86 (42,8 %)	66 (44,6 %)	20 (39,6 %)	
A2	31 (15,4 %)	26 (17,6 %)	5 (9,4 %)	
A3	5 (2,5 %)	4 (2,7 %)	1 (1,9 %)	
B1	19 (9,5 %)	13 (8,7 %)	6 (11,5 %)	
B2	7 (3,5 %)	5 (3,4 %)	2 (3,8 %)	
B3	5 (2,5 %)	4 (2,7 %)	1 (1,9 %)	
C1	22 (10,9 %)	14 (9,5 %)	8 (15,1 %)	
C2	18 (9 %)	13 (8,8 %)	5 (9,4 %)	
C3	7 (3,5 %)	3 (2 %)	4 (7,5 %)	

Con respecto a los parámetros de esteatosis y de fibrosis mediante fórmulas aplicadas a los datos de laboratorio, el Fibroscan® y la ecografía en pacientes con virus C con respecto a los que no han tenido virus C, observamos que el FI-4 y el NAFLD presentan valores superiores significativamente en los pacientes con VHC (Tabla 5.11).

Tabla 5.11 Marcadores no invasivos de esteatosis y fibrosis, grado de Fibroscan®, grado de afectación hepática con ecografía. Diferencia según afectación por virus hepatitis C

	Total	No VHC (n = 148)	VHC (n = 53)	Valor p
Marcadores de Esteatosis				
- FLI	38,96 (7-65)	34,5 (15-65)	31 (13-59)	0,618
- HSI	35,62 (32-42)	34,4 (32,2-37,7)	35,6 (32-38)	0,124
- NAFLD liver fat score	No posible			
Marcadores de Fibrosis				
- APRI	0,33	0,2 (0,2-0,3)	0,3 (0,2-0,4)	0,094
- FIB-4	1,43 (0,72-1,6)	0,94 (0,66-1,37)	1,52 (1,08-2,25)	0,003
- NAFLD fibrosis score	-1,90 (-3,1;-0,7)	-2,62 (-3,16;-1,12)	-1,56 (-2;-0,52)	0,035
- BARD score	2	2	2	
Fibroscan®:	5,3 (4-7,1)	5,1 (4-6,3)	6,1 (4,5-7,8)	0,042
- F0-F1 o 2,5-7,5 kPa (%)	163 (81,1 %)	125 (84,5 %)	38 (71,7 %)	
- F2 o 7,6-9,5 kPa (%)	19 (9,5 %)	14 (9,5 %)	5 (9,4 %)	
- F3 o 9,6-12 kPa (%)	12 (6 %)	6 (4,1 %)	6 (11,3 %)	
- F4 o >12 kPa (%)	7 (3,5 %)	3 (2 %)	4 (7,5 %)	
Ecografía abdominal:				0,09
- Parénquima hepático con ecoestructura conservada y homogénea	120 (59,7 %)	90 (60,8 %)	30 (56,6 %)	
- Esteatosis hepática leve	50 (24,9 %)	39 (26,4 %)	11 (20,8 %)	
- Esteatosis hepática moderada	17 (8,5 %)	13 (8,8 %)	4 (7,5 %)	
- Esteatosis hepática severa	11 (5,5 %)	5 (3,4 %)	6 (11,3 %)	
- Cirrosis	3 (1,5 %)	1 (0,7 %)	2 (3,8 %)	

Asimismo, se observa que el valor medio de la prueba de Fibroscan® es superior ($p < 0,05$) en los pacientes con VHC (6,1 kPa) que en los que no VHC (5,1 kPa).

En la Tabla 5.12 se puede ver las variables analíticas comparadas entre los pacientes con VHC y los que no han tenido virus VHC.

Tabla 5.12 Variables analíticas de la población VIH. Diferencias según afectación VHC

	Total	No VHC (n = 148)	VHC (n = 53)	Valor p
Glucemia ayunas (mg/dL)	89 (80-101)	88,5 (79-97)	90 (82-107)	0,09
Hemoglobina glicada %	5,2 (5-5,6)	5,2 (4,9-5,5)	5,3 (5-5,7)	0,436
Colesterol total (mg/dL)	173 (147-204)	173,5 (150-197)	173 (139-198)	0,743
LDL (mg/dL)	96,5 (76-120)	96 (78-120)	98 (71-119)	0,857
HDL (mg/dL)	49 (37-66)	49 (39-59)	47 (38-56)	0,447
Colesterol No HDL (mg/dL)	121 (103-148)	120 (103-148)	129 (99-151)	0,880
TG (mg/dL)	113 (83-165)	113 (83-161)	124 (81-171)	0,794
FG (mL/min/m ²)	85,3 (73,6-90)	87 (74-90)	82 (70-90)	0,258
Cociente Alb/Creat (%)	5,5 (3-14)	4,5 (3-11,5)	13 (5-53)	0,008
GGT (U/L)	22 (15-31)	20 (15-31)	24 (15-30)	0,461
GOT (U/L)	20 (17-25)	20 (17-25)	20 (17-24,5)	0,782
GPT (U/L)	19 (14-29)	20 (14-27)	17 (12-26,5)	0,130
FA (U/L)	71 (58-84)	71 (56-84)	73 (60-88)	0,459
Bilirrubina total (mg/dL)	0,5 (0,5-1)	0,5 (0,5-1)	0,5 (0,5-1)	0,505
Albúmina (g/L)	4,7 (4,5-4,9)	4,7 (4,5-4,8)	4,7 (4,4-4,9)	0,916
Plaquetas (x10 ⁹ /L)	213 (176-262)	222 (188-274)	189 (150-223)	< 0,001
Alfa-fetoproteína (ng/dL)	2,3 (1,7-3,2)	2,4 (1,8-3,2)	2,25 (1,7-3,3)	0,723
PCR (mg/dL)	1,6 (0,8-3,2)	1,5 (0,8-3)	1,9 (0,9-4,5)	0,594
INR	1,02 (0,97-1,08)	1,02 (0,98-1,08)	1,01 (0,97-1,08)	0,862
Vitamina D (ng/mL)	30,8 (22,7-38,3)	31,2 (22,3-39,6)	29,3 (24-38)	0,632

Todos los resultados cuantitativos de esta tabla están representados por la mediana y entre paréntesis los percentiles 25 y 75.

No observamos diferencias en la mayoría de parámetros, aunque es de destacar que los pacientes con VHC presentan un mayor cociente de albúmina/creatinina ($p = 0,008$) y menor mediana del número de plaquetas ($p < 0,001$).

5.2 ANÁLISIS BIVARIANTE

Realizada una ecografía hepática a los pacientes del estudio y ser clasificados en función del grado de afectación analizamos las distintas variables recogidas. En primer lugar, con los cinco grupos de clasificación de gravedad (0 a 4) y después agrupando los clasificados como 0 y 1 en el nuevo grupo 0 y los 2, 3 y 4 en el nuevo grupo 1.

5.2.1 Datos demográficos y antecedentes clínicos según grado hepático con ecografía

Se realiza el análisis bivalente de los datos demográficos sobre ecografía (Tablas 5.13 y 5.14), y observamos asociación significativa entre el grado de afectación hepática por ecografía y edad, TAD, peso, IMC, perímetro abdominal, HTA, diabetes y dislipemia. Los niveles de afectación ecográfica 2 a 4 los pacientes presentan mayor edad (para el grado 2 de ecografía media de edad de 59 años) con respecto a los niveles 0 y 1. Con respecto al sexo vemos la gran predominancia en todos los grupos de varones excepto en el grado 4 de ecografía que de 3 pacientes sólo 1 es varón.

La presión arterial sistólica y la diastólica aumentan conforme aumenta el grado de afectación hepática salvo el grupo 4, aunque solo encontramos significación estadística en la presión arterial diastólica. También para el grupo 3 de afectación por ecografía presenta el mayor porcentaje de peso con una mediana de 90 kg de

peso. El IMC está más equilibrado entre todos los grupos, pero con claras diferencias entre los grupos 0-1 y los grupos 2-4. En cuanto a cintura (perímetro abdominal) se ve que para niveles 2-3 presentan mayor mediana de perímetro abdominal (mediana de 98 cm), siendo en las tres variables la asociación estadísticamente significativa. La presencia de antecedentes de hipertensión arterial, diabetes y dislipemia tienen asociación estadística y se observan incremento de los mismos grupos 2 y 3 de manera representativa.

Al agruparlos en dos grupos (Tabla 5.14) observamos que los pacientes con más afectación hepática presentan mayor edad ($p < 0,001$) mayor presión arterial sistólica ($p < 0,05$), presión arterial diastólica ($p < 0,001$), mayor índice de masa muscular ($p < 0,001$) perímetro abdominal ($p < 0,001$), más hipertensión ($p = 0,015$), más diabetes ($p < 0,001$) y menor dislipemia ($p < 0,05$), que es similar a lo que ocurre sin agrupar, aunque en este caso si hay diferencia en la presión arterial sistólica, que como hemos comentado es mayor en el grupo de mayor afectación hepática.

Tabla 5.13 Relación entre los datos demográficos, somatométricos y factores de riesgo cardiovascular según el grado de afectación hepática con ecografía

	TOTAL	0	1	2	3	4	Valor p
Edad* (años)	48,6 (41-56)	47,5 (37-55)	49 (42-57)	59 (50-67)	53 (48-56)	56 (56-59)	0,001
Sexo (V)**	149/201 (74,1 %)	88/120 (73,3 %)	36/50 (72 %)	15/17 (88,2 %)	9/11 (81,8 %)	1/3 (33,3 %)	0,302
TAS* (mmHg)	136,6 (123-149)	133 (121-149)	134 (124-148)	138 (127-154)	153 (133-166)	118 (99-149)	0,079
TAD* (mmHg)	80,7 (73-87)	78 (73-85)	80 (73-89)	84 (78-93)	92 (85-95)	72 (62-88)	0,001
FC* (lpm)	79 (69-86)	78 (69-87)	75 (68-84)	79 (72-88)	77 (69-88)	67 (61-75)	0,319
Peso* (kg)	79,6 (65-85)	78,6 (63-82)	74,5 (68-90)	79 (71,5-86,3)	90 (83-101)	73 (70-98)	0,001
Talla* (m)	1,71 (1,66-1,77)	1,72 (1,66-1,76)	1,73 (1,66-1,78)	1,70 (1,69-1,74)	1,8 (1,72-1,86)	1,63 (1,63-1,76)	0,079
IMC*	26 (22-28)	24 (22-27)	25 (23-29)	27 (25-28)	29 (26-31)	28 (26-32)	0,002
Cintura* (cm)	91,63 (83-99)	88 (80-96)	93 (86-101)	98 (94-101)	98 (96-101)	94 (85-103)	< 0,001
Lipodistrofia*** (%)	41/195 (21 %)	20/116 (17,2 %)	12/50 (24,5 %)	4/17 (25 %)	4/11 (36,4 %)	1/3 (33,3 %)	0,503
HTA*** (%)	66/201 (32,8 %)	31/120 (25,8 %)	19/50 (38 %)	9/17 (52,9 %)	7/11 (65,6 %)	0/3 (0 %)	0,013
DM*** (%)	22/201 (10,9 %)	8/120 (6,7 %)	4/50 (8 %)	6/17 (35,3 %)	4/11 (36,4 %)	0/3 (0 %)	< 0,001
Dislipemia*** (%)	77/201 (38,3 %)	43/120 (35,8 %)	17/50 (34 %)	8/17 (47,1 %)	9/1 (81,8 %)	0/3 (0 %)	0,018
Tabaco*** (%)	75/201 (37,3 %)	46/120 (38,3 %)	20/50 (40 %)	4/17 (23 %)	5/11 (45,5 %)	0/3 (0 %)	0,285
Paquetes-año*	6,55 (0-10)	6,65 (0-10)	6,44 (0-8)	4,26 (0-2)	11,36 (0-20)	0 (0 %)	0,375
Alcohol*** (%)	102/201 (50,7 %)	60/120 (50 %)	26/50 (52 %)	9/17 (52,9 %)	7/11 (63,6 %)	0/3 (0 %)	0,418
UBE*	5,11 (0-9)	2,5 (0-9)	1 (0-9)	4 (0-9)	4 (0-9)	0 (0 %)	0,586
Dieta grasa*** (%)	62/201 (30,8 %)	37/201 (30,8 %)	18/50 (36 %)	3/17 (17,6 %)	4/11 (36,4 %)	0/3 (0 %)	0,477
Ejercicio*** (%)	120/201 (59,7 %)	76/120 (63,3 %)	27/50 (54 %)	10/17 (58,8 %)	4/11 (36,4 %)	3/3 (100 %)	0,210
Estrés*** (%)	68/200 (34 %)	44/119 (37 %)	17/50 (34 %)	4/17 (23,5 %)	2/11 (18,2 %)	1/3 (33,3 %)	0,640

(*): Variables cuantitativas continuas donde se utiliza la mediana.

(**): Para la edad se ha puesto el porcentaje de varones que hay en la muestra.

(***): Variables cualitativas dicotómicas (sí o no) donde se ha cogido la presencia de dicha variable (sí).

Tabla 5.14 Relación entre los datos demográficos, somatométricos y factores de riesgo cardiovascular según agrupación del grado de afectación hepática con ecografía

	TOTAL	0 ⁺	1 ⁺⁺	Valor p
Edad* (años)	48,6 (41-56)	48,5 (39-56)	55 (50-60)	< 0,001
Sexo (V)**	149/ 201 (74,1 %)	124/170 (72,9 %)	25/31 (80,6 %)	0,368
TAS* (mmHg)	136,6 (123-149)	133 (123-148)	141 (128-159)	0,049
TAD* (mmHg)	80,7 (73-87)	79 (73-86)	85 (80-94)	0,002
FC* (lpm)	79 (69-86)	77 (69-86)	78 (70-87)	0,812
Peso* (kg)	79,6 (65-85)	73 (63-84)	83 (73-93)	0,001
Talla* (m)	1,71 (1,66-1,77)	1,73 (1,66-1,76)	1,72 (1,69-1,79)	0,412
IMC*	26 (22-28)	25 (22-28)	27 (26-30)	< 0,001
Cintura* (cm)	91,63 (83-99)	90 (82-97)	98 (94-101)	< 0,001
Lipodistrofia*** (%)	41/195 (21 %)	32/170 (18,8 %)	9/31 (29 %)	0,190
HTA*** (%)	66/201 (32,8 %)	50/170 (29,4 %)	16/31 (51,6 %)	0,015
DM*** (%)	22/201 (10,9 %)	12/170 (7,1 %)	10/31 (32,3 %)	< 0,001
Dislipemia*** (%)	77/201 (38,3 %)	60/170 (35,3 %)	17/31 (32,3 %)	0,040
Tabaco*** (%)	75/201 (37,3 %)	66/170 (38,8 %)	9/31 (29 %)	0,537
Paquetes-año*	6,55 (0-10)	6,59 (0-10)	6,37 (0-5,4)	0,466
Alcohol*** (%)	102/201 (50,7 %)	86/170 (50,6 %)	16/31 (51,6 %)	0,916
UBE*	5,11 (0-9)	5,26 (0-9)	4,29 (0-9)	0,791
Dieta grasa*** (%)	62/201 (30,8 %)	55/170 (32,4 %)	7/31 (22,6 %)	0,279
Ejercicio*** (%)	120/201 (59,7 %)	103/170 (60,3 %)	17/31 (54,8 %)	0,548
Estrés*** (%)	68/200 (34 %)	21/170 (35,9 %)	7/31 (22,6 %)	0,144

(*): Variables cuantitativas continuas donde se utiliza la mediana.

(**): Para la edad se ha puesto el porcentaje de varones que hay en la muestra.

(***): Variables cualitativas dicotómicas (sí o no) donde se ha cogido la presencia de dicha variable (sí).

(+): El 0 corresponde a la agrupación del grado de afectación hepática por ecografía para 0 y 1.

(++): El 1 corresponde a la agrupación del grado de afectación hepática por ecografía para 2, 3 y 4.

5.2.2 Datos analíticos según grado hepático con ecografía

Realizado el análisis bivalente de los datos analíticos sobre ecografía, en ellos observamos la significación estadística con respecto a glucemia, hemoglobina glicada, HDL, triglicéridos, GGT, GPT, plaquetas, PCR, síndrome metabólico, cálculo de riesgo cardiovascular (Tabla 5.15).

Los niveles de glucemia más altos corresponden al grupo de afectación hepática 3, la hemoglobina glicada aumenta conforme aumenta la gravedad. El colesterol total es mayor en el grupo 3 de afectación hepática igual que para LDL, GPT, pero no hay significación estadística. Los triglicéridos, GGT, GPT, PCR y síndrome metabólico aumentan conforme aumenta la gravedad hepática de forma significativa.

La cifra de plaquetas desciende considerablemente en el grupo de afectación hepática 4 y el descenso aumenta conforme se incrementa el grado de afectación hepática por ecografía ($p = 0,007$). La PCR es más alta en los grupos 2 a 4 de ecografía. El mayor porcentaje de pacientes que cumplen las características del síndrome metabólico pertenecen al grupo 3. El grupo 3 también tiene mayor riesgo cardiovascular.

Realizamos una agrupación del grado de afectación hepática según ecografía (grupo 0 [0+1] y grupo 1 [2+3+4]) (Tabla 5.16) y observamos que en el grupo más afectado aumenta la glucemia ($p = 0,02$), hemoglobina glicada ($p = 0,008$), GGT ($p < 0,001$), GPT ($p = 0,002$), PCR ($p = 0,001$) y síndrome metabólico ($p < 0,001$), así como también es superior la GOT ($p = 0,07$) y el cálculo de riesgo cardiovascular ($p = 0,028$) que no se asocian estadísticamente en el análisis no agrupado. Asimismo, encontramos que las plaquetas están disminuidas en el grupo de mayor afectación hepática ($p = 0,004$).

Tabla 5.15 Relación entre los datos analíticos según el grado de afectación hepática con ecografía

	TOTAL	0	1	2	3	4	Valor p
Glucemia* (mg/dL)	94,98 (80-98,5)	86 (80-95)	90 (79-101)	90 (81-129)	108 (99-132)	86 (77-89)	0,01
Hb glicada* (%)	5,2 (5-5,6)	5,10 (4,9-5,5)	5,3 (5-5,6)	5,6 (5-6,1)	5,7 (5,2-6,2)	5 (4,1-5,1)	0,04
Colesterol Total* (mg/dL)	173 (150-197)	172,5 (150-198)	176,5 (156-193)	166 (134-199)	191 (148-238)	140 (114-163)	0,197
LDL* (mg/dL)	96,5 (77-119)	98 (80-120)	95 (77-119)	84 (71-112)	118 (74-146)	63 (43-68)	0,08
HDL* (mg/dL)	49 (38-58)	50 (40-60)	47 (37-59)	47 (33-55)	42 (34-49)	57 (55-66)	0,047
No HDL* (mg/dL)	121 (103-148)	121 (103-152)	126 (108-145)	116 (102-147)	154 (105-196)	83 (59-97)	0,072
TG* (mg/dL)	113 (83-165)	107 (80-139)	138 (89-177)	121 (83-171)	187 (125-245)	81 (75-170)	0,004
FG* (mL/min/m ²)	85,3 (73-90)	86,7 (75-90)	84 (69-90)	84,3 (69,5-95)	81,8 (74,1-95)	95 (72-95)	0,731
GGT* (U/L)	22 (15-31)	18 (14-27)	23 (15-31)	29 (21-50)	39 (28-76)	30 (22-34)	<0,001
GOT* (U/L)	20 (17-25)	20 (17-25)	20 (17-26)	20 (19-30)	23 (17-64)	31 (23-62)	0,052
GPT* (U/L)	19 (14-27)	18 (14-25)	20 (14-27)	20 (16-31)	35 (23-46)	22 (15-63)	0,009
FA* (U/L)	71 (58-84)	71 (58-84)	68 (56-87)	77 (62-93)	81 (53-84)	105 (105-121)	0,085
Albumina* (g/dL)	4,7 (4,5-4,9)	4,7 (4,5-4,9)	4,6 (4,48-4,8)	4,6 (4,5-4,9)	4,5 (4,4-5)	4,4 (4-5)	0,423
Plaquetas* (x10 ⁹ /L)	213 (176-262)	224 (182-273)	202 (87-249)	185 (152-251)	200 (172-219)	54 (46-97)	0,007
AFP* (ng/dL)	2,3 (1,7-3,2)	2,2 (1,7-3)	2,5 (1,7-3,3)	2,4 (1,45-3,42)	2,5 (2,1-3,4)	5,4 (4-6,9)	0,125
PCR* (mg/dL)	1,6 (0,8-3,2)	1,4 (0,7-1,08)	1,5 (0,9-2,9)	2,9 (1,5-5,5)	2,5 (2,1-3,4)	2,5 (0,3-2,8)	0,010
INR*	1,02 (0,97-1,08)	1,03 (0,97-1,08)	1 (0,97-1,08)	1,04 (0,98-1,07)	1,02 (0,98-1,07)	1,37 (1,15-1,44)	0,083
Vitamina D* (ng/dL)	30,8 (22,7-38,3)	30,2 (20-37)	32,3 (24-42)	34,6 (24,8-44,4)	32,15 (23-38)	26,97 (25-29)	0,313
S. Metabólico** (%)	50/201 (24,9 %)	18/120 (15 %)	18/50 (36 %)	6/17 (35,3 %)	8/11 (72,7 %)	0/3 (0 %)	< 0,001
Cálculo de RCV*	8 (4-12)	7 (4-12)	8 (4-13)	7 (5-13)	12 (10-18)	8 (5-10)	0,05

(*): Variables cuantitativas continuas donde se utiliza la mediana.

(**): Variable cualitativa dicotómica (sí o no) donde se ha cogido la presencia de dicha variable (sí).

Tabla 5.16 Relación entre los datos analíticos según agrupación del grado de afectación hepática con ecografía

	TOTAL	0 ⁺	1 ⁺⁺	Valor p
Glucemia* (mg/dL)	94,98 (80-98,5)	88 (80-97)	99 (86-124)	0,02
Hb glicada*	5,2 (5-5,6)	5,2 (4,9-5,5)	5,6 (5,1-6)	0,008
Colesterol Total* (mg/dL)	173 (150-197)	174 (153-198)	167 (136-196)	0,384
LDL* (mg/dL)	96,5 (77-119)	97 (79-119,5)	87 (68-119)	0,361
HDL* (mg/dL)	49 (38-58)	49 (39-59)	46 (34-55)	0,127
No HDL* (mg/dL)	121 (103-148)	123 (104-147)	119 (94-155)	0,712
TG* (mg/dL)	113 (83-165)	112 (81-159)	128 (93-187)	0,104
FG* (mL/min/m ²)	85,3 (73-90)	85,7 (74-90)	84 (71,8-95)	0,967
GGT* (U/L)	22 (15-31)	19 (14-28,5)	30 (24-60)	< 0,001
GOT* (U/L)	20 (17-25)	20 (17-25)	23 (20-32)	0,007
GPT* (U/L)	19 (14-27)	21,9 (14-25)	26 (16-44)	0,002
FA* (U/L)	71 (58-84)	70 (57-83)	81 (63-94)	0,077
Albumina* (g/dL)	4,7 (4,5-4,9)	4,70 (4,5-4,85)	4,6 (4,4-4,9)	0,577
Plaquetas* (x10 ⁹ /L)	213 (176-262)	221 (182-263)	185 (146-219)	0,004
AFP* (ng/dL)	2,3 (1,7-3,2)	2,6 (1,7-3,2)	2,6 (2-3,5)	0,160
PCR* (mg/dL)	1,6 (0,8-3,2)	1,4 (0,8-2,8)	2,9 (1,7-5,3)	0,001
INR*	1,02 (0,97-1,08)	1,02 (0,97-1,08)	1,04 (0,98-1,08)	0,377
Vitamina D* (ng/dL)	30,8 (22,7-38,3)	30,8 (22,2-38,3)	31,6 (24,7-39,1)	0,432
S. Metabólico** (%)	50/201 (24,9 %)	36/170 (21,2 %)	14/31 (45,2 %)	< 0,001
Cálculo de RCV*	8 (4-12)	7 (4-12)	10 (6-15)	0,028

(*): Variables cuantitativas continuas donde se utiliza la mediana.

(**): Variables cualitativas dicotómicas (sí o no) donde se ha cogido la presencia de dicha variable (sí).

(+): El 0 corresponde a la agrupación del grado de afectación hepática por ecografía para 0 y 1.

(++): El 1 corresponde a la agrupación del grado de afectación hepática por ecografía para 2, 3 y 4.

5.2.3 Marcadores indirectos de esteatosis y fibrosis según el grado hepático con ecografía

Realizado el análisis bivalente de los marcadores indirectos con el grado hepático con ecografía, en ellos observamos asociación estadística en la distribución de la gravedad con respecto a los marcadores de esteatosis (FLI, HSI) y marcadores de fibrosis (APRI, FIB-4, NAFLD fibrosis score). En todos ellos a mayor afectación mayor valor de los marcadores.

Para FLI se observa que los valores más altos corresponden a los grupos 2 y 3 de ecografía. Para HSI se observa que el grupo 3 y 4 presentan la puntuación más alta de este marcador. El grupo 4 destaca sobre el resto para la puntuación de APRI. Para FIB-4 y NAFLD fibrosis score se observa que el grupo 4 presenta un número mayor de este marcador con respecto a los previos.

En la Tabla 5.18 se puede apreciar la relación entre el grado de Fibroscan® según el grado de afectación hepática con ecografía, encontrando asociación estadística.

En la Tabla 5.19 estudiamos la agrupación de los grados de afectación hepática agrupados (grupo 0 [0+1] y grupo 1 [2+3+4]) para los marcadores indirectos de esteatosis, fibrosis y Fibroscan®. Observamos en todos, salvo en el BARD score, que a mayor afectación mayor puntuación de FSI, HSI, APRI, FIB-4, NAFLD fibrosis score, así como en la puntuación de la prueba de Fibroscan® de forma estadísticamente significativa. Asimismo (Tabla 5.20) encontramos asociación entre los grados de afectación hepática por Fibroscan® y la gravedad de afectación hepática agrupada según ecografía ($p < 0,001$).

Tabla 5.17 Relación entre los marcadores indirectos de esteatosis y fibrosis, y Fibroscan® según el grado de afectación hepática con ecografía

	TOTAL	0	1	2	3	4	Valor p
FLI*	34 (15-61)	24 (10-45)	42,5 (17-70)	57 (37-77)	73 (61-88)	44 (23-82)	< 0,001
HSI*	34,5 (32-37,7)	34,2 (31,4-37,7)	35 (32,7-38)	35 (33,8-38,3)	37 (35,5-37,5)	39,7 (37,3-44,3)	0,021
APRI*	0,2 (0,2-0,3)	0,2 (0,2-0,3)	0,25 (0,2-0,3)	0,3 (0,25-0,45)	0,3 (0,2-0,9)	1,4 (0,6-3,3)	< 0,001
FIB-4*	1,07 (0,73-1,57)	0,96 (0,67-1,45)	1,14 (0,7-1,53)	1,52 (1,11-2,28)	1,16 (0,92-2,8)	6,61 (3,43-9,47)	0,001
NAFLD f-s*	-2,03 (-3,03; -1)	-2,55 (-3,13; -1,27)	-1,98 (-3,06; -1,02)	-0,74 (-0,17; -0,21)	-1,41 (-2,9; -0,51)	0,54 (0,18-1,35)	< 0,001
BARD score*	2 (1-2)	2 (1-2)	2 (1-2)	2 (1-2)	2 (1-2)	3 (1-3)	0,221
Fibroscan®	5,3 (4,2-6,8)	5,1 (4-6,1)	5,3 (3,9-6,8)	6,3 (4,4-8,4)	12,4 (9,7-17,4)	13,2 (10,4- 13,5)	< 0,001

(*): Variables cuantitativas continuas donde se utiliza la mediana.

Tabla 5.18 Relación entre el grado de Fibroscan® según el grado de afectación hepática con ecografía

	TOTAL	0	1	2	3	4	Valor p
Grado Fibroscan®							
F0-F1	163 (81 %)	110 (91,7 %)	41 (82 %)	11 (64,7%)	1 (9,1 %)	0 (0 %)	< 0,001
F2	19 (9,5 %)	8 (6,7 %)	8 (16 %)	3 (17,6%)	0 (0 %)	0 (0 %)	
F3	12 (6 %)	2 (1,7 %)	1 (2 %)	2 (11,8%)	6 (54,5 %)	1 (33,3 %)	
F4	7 (3,5 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	1 (5,9%)	4 (36,4 %)	2 (66,7 %)	

Tabla 5.19 Relación entre los marcadores indirectos de esteatosis y fibrosis, y Fibroscan® según agrupación del grado de afectación hepática con ecografía

	TOTAL	0+	1++	Valor p
FLI*	34 (15-61)	26,5 (11-52)	65 (44-82)	< 0,001
HSI*	34,5 (32-37,7)	34,4 (31,8-37,6)	37 (34-38)	0,008
APRI*	0,2 (0,2-0,3)	0,2 (0,2-0,3)	0,3 (0,3-0,6)	< 0,001
FIB-4*	1,07 (0,73-1,57)	1,01 (0,7-1,47)	1,52 (1,03-3,12)	< 0,001
NAFLD f-s*	-2,03 (-3,03; -1)	-2,09 (-3,12; -1,23)	-0,73 (-2,1; 0,18)	< 0,001
BARD score*	2 (1-2)	2 (1-2)	2 (1-3)	0,650
Fibroscan*	5,3 (4,2-6,8)	5,1 (4-6,2)	8,6 (6,3-13,5)	< 0,001

(*): Variables cuantitativas continuas donde se utiliza la mediana.

(+): El 0 corresponde a la agrupación del grado de afectación hepática por ecografía para 0 y 1.

(++): El 1 corresponde a la agrupación del grado de afectación hepática por ecografía para 2, 3 y 4.

Tabla 5.20 Relación entre el grado de Fibroscan® según agrupación del grado de afectación hepática con ecografía

	TOTAL	0 ⁺	1 ⁺⁺	Valor p
Grado Fibroscan®				
F0-F1	163 (81 %)	151 (88,8 %)	12 (38,7 %)	< 0,001
F2	19 (9,5 %)	16 (9,4 %)	3 (9,7 %)	
F3	12 (6 %)	3 (1,8 %)	9 (29 %)	
F4	7 (3,5 %)	0 (0 %)	7 (22,6 %)	

(+): El 0 corresponde a la agrupación del grado de afectación hepática por ecografía para 0 y 1.
 (++) : El 1 corresponde a la agrupación del grado de afectación hepática por ecografía para 2, 3 y 4.

5.2.4 Datos de tratamiento según grado hepático con ecografía

Al realizar el análisis bivalente de los datos de tratamientos de los pacientes con respecto al grado de afectación por ecografía se observa significación estadística en la distribución con respecto a la toma de antihipertensivos y antidiabéticos. La mayor afectación se asocia con mayor toma de antihipertensivos y antidiabéticos. Tabla 5.21.

Al agrupar los grados de afectación hepática en ecografía (grupo 0 [0+1] y grupo 1 [2+3+4]) (Tabla 5.22) encontramos también diferencias significativas con la presencia de factores de riesgo cardiovascular y para la toma de antidislipémicos, a mayor grado de afectación mayor toma de tratamientos de los mismos.

Tabla 5.21 Relación entre los datos de tratamientos según el grado de afectación hepática con ecografía

	TOTAL	0	1	2	3	4	Valor p
Factores de RCV**	114 (56,7 %)	62 (51,7 %)	29 (58 %)	13 (76,5 %)	9 (81,8 %)	1 (33,3 %)	0,113
Antihipertensivo**	56 (27,9 %)	25 (20,8 %)	15 (30 %)	9 (52,9 %)	6 (54,5 %)	1 (33,3 %)	0,015
Antidiabéticos**	17 (8,5 %)	6 (5 %)	1 (2 %)	5 (29,4 %)	5 (45,5 %)	0 (0 %)	< 0,001
Antidislipémico**	77 (38,3 %)	41 (34,2 %)	19 (38 %)	10 (58,8 %)	7 (63,6 %)	0 (0 %)	0,068
Otros**	34 (16,9 %)	22 (18,3 %)	7 (14 %)	3 (17,6 %)	2 (18,2 %)	0 (0 %)	0,894

(**): Variable cualitativa dicotómica (sí o no) donde se ha cogido la presencia de dicha variable (sí).

Tabla 5.22 Relación entre los datos de tratamientos según agrupación del grado de afectación hepática con ecografía

	TOTAL	0⁺	1⁺⁺	Valor p
Factores de RCV^{**}	114/201 (56,7 %)	91/170 (53,5 %)	23/31 (74,2 %)	0,033
Antihipertensivo^{**}	56/201 (27,9 %)	40/170 (23,5 %)	16/31 (51,6 %)	0,01
Antidiabéticos^{**}	17/201 (8,5 %)	7/170 (4,1 %)	10/31 (32,3 %)	< 0,001
Antidislipémico^{**}	77/201 (38,3 %)	60/170 (35,3 %)	17/31 (54,8 %)	0,040
Otros^{**}	34/201 (16,9 %)	29/170 (17,1 %)	5/31 (16,1 %)	0,899

(**): Variable cualitativa dicotómica (sí o no) donde se ha cogido la presencia de dicha variable (sí).

(+): El 0 corresponde a la agrupación del grado de afectación hepática por ecografía para 0 y 1.

(++): El 1 corresponde a la agrupación del grado de afectación hepática por ecografía para 2, 3 y 4.

5.2.5 Datos asociados a VIH según grado hepático con ecografía

Observamos que se asocia la gravedad de la afectación hepática según ecografía con haber pasado el virus de la hepatitis B ($p = 0,007$), así como con el número de años de VIH ($p = 0,01$) y el cociente CD4/CD8 ($p = 0,016$). Tabla 5.23.

Al agrupar el grado de afectación hepática con ecografía encontramos las asociaciones descritas anteriormente y se añade la asociación con los tratamientos antirretrovirales previos ($p = 0,008$). La mayor afectación hepática se asocia con mayor número de tratamientos antirretrovirales previos, más años de diagnóstico de la infección por VIH, mayor infección por VHB y menor cociente CD4/CD8. Tabla 5.24.

Tabla 5.23 Relación entre los datos de VIH según el grado de afectación hepática con ecografía

	TOTAL	0	1	2	3	4	Valor p
TAR previo (IP)**	100 (49,8 %)	36 (46,7 %)	26 (52 %)	7 (41,2 %)	8 (72,7 %)	3 (100 %)	0,431
Nª TAR previos*	5 (2-7)	4 (2-7)	4 (2-7)	6 (2,5-9)	5 (4-10)	6 (5-9)	0,098
Virus resistente**	61 (30,3 %)	37 (31,1 %)	15 (30 %)	4 (23,5 %)	4 (36,4 %)	1 (33,3 %)	0,963
VHB**	26 (13,2 %)	11 (9,4 %)	10 (20,4 %)	4 (23,5 %)	0 (0 %)	1 (33,3%)	0,007
VHC**	50 (24,9 %)	28 (23,3 %)	11 (22 %)	4 (23,5 %)	5 (45 %)	2 (66,7 %)	0,244
SIDA**	50 (24,9 %)	24 (20,2 %)	15 (30 %)	8 (47,1 %)	3 (27,3 %)	0 (0 %)	0,108
Nª años de VIH*	14 (7-24)	11 (6-23)	15 (7-24)	19 (12-26)	20 (14-29)	28 (20-34)	0,010
CD4/CD8*	0,92 (0,63-1,27)	0,94 (0,56-1,34)	0,87 (0,66-1,10)	0,94 (0,45-1,48)	0,88 (0,72-1,29)	0,9 (0,15-1,58)	0,016
CV*	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0,331

(*): Variables cuantitativas continuas donde se utiliza la mediana.

(**): Variable cualitativa dicotómica (sí o no) donde se ha cogido la presencia de dicha variable (sí).

Tabla 5.24 Relación entre los datos de VIH según agrupación del grado de afectación hepática con ecografía

	TOTAL	0*	1*	Valor p
TAR previo (IP)**	100 (49,8 %)	82/170 (48,2 %)	18/31 (58,1 %)	0,411
Nª TAR previos*	5 (2-7)	4 (2-7)	6 (3-10)	0,008
Virus resistente**	61 (30,3 %)	52/170 (30,8 %)	9/31 (29 %)	0,847
VHB**	26 (13,2 %)	21/166 (12,7 %)	5/31 (16,1 %)	0,007
VHC**	50 (24,9 %)	39/170 (22,9 %)	11/31 (35,5 %)	0,244
SIDA**	50 (24,9 %)	39/169 (23,1 %)	11/31 (35,5 %)	0,143
Nª años de VIH*	14 (7-24)	12 (6-23)	20 (14-28)	0,001
CD4/CD8*	0,92 (0,63-1,27)	0,92 (0,63-1,25)	0,91 (0,64-1,44)	0,016
CV*	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0,331

(*): Variables cuantitativas continuas donde se utiliza la mediana.

(**): Variable cualitativa dicotómica (sí o no) donde se ha cogido la presencia de dicha variable (sí).

(+): El 0 corresponde a la agrupación del grado de afectación hepática por ecografía para 0 y 1.

(++): El 1 corresponde a la agrupación del grado de afectación hepática por ecografía para 2, 3 y 4.

5.2.6 Variables demográficas y antecedentes clínicos según grado hepático con Fibroscan®

Se realiza el mismo análisis bivalente que hemos efectuado en este caso tras efectuar un Fibroscan® a todos los pacientes seleccionados en el estudio. Encontramos que los grados hepáticos más graves con Fibroscan® se asocian con mayor peso ($p = 0,02$), IMC ($p = 0,032$) y perímetro abdominal ($p = 0,017$). Tabla 5.25.

Los pacientes con afectación según Fibroscan® F3 y F4 presentan mayor edad con respecto a los niveles F0 - F1 y F2. Como en el conjunto de los estudiados predominan los varones siendo la más alta en el grado de F2 con el 89,5 %, aunque no hay diferencia significativa por grupos de gravedad.

La presión arterial sistólica presenta la mediana más alta con 143 y 145 mmHg para los grados de afectación de Fibroscan® F2 y F3 respectivamente. Al igual ocurre con la presión arterial diastólica, donde el grupo que presenta mayor nivel de presión arterial diastólica pertenece al grupo F3 con 89 mmHg de mediana. En ambos casos sin significación estadística en la diferencia.

También para el grupo F3 y F4 de Fibroscan® representa el mayor porcentaje de peso con una mediana de 89 y 84 kg de peso respectivamente ($p = 0,02$). El IMC está más equilibrado entre todos los grupos pero con claras diferencias entre los grupos F0 - F1 y F2 y los grupos F3 y F4 ($p = 0,032$). En cuanto al perímetro abdominal se observa que para niveles F2 a F4 presentan mayor mediana (97-98 cm) de perímetro abdominal ($p = 0,017$).

La presencia hipertensión arterial, diabetes y dislipemia aunque no hay significación estadística, se observa incremento en los grupos F3 y F4.

Si agrupamos los grados de afectación hepática de Fibroscan® (F2+F3+F4) (Tabla 5.26) se observan mayores valores, en el grupo de mayor afectación hepática

según Fibroscan®, de presión arterial sistólica ($p = 0,024$), y diastólica ($p = 0,018$), así como en peso ($p = 0,008$), IMC ($p = 0,017$) y perímetro abdominal ($p = 0,003$).

Tabla 5.25 Relación entre los datos demográficos, somatométricos y factores de riesgo cardiovascular según el grado de afectación hepática con Fibroscan®

	TOTAL	F0-F1	F2	F3	F4	Valor p
Edad* (años)	50 (41-56)	49 (41-56)	47 (38-59)	54 (48-56)	56 (52-58)	0,214
Sexo (V)**	149/201 (74,1 %)	118/163 (72,4 %)	17/19 (89,5 %)	8/12 (66,7 %)	6/7 (85,7 %)	0,330
TAS* (mmHg)	134 (123-149)	133 (123-148)	143 (132-158)	145 (128-161)	131 (101-159)	0,066
TAD* (mmHg)	80 (73-87)	80 (73-86)	84 (78-91)	89 (74-95)	84 (63-93)	0,067
FC* (lpm)	77 (69-86)	77 (70-87)	72 (68-85)	73 (69-80)	78 (67-88)	0,682
Peso* (kg)	75 (65-85)	74 (63-83)	74 (69-93)	87 (75-98)	86 (70-98)	0,02
Talla* (m)	1,72 (1,66-1,77)	1,72 (1,66-1,76)	1,74 (1,70-1,78)	1,69 (1,63-1,83)	1,76 (1,72-1,82)	0,196
IMC*	25 (22-28)	25 (22-28)	25 (23-28)	29 (26-35)	27 (26-30)	0,032
Cintura* (cm)	91 (83-99)	90 (82-98)	97 (85-101)	97 (93-104)	98 (88-108)	0,017
Lipodistrofia*** (%)	41/201 (21 %)	30/163 (19,1 %)	4/19 (21,1 %)	3/12 (25 %)	4/7 (57,1 %)	0,114
HTA*** (%)	66/201 (32,8 %)	50/163 (30,7 %)	5/19 (26,3 %)	8/12 (66,7 %)	3/7 (42,9 %)	0,064
DM*** (%)	22/201 (10,9 %)	15/163 (9,2 %)	2/19 (10,5 %)	3/12 (25 %)	2/7 (28,6 %)	0,159
Dislipemia*** (%)	77/201 (38,3 %)	59/163 (36,2 %)	7/19 (36,8 %)	7/12 (58,3 %)	4/7 (57,1 %)	0,332
Tabaco*** (%)	75/201 (37,3 %)	61/163 (37,4 %)	7/19 (36,8 %)	4/12 (33,3 %)	3/7 (42,9 %)	0,990
Paquetes-año*	0 (0-10)	0 (0-10)	0 (0-6)	0 (0-7)	0 (0-30)	0,859
Alcohol*** (%)	102/201 (50,7 %)	82/163 (50,3 %)	10/19 (52,6 %)	6/12 (50 %)	4/7 (57,1 %)	0,984
UBE*	2 (0-9)	2 (0-9)	0 (0-10)	0 (0-9)	0 (0-4)	0,974
Dieta grasa*** (%)	62/201 (30,8 %)	51/163 (31,3 %)	5/19 (26,3 %)	5/12 (41,7 %)	1/7 (14,3 %)	0,624
Ejercicio*** (%)	120/201 (59,7 %)	99/163 (60,7 %)	12/19 (63,2 %)	6/12 (50 %)	3/7 (42,9 %)	0,691
Estrés*** (%)	68 /201 (34 %)	58/163 (35,8 %)	5/19 (26,3 %)	3/12 (25 %)	2/7 (28,6 %)	0,739

(*): Variables cuantitativas continuas donde se utiliza la mediana.

(**): Para la edad se ha puesto el porcentaje de varones que hay en la muestra.

(***): Variables cualitativas dicotómicas (sí o no) donde se ha cogido la presencia de dicha variable (sí).

Tabla 5.26 Relación entre los datos demográficos, somatométricos y factores de riesgo cardiovascular según agrupación del grado de afectación hepática con Fibroscan®

	TOTAL	0 ⁺	1 ⁺⁺	Valor p
Edad* (años)	50 (41-56)	49 (41-56)	54 (44-56)	0,190
Sexo (V)**	149/201 (74,1 %)	118/163 (72,4 %)	31/38 (81,6 %)	0,169
TAS* (mmHg)	134 (123-149)	133 (123-148)	142,4 (129-158)	0,024
TAD* (mmHg)	80 (73-87)	80 (73-86)	84,5 (76-92)	0,018
FC* (lpm)	77 (69-86)	77 (70-87)	74,5 (68-83,5)	0,282
Peso* (kg)	75 (65-85)	74 (63-83)	79,5 (71-94)	0,008
Talla* (m)	1,72 (1,66-1,77)	1,72 (1,66-1,76)	1,74 (1,68-1,79)	0,078
IMC*	25 (22-28)	25 (22-28)	26,5 (24-30)	0,017
Cintura* (cm)	91 (83-99)	90 (82-98)	97,5 (85-102)	0,003
Lipodistrofia*** (%)	41/201 (21 %)	30/163 (19,1 %)	11/38 (28,9 %)	0,182
HTA*** (%)	66/201 (32,8 %)	50/163 (30,7 %)	16/38 (42,1 %)	0,177
DM*** (%)	22/201 (10,9 %)	15/163 (9,2 %)	7/38 (18,4 %)	0,101
Dislipemia*** (%)	77/201 (38,3 %)	59/163 (36,2 %)	18/38 (47,4 %)	0,202
Tabaco*** (%)	75/201 (37,3 %)	61/163 (37,4 %)	14/38 (36,8 %)	0,996
Paquetes-año*	0 (0-10)	0 (0-10)	0 (0-8,5)	0,980
Alcohol*** (%)	102 (50,7 %)	82/163 (50,3 %)	20/38 (52,6 %)	0,796
UBE*	2 (0-9)	2 (0-9)	2 (0-9)	0,995
Dieta grasa*** (%)	62/201 (30,8 %)	51/163 (31,3 %)	11/38 (28,9 %)	0,778
Ejercicio*** (%)	120/201 (59,7 %)	99/163 (60,7 %)	21/38 (55,3 %)	0,536
Estrés*** (%)	68 /201 (34 %)	58/163 (35,8 %)	10/38 (26,3 %)	0,267

(*): Variables cuantitativas continuas donde se utiliza la mediana.

(**): Para la edad se ha puesto el porcentaje de varones que hay en la muestra.

(***): Variables cualitativas dicotómicas (sí o no) donde se ha cogido la presencia de dicha variable (sí).

(+): El 0 corresponde a la agrupación del grado de afectación hepática por Fibroscan® para F0-1.

(++): El 1 corresponde a la agrupación del grado de afectación hepática por Fibroscan® para F2, F3 y F4.

5.2.7 Datos analíticos según grado hepático con Fibroscan®

Se realiza el análisis bivalente de los datos de variables analíticas con afectación por Fibroscan®, y se encuentra que es mayor la GGT y GOT conforme es mayor la afectación hepática ($p = 0,023$ y $p = 0,005$) así como asociación con la disminución de las plaquetas ($p = 0,009$) Tabla 5.27.

En el resto de distribución de variables no apreciamos diferencia significativa aunque los niveles de glucemia más altos corresponden al grupo de afectación hepática F3 - F4, la hemoglobina glicosilada se mantiene constante en todos los grupos. El colesterol total es más pronunciado en el grupo F3 de afectación hepática. Para HDL la mejor cifra (36) corresponde al grupo F4 de afectación hepática. LDL tiene mayor mediana para los grupos F0 - F1 y F4 con 97 y 95 respectivamente.

Las cifras de GGT, GPT, GOT y FA más altas corresponden al grupo F4 con 31, 31, 35 y 87 respectivamente siendo solo significativo la GGT y GPT, como se ha mencionado anteriormente. La cifra de plaquetas desciende considerablemente en el grupo de afectación hepática F4 (160000/ μ L).

Realizando la agrupación, según afectación hepática por Fibroscan® (Tabla 5.28), se observa lo descrito en el párrafo anterior de mayor valor en los más afectados de GGT ($p = 0,013$) y GPT ($p = 0,001$) añadiéndose en este análisis la GOT ($p = 0,01$). Las plaquetas son menores en el grupo de más afectación ($p = 0,021$).

Tabla 5.27 Relación entre los datos analíticos según el grado de afectación hepática con Fibroscan®

	TOTAL	F0-F1	F2	F3	F4	Valor p
Glucemia* (mg/dL)	89 (80-98)	88 (80-97)	86 (79-108)	96 (78-117)	97 (89-132)	0,146
Hb glicada*	5,2 (5-5,6)	5,2 (4,9-5,5)	5,3 (5-5,9)	5,6 (4,9-6,2)	5,1 (4,2-5,8)	0,424
Colesterol Total* (mg/dL)	173 (150-197)	173 (151-198)	167 (141-191)	190 (137-228)	173 (141-191)	0,632
LDL* (mg/dL)	96 (77-119)	97 (79-120)	87 (77-112)	78 (68-144)	95 (63-118)	0,629
HDL* (mg/dL)	49 (38-58)	49 (38-59)	47 (38-54)	50 (43-59)	36 (32-55)	0,443
No HDL* (mg/dL)	121 (103-148)	123 (106-150)	109 (91-134)	123 (90-175)	112 (87-163)	0,367
TG* (mg/dL)	113 (83-165)	113 (82-161)	110 (78-150)	129 (94-213)	158 (121-215)	0,304
FG* (mL/min/m ²)	85 (74-90)	85,3 (74-90)	83,6 (70-90)	76 (72-94)	90 (81-95)	0,353
GGT* (U/L)	22 (15-31)	19,5 (14-27)	24 (13-31)	29 (22-62)	31 (22-65)	0,023
GOT* (U/L)	20 (17-25)	20 (17-25)	24 (13-30)	21 (16-24)	31 (22-65)	0,021
GPT* (U/L)	19 (14-27)	18 (14-25)	24 (14-32)	21 (16-39)	35 (22-63)	0,005
FA* (U/L)	71 (58-84)	70 (58-84)	73 (60-83)	78 (60-83)	87 (41-121)	0,617
Albumina* (g/dL)	4,7 (4,5-4,9)	4,7 (4,5-4,8)	4,7 (4,5-4,9)	4,6 (4,3-4,9)	4,4 (4,4-5)	0,826
Plaquetas* (x10 ⁹ /L)	213 (176-262)	221 (177-271)	200 (182-222)	214 (162-283)	160 (54-188)	0,009
AFP* (ng/dL)	2,3 (1,7-3,2)	2,3 (1,7-3,2)	2,2 (1,4-3)	2,85 (2,22-3,5)	3,4 (2-6,1)	0,137
PCR* (mg/dL)	1,6 (0,8-3,2)	1,5 (0,8-3,2)	1,1 (0,8-2,2)	2,9 (1,77-11,4)	2,5 (1,2-3,6)	0,1
INR*	1,02 (0,97-1,08)	1,02 (0,97-2,3)	1,01 (0,95-1,07)	1,04 (1-1,5)	1,16 (1,02-1,37)	0,081
Vitamina D* (ng/dL)	30,8 (22,7-38,3)	30,5 (20-38)	34,6 (29-41)	32,1 (25-37,3)	25,6 (23-29)	0,309
S. Metabólico** (%)	50/201 (24,9 %)	37/163 (22,7 %)	5/19 (26,3 %)	5/12 (41,7 %)	5/7 (42,9 %)	0,327
Cálculo de RCV*	8 (4-12)	7 (4-12)	7 (2-12)	10,5 (5-13)	9 (6-18)	0,322

(*): Variables cuantitativas continuas donde se utiliza la mediana.

(**): Variable cualitativa dicotómica (sí o no) donde se ha cogido la presencia de dicha variable (sí).

Tabla 5.28 Relación entre los datos analíticos según agrupación del grado de afectación hepática con Fibroscan®

	TOTAL	0 ⁺	1 ⁺⁺	Valor p
Glucemia* (mg/dL)	89 (80-98)	88 (80-97)	90,5 (80-121)	0,115
Hb glicada*	5,2 (5-5,6)	5,2 (4,9-5,5)	5,3 (5-5,9)	0,235
Colesterol Total* (mg/dL)	173 (150-197)	173 (151-198)	173 (140-195)	0,454
LDL* (mg/dL)	96 (77-119)	97 (79-120)	87 (68-118)	0,202
HDL* (mg/dL)	49 (38-58)	49 (38-59)	47,5 (38-55)	0,511
No HDL* (mg/dL)	121 (103-148)	123 (106-150)	109 (91-145)	0,143
TG* (mg/dL)	113 (83-165)	113 (82-161)	124 (84-186)	0,297
FG* (mL/min/m ²)	85 (74-90)	85,3 (74-90)	86,3 (72-91)	0,843
GGT* (U/L)	22 (15-31)	19,5 (14-27)	27 (19-40)	0,013
GOT* (U/L)	20 (17-25)	20 (17-25)	23 (18-31)	0,010
GPT* (U/L)	19 (14-27)	18 (14-25)	24,5 (15-39)	0,001
FA* (U/L)	71 (58-84)	70 (58-84)	76 (61-85)	0,348
Albumina* (g/dL)	4,7 (4,5-4,9)	4,7 (4,5-4,8)	4,7 (4,4-4,9)	0,940
Plaquetas* (x10 ⁹ /L)	213 (176-262)	221 (177-271)	197 (172-222)	0,021
AFP* (ng/dL)	2,3 (1,7-3,2)	2,3 (1,7-3,2)	2,5 (1,9-3,34)	0,210
PCR* (mg/dL)	1,6 (0,8-3,2)	1,5 (0,8-3,2)	2,1 (0,9-3,1)	0,391
INR*	1,02 (0,97-1,08)	1,02 (0,97-2,3)	1,04 (0,98-1,15)	0,123
Vitamina D* (ng/dL)	30,8 (22,7-38,3)	30,5 (20-38)	31,6 (25-38,7)	0,518
S. Metabólico** (%)	50/201 (24,9 %)	37/163 (22,7%)	13/38 (34,2%)	0,139
Cálculo de RCV*	8 (4-12)	7 (4-12)	9 (5-13)	0,261

(*): Variables cuantitativas continuas donde se utiliza la mediana.

(**): Variable cualitativa dicotómica (sí o no) donde se ha cogido la presencia de dicha variable (sí).

(+): El 0 corresponde a la agrupación del grado de afectación hepática por Fibroscan® para F0 - F1.

(++): El 1 corresponde a la agrupación del grado de afectación hepática por Fibroscan® para F2, F3 y F4.

5.2.8 Marcadores indirectos de esteatosis y fibrosis según el grado hepático con Fibroscan®

Se realiza el análisis bivalente de los marcadores indirectos de esteatosis con el grado de afectación hepática con Fibroscan®. Observamos variación en la distribución de los marcadores según el grado de afectación; el marcador de esteatosis FLI ($p = 0,002$) y marcadores de fibrosis como APRI ($p = 0,001$), FIB-4 ($p = 0,037$), NAFLD fibrosis score ($p = 0,05$) (Tabla 5.29).

Para FLI se observa que los valores más altos corresponden a los grupos F3 y F4 de Fibroscan® con valores de 67 y 72 para cada uno. Para HSI se observa que el grupo F3 y F4 presentan la puntuación más alta de este marcador con 38 y 37,2 respectivamente. El grupo F4 destaca sobre el resto para la puntuación de APRI con una puntuación de 0,9. Para FIB-4 y NAFLD fibrosis score se observa que el grupo F4 presenta un número mayor de este marcador con respecto a los previos con 3,12 y -0,73 respectivamente.

Tabla 5.29 Relación entre los marcadores indirectos de esteatosis y fibrosis según el grado de afectación hepática con Fibroscan®

	TOTAL	F0-F1	F2	F3	F4	Valor p
FLI*	34 (15-61)	31 (15-58)	25 (6-57)	67 (47-91)	72 (39-82)	0,002
HSI*	34,5 (32-37,7)	34,4 (32,2-37,5)	34,4 (31,3-38,3)	38 (34-44)	37,2 (36-37,5)	0,104
APRI*	0,2 (0,2-0,3)	0,2 (0,2-0,3)	0,3 (0,2-0,4)	0,3 (0,2-0,3)	0,9 (0,3-1,7)	0,001
FIB-4*	1,07 (0,73-1,57)	1,03 (0,71-1,53)	1,23 (0,78-1,61)	1,08 (0,63-1,86)	3,12 (1,28-6,61)	0,037
NAFLD f-s*	-2,03 (-3,03; -1)	-2,42 (-3,12; -1,05)	-1,71 (-2,76; -0,99)	-1,76 (-2,95; -0,13)	-0,73 (-1,89; 0,54)	0,05
BARD score*	2 (1-2)	2 (1-2)	2 (1-3)	2 (1-2)	2 (1-2)	0,590

(*): Variables cuantitativas continuas donde se utiliza la mediana.

Se confirma lo descrito en párrafos anteriores al realizar la agrupación según gravedad (F2+F3+F4) de afectación hepática según Fibroscan® (Tabla 5.30) donde será mayor el valor del marcador en el grupo de mayor afectación hepática por Fibroscan®; FLI ($p = 0,029$), APRI ($p = 0,002$), FIB-4 ($p = 0,05$), NAFLD fibrosis score ($p = 0,017$). En HSI aunque es ligeramente mayor el valor en el grupo más afectado no se observa significación estadística.

Tabla 5.30 Relación entre los marcadores indirectos de esteatosis y fibrosis según agrupación del grado de afectación hepática con Fibroscan®

	TOTAL	0 ⁺	1 ⁺⁺	Valor p
FLI*	34 (15-61)	31 (15-58)	54,5 (14-83,5)	0,029
HSI*	34,5 (32-37,7)	34,4 (32,2-37,5)	36,1 (32-38,3)	0,154
APRI*	0,2 (0,2-0,3)	0,2 (0,2-0,3)	0,3 (0,2-0,4)	0,002
FIB-4*	1,07 (0,73-1,57)	1,03 (0,71-1,53)	1,31 (0,84-1,85)	0,05
NAFLD f-s*	-2,03 (-3,03;-1)	-2,42 (-3,12;-1,05)	-1,52 (-2,67;-0,47)	0,017
BARD score*	2 (1-2)	2 (1-2)	2 (1-2)	0,466

(*): Variables cuantitativas continuas donde se utiliza la mediana.

(+): El 0 corresponde a la agrupación del grado de afectación hepática por Fibroscan® para F0-1.

(++): El 1 corresponde a la agrupación del grado de afectación hepática por Fibroscan® para F2, F3 y F4.

5.2.9 Datos de tratamiento según grado hepático con Fibroscan®

Al realizar el análisis bivalente de los datos de tratamiento con respecto a Fibroscan® hay asociación estadística con respecto a la toma de antidiabéticos ($p = 0,001$) por parte de los pacientes en donde a mayor afectación mayor toma de antidiabéticos (Tabla 5.31). Se confirma al realizar agrupación de los grados de afectación hepática en Fibroscan® (Tabla 5.32) donde los más afectados según Fibroscan® toman más tratamiento antidiabético.

Encontramos un gradiente, sin significación estadística, de mayor toma de inhibidores de la proteasa (IP) según el grado de afectación hepática medido por ET. Así en el grupo F0 - F1 (n = 163) toma IP el 46,6 %; F2 (n = 19) el 52,6 %; F3 (n = 12) el 66,7 % y los del grupo F4 (n = 7) el 85,7 %.

De forma similar, salvo en la esteatosis hepática moderada, y también sin significación estadística aparece un gradiente en la mayor toma de IP conforme más gravedad de la afectación hepática según la ecografía. Así de los 120 que no tienen esteatosis el 46,7 % toman IP; de los 50 con esteatosis hepática leve el 52 %; esteatosis hepática moderada (n = 17) el 41,2 %; esteatosis hepática severa (n = 11) el 72,7 % y cirrosis (n = 3) el 100 %.

Asímismo realizamos una comparación de las medias de los valores de la ET entre los que toman inhibidores de la proteasa (6,395 kPa) y entre los que no toman IP (5,821 kPa). Realizada la prueba de U de Mann-Whitney está cercana la diferencia de rangos a la significación estadística ya que $p = 0,066$.

Tabla 5.31 Relación entre los datos de tratamientos según el grado de afectación por Fibroscan®

	TOTAL	F0-F1	F2	F3	F4	Valor p
Factores de RCV**	114/201 (56,7 %)	88/163 (54 %)	11/19 (57,9 %)	10/12 (83,3 %)	5/7 (71,4 %)	0,205
Antihipertensivo**	56/201 (27,9 %)	41/163 (25,2 %)	5/19 (26,3 %)	7/12 (58,3 %)	3/7 (42,9 %)	0,074
Antidiabéticos**	17/201 (8,5 %)	9/163 (5,5 %)	2/19 (10,5 %)	3/12 (25 %)	3/7 (42,9 %)	0,001
Antidislipémico**	77/201 (38,3 %)	59/163 (36,2 %)	8/19 (42,1 %)	5/12 (41,7 %)	5/7 (71,4 %)	0,292
Otros**	34/201 (16,9 %)	28/163 (17,2 %)	3/19 (15,8 %)	1/12 (8,3 %)	2/7 (28,6 %)	0,722

(**): Variable cualitativa dicotómica (sí o no) donde se ha cogido la presencia de dicha variable (sí).

Tabla 5.32 Relación entre los datos de tratamientos según agrupación del grado de afectación hepática por Fibroscan®

	TOTAL	0 ⁺	1 ⁺⁺	Valor p
Factores de RCV**	114/201 (56,7 %)	88/163 (54 %)	26/38 (68,4 %)	0,106
Antihipertensivo**	56/201 (27,9 %)	41/163 (25,2 %)	15/38 (39,5 %)	0,076
Antidiabéticos**	17/201 (8,5 %)	9/163 (5,5 %)	8/38 (21,1 %)	0,002
Antidislipémico**	77/201 (38,3 %)	59/163 (36,2 %)	18/38 (47,4 %)	0,202
Otros**	34/201 (16,9 %)	28/163 (17,2 %)	6/38 (15,8 %)	0,837

(**): Variable cualitativa dicotómica (sí o no) donde se ha cogido la presencia de dicha variable (sí).

(+): El 0 corresponde a la agrupación del grado de afectación hepática por Fibroscan® para F0-F1.

(++): El 1 corresponde a la agrupación del grado de afectación hepática por Fibroscan® para F2, F3 y F4.

5.2.10 Datos de VIH según grado hepático con Fibroscan®

Podemos observar que la mayor afectación hepática según Fibroscan® se asocia con el número de años que se padece la infección, lo que lleva consigo a que llevan mayor número de tratamientos previos (Tabla 5.33 y 5.34)

Tabla 5.33 Relación entre los datos de VIH según el grado de afectación hepática con Fibroscan®

	Total	F0-F1	F2	F3	F4	Valor p
TAR previo (IP)**	100/201 (49,8 %)	76/163 (46,6 %)	10/19 (52,6 %)	8/12 (66,7 %)	6/7 (85,7 %)	0,355
N ^o TAR previos*	5 (2-7)	4 (2-7)	6 (2-8)	5 (4-7,5)	10 (6-11)	0,15
Virus resistente**	61/200 (30,3 %)	48 /162 (29,6 %)	5/19 (26,3 %)	4/12 (33,3 %)	4/7 (57,1 %)	0,457
VHB**	26/19 (13,2 %)	20/159 (12,6 %)	4/19 (21,1 %)	1/12 (8,3 %)	1/7 (14,3 %)	0,376
VHC**	50/201 (24,9 %)	36/163 (17,9 %)	5/19 (26,3 %)	5/12 (41,7 %)	4/7 (57,1 %)	0,120
SIDA**	50/200 (24,9 %)	40/162 (24,7 %)	5/19 (26,3 %)	3/12 (25 %)	2/7 (28,6 %)	0,995
N ^o años de VIH*	14 (7-24)	14 (6-23)	14 (7-25)	20 (14-25)	28 (27-33)	0,009
CD4/CD8*	0,92 (0,63-1,27)	0,92 (0,97-1,07)	0,83 (0,46-1,05)	0,81 (0,7-1,08)	0,99 (0,67-1,43)	0,797
CV*	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0-47,6)	0 (0)	0,001

(*): Variables cuantitativas continuas donde se utiliza la mediana.

(**): Variable cualitativa dicotómica (sí o no) donde se ha cogido la presencia de dicha variable (sí).

Tabla 5.34 Relación entre los datos de VIH según agrupación del grado de afectación hepática con Fibroscan®

	Total	0 ⁺	1 ⁺	Valor p
TAR previo (IP) ^{**}	100/201 (49,8 %)	76/163 (46,6 %)	24/38 (63,2%)	0,121
N ^a TAR previos [*]	5 (2-7)	4 (2-7)	6 (3-9)	0,012
Virus resistente ^{**}	61/200 (30,3 %)	48 /162 (29,6 %)	13/38 (34,2 %)	0,581
VHB ^{**}	26/19 (13,2 %)	20/159 (12,6 %)	6/38 (15,8 %)	0,350
VHC ^{**}	50/201 (24,9 %)	36/163 (17,9 %)	14/38 (36,8 %)	0,152
SIDA ^{**}	50/200 (24,9 %)	40/162 (24,7 %)	10/38 (26,3 %)	0,835
N ^a años de VIH ⁺	14 (7-24)	14 (6-23)	20 (9-28)	0,031
CD4/CD8 [*]	0,92 (0,63-1,27)	0,92 (0,97-1,07)	0,83 (0,46-1,05)	0,491
CV [*]	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0,438

(*): Variables cuantitativas continuas donde se utiliza la mediana.

(**): Variable cualitativa dicotómica (sí o no) donde se ha cogido la presencia de dicha variable (sí).

(+): El 0 corresponde a la agrupación del grado de afectación hepática por Fibroscan® para F0-F1.

(++): El 1 corresponde a la agrupación del grado de afectación hepática por Fibroscan® para F2, F3 y F4.

5.3 CORRELACIÓN MARCADORES

Se realiza la correlación entre los valores cuantitativos continuos de los marcadores no invasivos de esteatosis y fibrosis, así como del valor de Fibroscan® (Tabla 5.35).

Los dos marcadores de esteatosis presentan una correlación moderada ($r = 0,426$; $p < 0,0001$).

De los marcadores de fibrosis entre ellos APRI presenta también una correlación moderada con FIB-4 ($r = 0,590$; $p < 0,0001$) y con NAFLS fibrosis score ($r = 0,428$; $p < 0,0001$). Este último se correlaciona con relación alta con el FIB-4 ($r = 0,602$; $p < 0,0001$).

La correlación de los marcadores de esteatosis y fibrosis es inexistente, APRI con HSI ($r = -0,054$) o FIB-4 con FLI ($r = 0,012$), o muy baja NAFLD con FLI ($r = 0,234$; $p = 0,001$), FIB-4 con HSI ($r = 0,137$; $p = 0,053$) o APRI con FLI ($r = 0,148$; $p = 0,038$). Sin embargo hay una relación baja, en su límite superior, entre NAFLD y HSI ($r = 0,4$; $p < 0,001$).

El valor obtenido con Fibroscan® se correlaciona significativamente con todos los marcadores no invasivos pero con valores de r bajos. Así con los de esteatosis de forma muy baja: FLI ($r = 0,17$; $p = 0,016$) y con HSI ($r = 0,19$; $p = 0,007$).

Con los de fibrosis con relación muy baja, FIB-4 ($r = 0,182$; $p = 0,01$) y NAFLD fibrosis score ($r = 0,23$; $p = 0,001$), o baja APRI ($r = 0,26$; $p < 0,001$).

Tabla 5.35 Correlación (*Rho de Spearman*) entre marcadores no invasivos de esteatosis, fibrosis y valor de Fibroscan®

		FLI	HSI	APRI	FIB-4	NAFLD	Fibroscan®
FLI	Coefficiente de correlación	1,000	0,426*	0,148*	0,012	0,234**	0,170*
	Sig. (bilateral)		0,000	0,038	0,863	0,001	0,016
	N		198	199	199	199	199
HSI	Coefficiente de correlación		1,000	-0,054	0,137	0,400**	0,190**
	Sig. (bilateral)			0,450	0,053	0,000	0,007
	N			200	200	200	200
APRI	Coefficiente de correlación			1,000	0,590**	0,428**	0,260**
	Sig. (bilateral)				0,000	0,000	0,000
	N				201	201	201
FIB-4	Coefficiente de correlación				1,000	0,602**	0,0182**
	Sig. (bilateral)					0,000	0,010
	N					201	201
NAFLD fibrosis score	Coefficiente de correlación					1,000	0,230**
	Sig. (bilateral)						0,001
	N						201
Fibroscan®	Coefficiente de correlación						1,000
	Sig. (bilateral)						
	N						

5.4 VALIDEZ EXTERNA E INTERNA DE LOS MARCADORES

Realizamos el cálculo de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo (VPP) y valor predictivo negativo (VPN) para cada uno de los marcadores no invasivos que utilizamos como clasificación de los pacientes utilizando como *gold estándar* o patrón de oro la ecografía. Posteriormente haremos los mismos cálculos utilizando el Fibroscan® como patrón de oro.

Posteriormente realizadas las tablas calcularemos el valor de *kappa* para medir la concordancia entre las dos observaciones.

En la Tabla 5.36 se observa que tanto para FLI score como HSI score presentan alto VPN con 91,3 % y 89,91 % respectivamente y ambos scores con un índice *kappa* de 0,28, concordancia débil, y 0,14, concordancia muy débil, respectivamente con la ecografía como estándar oro.

Se crean dos marcadores nuevos que construidos con la complementariedad de FLI y HSI, es decir que el paciente tenga uno u otro, y con dos niveles de clasificación como enfermo, por un lado HSI > 30 y por otro > 60. En ambos casos observamos (Tabla 5.37) valores predictivos muy bajos 22,65 % y 25,53 % con una concordancia pobre.

Tabla 5.36 Validez externa e interna de los marcadores no invasivos de esteatosis con la Ecografía hepática como estándar de oro. Concordancia entre pruebas

	VP	FP	FN	VN	Sensib.	Especif.	VPP	VPN	Kappa
FLI	18	36	13	132	58,06 %	78,57 %	33,33 %	91,03 %	0,28
HSI	18	60	11	98	62,07 %	62,03 %	23,08 %	89,91 %	0,14

Tabla 5.37 Validez externa e interna de los marcadores no invasivos de esteatosis modificados con la Ecografía hepática como estándar de oro. Concordancia entre pruebas

	VP	FP	FN	VN	Sensib.	Especif.	VPP	VPN	Kappa
FLI (30) o HSI	29	99	2	68	93,54 %	40,72 %	22,65 %	97,14 %	0,18
FLI (60) o HSI	24	70	7	97	61,54 %	58,08 %	25,53 %	93,26 %	0,19

El valor de *kappa* más alto que encontramos en estas tablas es el que se produce cuando valoramos las clasificaciones que se producen con la ecografía y el Fibroscan® (Tabla 5.38) que es 0,37. Obtenemos un VPP de 50 % y un VPN de 92,63 %.

Por último se realiza concordancia de los marcadores no invasivos de fibrosis con respecto a Fibroscan® (Tabla 5.39) y ecografía (Tabla 5.40) como estándares oro. Se observa una especificidad para APRI de 95,7 %, FIB-4 de 93,25 % y NAFLD fibrosis score de 68,09 %, y un valor predictivo negativo de 82,98 %, 83,06 % y 85,38 % respectivamente para Fibroscan® como estándar oro. Presentando índices *kappa* de 0,154 para APRI, 0,146 para FIB-4 y 0,136 para NAFLD fibrosis score.

Calculamos la concordancia (Tabla 5.40) con respecto a ecografía como estándar oro. Se objetiva una especificidad del 95 % para APRI y FIB4 y un 93 % para el NAFLD fibrosis score con valores predictivos negativos con el 86 %, 88 % y el 85 % respectivamente. El índice *kappa* para APRI, FIB-4 y NAFLD fibrosis score es de 0,15; 0,29 y 0,06.

Tabla 5.38 Validez externa e interna del Fibroscan® hepático con la ecografía hepática como estándar de oro. Concordancia entre pruebas

	VP	FP	FN	VN	Sensib.	Especif.	VPP	VPN	Kappa
Fibroscan®	19	19	12	151	61,29 %	88,82 %	50 %	92,63 %	0,37

Tabla 5.39 Validez externa e interna de los marcadores no invasivos de fibrosis con el Fibroscan® hepático como estándar de oro. Concordancia entre pruebas

	VP	FP	FN	VN	Sensib.	Especif.	VPP	VPN	Kappa
APRI	6	7	32	156	15,79 %	95,7 %	46,51 %	82,98 %	0,154
FIB-4	7	11	31	152	18,42 %	93,25 %	38,89 %	83,06 %	0,146
NAFLD fs	19	52	19	111	50 %	68,09 %	26,76 %	85,38 %	0,136

Tabla 5.40 Validez externa e interna de los marcadores no invasivos de fibrosis con la ecografía hepática como estándar de oro. Concordancia entre pruebas

	VP	FP	FN	VN	Sensib.	Especif.	VPP	VPN	Kappa
APRI	5	8	26	162	16 %	95 %	40 %	86 %	0,15
FIB-4	9	9	22	161	23 %	95 %	50 %	88 %	0,29
NAFLD f-s	4	11	27	159	13 %	93 %	26 %	85 %	0,06

5.5 CURVAS ROC

Para intentar ver qué prueba sería la que mejor podríamos aplicar en la población construimos las curvas ROC para cada una de las variables que hemos mencionado (Figuras 5.1 - 5.9). Lo que intentamos ver es que curva es la que nos deja mayor área debajo de la curva. Lo que describimos en las Tablas 5.41 y 5.42, y es la que relaciona Fibroscan® con ecografía la que deja un área bajo la curva mayor con un 0,809.

Tabla 5.41. Curvas ROC. Valores del Área bajo curvas de Ecografía con respecto a marcadores de esteatosis, fibrosis y Fibroscan®

ECOGRAFÍA						
	Ver Figura	Área Bajo Curva	DE	Significación asintótica	Límite inferior IC 95 %	Límite superior IC 95 %
FLI	5.1	0,785	0,39	0,000	0,709	0,861
HSI	5.2	0,649	0,49	0,008	0,554	0,744
APRI	5.6	0,705	0,052	0,000	0,603	0,807
FIB-4	5.7	0,713	0,051	0,000	0,613	0,814
NAFLD	5.8	0,730	0,046	0,000	0,641	0,820
FIBROSCAN®	5.9	0,809	0,53	0,000	0,705	0,914

Tabla 5.42. Curvas ROC. Valores del Área bajo curvas de Fibroscan® con respecto a marcadores de fibrosis

FIBROSCAN®						
	Ver Figura	Área Bajo Curva	DE	Significación asintótica	Límite inferior IC 95 %	Límite superior IC 95 %
APRI	5.3	0,650	0,49	0,004	0,554	0,747
FIB-4	5.4	0,600	0,052	0,055	0,498	0,703
NAFLD	5.5	0,624	0,048	0,017	0,530	0,719

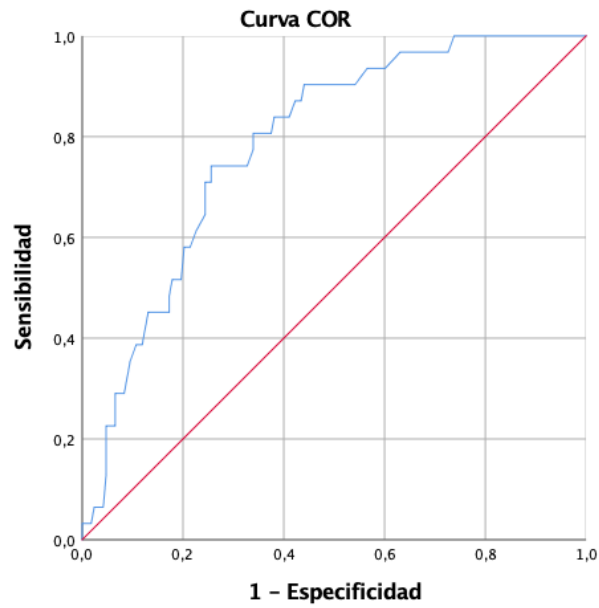


Figura 5.1 Curva ROC de FLI con ecografía como estándar de oro.

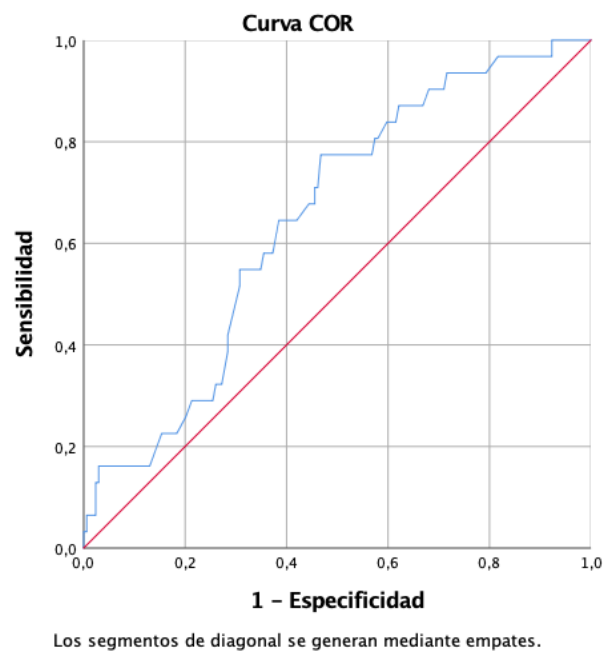
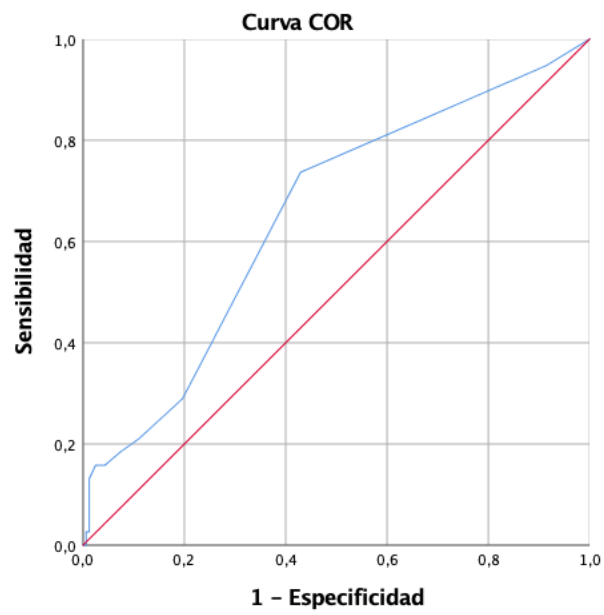
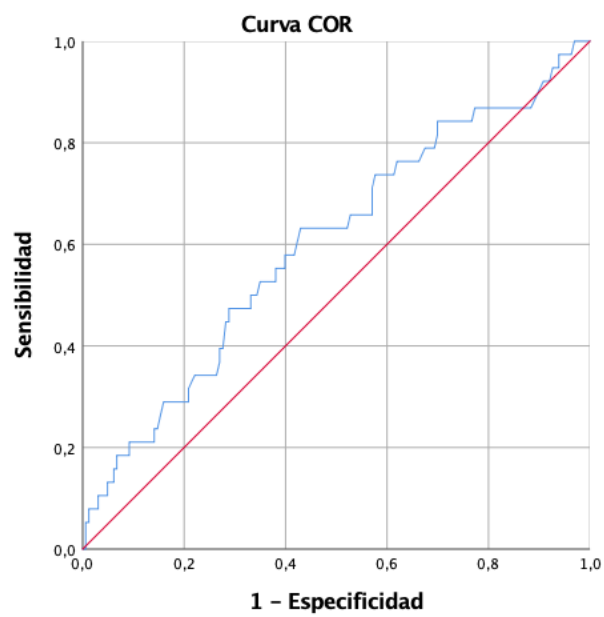


Figura 5.2 Curva ROC de HSI con ecografía como estándar de oro.



Los segmentos de diagonal se generan mediante empates.

Figura 5.3 Curva ROC de APRI con Fibroscan® como estándar de oro.



Los segmentos de diagonal se generan mediante empates.

Figura 5.4 Curva ROC de FIB-4 con Fibroscan® como estándar de oro.

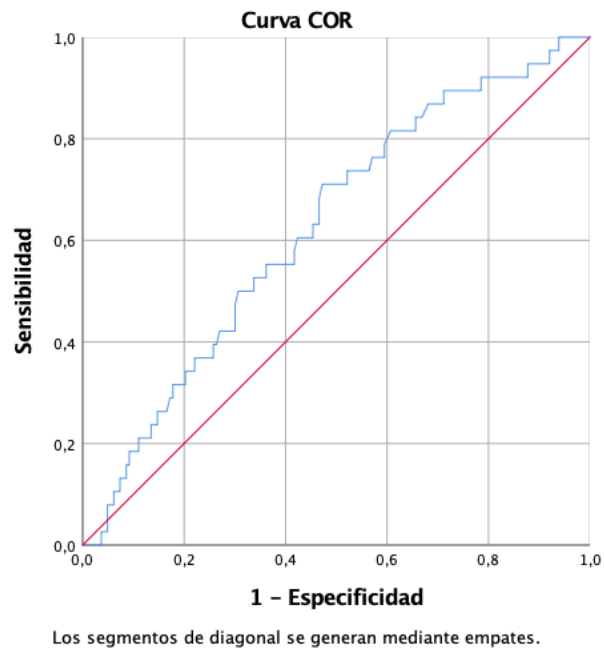


Figura 5.5 Curva ROC de NAFLD fibrosis score con Fibroscan® como estándar de oro.

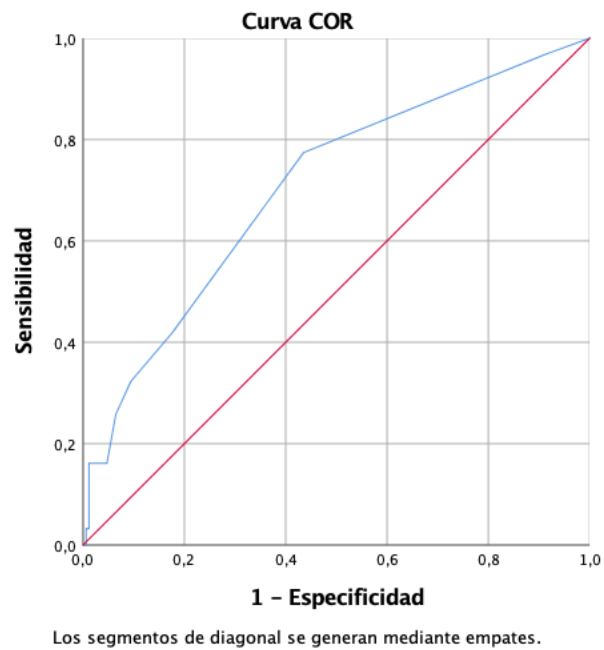


Figura 5.6 Curva ROC de APRI con ecografía como estándar de oro.

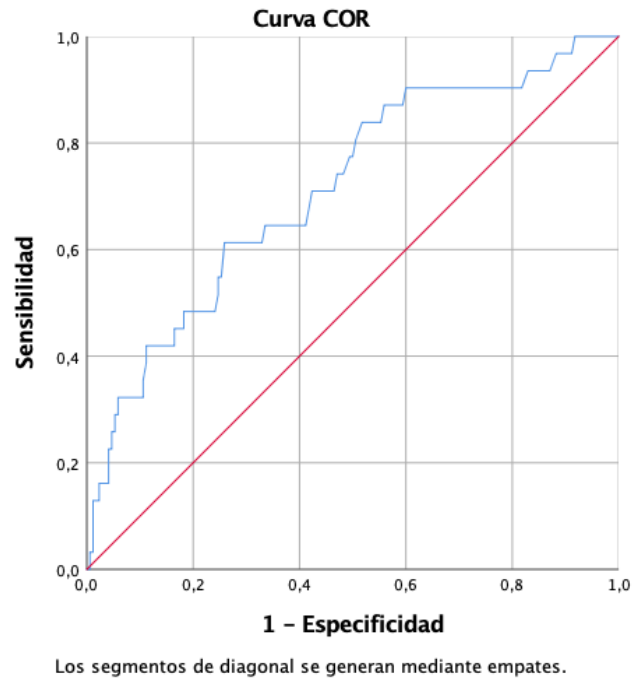


Figura 5.7 Curva ROC de FIB-4 con ecografía como estándar de oro.

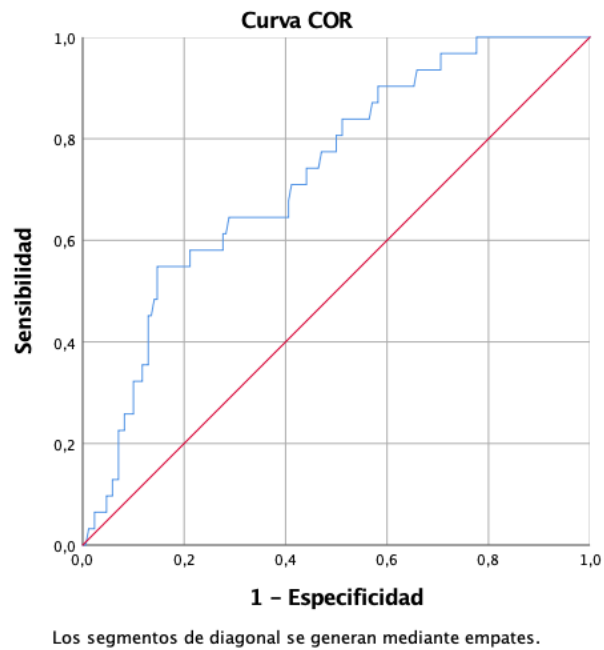


Figura 5.8 Curva ROC de NAFLD con ecografía como estándar de oro.

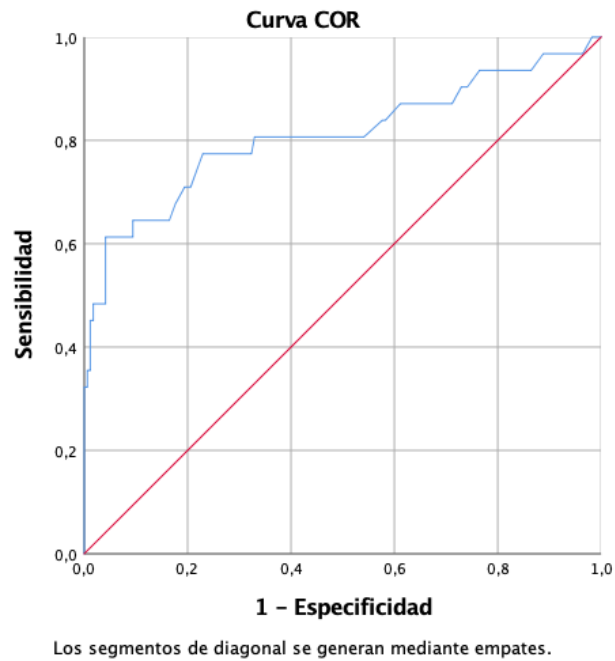


Figura 5.9 Curva ROC de Fibroscan® con ecografía como estándar de oro.

5.6 ANÁLISIS MULTIVARIANTE

Con todas las variables de factores de riesgo, que en el análisis bivariante resultaban con asociación significativa a la afectación hepática moderada severa por ecografía, realizamos una regresión logística en la que la variable dependiente es la afectación hepática (Tabla 5.43), y encontramos que se asocian en el modelo la presión arterial (PAD), el índice de masa corporal (IMC) y la diabetes mellitus (DM), está con el *odds ratio* mayor (OR = 3,496)

Tabla 5.43 Regresión logística variables factores de riesgo. Ecografía variable dependiente

Variables en la ecuación								
	B	Error estándar	Wald	gl	Sig.	Exp (B)	95 % IC EXP(B)	
							Límite inferior	Límite superior
Edad	0,064	0,024	6,969	1	0,008	1,066	1,017	1,117
Presión arterial diastólica	0,049	0,024	4,113	1	0,043	1,051	1,002	1,102
Índice de masa corporal	0,111	0,044	6,438	1	0,011	1,117	1,025	1,216
Hipertensión arterial	-0,136	0,494	0,076	1	0,783	0,873	0,331	2,297
Diabetes mellitus	1,252	0,564	4,934	1	0,026	3,496	1,159	10,551
Dislipemia	0,183	0,464	0,156	1	0,693	1,201	0,483	2,985
Constante	-12,299	2,768	19,748	1	0,000	0,000		

Variables especificadas: edad, presión arterial diastólica, índice de masa corporal, hipertensión arterial, diabetes mellitus, dislipemia.

Con todas las variables que en el análisis bivariante resultaban con asociación significativa a la afectación hepática por elastografía transhepática (ET) realizamos una regresión logística en la que la variable dependiente es presentar afectación hepática medida con la ET por Fibroscan®, introduciéndose como variables independientes las variables somatométricas y marcadores no invasivos. Encontramos (Tabla 5.44) que las dos variables que nos aparecen en el modelo significativamente son el índice de masa corporal y el marcador no invasivo FIB-4. Tras determinar la curva ROC (Figura 5.10), el área bajo la curva resultante tras calcular las probabilidades predichas, es de 0,673 (Tabla 5.45).

Tabla 5.44 Regresión logística. Fibroscan® variable dependiente

Variables en la ecuación						
	B	Error estándar	Wald	gl	Sig.	Exp (B)
IMC	0,087	0,034	6,712	1	0,010	1,091
FIB-4	0,292	0,119	6,021	1	0,014	1,339
Constante	-4,218	0,970	18,906	1	0,000	0,015

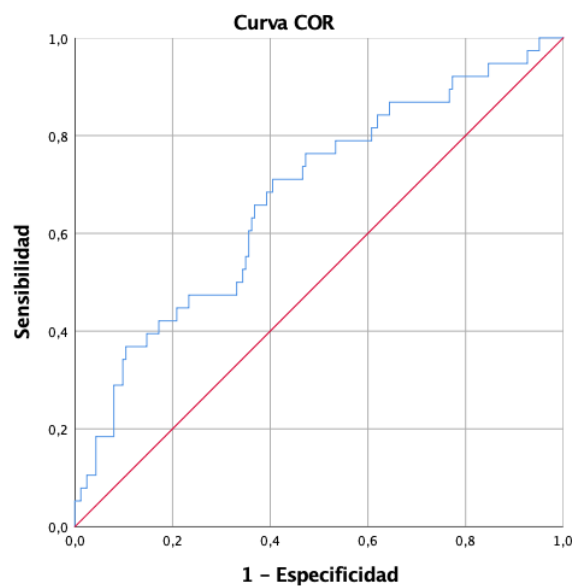


Figura 5.10 Curva ROC variable estado de la fibrosis valorada por ET

En la figura 5.10 comprobamos la curva ROC siendo la variable estado la fibrosis valorada por Fibroscan®, y calculada con las probabilidades predichas en el modelo de la regresión logística.

Tabla 5.45 Área bajo la curva tras regresión logística con Fibroscan® como variable dependiente

Variables de resultado de prueba: Probabilidad pronosticada				
Área	Desv. Error ^a	Significación asintótica ^b	95 % de intervalo de confianza asintótico	
			Límite inferior	Límite superior
0,673	0,049	0,001	0,577	0,770

^a Bajo el supuesto no paramétrico

^b Hipótesis nula: área verdadera = 0,5

Realizamos una regresión logística en la que la variable dependiente es presentar afectación hepática medida por ecografía, introduciéndose como variables independientes variables demográficas, somatométricas y marcadores no invasivos y el valor de Fibroscan®. Encontramos (Tabla 5.46) que las variables que nos salen significativas en el modelo son el índice de masa corporal, la edad y el Fibroscan®. Tras determinar la curva ROC (Figura 5.11), el área bajo la curva resultante tras calcular las probabilidades predichas es de 0,908 (Tabla 5.47). Asimismo presentamos el modelo construido con los valores B y los valores de las citadas variables que sirven para calcular las probabilidades predichas.

Tabla 5.46 Regresión logística: ecografía variable dependiente

Variables en la ecuación								
	B	Error estándar	Wald	Gl	Sig.	Exp(B)	95 % IC EXP(B)	
							Límite inferior	Límite superior
Edad	0,080	0,028	8,032	1	0,005	1,083	1,025	1,145
IMC	0,090	0,044	4,196	1	0,041	1,094	1,004	1,193
Fibroscan®	0,535	0,111	23,412	1	0,000	1,707	1,375	2,120
Diabetes mellitus	1,055	0,684	2,380	1	0,123	2,872	0,752	10,968
Constante	-12,176	2,280	28,507	1	0,000	0,000		

Variables especificadas: edad, índice de masa corporal, Fibroscan®, diabetes mellitus

$$PL = -12,176 + (0,08 \times \text{Edad}) + (0,09 \times \text{IMC}) + (0,535 \times \text{Fibroscan}®) + (1,055 \times \text{DM})$$

Tabla 5.47 Área bajo la curva tras regresión logística con ecografía como variable dependiente

Variables de resultado de prueba: Probabilidad pronosticada				
Área	Desv. Error ^a	Significación asintótica ^b	95 % de intervalo de confianza asintótico	
			Límite inferior	Límite superior
0,908	0,026	0,000	0,857	0,958

^a Bajo el supuesto no paramétrico

^b Hipótesis nula: área verdadera = 0,5

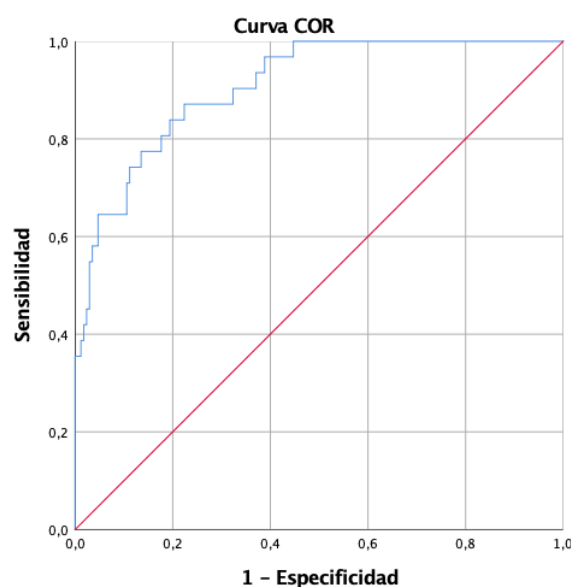


Figura 5.11 Curva ROC siendo la variable estado la fibrosis valorada por ecografía y la probabilidad predicha con la regresión logística.

5.6.1 El alcohol como posible modificador del efecto

Estratificamos por consumo de alcohol la relación entre la ecografía y la elastografía transhepática (variables cualitativas dicotómicas) calculando los distintos indicadores para los que consumen alcohol y para los que no lo consumen. Encontramos como ya vimos anteriormente (Tabla 5.38), una relación entre la ecografía y la ET (Tabla 5.48). Asimismo vemos el consumo de alcohol como posible factor modificador del efecto, ya que aumenta la *odds* en el grupo de los que consumen alcohol (*Odds* = 18,822) con respecto a los que no consumen (*Odds* = 8,457) (Tabla 5.49).

Tabla 5.48 Validez externa e interna de la ET con la ecografía hepática como estándar de oro, estratificando por consumo de alcohol

Consumo alcohol	VP	FP	FN	VN	Sensib.	Espec.	VPP	VPN	χ^2	P
Si	11	9	5	77	68,75	89,53	55	93,90	29,073	0,000
No	8	10	7	74	53,33	88,09	44,49	91,36	14,684	0,000
Total pacientes	19	19	12	151	61,29	88,82	50	92,63	42,949	0,000

Tabla 5.49 Cálculo de la *odds* por consumo del alcohol

Alcohol	OR Razón de ventajas para ecografía (si / no)		
		IC 95 %	
		Límite Inferior	Límite superior
Si consumen (n = 102)	18,822	5,325	66,531
No consumen (n = 99)	8,457	2,521	28,372
Total (n = 201)	12,583	5,293	29,915

También realizamos una correlación mediante la prueba de Spearman para ver cómo se relacionan la variable cuantitativa alcohol y la variable cuantitativa fibrosis, y no encontramos una asociación estadísticamente significativa ($p = 0,236$), siendo el coeficiente de correlación de 0,084.

Valoramos la influencia del consumo de alcohol introduciendo el mismo como variable dicotómica en los modelos que hemos realizado anteriormente con la regresión logística (Tablas 5.44 y 5.46); es decir con las variables demográficas y los marcadores analíticos de esteatosis y fibrosis que han salido significativos en el análisis bivalente.

Observamos en la Tabla 5.50 en la que se intenta modelizar la respuesta en la ET, que al introducir el alcohol este no influye en los resultados obtenidos anteriormente.

Tabla 5.50 Regresión Logística ET como variable dependiente, con consumo de alcohol en el modelo

	B	Error estándar	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	95 % IC EXP(B)	
							Límite inferior	Límite superior
IMC	0,090	0,034	7,015	1	0,008	1,095	1,024	1,170
Alcohol	0,216	0,381	0,322	1	0,570	1,241	0,589	2,618
FIB-4	0,290	0,118	6,011	1	0,014	1,336	1,060	1,685
Constante	-4,411	1,033	18,240	1	0,000	0,012		

Lo mismo nos sucede al introducir el alcohol en el modelo por regresión logística (Tabla 5.51) en donde no modifica las variables que habíamos obtenido en el modelo (alcohol $p = 0,589$)

Tabla 5.51 Regresión logística. Ecografía variable dependiente, con consumo de alcohol en el modelo

	B	Error estándar	Wald	gl	Sig.	Exp (B)	95 % IC EXP(B)	
							Límite inferior	Límite Superior
Edad	0,080	0,028	8,052	1	0,005	1,083	1,025	1,145
IMC	0,089	0,045	3,850	1	0,050	1,093	1,000	1,196
Fibroscan®	0,536	0,111	23,197	1	0,000	1,709	1,374	2,125
Diabetes mellitus	1,049	0,687	2,330	1	0,127	2,854	0,742	10,974
Alcohol	-0,048	0,546	0,008	1	0,930	0,953	0,327	2,781
Constante	-12,129	2,337	26,930	1	0,000	0,000		

6. DISCUSIÓN

6.1 DISCUSIÓN

Con el presente trabajo de investigación se ha estudiado la prevalencia y los factores de riesgo asociados para la esteatosis hepática entre pacientes ambulatorios estables infectados por el VIH del Complejo Hospitalario de Albacete, España. Además se exploró el papel de la elastografía transhepática para identificar un subgrupo de pacientes con esteatosis y/o fibrosis hepática entre esta población.

Se analizan los diferentes marcadores indirectos de esteatosis y fibrosis y se comparan con respecto a Fibroscan® y ecografía abdominal y su posible relación entre estos. Valoramos la presencia de hepatitis C para eliminar el posible modificador del efecto que supone la hepatitis C en las mediciones mediante ecografía o ET.

Es un estudio transversal y por lo tanto no ha sido posible definir los pasos consecutivos que conducen al desarrollo tanto de esteatosis como de fibrosis en los pacientes infectados por VIH.

De los 317 pacientes con serología positiva a VIH, que tenemos historiadados en la Unidad de Enfermedades Infecciosas de Albacete, recogimos en este estudio a 201 pacientes a lo largo de los dos años en que almacenamos los datos, lo que representa el 63,4 % del total. Por lo tanto, más de 35 % no se incluyeron en el estudio. Las causas de este porcentaje de pérdidas puede ser porque son pacientes que se habían perdido en el seguimiento o por no asistir al hospital en ese periodo. No pensamos que pueda influir en el resultado final, aunque es cierto que se podría plantear un sesgo de selección, y podríamos pensar que se han

perdido los que peor hacen su seguimiento, por lo que desarrollarían peor el cuadro clínico, o bien se podría plantear que son los que se encuentran mejor y no ven la necesidad de hacer muchas consultas. Se podría tratar de cualquiera de estas posibilidades pero también es probable que se hayan trasladado a otras provincias o, siendo el Hospital General Universitario de Albacete un hospital de referencia, los pacientes se hayan ido incorporando a los servicios de los hospitales como los de Almansa, Hellín o Villarrobledo.

Dentro de las principales características sociodemográficas de este estudio destacamos que tres cuartos de los pacientes eran varones cuya media de edad era de cincuenta años aproximadamente. Varios estudios corroboran esta misma tendencia como en el estudio realizado por Milic J, et al. (2020)¹⁹⁴, que fue de 53,2 años para las personas con EHGNA sin fibrosis y de 55,8 años para los pacientes con EHGNA con fibrosis. También vemos esta misma aproximación de edad en otros estudios¹⁹⁵⁻¹⁹⁸ realizados por distintos investigadores, que fueron de 50,4; 49 y 54 años. Se pueden observar otros parecidos, en la Tabla 6.1, en donde hemos recogido distintos estudios que abordan la enfermedad hepática en pacientes con VIH.

También se ve en un estudio en China¹⁹⁹ realizado por Liu et al. en 2020 que presentaban menor edad, concretamente 38 años y más del 95 % eran varones. También en los citados en la Tabla 6.1 como es el estudio de Moreno-Pérez O, et al. (2018)²⁰⁰ y en el de Nishijima T, et al. (2014)²⁰¹, que eran de 40 años respectivamente.

Conocida la prevalencia entre hombres y mujeres es de señalar que la incidencia es menor en mujeres, así en España según datos del Instituto de Salud

Carlos III en los nuevos casos en 2019 el 85,8 % eran hombres y el 14,2 % mujeres²⁰² y en Albacete en 2018 el 86,2 % hombres y el 13,8 % mujeres. Como después comentaremos podemos plantear que la mujer vive más con el diagnóstico con VIH.

Tabla 6.1 Estudios destacados para la discusión (2013-2020)

1º autor referencia	País	n	Edad	Sexo Varón	Años VIH	Objetivo	Conclusiones
Cervo A, et al. 2020 ¹⁹⁵	Canadá/ Italia	1511	50,4 ±10	1133 (75 %)	16 ± 10	Determinar prevalencia y los predictores de EHGNA mediante elastografía.	EHGNA afecta a uno de cada cuatro pacientes delgados mono infectados por VIH. Las investigaciones para EHGNA deben proponerse en pacientes mayores con dislipidemia y GPT elevada incluso si tienen un peso normal
Fourman LT, et al. 2020 ²⁰³	USA	58	53 ± 7	47 (81 %)	16 ± 9	Investiga la relación de la grasa visceral y otras características clínicas con la fibrosis hepática.	Se observaron altas tasas de fibrosis hepática y progresión. La adiposidad visceral se identificó como un nuevo predictor clínico de empeoramiento de la fibrosis. En contraste, no se encontró que las características histológicas basales se relacionen con los cambios de fibrosis con el tiempo.
Pezzini MF, et al. 2020 ¹⁹⁶	Brasil	98	49 ± 11	53 (54 %)	15 (6- 20)	Estimar la prevalencia y los factores de riesgo de esteatosis hepática entre pacientes con infección estable por VIH en terapia antirretroviral (TAR) mediante elastografía transhepática (ET)	La ET utilizando un límite de 7,1 kPa fue capaz de detectar con precisión a los pacientes con alto riesgo de EHGNA entre los individuos mono infectados por VIH con EHGNA. No así para la fibrosis significativa.
Sebastiani G, et al. 2020 ¹⁹⁷	Canadá /Italia	1534	49 ± 6	1114 (72,7 %)	16 (8-22)	Aplicar algoritmo recomendado por guías EASL y EACS para evaluar y monitorizar gravedad de la enfermedad en presencia de EHGNA y comorbilidades metabólicas en tres grandes cohortes de pacientes mono infectados por VIH.	1 de cada 5 pacientes con obesidad / diabetes con VIH requeriría derivación a especialista de hepatología. El algoritmo de diagnóstico recomendado podría ayudar a orientar los estudios de detección e intervenciones.

Kirkegaard-Klitbo D, et al. 2020 ²⁰⁸	Dinamarca	342	57 (52-63)	286 (86,6 %)	19 (11-26)	Estimar la prevalencia y los factores asociados con la fibrosis hepática (ET) en VIH en comparación con los controles no VIH de la población. Comparamos 342 VIH con 2190 controles de población de 50 a 70 años.	La prevalencia de rigidez hepática elevada fue mayor en VIH en comparación con los controles no VIH de la población. Una mayor edad, IMC, GPT, exposición previa a didanosina y un estado de VIH positivo se asoció de forma independiente con mayores probabilidades de rigidez hepática.
Lemoine M, et al. 2019 ²²⁰	Reino Unido	49	54 (53-65)	45 (92 %)	15 (13-18)	Utilizando la biopsia hepática como referencia, evaluamos la precisión de los métodos no invasivos para su diagnóstico respectivo: resonancia magnética protón-densidad-fracción de grasa (MRI-PDFF), Fibroscan® / parámetro de atenuación controlada (CAP) y pruebas bioquímicas.	En pacientes monoinfectados por VIH, MRI-PDFF y Fibroscan®/CAP son altamente precisos para el diagnóstico de esteatosis. El nivel de alanina aminotransferasa y APRI deben considerarse para la detección de EHNA y fibrosis.
Moreno-Pérez O, et al. 2018 ²⁰⁰	España	72	40 ± 8,3	72 (100%)	7,9 ± 5,6	Evaluar las relaciones entre irisina sérica, homeostasis de la insulina, EHGNA y aterosclerosis subclínica en varones con VIH.	En varones con VIH sin diabetes, concentraciones más altas de irisina se asocian positivamente con resistencia a la insulina, EHGNA y aterosclerosis subclínica.
Morse CG, et al. 2015 ⁷⁷	USA	62	50 (17-67)	58 (94 %)	17,5 (2,3-27,8)	Detallar la importancia de enfermedad hepática en infectados por el VIH con niveles de aminotransferasas elevados por encima del límite superior de lo normal durante ≥ 6 meses mientras recibían TAR y sin hepatitis viral crónica u otras causas conocidas de enfermedad hepática crónica, se sometieron a una evaluación metabólica detallada y una biopsia hepática.	Los adultos infectados por VIH con elevaciones crónicas de aminotransferasas mientras reciben TAR tienen alta tasa de enfermedad hepática. Las pruebas no invasivas pueden identificar enfermedad hepática en estos pacientes, pero la biopsia hepática es necesaria para identificar definitivamente a aquellos en riesgo de progresión y complicaciones de la enfermedad hepática. El seguimiento longitudinal de esta cohorte permite caracterizar mejor la historia natural de las elevaciones de las aminotransferasas en esta población, identificando biomarcadores no invasivos de la progresión de la enfermedad hepática.

Vodkin I, et al. 2015 ²¹⁴	USA	66	44.8±9,4	52 (78,8 %)	----	Examinar las diferencias clínicas e histológicas entre la EHGNA asociada al VIH y la EHGNA primaria.	En comparación con la EHGNA primaria emparejada por edad y sexo, la EHGNA asociada al VIH tiene una mayor gravedad de la enfermedad hepática y una mayor prevalencia de EHNA.
Nishijima T, et al. 2014 ²⁰¹	Japón	435	40 (35-50)	406 (93 %)	----	Esclarecer la prevalencia y los factores asociados con EHGNA en pacientes asiáticos con infección por VIH-1 que se sometieron a ecografía abdominal entre enero de 2004 y marzo de 2013. El diagnóstico de EHGNA se basó en el contraste de hígado a riñón y la difusión en la ecogenicidad hepática.	La incidencia de EHGNA entre asiáticos con VIH-1 es similar a la de los países occidentales. La EHGNA se asoció con IMC alto, dislipidemia y GPT/GOT alta, pero no con factores relacionados con el VIH. Importancia del reconocimiento temprano y el manejo de EHGNA y factores tradicionales asociados con EHGNA para pacientes con VIH-1.
Price JC, et al. 2014 ⁶⁶	USA	719	54 (48-62)	719 (100 %)	----	Se determina la prevalencia y los factores de riesgo del hígado graso comparando hombres infectados por el VIH con hombres no infectados por el VIH que tienen relaciones sexuales con hombres en el Estudio de cohorte multicéntrico del SIDA (MACS).	El hígado graso definido por TC es común entre los hombres con riesgo de infección por VIH y se asocia con una mayor adiposidad visceral, HOMA-IR y PNPLA3 (rs738409). Aunque la infección por VIH tratada se asoció con una menor prevalencia de hígado graso, la exposición prolongada a los análogos secundarios del didesoxinucleótido se asocia con una mayor prevalencia.
Rivero-Juárez A, et al. 2013 ²⁰⁹	España	210	44,7 ± 8,55	127 (66,1 %)	8,50 ± 5,7	Evaluar la incidencia y los factores de riesgo para el desarrollo de daño hepático de origen incierto en pacientes infectados por VIH no coinfectados con VHC / VHB.	Encontramos una alta incidencia de daño hepático de origen incierto en pacientes infectados por VIH asociada a factores de riesgo metabólico. La principal causa de daño hepático de origen incierto en el estudio fue la enfermedad del hígado graso no alcohólico.
Sterling et al, 2013 ⁶³	USA	14	45 ± 10	10 (71 %)		Valorar datos histológicos sobre aquellos pacientes con enzimas hepáticas anormales sin hepatitis viral.	La esteatosis es común en pacientes con VIH con LE anormal sin coinfección por DM, alcohol o hepatitis viral, la EHNA se observó sólo en el 26 %. La única característica clínica o de laboratorio asociada con la esteatosis comprobada por biopsia y la EHNA fueron GGT y una medida calculada de resistencia a la insulina, respectivamente.

Datos expresados en: n (%), media ± desviación estándar, mediana (rango intercuartílico).

Tabla 6.1 (Continuación). Método diagnóstico y prevalencia de EHGNA

1º autor referencia	País	Método diagnóstico	Prevalencia EHGNA
Cervo A, et al. 2020 ¹⁹⁵	Canadá/Italia	Fibroscan	14 %
Lemoine M, et al. 2019 ¹⁹⁸	Reino Unido	Biopsia	37/49 (76 %)
Moreno-Pérez O, et al. 2018 ²⁰⁰	España	Resonancia Magnética	33 %
Morse CG, et al. 2015 ⁷⁷	USA	Biopsia	73 %
Vodkin I, et al. 2015 ²¹⁴	USA	Biopsia	38 %
Nishijima T, et al. 2014 ²⁰¹	Japón	Ecografía	135 (31 %)
Price JC, et al. 2014 ⁶⁶	USA	Tomografía computerizada	108 (18 %)
Rivero-Juárez A, et al. 2013 ²⁰⁹	España	Biopsia	10/15 (66 %)
Sterling RK, et al. 2103 ⁶³	USA	Biopsia	9/14 (64 %)

Tabla 6.1 (Continuación). Factores de riesgo cardiovascular más importantes implicados en EHGNA

1º autor referencia	HTA	DM	IMC	Obesidad (IMC > 30)	Smet	Dislipemia
Cervo A, et al. 2020 ¹⁹⁵	380 (25 %)	222 (15 %)	25 ± 4,4	-----	-----	-----
Fourman LT, et al. 2020 ²⁰³	-----	-----	-----	-----	-----	-----
Pezzini MF, et al. 2020 ¹⁹⁶	27 (27 %)	35 (35,7 %)	25,45 (23,6-28,3)	-----	31 (31,6 %)	79 (80,6 %)
Sebastiani G, et al. 2020 ¹⁹⁷	534 (35 %)	219 (34 %)	24,1 (21,9- 26,5)	130 (8,5 %)	-----	-----
Kirkegaard-Klitbo DM, et al. 2020 ²⁰⁸	-----	23 (6,9%)	24,3 (22,1-26,5)	22 (6,5 %)	132 (43 %)	-----
Lemoine M, et al. 2019 ¹⁹⁸	-----	-----	26 (24-30)	11 (22 %)	40 (82 %)	-----
Moreno-Pérez O, et al. 2018 ²⁰⁰	-----	-----	24,8 ± 3,4	5 (7 %)	-----	19 (27 %)
Morse CG, et al. 2015 ⁷⁷	-----	6 (10 %)	27,6 (15,3-47-1)	19 (31 %)	-----	29 (47 %)
Vodkin I, et al. 2015 ²¹⁴	29 (56 %)	13 (25 %)	30,2 ± 5,7	-----	-----	38 (73 %)
Nishijima T, et al. 2014 ²⁰¹	86 (20 %)	22 (5 %)	22,1 (20,2-24,9)	18 (4,1%)	-----	120 (28 %)
Price JC, et al. 2014 ⁶⁶	-----	294 (41,3 %)	25,9 (23,3-29,9)	-----	-----	207 (28,8 %)
Rivero-Juárez A, et al. 2013 ²⁰⁹	-----	-----	27 ± 4,8	-----	-----	-----
Sterling RK, et al. 2013 ⁶³	-----	-----	29,9 ± 7,4	-----	-----	-----

Datos expresados en: n (%), media ± desviación estándar, mediana (rango intercuartílico).

Tabla 6.1 (Continuación). Datos de VIH y control de terapia antiretroviral

1º autor referencia	CD4	Carga viral	IP	ITINN	ITIAN	INI
Cervo A, et al. 2020 ¹⁹⁵	699± 312	1088 (72 %) con < 50 c/mL	317 (37,5 %)	224 (29 %)	699 (82,7 %)	434 (51,4 %)
Pezzini MF, et al. 2020 ¹⁹⁶	657 (538-864)	----	----	----	----	----
Sebastiani G, et al. 2020 ¹⁹⁷	633 (449-803)	1300 (85 %) con < 50 c/mL	817 (53 %)	678 (44 %)	1313 (86 %)	543 (35 %)
Lemoine M, et al. 2019 ¹⁹⁸	610 (538-783)	----	----	----	----	----
Moreno-Pérez O, et al. 2018 ²⁰⁰	547± 279	----	39 (54 %)	----	----	----
Morse CG, et al. 2015 ⁷⁷	548 (105-1631)	----	29 (47 %)	33 (53 %)	60 (97 %)	14 (23 %)
Vodkin I, et al. 2015 ²¹⁴	----	----	13 (39 %)	13 (39 %)	9 (27 %)	0 (0 %)
Nishijima T, et al. 2014 ²⁰¹	349 (203-512)	227 (52 %) con < 50 c/mL	----	----	----	----
Price JC, et al. 2014 ⁶⁶	----	418 (90 %) con < 50 c/mL	223 (49 %)	205 (45 %)	400 (87 %)	----
Rivero-Juárez A, et al. 2013 ²⁰⁹	561± 325	----	----	----	----	----
Sterling RK, et al. 2013 ⁶³	614± 357	14 (100 %) con < 50 c/mL	6 (42 %)	8 (57 %)	12 (85 %)	----

Datos expresados en: n (%), media ± desviación estándar, mediana (rango intercuartílico).

Tabla 6.1 (Continuación). Datos analíticos

1º autor referencia	TG (mg/dL)	Col (mg/dL)	LDL (mg/dL)	HDL (mg/dL)	GOT (U/L)	GPT (U/L)	Br T
Cervo A, et al. 2020 ¹⁹⁵	140 ± 106	182 ± 38,7	----	50,26 ± 15,46	23,6 ± 11,2	25,9 ± 18,1	----
Pezzini MF, et al. 2020 ¹⁹⁶	156	188,6 ± 34	103 ± 30	45,50 (38-55)	21 (17-26)	22 (16-30)	0,4 (0,3-1,2)
Sebastiani G, et al. 2020 ¹⁹⁷	54	185,3 (158-212)	108 (88-135)	46,3 (38-54)	23 (19-30)	25 (18-38)	----
Morse CG, et al. 2015 ⁷⁷	193 (51-553)	191 (95-442)	----	39 (16-114)	46 (19-411)	72 (27-1244)	----
Vodkin I et al. 2015 ²¹⁴	212 ± 105	199 ± 46	117,5 ± 38	42 ± 12,5	64,5 ± 35	104 ± 72,3	1 ± 0,9
Nishijima T, et al. 2014 ²⁰¹	162 (104-233)	175 (150-205)	102 (85-126)	44 (35-52)	25 (19-37)	26 (17-47)	----
Price JC, et al. 2014 ⁶⁶	120 (88-177)	184 (159-210)	105 (85-131)	48 (39-57)	22,5 (19-30)	23,5 (18-33)	----
Rivero-Juárez A, et al. 2013 ²⁰⁹	203 ± 111	204±49	123±41	----	----	----	----
Sterling RK, et al. 2013 ⁶³	235 ± 180	172 ± 38	89 ± 28	40 ± 10	76 ± 4 6	94 ± 58	----

Datos expresados en: n (%), media, desviación estándar, mediana (rango intercuartílico).

En cuanto al modo de transmisión de la enfermedad VIH, comprobamos que la distribución en esta población de estudio era ser: heterosexuales (33,8 %), homosexuales (34,8 %) y UDVP (24,4%). Viendo la incidencia en 2019 en

España²⁰² el origen de la transmisión fue de heterosexual (32,3 %), homosexual (56,6 %) y UDVP (2,6 %) y nos podría indicar que están disminuyendo los casos nuevos por UDVP, pero en nuestras consultas dado el aumento de supervivencia tenemos una prevalencia mucho mayor de este colectivo.

El estadio clínico de VIH predominante fue el A1, lo que indica que esta población prácticamente estaba asintomática y con buena situación inmunológica, lo que sería corroborado porque, en Albacete, de los nuevos diagnósticos de infección en 2018 el 81,3 % no presentaba ninguna clínica. Es evidente que el inicio del tratamiento tras un diagnóstico precoz mejora la situación clínica y la supervivencia.

Destacar que la media de años con diagnóstico de VIH en esta población es de 15,38, similar a la de otros estudios^{195, 197, 203} que encontraron fue de 16 años cada uno, o como los de estudios de Pezzini MF, et al. (2020)¹⁹⁶ y Morse VG, et al (2015)⁷⁷ que fueron de 15 y 17,5 años respectivamente. Hay diferencia significativa entre hombres (13,95 años) y mujeres (22 años) lo que nos podría indicar, como hemos comentado antes, el mayor tiempo que hasta ahora está viviendo la mujer con la enfermedad, además la diferencia de medias de la edad de los participantes en el estudio entre hombres y mujeres es de 5 años a favor de las mujeres. Es cierto que la media de edad de las mujeres es de 53 años y la de los hombres es de 48,07 años, aunque la diferencia no alcanza significación. Sin embargo en un estudio de supervivencia realizado en España, Cohorte CoRIS,²⁰⁴ en el que valora a 10.469 personas, plantea que las mujeres en el momento de la inclusión en la cohorte con respecto, a los hombres VIH tenían un mayor porcentaje de transmisiones por el uso de drogas, coinfección por el virus de la hepatitis C, estadio de SIDA y origen extranjero, además de peor situación

inmuno virológica y nivel de estudios. En nuestra población las mujeres presentan menor utilización de drogas parenterales y no hay diferencia en la coinfección del virus de la hepatitis C.

También sería de destacar en este contexto que aunque sin diferencias significativas los hombres presentan más síndrome metabólico, hipertensión arterial, diabetes mellitus, dislipemia y consumen más alcohol, lo que corroboraría la peor situación clínica de los hombres, aunque al ser un estudio transversal no podemos afirmar que hayan tenido una evolución peor o que han partido con una situación clínica más desfavorable al comenzar con la infección²⁰⁵; se une a este planteamiento el que significativamente los hombres consumen más unidades de alcohol. Sin embargo, las mujeres del estudio presentan más estrés, tal vez relacionado con el mayor periodo de evolución de la enfermedad²⁰⁶.

Aunque los hombres reconocen que hacen más actividad física, presentan valores superiores de presión arterial ($p < 0,001$). Los valores analíticos de los varones son peores y sin embargo las mujeres tienen mejores valores en los parámetros que nos indican: mejor situación clínica como el HDL-colesterol y la vitamina D. La fracción CD4/CD8 es 0,84 en hombres y 1,08 en mujeres que nos reflejaría también la peor situación clínica de los hombres.

Las diferencias entre hombres y mujeres siguen siendo evidentes, así las mujeres llevan mayor número medio de fármacos en su tratamiento que los hombres y se utilizan más los inhibidores de las proteasas, tal vez porque llevan más tiempo de seguimiento y/o tienen más supervivencia. Es de destacar que en nuestra población de estudio el 28 % de los hombres presentan SIDA como enfermedad y las mujeres son el 13,5 %.

En nuestra población, uno de cada cuatro pacientes tenía síndrome metabólico asociado. Este hallazgo es parecido al informado en un estudio realizado en una población al Sur de Brasil¹⁹⁶. La media de IMC observada en nuestro estudio fue de 25,83, lo que según la Organización Mundial de la Salud correspondería a un grado de sobrepeso (percentil 75: 29). Este dato lo podemos encontrar de manera similar en diferentes estudios realizados hasta la fecha como en Pezzini MF, et al. (2020)¹⁹⁶ que fue del 25,45; en Cervo A, et al. (2020)¹⁹⁵ que fue de 25; en Moreno-Pérez O, et al. (2018)²⁰⁰ que fue de 24,8; en Morse CG, et al. (2015)⁷⁷ que fue de 27,8; en Price JC, et al. (2014)⁶⁶ que fue de 25,9; en Rivero-Juárez A, et al. (2013)²⁰⁹ que fue de 27 o como en Sterling RK, et al. (2013)⁶³ que era de 29,9. En Castilla La Mancha el porcentaje de hombres de la población que superó el IMC de 25 en 2014 fue del 59,17 %, mientras que en mujeres era del 50,79 %¹⁹⁵.

Nos sorprende que el 78 % no han pasado la hepatitis B y no están vacunados, cuando en el protocolo de atención a enfermos con serología positiva por VIH está la vacunación de hepatitis B^{196, 197}. No hemos podido determinar si se trata de un infra-registro o por no adhesión de los pacientes a la recomendación de la vacuna, o falta de generación de anticuerpos a pesar de vacunación adecuada.

Muy destacable es que el 94 % de los pacientes muestran una carga viral indetectable en la última visita, lo que nos plantearía que se está haciendo un buen control clínico-inmunológico en el Hospital de Albacete, cumpliendo el tercero de los objetivos de ONUSIDA para 2020, que al menos el 90 % de los pacientes con serología positiva tengan carga viral indetectable²³.

La mitad de la población del estudio han llevado en algún momento desde su diagnóstico de VIH un inhibidor de proteasa. Varios estudios muestran cifras similares entre sus poblaciones como el de Cerro A, et al. (2020)¹⁹⁵ que era del 37,5 %; Sebastiani G, et al. (2020)¹⁹⁷ que era del 53 %; Moreno-Pérez O, et al. (2018)²⁰⁰ con el 54%; Morse CG, et al. (2015)⁷⁷ que era del 47 %; Vodkin I, et al. (2015)²¹⁴ que era del 39 %; Prince JC, et al. (2014)⁶⁶ que era del 49 %, y de Sterling RK, et al. (2013)⁶³ que era del 42 %.

6.2 COMPARACIÓN ECOGRAFÍA Y ELASTOGRAFÍA TRANSHEPÁTICA

En este estudio hemos intentado comparar dos técnicas diagnósticas como es la ecografía hepática y la elastografía transhepática (Fibroscan®). La ecografía hasta ahora es una técnica en la que se ha requerido al radiólogo para su realización e informe, aunque es cierto que cada día aparecen en el mercado nuevos dispositivos que están haciendo que la ecografía sea más accesible al clínico, ya sea de atención primaria u hospitalaria. Sin embargo, la ET es una técnica que ha estado disponible en muchos servicios de Medicina Interna para su utilización en la consulta diaria, como es el caso en la Unidad de Infecciosas del Hospital General Universitario de Albacete.

Somos conscientes de que esta comparación podría tener algunas limitaciones:

1. No ha sido posible someter a biopsia a los pacientes que más afectación hepática presentaban mediante ecografía o ET, por lo que no se puede saber con mayor precisión la presencia de esteatohepatitis y / o fibrosis significativa en estos pacientes y en el resto de la muestra.

2. Un posible sesgo de información que puede presentar el estudio es que la realización de la ecografía abdominal fue realizada por dos radiólogos, lo que hace que el resultado e informe sea observador dependiente.

3. La puntuación de NAFLD liver fat score (marcador indirecto de esteatosis) no se calculó debido a que una de las variables utilizadas para su cálculo (insulinemia) no se pudo recopilar de forma rutinaria para los pacientes que componían esta población de estudio, al mismo tiempo que no se pudo calcular el índice de resistencia a insulina (HOMA-IR).

4. El Fibroscan® que actualmente dispone el Complejo Hospitalario de Albacete no dispone de la medición del parámetro CAP (parámetro de atenuación controlada), que es el parámetro de referencia no invasivo que se utiliza como herramienta de ayuda para diagnosticar y hacer un seguimiento de la esteatosis hepática. Se ha informado previamente una buena correlación entre las puntuaciones de CAP y el grado histológico de esteatosis hepática en pacientes sin VIH con o sin EHGNA^{116, 216, 217}.

6.3 BLOQUE MARCADORES: ECO Y FIBROSCAN®

En el 81,1 % de esta población se obtuvieron valores inferiores a 7,6 kPa en la realización de Fibroscan®, por lo que no presentarían fibrosis o la tendrían de forma muy leve. En este grupo de 201 pacientes que se sometieron a ET, 38 (19 %) tenían rigidez hepática superior a 7,6 kPa. Otros resultados encontrados por otros autores utilizaron valores de corte de ET entre 7,0²¹⁸; 7,1¹⁹⁶ y 7,4³⁹ kPa como indicador de la fibrosis significativa entre los pacientes infectados por el VIH, encontraron un 15 %, un 26,9 % y un 27,3 % superior de los valores de referencia que habían utilizado.

Ninguno de nuestros 38 pacientes con rigidez hepática superior a 7,6 kPa se sometió a una biopsia hepática por lo que no se pudo valorar si realmente tenían fibrosis significativa. La ET puede sobrestimar la estadificación de la fibrosis en la población VIH con esteatosis hepática que se detecta mediante ecografía¹⁹⁶. Para estudios futuros se podrían explorar diferentes valores de corte para ET en esta población con el fin de mejorar su utilidad como herramienta para detectar no solo EHNA, sino también fibrosis significativa.

Mediante ecografía abdominal, se detectó esteatosis hepática en aproximadamente 4 de cada 10 pacientes de nuestra muestra (40,3 %). Este hallazgo es parecido a la prevalencia que se ha informado en una revisión sistemática reciente y un metanálisis realizado entre pacientes monoinfectados por VIH de varios países, que encontró EHGNA utilizando principalmente imágenes de ecografía en el 35,3 % (IC del 95 %: 28,8-42,5)⁴².

Esta prevalencia parece ser al menos un 15 % más alta de lo que se ha informado habitualmente en la población general^{55, 56}.

En un meta-análisis relativamente reciente sobre la epidemiología global de la EHGNA detectó esteatosis hepática en el 25,2 % (IC del 95 %: 22,1-28,6)⁵⁵.

No obstante, es posible que la prevalencia de EHGNA sea probablemente mayor, ya que se sabe que la ecografía abdominal detecta la esteatosis hepática solo cuando más del 20 - 30 % de los hepatocitos están afectados⁶⁵.

6.4 ANÁLISIS BIVARIANTE

En nuestro estudio, la esteatosis hepática mediante ecografía se asoció con el aumento de edad ($p < 0,001$), con el aumento de TAS y TAD ($p = 0,049$ y $p = 0,002$ respectivamente), con el aumento de peso e IMC ($p < 0,001$), la

presencia de dislipemia ($p = 0,04$), hipertensión ($p = 0,015$) y diabetes mellitus ($p < 0,001$), en general con la presencia de síndrome metabólico asociado. También hubo asociación con los niveles de transaminasas (GOT, GPT y GGT) y plaquetas. Estas asociaciones analizadas independientemente de otras variables han sido informadas por otros autores con resultados similares^{201, 218, 219}.

Se observó una relación entre los grados de afectación hepática de ecografía con los diferentes marcadores indirectos de fibrosis y esteatosis. Así como el grado de afectación hepática mediante ecografía con el grado de fibrosis mediante ET.

Cabe destacar que este estudio mostró una asociación entre el grado de afectación hepática con ecografía y parámetros del VIH como la duración de la infección, el número de TAR previos y el cociente de células CD4/CD8; sin embargo en otros estudios informaron que no han podido demostrar los mismos resultados^{40, 59}.

En nuestro estudio, la fibrosis hepática mediante ET se asoció con el aumento de TAS y TAD ($p = 0,049$ y $p = 0,002$ respectivamente), con el aumento de peso, cintura e IMC ($p = 0,008$; $p = 0,003$; $p = 0,017$). También hubo asociación con los niveles de transaminasas (GOT, GPT y GGT) y plaquetas.

Se observó una relación entre los grados de fibrosis mediante ET con los diferentes marcadores indirectos de fibrosis y esteatosis (FLI, APRI, FIB-4, NAFLD f-s).

Este estudio mostró una asociación entre el grado de fibrosis con ET y parámetros del VIH como la duración de la infección y el número de TAR previos.

Parece evidente que la gravedad en la afectación hepática medida por ET se asocia con los distintos marcadores analíticos que implican afectación hepática.

6.5 CORRELACIÓN

Hemos efectuado una correlación de los valores de los distintos marcadores indirectos de esteatosis y fibrosis entre ellos y con la ET.

Se observa una correlación moderada entre varios de esos marcadores debido a que comparten algunas de las variables que se utilizan para el cálculo de los mismos. Así se correlacionan los dos marcadores de esteatosis FLI y HSI por un lado y los tres de fibrosis APRI, FIB-4 y NAFLD.

NAFLD *fibrosis score* comparte variables para su cálculo con HSI (IMC, GOT, GPT, diabetes tipo 2), con APRI (GOT y plaquetas) y con FIB-4 (edad, GOT y GPT); siendo con este último marcador con el que tiene un coeficiente de correlación mayor ($r = 0,602$).

Sí observamos que el valor obtenido con la ET Fibroscan® se correlaciona con los marcadores indirectos de fibrosis y esteatosis de forma significativa, pero en todos de forma muy baja, menos con APRI que es de forma baja ($r = 0,26$). Nos hace pensar que estamos midiendo cosas distintas con los distintos marcadores y con la ET, que aunque no sea el gold estándar es probable que su medida sea más objetiva.

6.6 VALIDEZ EXTERNA E INTERNA DE LOS MARCADORES

Somos conscientes de que no existe la prueba perfecta. Hemos analizado en nuestro estudio la validez interna y externa así como la concordancia de los distintos marcadores no invasivos con el diagnóstico que nos da la ecografía, como valor certero o estándar de oro. Existe una concordancia pobre de la ecografía con todos los marcadores, pero reseñamos que el FLI, presenta un *kappa* de 0,28 (concordancia débil) (VPP = 33,33 y VPN = 91,03) y el FIB-4 un *kappa* de 0,29 (concordancia débil) (VPP = 50 y VPN = 88).

La mejor concordancia entre estas medidas es la observada para ecografía y ET, cuyo índice *Kappa* es de 0,37 (débil). Presenta una sensibilidad de 61,29 % y especificidad de 88,82 % así como un VPP del 50 % y VPN 92,63 %. Lo confirmamos con la curva ROC donde la de la ET con ecografía presenta el área mayor por debajo de la curva.

La sensibilidad y especificidad son condiciones intrínsecas de la prueba y serán mejores cuanto más se acerquen al 100 %, cuanto mayor la prueba, será más válida. Sin embargo el VPP y VPN están asociados a la prevalencia de la enfermedad en la población donde se está haciendo el estudio, por lo que no será lo mismo hacer una determinada prueba en una población con baja prevalencia de la enfermedad que se estudia que con alta prevalencia. Una prueba con una sensibilidad y especificidad concreta si la enfermedad es rara (baja prevalencia) el VPP será bajo, sin embargo el VPN será alto, y al contrario con una prevalencia alta el VPP será alto y el VPN bajo.

Así, en el contexto de la población que hemos estudiado, si la medición de la ET con respecto a la ecografía, presenta un valor predictivo negativo del 92,63 %,

significa que de cada 100 personas que calificamos con el Fibroscan® como sanas 92,63 lo estarán según la ecografía. Es decir, la ET nos serviría fundamentalmente para descartar casi con seguridad la presencia de afectación hepática en la ecografía.

6.7 ANÁLISIS MULTIVARIANTE

En el análisis bivalente encontramos, de forma significativa, que los que tienen un grado de afectación hepática mayor (grupos, 2, 3 y 4) presentan más diabetes (32 %) que los que no tienen afectación o es leve (7,1 %), por lo que es lógico que presenten más glucemia (99 mg/dL) que los menos afectados (88 mg/dL).

Asimismo habíamos encontrado que los de mayor afectación hepática presentaban mayor índice de masa corporal (27 frente a 25 los menos afectados).

También la edad es un factor que se asocia con el grado de afectación hepática, así los que no tienen afectación presentan una mediana de 48,6 años y los que tienen afectación 55 años. Asociación esperada, ya que a más años es probable más tiempo de evolución de la del VIH y más probabilidad de tener afectación hepática.

Estas tres variables nos aparecen en el modelo al realizar una regresión logística en el que la variable dependiente es tener o no afectación hepática por ecografía, introduciendo diversas variables demográficas y somatométricas y de riesgo cardiovascular. Las tres que presentan un mayor *odds ratio* son la diabetes 3,496; el índice de masa corporal 1,117 y la edad 1,066. En ese modelo explicativo aparece también la presión arterial diastólica con un OR de 1,051 ($p < 0,05$).

Por eso cuando realizamos el análisis multivariable para ver si la calificación hepática por el Fibroscan® predice la calificación de afectación hepática por ecografía (variable dependiente), encontramos que aparecen esas tres variables en el modelo. Dejamos en el modelo la diabetes que no alcanza un $p < 0,05$ por la consistencia que tiene y presentando un OR alto.

En el análisis bivariable ya habíamos encontrado asociación y que el Fibroscan® tenía un alto valor predictivo negativo. El modelo incluye no solo el Fibroscan® sino también la edad, IMC y tener diabetes mellitus; con estas cuatro variables el área bajo la curva ROC es de 0,908, mayor que la que tenía el Fibroscan® que era 0,809. Es decir, mejora la capacidad discriminativa del modelo.

Hemos construido un modelo predictivo que no hemos validado ya que todos nuestros pacientes del estudio los hemos utilizado en la construcción del modelo; quedaría por lo tanto pendiente el proceso de validación o confirmación del modelo.

Hemos establecido por lo tanto un modelo en el que la elastografía transhepática nos serviría para descartar a los sanos, ajustando ese valor con la edad, el índice de masa corporal y tener diabetes.

Sin embargo cuando es el Fibroscan® el que utilizamos como variable dependiente, son el IMC y la FIB-4 los que aparecen en el modelo pero con un área bajo la curva ROC peor (0,673).

Una de las cuestiones que podríamos plantear es si el alcohol puede modificar el modelo que hemos obtenido. En la construcción del mismo, a través de una regresión logística, hemos utilizado las variables que en el análisis

bivariante nos aparecen significativas, entre las que no se encontraba el consumo de alcohol.

Es cierto que la variable dicotómica, consumo de alcohol, reflejaba si el paciente tenía ese hábito de consumo obtenido en la entrevista clínica. No es un parámetro de observación y somos conscientes de las limitaciones del mismo. En esa búsqueda del posible efecto del alcohol hemos realizado una estratificación de los datos dicotómicos en una tabla cruzada de ecografía y ET. Aparentemente puede tener un efecto el alcohol, ya que aumenta la asociación entre las dos variables.

No obstante, al objeto de la valoración de la elastografía transhepática, vemos que el comportamiento de la ET en los que consumen alcohol mejora el rendimiento de la prueba ya que aumenta la especificidad y el valor predictivo negativo; de 100 que son consumidores de alcohol en los que decimos que no hay afectación hepática con la ET, serían sanos 93,9; en los no consumidores de alcohol serán 91,36. Es decir que refuerza el hecho de utilizar la ET en pacientes con VIH ya que mejora el VPN cuando están representados pacientes que consumen alcohol.

Al introducir el consumo de alcohol en los modelos de regresión logística tanto en los que la ET es la variable dependiente, como en los que es la ecografía, no altera los modelos que habíamos definido.

7. CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

1.- La prevalencia de afectación hepática obtenida mediante ecografía (15,5 % de esteatosis moderada a cirrosis) y elastografía transhepática (19 % > 7,5 kPa) de la población VIH de Albacete es alta, superando claramente a la establecida en estudios publicados sobre la población general.

2.- El 80 % lleva más de cinco años de evolución desde su diagnóstico de seropositividad o enfermedad de VIH con una media de 13,95 años en hombres y 22 años en mujeres.

3.- El 74,1 % de los pacientes estudiados son hombres que presentan más peso, talla, y perímetro abdominal. Aunque reconocen más actividad física, también presentan mayor presión arterial y consumen más alcohol.

4.- Las mujeres llevan más tratamientos hipertensivos y dicen que tienen más stress. De hecho es mayor el porcentaje de mujeres con tratamientos ansiolíticos o antidepresivos. El valor de la fracción CD4/CD8 es superior en las mujeres y son menores las mujeres en estadio C (13,4 %) frente a los hombres (26,9 %).

5.- El 26,37 % de los pacientes estudiados tenían hepatitis C crónica, o la habían pasado y curado, siendo de ellos el 69,8 % usuarios de drogas por vía parenteral. Su situación clínica era peor que los que no tenían hepatitis C con un 33 % en estadio C frente a 20,3 %; posiblemente estos pacientes han tenido una evolución

de la enfermedad más prolongada, con menor cociente CD4/CD8 y más tratamientos previos con inhibidores de la proteasa.

6.- La diabetes es el factor estudiado que más se relaciona con la afectación hepática. La presencia de síndrome metabólico en esta población está llevando a la aparición de hígado graso en estos pacientes, independientemente del propio virus y de la duración de éste en los pacientes así como las múltiples terapias antirretrovirales. Aunque la mediana de duración de VIH en estos pacientes es relativamente alta, sigue siendo una incógnita el probable papel que han ejercido estos tratamientos en el posible efecto del hígado graso.

7.- De los 14 fármacos prescritos a los pacientes en las distintas combinaciones los más utilizados son Dolutegravir (53,2 %), Emtricitabina (51,74 %) y Tenofovir alafenamida (50,74 %). Estos dos últimos son la asociación de fármacos más utilizada.

8.- La validez interna de la elastografía transhepática con respecto a la ecografía hepática es de una sensibilidad del 61,29 % y especificidad del 88,82 %, presentando en el contexto de la población de estudio un Valor Predictivo Negativo del 92,63 %, lo que indicaría que sería una prueba en la que deberíamos aceptar los calificados como sanos.

9.- La correlación entre los valores de la elastografía transhepática y los marcadores no invasivos es baja o muy baja.

10.- Al evaluar la fibrosis hepática en pacientes infectados por el VIH, los marcadores no invasivos de fibrosis muestran una alta especificidad, aunque su

sensibilidad es mala y solo deberían usarse ante ausencia de posibilidad de ecografía o ET. Se hace necesario el calcular nuevos valores de corte para estos marcadores no invasivos, a través de estudios más grandes, para pacientes infectados por VIH, para ayudar a distinguir a los pacientes con fibrosis significativa de aquellos con fibrosis leve o sin fibrosis. Al mismo tiempo dado que estos marcadores no nacieron para la población VIH hace necesario también la creación y validación de nuevas fórmulas más precisas que incorporen datos propios del VIH.

11.- Se ha construido un modelo que con la elastografía transhepática y variables como la edad, tener diabetes mellitus y el índice de masa corporal, predice la presencia de afectación moderada-grave por ecografía. Este modelo precisa ser validado en nuevos estudios, y en caso de serlo podría ser de utilidad en la consulta clínica.

12.- Se hace necesario estudios más profundos con ET preferiblemente con un seguimiento a largo plazo. Los procedimientos invasivos como la biopsia hepática podrían ser relegados para la identificación de fibrosis significativa. Asimismo sería preciso estudios adicionales para explorar diferentes puntos de corte de ET y / o combinaciones con los métodos no invasivos para seleccionar mejor a los pacientes con riesgo de fibrosis significativa.

8. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Worobey M, Gemmel M, Teuwen DE, et al. Direct evidence of extensive diversity of HIV-1 in Kinshasa by 1960. *Nature*. 2008; 455(7213):661-664.
2. Heeney JL, Dalgleish AG, Weiss RA. Origins of HIV and the evolution of resistance to AIDS. *Science*. 2006; 313(5786):462-466.
3. Worobey M, Telfer P, Souquière S, et al. Island biogeography reveals the deep history of SIV [published correction appears in *Science*. 2010; 330(6009):1319]. *Science*. 2010; 329(5998):1487.
4. Center for Disease Control (CDC). Pneumocystis pneumonia-Los Angeles. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 1981a; 30(21):250-252.
5. Centers for Disease Control (CDC). Kaposi's sarcoma and Pneumocystis pneumonia among homosexual men-New York City and California. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 1981b; 30(25):305-308.
6. Centers for Disease Control (CDC). The Global HIV/AIDS pandemic, 2006. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2006; 55(31):841-844.
7. UNAIDS. Global report: UNAIDS report on the global AIDS epidemic 2013. ISBN 978-92-9253-032-7. UNAIDS / JC2502/1/E. [citado 13 de mayo de 2021]. Disponible en: https://www.unaids.org/en/media/unaids/contentassets/documents/epidemiology/2013/gr2013/UNAIDS_Global_Report_2013_en.pdf.
8. Ariën KK, Abraha A, Quiñones-Mateu ME, et al. The replicative fitness of primary human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) group M, HIV-1 group O, and HIV-2 isolates. *J Virol*. 2005; 79:8979-8990.
9. Rayfield M, De Cock K, Heyward W, et al. Mixed human immunodeficiency virus (HIV) infection in an individual: demonstration of both HIV type 1 and type 2 proviral sequences by using polymerase chain reaction. *J Infect Dis*. 1988; 158(6):1170-1176.
10. Gao F, Bai les E, Robertson DL, et al. Origin of HIV-1 in the chimpanzee Pan troglodytes troglodytes. *Nature*. 1999; 397(6718):436-441.
11. Gao F, Yue L, White AT, et al. Human infection by genetically diverse SIVSM-related HIV-2 in west Africa. *Nature*. 1992; 358(6386):495-499.
12. Kamamura M, Yamazaki S, Ishikawa K, et al. HIV-2 in west Africa in 1966. *Lancet*. 1989; 1:385.
13. Barin F, Barin F, M'Boup S, Denis F, et al. Serological evidence for virus related to simian T-lymphotropic retrovirus III in residents of west Africa. *Lancet*. 1985; 2 (8469-70):1387-1389.

14. Clavel F, Guéard D, Brun-Vézinet F, et al. Isolation of a new human retrovirus from West African patients with AIDS. *Science*. 1986; 233:343-336.
15. Gao F, Yue L, Robertson DL, et al. Genetic diversity of human immunodeficiency virus type 2: evidence for distinct sequence subtypes with differences in virus biology. *Journal of Virology*. 1994; 68(11):7433-7447.
16. Van der Van der Loeff MF, Awasana AA, Sarge-Njie R, et al. Sixteen years of HIV surveillance in a West African research clinic reveals divergent epidemic trends of HIV-1 and HIV-2. *Int J Epidemiol*. 2006; 35:1322-1328.
17. Hamel DJ, Sankalé JL, Eisen G, et al. Twenty years of prospective molecular epidemiology in Senegal: changes in HIV diversity. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2007; 23 (10):1189.
18. Piot P. AIDS: from crisis management to sustained strategic response. *Lancet* 2006; 368 (9534):526-530.
19. Kenneth H, Beyrer C. HIV epidemiology update and transmission factors: risks and risk contexts-16th International AIDS Conference epidemiology plenary. *Clin Infect Dis*. 2007; 44:981-987.
20. Joint United Nations Programme on HIV/AIDS. The Gap Report. Sep. 2014 [Acceso 13 de mayo de 2021]. Disponible en: http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/UNAIDS_Gap_report_en.pdf.
21. Centers for Disease Control and Prevention. *HIV Surveillance Report*, 2018; (30). [Acceso 21 de mayo de 2021] Disponible en: <https://www.cdc.gov/hiv/library/reports/hiv-surveillance.html>.
22. UNAIDS. UNAIDS Data 2019. [Acceso 20 de mayo de 2021] Disponible en: <https://www.unaids.org/es/resources/fact-sheet>.
23. Ending AIDS: Progress Towards the 90-90-90 Targets. Global AIDS Update, 2018. [Acceso 21 de mayo de 2021] Disponible en: https://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/Global_AIDS_update_2017_en.pdf.
24. OARAC. Working Group of the Office of AIDS Research Advisory Council. Developed by the DHHS Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents Living with HIV. 2018. [Acceso 20 de mayo de 2021]

Disponible en: <https://clinicalinfo.hiv.gov/sites/default/files/guidelines/documents/AdultandAdolescentGL.pdf>.

25. Ambrosioni J, Petit E, Liegeon G, Laguno M, Miró JM. Primary HIV-1 infection in users of pre-exposure prophylaxis. *Lancet*. 2021; 8(3):166-174.
26. Sistema de Información sobre nuevos diagnósticos de VIH Registro Nacional de casos de SIDA. Vigilancia Epidemiológica del VIH y SIDA en España 2019. Junio de 2020. [Acceso 21 de mayo de 2021] Disponible en: https://www.msbs.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/vigilancia/Informe_VIH_SIDA_20201130.pdf.
27. Lai MT et al. In vitro characterization of MK-1439, a novel HIV-1 nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014; 58(3):1652-1663.
28. Anderson MS et al. Safety, tolerability and pharmacokinetics of doravirine, a novel HIV non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor, after single and multiple doses in healthy subjects. *Antivir Ther*. 2015; 20(4):397-405.
29. Thompson M, Lalezari JP, Kaplan R, et al. Safety and efficacy of the HIV-1 attachment inhibitor prodrug fostemsavir in antiretroviral-experienced subjects: week 48 analysis of AI438011, a Phase IIb, randomized controlled trial. *Antivir Ther*. 2017; 22:215-223.
30. Kozal M, Aberg J, Pialoux G, et al. Phase 3 study of fostemsavir in heavily treatment-experienced HIV-1-infected participants: Day 8 and week 24 primary efficacy and safety results (BRIGHTE Study, formerly 205888/AI438-047). 16th European AIDS Conference Milan. Italy. 2017; 25-27.
31. Joly V, Burdet C, Landman R, et al. Promising results of dolutegravir + lamivudine maintenance in ANRS 167 LAMIDOL trial. 24th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI); 2017; 13-16.
32. Taiwo BO, Marconi VC, Berzins B, et al. Dolutegravir plus lamivudine maintains human immunodeficiency virus-1 suppression through week 48 in a pilot randomized trial. *Clin. Infect. Dis*. 2018; 66:1794-1797.
33. GeSIDA. Documento de consenso de GeSIDA/Plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana. 2019. [Acceso 20 de mayo de 2021]. Disponible en: https://gesida-seimc.org/wpcontent/uploads/2019/01/gesida_DC_TAR_2019_v_final.pdf.

34. Smith CJ, Ryom L, Weber R, et al. Trends in underlying causes of death in people with HIV from 1999 to 2011 (D.A.D): a multicohort collaboration. *Lancet*. 2014; 384:241-248.
35. Weber R, Ruppik M, Rickenbach M, et al. Decreasing mortality and changing patterns of causes of death in the Swiss HIV Cohort Study. *HIV Med*. 2013; 14:195-207.
36. Eyawo O, Franco-Villalobos C, Hull MW, et al. Changes in mortality rates and causes of death in a population-based cohort of persons living with and without HIV from 1996 to 2012. *BMC Infect Dis* 2017;17(1):174.
37. Smith C, Sabin CA, Lundgren JD, et al. Factors associated with specific causes of death amongst HIV-positive individuals in the D.A.D Study. *AIDS*. 2010; 24:1537-1548.
38. Guaraldi G, Squillace N, Stentarelli C, et al. Nonalcoholic fatty liver disease in HIV-infected patients referred to a metabolic clinic: prevalence, characteristics, and predictors. *Clin Infect Dis*. 2008; 47:250-257.
39. Lui G, Wong VW-S, Wong GL-H, Chu WC-W, Wong C-K, Yung IMH, et al. Liver fibrosis and fatty liver in Asian HIV-infected patients. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016; 44:411-421.
40. Nishijima T, Gatanaga H, Shimbo T, Komatsu H, Nozaki Y, Nagata N, et al. Traditional but not HIV- related factors are associated with nonalcoholic fatty liver disease in Asian patients with HIV-1 infection. *PLoS ONE*. 2014; 9:e87596.
41. Vuille-Lessard E, Lebouche B, Lennox L, et al. Nonalcoholic fatty liver disease diagnosed by transient elastography with controlled attenuation parameter in unselected HIV monoinfected patients. *AIDS*. 2016; 30:2635-2643.
42. Maurice JB, Patel A, Scott AJ, et al. Prevalence and risk factors of nonalcoholic fatty liver disease in HIV-monoinfection. *AIDS*. 2017; 31:1621-1632.
43. Kleiner DE, Brunt EM. Nonalcoholic fatty liver disease: Pathologic patterns and biopsy evaluation in clinical research. *Semin Liver Dis*. 2012; 32:3-13.
44. EASL. European Association for the Study of the Liver, European Association for the Study of Diabetes (EASD), European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL-EASD-EASO. Clinical Practice Guidelines

- for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J. Hepatol.* 2016; 64:1388-1402.
45. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, et al. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: Practice guideline by the American Gastroenterological Association, American Association for the Study of Liver Diseases, and American College of Gastroenterology. *Gastroenterology.* 2012; 142:1592-1609.
 46. Diehl AM, Day C. Cause, pathogenesis, and treatment of nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med.* 2017; 377:2063-2072.
 47. Squillace, N, Soria A, Bozzi G, Gori A, Bandera A. Nonalcoholic fatty liver disease and steatohepatitis in people living with HIV. *Expert Review of Gastroenterology Hepatology.* 2019; 13(7):643-650.
 48. Rinella ME. Nonalcoholic fatty liver disease: A systematic review. *JAMA.* 2015; 313:2263-2273.
 49. Price JC, Thio CL. Liver disease in the HIV-infected individual. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2010; 8:1002-1012.
 50. Alter MJ. Epidemiology of viral hepatitis and HIV co-infection. *J Hepatol.* 2006; 44 (1S):S6–S9.
 51. Galvan FH, Bing EG, Fleishman JA, et al. The prevalence of alcohol consumption and heavy drinking among people with HIV in the United States: results from the HIV Cost and Services Utilization Study. *J Stud Alcohol.* 2002; 63:179-186.
 52. Caldwell SH, Crespo DM. The spectrum expanded: cryptogenic cirrhosis and the natural history of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol.* 2004; 40:578-584.
 53. Tsochatzis EA, Bosch J, Burroughs AK. Liver cirrhosis. *Lancet.* 2014; 383:1749-1761.
 54. Saklayen MG. The global epidemic of the metabolic syndrome. *Curr Hypertens. Rep.* 2018; 20(2):12.
 55. Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, Fazel Y, Henry L, Wymer M. Global epidemiology of non-alcoholic fatty liver disease-meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology.* 2016; 64(1):73-84.
 56. Estes C, Razavi H, Loomba R, Younossi Z, Sanyal AJ. Modeling the epidemic of nonalcoholic fatty liver disease demonstrates an exponential increase in burden of disease. *Hepatology.* 2018; 67(1):123-133.

57. Alexander M, Loomis AK, Van der Lei J, et al. Risks and clinical predictors of cirrhosis and hepatocellular carcinoma diagnoses in adults with diagnosed NAFLD: real-world study of 18 million patients in four European cohorts. *BMC Med.* 2019; 17(1):95.
58. Wong T, Wong RJ, Gish RG. Diagnostic and Treatment Implications of Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Nonalcoholic Steatohepatitis. *Gastroenterology & hepatology.* 2019; 15(2):83-98.
59. Macias J, González J, Tural C, Ortega-González E, et al. Prevalence and factors associated with liver steatosis as measured by transient elastography with controlled attenuation parameter in HIV-infected patients. *AIDS.* 2014; 28:1279-1287.
60. Crum-Cianflone N, Dilay A, Collins G, Asher D, et al. Nonalcoholic fatty liver disease among HIV-infected persons. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2009; 50:464-473.
61. Ingiliz P, Valantin M-A, Duvivier C, et al. Liver damage underlying unexplained transaminase elevation in human immunodeficiency virus-1 mono-infected patients on antiretroviral therapy. *Hepatology.* 2009; 49:436-442.
62. Morse CG, McLaughlin M, Matthews L, et al. Nonalcoholic steatohepatitis and hepatic fibrosis in HIV-1 monoinfected adults with elevated aminotransferase levels on antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis.* 2015; 60:1569-1578.
63. Sterling RK, Smith PG, Brunt EM. Hepatic steatosis in human immunodeficiency virus: a prospective study in patients without viral hepatitis, diabetes, or alcohol abuse. *J Clin Gastroenterol.* 2013; 47:182-7.
64. Lemoine M, Barbu V, Girard PM, et al. Altered hepatic expression of SREBP-1 and PPARgamma is associated with liver injury in insulin-resistant lipodystrophic HIV-infected patients. *AIDS.* 2006; 20:387-395.
65. Lombardi R, Lever R, Smith C, et al. Liver test abnormalities in patients with HIV mono-infection: assessment with simple noninvasive fibrosis markers. *Ann. Gastroenterol.* 2017; 30(3):349-356.
66. Price JC, Seaberg EC, Latanich R, Budoff MJ, Kingsley LA, Palella FJJ, et al. Risk factors for fatty liver in the multicenter AIDS cohort study. *Am J Gastroenterol.* 2014; 109:695-704.

67. Kardashian A, Ma Y, Scherzer R, et al. Sex differences in the association of HIV infection with hepatic steatosis. *AIDS*. 2017; 31:365-373.
68. Mellinger JL, Pencina KM, Massaro JM, Hoffmann U, Seshadri S, Fox CS, et al. Hepatic steatosis and cardiovascular disease outcomes: an analysis of the Framingham Heart Study. *J Hepatol*. 2015; 63:470-476.
69. Buzzetti E, Pinzani M, Tsochatzis EA. The multiple-hit pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Metabolism*. 2016; 65(8):1038-1048.
70. Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, Fazel Y, Henry L, Wymer M. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology*. 2016; 64(1):73-84.
71. Labenz C, Huber Y, Michel M, et al. Impact of NAFLD on the incidence of cardiovascular diseases in a primary care population in Germany. *Dig Dis Sci*. 2020; 65:2112-2119.
72. Kaps L, Labenz C, Galle PR, et al. Non-alcoholic fatty liver disease increases the risk of incident chronic kidney disease. *United European Gastroenterol J*. 2020; 8:942-948.
73. Romeo S, Kozlitina J, Xing C, et al. Genetic variation in PNPLA3 confers susceptibility to nonalcoholic fatty liver disease. *Nat Genet*. 2008; 40:1461-1465.
74. Liu YL, Patman GL, Leathart JBS, et al. Carriage of the PNPLA3rs738409 C>G polymorphism confers an increased risk of non-alcoholic fatty liver disease associated hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2014; 61:75-81.
75. Sookoian S, Pirola CJ. Meta-analysis of the influence of I148 M variant of patatin-like phospholipase domain containing 3 gene (PNPLA3) on the susceptibility and histological severity of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2011; 53(6):1883-1894.
76. Speliotes EK, Butler JL, Palmer CD, et al. PNPLA3 variants specifically confer increased risk for histologic nonalcoholic fatty liver disease but not metabolic disease. *Hepatology*. 2010; 52(3):904-912.
77. Morse CG, Matthews L, Kovacs JA, et al. Nonalcoholic steato-hepatitis and hepatic fibrosis in HIV-1-monoinfected adults with elevated aminotransferase levels on antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis*. 2015; 60:1569-1578.
78. Hildebrandt MA, Hoffmann C, Sherrill-Mix SA, et al. High-fat diet determines

- the composition of the murine gut microbiome independently of obesity. *Gastroenterology*. 2009 ;137(5):1716-1724.
79. Gehrke N, Schattenberg JM. Metabolic Inflammation-A Role for Hepatic Inflammatory Pathways as Drivers of Comorbidities in Nonalcoholic Fatty Liver Disease? *Gastroenterology*. 2020; 158(7):1929-1947.
80. Angulo P. GI epidemiology: nonalcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007; 25:883-889.
81. Bonfanti P, Giannattasio C, Ricci E, Facchetti R, Rosella E, Franzetti M, et al. HIV and metabolic syndrome: a comparison with the general population. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2007; 45:426-431.
82. Grunfeld C. Insulin resistance in HIV infection: drugs, host responses, or restoration to health? *Topics HIV Med*. 2008; 16:89-93.
83. Sayiner M, Koenig A, Henry L, Younossi ZM. Epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis in the United States and the rest of the world. *Clin Liver Dis*. 2016; 20:205-214.
84. Morigny P, Houssier M, Mouisel E, Langin D. Adipocyte lipolysis and insulin resistance. *Biochimie*. 2016; 125:259-266.
85. Lomonaco R, Ortiz-Lopez C, Orsak B, Webb A, Hardies J, et al. Effect of adipose tissue insulin resistance on metabolic parameters and liver histology in obese patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2012; 55 (5):1389-1397.
86. Lambert JE, Ramos-Roman MA, Browning JD, Parks EJ. Increased de novo lipogenesis is a distinct characteristic of individuals with nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology*. 2014; 146(3):726-735.
87. Fruhbeck G, Mendez-Gimenez L, Fernandez-Formoso JA, et al. Regulation of adipocyte lipolysis. *Nutr Res Rev*. 2014; 27:63-93.
88. Neuschwander-Tetri BA. Hepatic lipotoxicity and the pathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis: the central role of nontriglyceride fatty acid metabolites. *Hepatology*. 2010; 52(2):774-788.
89. Magkos F, Fraterrigo G, Yoshino J, et al. Effects of Moderate and Subsequent Progressive Weight Loss on Metabolic Function and Adipose Tissue Biology in Humans with Obesity. *Cell Metab*. 2016; 23(4):591-601.
90. Balagopal A, Philp FH, Astemborski J, et al. Human immunodeficiency virus-related microbial translocation and progression of hepatitis C. *Gastroenterology*. 2008; 135(1):226-233.

91. Feeney E, Mallon PW. Insulin resistance in treated HIV infection. Best practice & research. *Clinical endocrinology metabolism*. 2011; 25(3):443-458.
92. Gervasoni C, Cattaneo D, Filice C, Galli M; “Gruppo Italiano Studio-NASH in malattie infettive”. Drug-induced liver steatosis in patients with HIV infection. *Pharmacol Res*. 2019;145:104267.
93. Morrison M, Hughes HY, Naggie S, Syn WK. Nonalcoholic Fatty Liver Disease Among Individuals with HIV Mono-infection: A Growing Concern? *Dig Dis Sci*. 2019; 64(12):3394-3401.
94. Bourgi K, Rebeiro PF, Turner M, et al. Greater weight gain in treatment-naive persons starting dolutegravir-based antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis*. 2020; 70(7):1267-1274.
95. Gange SJ, Kitahata MM, Saag MS, et al. Cohort profile: The North American AIDS Cohort Collaboration on Research and Design (NA-ACCORD). *Int J Epidemiol*. 2007; 36:294-301.
96. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in adults and adolescents with HIV. Febrero 2021. [Acceso 20 de mayo de 2021] Disponible en: <https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines>.
97. Montessori V, Harris M, Montaner J. Hepatotoxicity of nucleoside reverse transcriptase inhibitors. *Semin Liver Dis*. 2003; 23:167-172.
98. Birkus G, Hitchcock M, Cihlar T. Assessment of mitochondrial toxicity in human cells treated with tenofovir: comparison with other nucleoside reverse transcriptase inhibitors. *Antimicrob. Agents Chemother*. 2002; 46:716-723.
99. European AIDS Clinical Society (EACS) “Guidelines for the Clinical Management and Treatment of HIV Infected Adults in Europe” Octubre 2020 [Acceso 20 de mayo de 2021] Disponible en: <https://www.eacsociety.org/guidelines/eacs-guidelines/eacs-guidelines.html>.
100. Antiretroviral therapy for HIV infection. Protease inhibitors. [Acceso 21 de mayo de 2021] Disponible en: <http://emedicine.medscape.com/article/1533218-overview#aw2aab6b6>.

101. Macias J, Berenguer J, Japón MA, Girón JA, et al. Hepatic steatosis and steatohepatitis in human immunodeficiency virus/hepatitis C virus-coinfected patients. *Hepatology* 2012; 56:1261-1270.
102. Macías J, Real LM, Rivero-Juárez A, Merchante N, et al. Changes in liver steatosis evaluated by transient elastography with the controlled attenuation parameter in HIV-infected patients. *HIV Med.* 2016; 17:766-773.
103. Gwag T, Meng Z, Sui Y, Helsley RN et al. Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor efavirenz activates PXR to induce hypercholesterolemia and hepatic steatosis. *J Hepatol.* 2019; 70(5):930-940.
104. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology.* 2018; 67(1):328-357.
105. McGovern BH, Ditelberg JS, Taylor LE, et al. Hepatic steatosis is associated with fibrosis, nucleoside analogue use, and hepatitis C virus genotype 3 infection in HIV-seropositive patients. *Clin Infect Dis.* 2006; 43:365-372.
106. Bravo AA, Sheth SG, Chopra S. Liver biopsy. *N Engl J Med.* 2001; 344:495-500.
107. Brunt EM, Kleiner DE, Wilson LA, Belt P, Neuschwander-Tetri B. The NAS and the histopathologic diagnosis in NAFLD: distinct clinicopathologic meanings. *Hepatology.* 2011; 53(3):810-820.
108. Stern C, Castera L. Non-invasive diagnosis of hepatic steatosis. *Hepatol Int.* 2017; 11:70-78.
109. Khov N, Sharma A, Riley TR. Bedside ultrasound in the diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease. *World J. Gastroenterol.* 2014; 20:6821-6825.
110. Lee SS, Park SH. Radiologic evaluation of nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol.* 2014; 20:7392-7402.
111. Caussy C, Reeder SB, Sirlin CB, Loomba R. Noninvasive, quantitative assessment of liver fat by MRI-PDFF as an endpoint in NASH trials. *Hepatology.* 2018; 68:763-772.
112. Wilder J, Patel K. The clinical utility of FibroScan((R)) as a non- invasive

- diagnostic test for liver disease. *Med. Devices (Auckl)*. 2014; 7:107-114.
113. Mahady SE, Macaskill P, Craig JC, et al. Diagnostic accuracy of noninvasive fibrosis scores in a population of individuals with a low prevalence of fibrosis. *Clin. Gastroenterol Hepatol*. 2017; 15:1453-1460.
114. Sumida Y. Limitations of liver biopsy and non-invasive diagnostic tests for the diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease/nonalcoholic steatohepatitis. *World J Gastroenterol*. 2014; 20:475.
115. Sasso M, Beaugrand M, de Ledinghen V, Douvin C, Marcellin P, Poupon R, et al. Controlled attenuation parameter (CAP): a novel VCTE guided ultrasonic attenuation measurement for the evaluation of hepatic steatosis: preliminary study and validation in a cohort of patients with chronic liver disease from various causes. *Ultrasound Me. Biol*. 2010; 36:1825-1835.
116. Wang Y, Fan Q, Wang T, Wen J, Wang H, Zhang T. Controlled attenuation parameter for assessment of hepatic steatosis grades: a diagnostic meta-analysis. *Int J Clin Exp Med*. 2015; 8:17654-17663.
117. Ong JP, Younossi ZM. Epidemiology and natural history of NAFLD and NASH. *Clin Liver Dis*. 2007; 11(1):1-vii.
118. Farrell GC, Larter CZ. Nonalcoholic fatty liver disease: from steatosis to cirrhosis. *Hepatology*. 2006; 43(S1):S99-112.
119. Verma S, Jensen D, Hart J, Mohanty SR. Predictive value of ALT levels for non-alcoholic steatohepatitis (NASH) and advanced fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Liver Int*. 2013; 33:1398-1405.
120. Angulo P, Hui JM, Marchesini G, Bugianesi E, George J, Farrell GC, et al. The NAFLD fibrosis score: a noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD. *Hepatology*. 2007; 45:846-854.
121. Ryom L, Boesecke C, Bracchi M, Ambrosioni J, Pozniak A, Arribas J, et al. Highlights of the 2017 European AIDS Clinical Society (EACS) Guidelines for the treatment of adult HIV-positive persons version 9.0. *HIV Med*. 2018; 19:309-315.
122. Lake JE, Overton T, Naggie S, et al. Expert Panel Review on Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in Persons With HIV [published online ahead of print, 2020 Oct 16]. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020; S1542-3565(20)31431-2.
123. Van der Windt DJ, Sud V, Zhang H, Tsung A, Huang H. The Effects of Physical Exercise on Fatty Liver Disease. *Gene Expr*. 2018; 18(2):89-101.
124. Jin YJ, Kim KM, Hwang S, et al. Exercise and diet modification in non-obese

- non-alcoholic fatty liver disease: analysis of biopsies of living liver donors. *J Gastroenterol Hepatol*. 2012; 27(8):1341-1347.
125. Eckard C, Cole R, Lockwood J, et al. Prospective histopathologic evaluation of lifestyle modification in nonalcoholic fatty liver disease: a randomized trial. *Therap Adv Gastroenterol*. 2013; 6(4):249-259.
126. Ozemek C, Erlandson KM, Jankowski CM. Physical activity and exercise to improve cardiovascular health for adults living with HIV. *Prog Cardiovasc Dis*. 2020; 63(2):178-183.
127. Sanyal AJ, Chalasani N, Kowdley KV, et al. Pioglitazone, vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med*. 2010; 362(18):1675-1685.
128. Cade WT, Reeds DN, Overton ET, et al. Pilot study of pioglitazone and exercise training effects on basal myocardial substrate metabolism and left ventricular function in HIV-positive individuals with metabolic complications. *HIV Clin Trials*. 2013; 14(6):303-312.
129. Yarasheski KE, Cade WT, Overton ET, et al. Exercise training augments the peripheral insulin-sensitizing effects of pioglitazone in HIV-infected adults with insulin resistance and central adiposity. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2011; 300(1):E243-E251.
130. Schürks M, Glynn RJ, Rist PM, Tzourio C, Kurth T. Effects of vitamin E on stroke subtypes: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*. 2010; 341:c5702.
131. Klein EA, Thompson IM Jr, Tangen CM, et al. Vitamin E and the risk of prostate cancer: the Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT). *JAMA*. 2011; 306(14):1549-1556.
132. Sebastiani G, Saeed S, Lebouche B, et al. Vitamin E is an effective treatment for nonalcoholic steatohepatitis in HIV mono-infected patients. *AIDS*. 2020; 34(2):237-244.
133. Gastrointestinal surgery for severe obesity. Proceedings of a National Institutes of Health Consensus Development Conference. March 25-27, 1991, Bethesda, MD. *Am J Clin Nutr*. 1992; 55(2 Suppl):487S-619S.
134. Ong JP, Elariny H, Collantes R, et al. Predictors of nonalcoholic steatohepatitis and advanced fibrosis in morbidly obese patients. *Obes Surg*. 2005; 15(3):310-315.
135. Lassailly G, Caiazzo R, Buob D, et al. Bariatric Surgery Reduces Features

- of Nonalcoholic Steatohepatitis in Morbidly Obese Patients. *Gastroenterology*. 2015;149(2):379-e16.
136. Sharma P, McCarty TR, Ngu JN, O'Donnell M, Njei B. Impact of bariatric surgery in patients with HIV infection: a nationwide inpatient sample analysis, 2004-2014. *AIDS*. 2018; 32(14):1959-1965.
137. Pastori D, Polimeni L, Baratta F, Pani A, Del Ben M, Angelico F. The efficacy and safety of statins for the treatment of non-alcoholic fatty liver disease. *Dig Liver Dis*. 2015; 47(1):4-11.
138. Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, et al. 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines [published correction appears in *J Am Coll Cardiol*. 2019 Sep 10;74(10):1429-1430] [published correction appears in *J Am Coll Cardiol*. 2020 Feb 25;75(7):840]. *J Am Coll Cardiol*. 2019; 74(10):e177-e232.
139. Dongiovanni P, Petta S, Mannisto V, et al. Statin use and non-alcoholic steatohepatitis in at risk individuals. *J Hepatol*. 2015; 63(3):705-712.
140. Armstrong MJ, Gaunt P, Aithal GP, et al. Liraglutide safety and efficacy in patients with non-alcoholic steatohepatitis (LEAN): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 study. *Lancet*. 2016; 387(10019):679-690.
141. Vilar-Gómez E, Martínez-Pérez Y, Calzadilla-Bertot L, Torres-González A, et al. Weight loss through lifestyle modification significantly reduces features of nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology*. 2015; 149:365-367.
142. Kistler KD, Brunt EM, Clark JM, Diehl AM, Sallis JF, Schwimmer JB. Physical activity recommendations, exercise intensity, and histological severity of nonalcoholic fatty liver disease. *Am. J. Gastroenterol*. 2011; 106(3):460-8.
143. Ascha MS, Hanouneh IA, Lopez R, Tamimi TA-R, Feldstein AF, Zein NN. The incidence and risk factors of hepatocellular carcinoma in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology*. 2010; 51:1972-1978.
144. Belfort R, Harrison SA, Brown K, et al. A placebo-controlled trial of pioglitazone in subjects with nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med*. 2006; 355(22):2297-2307.

145. Cusi K, Orsak B, Bril F, et al. Long-Term Pioglitazone Treatment for Patients With Nonalcoholic Steatohepatitis and Prediabetes or Type 2 Diabetes Mellitus: A Randomized Trial. *Ann Intern Med* 2016; 165(5):305-315.
146. Wang L, Sesso HD, Glynn RJ et al. Vitamin E and C supplementation and risk of cancer in men: posttrial follow-up in the Physicians' Health Study II randomized trial. *Am J Clin Nutr.* 2014;100(3):915-923.
147. Li Z, Sun M, Wang F, Shi J, Wang K. Association between pioglitazone use and the risk of bladder cancer among subjects with diabetes mellitus: a dose-response meta-analysis. *Int Clin Pharmacol Ther.* 2017; 55:210-219.
148. Shouhed D, Steggerda J, Burch M, Nouredin M. The role of bariatric surgery in nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis. *Expert. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2017; 11: 797–811.
149. Oseini AM, Sanyal AJ. Therapies in non- alcoholic steatohepatitis (NASH). *Liver Int.* 2017; 37(1):97-103.
150. Ratziu V, Harrison SA, Francque S, et al. Elafibranor, an Agonist of the Peroxisome Proliferator-Activated Receptor- α and - δ , Induces Resolution of Nonalcoholic Steatohepatitis Without Fibrosis Worsening. [published correction appears in *Gastroenterology.* 2017 ;152(8):2084]. *Gastroenterology.* 2016;150(5):1147-1159.
151. Stienstra R, Duval C, Müller M, Kersten S. PPARs, Obesity, and Inflammation. *PPAR Res.* 2007; 2007:95974.
152. Delerive P, De Bosscher K, Besnard S, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor alpha negatively regulates the vascular inflammatory gene response by negative cross-talk with transcription factors NF-kappaB and AP-1. *J Biol Chem.* 1999; 274(45):32048-32054.
153. Staels B, Rubenstrunk A, Noel B, et al. Hepatoprotective effects of the dual peroxisome proliferator-activated receptor alpha/delta agonist, GFT505, in rodent models of nonalcoholic fatty liver disease/nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology.* 2013; 58(6):1941-52.
154. Tsuchida T, Lee YA, Fujiwara N, et al. A simple diet- and chemical-induced murine NASH model with rapid progression of steatohepatitis, fibrosis and liver cancer [correction in *J. Hepatol.* 2018; 69(4):988]. *J Hepatol.* 2018; 69(2):385-95.
155. Shiri-Sverdlov R, Wouters K, van Gorp PJ, et al. Early diet-induced non-

- alcoholic steatohepatitis in APOE2 knock-in mice and its prevention by fibrates. *J Hepatol*. 2006; 44(4):732-741.
156. Safadi R, Konikoff FM, Mahamid M, et al. The fatty acid-bile acid conjugate Aramchol reduces liver fat content in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014; 12(12):2085-2091.
157. Softic S, Cohen DE, Kahn CR. Role of Dietary Fructose and Hepatic De Novo Lipogenesis in Fatty Liver Disease. *Dig Dis Sci*. 2016; 61(5):1282-1293.
158. Iruarrizaga-Lejarreta M, Varela-Rey M, Fernández-Ramos D, et al. Role of Aramchol in steatohepatitis and fibrosis in mice. *Hepatol Commun*. 2017; 1(9):911-927.
159. Pearson S, Kietsiroje N, Ajjan RA. Oral Semaglutide In The Management Of Type 2 Diabetes: A Report On The Evidence To Date. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2019; 12:2515-2529.
160. Garber AJ. Long-acting glucagon-like peptide 1 receptor agonists: a review of their efficacy and tolerability. *Diabetes Care*. 2011;34(2):S279-S284.
161. Newsome P, Francque S, Harrison S, et al. Effect of semaglutide on liver enzymes and markers of inflammation in subjects with type 2 diabetes and/or obesity. *Aliment Pharmacol Ther* 2019; 50(2):193-203.
162. Harrison SA, Calanna S, Cusi K, et al. Semaglutide for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis: Trial design and comparison of non-invasive biomarkers. *Contemp Clin Trials*. 2020; 97:106174.
163. Meissner EG, McLaughlin M, Matthews L, et al. Simtuzumab treatment of advanced liver fibrosis in HIV and HCV-infected adults: results of a 6-month open-label safety trial. *Liver Int*. 2016; 36(12):1783-1792.
164. Stanley TL, Feldpausch MN, Oh J, et al. Effect of tesamorelin on visceral fat and liver fat in HIV-infected patients with abdominal fat accumulation: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2014; 312(4):380-389.
165. Challa TD, Wueest S, Lucchini FC, et al. Liver ASK1 protects from non-alcoholic fatty liver disease and fibrosis. *EMBO Mol Med*. 2019; 11(10):e10124.
166. Miura K, Yang L, van Rooijen N, Ohnishi H, Seki E. Hepatic recruitment of macrophages promotes nonalcoholic steatohepatitis through CCR2. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2012; 302(11):G1310-1321.
167. Bertola A, Bonnafous S, Anty R, et al. Hepatic expression patterns of

- inflammatory and immune response genes associated with obesity and NASH in morbidly obese patients. *PLoS One*. 2010; 5(10):e13577.
168. Sherman KE, Abdel-Hameed E, Rouster SD, et al. Improvement in hepatic fibrosis biomarkers associated with chemokine receptor inactivation through mutation or therapeutic blockade. *Clin. Infect. Dis.* 2019;68(11):1911-1918.
169. Friedman SL, Ratziu V, Harrison SA, et al. A randomized, placebo-controlled trial of cenicriviroc for treatment of nonalcoholic steatohepatitis with fibrosis. *Hepatology*. 2018; 67(5):1754-1767.
170. Lefere S, Devisscher L, Tacke F. Targeting CCR2/5 in the treatment of nonalcoholic steatohepatitis (NASH) and fibrosis: opportunities and challenges. *Expert Opin Investig Drugs*. 2020; 29(2):89-92.
171. Suárez C, Álvarez-Sala L, Mostaza J, César Asenjo C y Grupo Multidisciplinario para el Estudio del Riesgo Cardiovascular. Cálculo del riesgo cardiovascular. *Med Clin*. 2007; 129(14):534-451.
172. Marrugat J, Solanas P, D'Agostino R, Sullivan L, et al. Estimación del riesgo coronario en España mediante la ecuación de Framingham calibrada. *Rev Esp Cardiol*. 2003; 56: 253-261.
173. Marrugat J, D'Agostino R, Sullivan L, Elosua R, et al. An adaptation of the Framingham coronary risk function to southern Europe Mediterranean areas. *J Epidemiol Comm Health*. 2003; 57(8): 634-638.
174. Marrugat J, Vila J, Baena-Díez JM, Grau M, et al. Relative validity of the 10-year cardiovascular risk estimate in a population cohort of the REGICOR study. *Rev Esp Cardiol*. 2012; 64:385-394.
175. Bedogni, G, Bellentani, S, Miglioli, L, et al. The Fatty Liver Index: a simple and accurate predictor of hepatic steatosis in the general population. *BMC Gastroenterol*. 2006; 6:33.
176. Cuthbertson DJ, Weickert MO, Lythgoe D, et al. External validation of the fatty liver index and lipid accumulation product indices, using 1H-magnetic resonance spectroscopy, to identify hepatic steatosis in healthy controls and obese, insulin-resistant individuals. *Eur J Endocrinol*. 2014;171(5):561-569.
177. Koehler EM, Schouten JN, Hansen BE, Hofman A, Stricker BH, Janssen HL. External validation of the fatty liver index for identifying nonalcoholic

- fatty liver disease in a population-based study. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013; 11(9):1201-1204.
178. Lee JH, Kim D, Kim HJ, et al. Hepatic steatosis index: a simple screening tool reflecting nonalcoholic fatty liver disease. *Dig Liver Dis*. 2010; 42: 503–508.
179. Fedchuk L, Nascimbeni F, Pais R, Charlotte F, Housset C, Ratziu V; LIDO Study Group. Performance and limitations of steatosis biomarkers in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014; 40(10):1209-1222.
180. Svīklāne L, Olmane E, Dzērve Z, Kupčs K, Pīrāgs V, Sokolovska J. Fatty liver index and hepatic steatosis index predict non-alcoholic fatty liver disease in type 1 diabetes. *J Gastroenterol Hepatol*. 2018; 33(1):270-276.
181. Wai CT, Greenson JK, Fontana RJ, et al. A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2003; 38(2):518-26.
182. Khan DA, Fatima-Tuz-Zuhra, Khan FA, Mubarak A. Evaluation of diagnostic accuracy of APRI for prediction of fibrosis in hepatitis C patients. *J Ayub Med Coll Abbottabad*. 2008; 20(4):122-126.
183. Lin ZH, Xin YN, Dong QJ, et al. Performance of the aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index for the staging of hepatitis C-related fibrosis: an updated meta-analysis. *Hepatology*. 2011; 53:726-736.
184. Sebastiani G, Halfon P, Castera L, et al. Comparison of three algorithms of non-invasive markers of fibrosis in chronic hepatitis C. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012; 35(1):92-104.
185. Sterling RK, Lissen E, Clumeck N, et al. Development of a simple noninvasive index to predict significant fibrosis patients with HIV/HCV co-infection. *Hepatology*. 2006; 43:1317-1325.
186. Kim BK, Kim DY, Park JY, et al. Validation of FIB-4 and comparison with other simple noninvasive indices for predicting liver fibrosis and cirrhosis in hepatitis B virus-infected patients. *Liver Int*. 2010; 30(4):546-553.
187. Mcpherson S, Hardy T, Dufour JF, et al. Age as a Confounding Factor for the Accurate Non-Invasive Diagnosis of Advanced NAFLD Fibrosis. *Am J Gastroenterol*. 2017; 112(5):740-751.

188. Shah AG, Lydecker A, Murray K, et al. Comparison of noninvasive markers of fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2009;7(10):1104-1112.
189. Angulo P, Hui JM, Marchesini G, Bugianesi E, et al. The NAFLD fibrosis score: a noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD. *Hepatology*. 2007; 45(4):846-854.
190. Treeprasertsuk S, Björnsson E, Enders F, Suwanwalaikorn S, Lindor KD. NAFLD fibrosis score: A prognostic predictor for mortality and liver complications among NAFLD patients. *World Journal of Gastroenterology*. 2013;19(8):1219-1229.
191. Harrison SA, Oliver D, Arnold HL, Gogia S, Neuschwander-tetri BA. Development and validation of a simple NAFLD clinical scoring system for identifying patients without advanced disease. *Gut*. 2008; 57(10):1441-1447.
192. Raszeja-wyszomirska J, Szymanik B, Ławniczak M, et al. Validation of the BARD scoring system in Polish patients with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). *BMC Gastroenterol*. 2010; 10:67.
193. Ruffillo G, Fassio E, Alvarez E, et al. Comparison of NAFLD fibrosis score and BARD score in predicting fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2011; 54(1):160-163.
194. Milic J, Menozzi V, Schepis F, et al. Liver steatosis and nonalcoholic fatty liver disease with fibrosis are predictors of frailty in people living with HIV. *AIDS*. 2020; 34(13):1915-1921.
195. Cervo A, Milic J, Mazzola G, et al. Prevalence, Predictors, and Severity of Lean Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Patients Living With Human Immunodeficiency Virus. *Clin Infect Dis*. 2020; 71(10):e694-e701.
196. Pezzini MF, Cheinquer H, de Araujo A. et al. Hepatic steatosis among people living with HIV in Southern Brazil: prevalence and risk factors. *Sci Rep*. 2020; 10:8282.
197. Sebastiani G, Cocciolillo S, Mazzola G, et al. Application of guidelines for the management of nonalcoholic fatty liver disease in three prospective cohorts of HIV-monoinfected patients. *HIV Med*. 2020; 21(2):96-108.
198. Lemoine M, Assoumou L, De Wit S, et al. Diagnostic Accuracy of Noninvasive Markers of Steatosis, NASH, and Liver Fibrosis in HIV-Monoinfected Individuals at Risk of Nonalcoholic Fatty Liver Disease

- (NAFLD): Results From the ECHAM Study. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2019; 80(4):e86-e94.
199. Liu D, Shen Y, Zhang R, et al. Prevalence and risk factors of metabolic associated fatty liver disease among people living with HIV in China. [published online ahead of print, 2020 Nov 3] *J Gastroenterol Hepat*. 2020
200. Moreno-Pérez O, Reyes-García R, Muñoz-Torres M, et al. High Irisin levels in nondiabetic HIV-infected males are associated with insulin resistance, nonalcoholic fatty liver disease, and subclinical atherosclerosis. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2018;89(4):414-423.
201. Nishijima T, Gatanaga H, Shimbo T, et al. Traditional but not HIV-related factors are associated with nonalcoholic fatty liver disease in Asian patients with HIV-1 infection. *PLoS One*. 2014; 9(1):e87596.
202. Unidad de Vigilancia de VIH, ITS y hepatitis. Vigilancia Epidemiológica del VIH y sida en España 2019: Sistema de Información sobre Nuevos Diagnósticos de VIH y Registro Nacional de Casos de Sida. Plan Nacional sobre el Sida - D.G. de Salud Pública / Centro Nacional de Epidemiología. ISCIII. Madrid. 2020. [Acceso 22 de mayo de 2020] Disponible en: https://www.mscbs.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/vigilancia/Informe_VIH_SIDA_20201130.pdf
203. Fourman LT, Stanley TL, Zheng I, et al. Clinical Predictors of Liver Fibrosis Presence and Progression in HIV-Associated NAFLD. *Clin Infect Dis*. 2020;382.
204. Muñoz Hornero C, Muriel A, Montero M, et al. Differences in epidemiology and mortality between men and women with HIV infection in the CoRIS cohort from 2004 to 2014. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2020.
205. Cuesta M, Fuentes M, Rubio M, et al. Incidence and regression of metabolic syndrome in a representative sample of the Spanish population: results of the cohort di@bet.es study. *BMJ Open Diabetes Research and Care*. 2020;8:e001715.
206. González García M. MINDFULNESS y VIH: Efecto sobre la calidad de vida, stress percibido, estado emocional y situación inmunológica. Tesis doctoral Universidad Autónoma de Barcelona. 2012
207. UNAIDS. Estrategia de ONUSIDA para 2021. Acción acelerada a cero. 2015) [Acceso 21 de mayo de 2021] Disponible en:

- <http://www.unaidsstrategy2021.org/wp-content/uploads/2015/08/UNAIDS-Strategy-2016-2021-Spanish-translation-draft-for-review-10-August.pdf>)
208. Kirkegaard-Klitbo DM, Bendtsen F, Lundgren J, et al. Increased prevalence of liver fibrosis in people living with HIV without viral hepatitis compared to population controls [published online ahead of print. *J Infect Dis.* 2020;763.
 209. Rivero-Juárez A, Camacho A, Merchante N, et al. Incidence of liver damage of uncertain origin in HIV patients not co-infected with HCV/HBV. *PLoS One.* 2013; 8(7):e68953.
 210. INE. Instituto Nacional de Estadística. Encuesta Europea de Salud 2014. [Acceso 21 de mayo de 2020] Disponible en: <https://www.ine.es/jaxi/Tabla.htm?path=/t15/p420/a2014/p06/I0/&file=01004.px>.
 211. Protocolo de vacunación en pacientes adultos en pacientes VIH positivos. Servicio Prevención y Promoción de la Región de Murcia. [Acceso 21 de mayo de 2021] Disponible en: https://www.murciasalud.es/recursos/ficheros/287495-vacunacion_adultos_vih.pdf.
 212. Piñera C, R Blamey R Villena. Vacunas en pacientes con VIH/SIDA. *Rev. Med. Clin. Condes.* 2020; 31(3-4) 317.
 213. UNAIDS.90-90-90. Un ambicioso objetivo para contribuir al fin de la epidemia de sida. [Acceso 21 de mayo de 2021] Disponible en: https://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/90_90_90_es.pdf.
 214. Vodkin I, Valasek MA, Bettencourt R, Cachay E, Loomba R. Clinical, biochemical and histological differences between HIV-associated NAFLD and primary NAFLD: a case-control study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015; 41(4):368-378.
 215. Price JC, Seaberg EC, Latanich R, et al. Risk factors for fatty liver in the Multicenter AIDS Cohort Study. *Am J Gastroenterol.* 2014; 109(5):695-704.
 216. Chon YE, Jung KS, Kim SU, et al. Controlled attenuation parameter (CAP) for detection of hepatic steatosis in patients with chronic liver diseases: a prospective study of a native Korean population. *Liver Int.* 2014; 34:102-109.

217. Wong VW, Petta S, Hiriart JB, et al. Validity criteria for the diagnosis of fatty liver by M probe-based controlled attenuation parameter. *J Hepatol.* 2017; 67:577-584.
218. Vuille-Lessard, É. et al. Nonalcoholic fatty liver disease diagnosed by transient elastography with controlled attenuation parameter in unselected HIV monoinfected patients. *Aids.*2016; 30: 2635-2643.
219. Pembroke T, Deschenes M, Lebouché B, et al. Hepatic steatosis progresses faster in HIV mono-infected than HIV/HCV co-infected patients and is associated with liver fibrosis. *J Hepatol.* 2017; 67(4):801-808.
220. Lemoine M, Assoumou L, De Wit S, et al. Diagnostic Accuracy of Noninvasive Markers of Steatosis, NASH, and Liver Fibrosis in HIV-Monoinfected Individuals at Risk of Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD): Results From the ECHAM Study. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2019; 80(4):e86-e94.

9. ANEXOS

ANEXO 1

*Hospital General Universitario de Albacete
Unidad de Enfermedades Infecciosas*

FORMULARIO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Título: Prevalencia y factores de riesgo asociados al hígado graso no alcohólico en la población VIH.

- He leído y entiendo la información al paciente de este estudio.
- Mi médico ha respondido a todas mis preguntas sobre el estudio.
- He tenido tiempo suficiente para considerar mi participación en este estudio y soy consciente de que la participación en este estudio es totalmente voluntaria.
- Sé que puedo tomar la decisión de abandonar mi participación comunicándoselo a mi médico:
 - ✓ Cuando yo quiera.
 - ✓ Sin tener que dar ninguna explicación.
 - ✓ Sin que afecte a mí cuidado médico.
- Entiendo y acepto que mis datos se recogerán a partir de mis registros médicos, utilizados y transformados (de forma manual y por ordenador) por los investigadores del estudio o por cualquier otra parte designada que esté involucrada en el estudio (médicos, autoridades reguladoras, comités de ética).
- Se mantendrá la confidencialidad de los datos facilitados y no se utilizarán en las publicaciones mi nombre ni otras características identificativas.
- Autorizo a mi(s) médico(s) y a la institución facilitar la información imprescindible sobre mí que sea necesaria para realizar el presente estudio siempre de forma anónima.

He hablado con:

.....

(Nombre y Apellidos del investigador)

Doy libremente mi consentimiento a participar en este estudio.

Nombre del Paciente	Firma del paciente	Fecha
Nombre del Investigador	Firma del Investigador	Fe

Anexo 2**HOJA recogida datos HIGADO GRASO**

Código:

Número de historia clínica:

Edad:

Sexo:

TA	
FC	
Peso	
Talla	
IMC: peso (kg) / talla (m) ²	
Cintura (perímetro abdominal)	
Lipodistrofia	
HTA (si/no)	
DM (si/no)	
Dislipemia (si/no)	
Tabaco (si/no/exfumador)	
Paquetes-años: [nº cig al día x años fumado] /20	
Alcohol (si consumo/no consumo)	
Alcohol Unidades (nº de copas, cerveza, vino, carajillo al día y luego en fin de semana)	
Dieta: Grasas saturadas	
Realiza ejercicio (si/no) *30-60 min 3 veces a la semana	
Horas caminando/número de pasos *10.000 pasos es andar aproximadamente de 2-3 horas al día	
Estrés (si/no)	
Glucemia en ayunas (DM o glucemia alterada)	
Hb glicada	
Col Total	
LDL	
HDL	
COL-NO HDL	
TG	
Filtrado glomerular	
Cociente orina Alb/Creat	
GGT	
GOT	
GPT	

FA	
BrT	
Albúmina	
Plaquetas	
AFP	
PCR	
INR	
CD4/CD8	
Vitamina D	
<p>Síndrome Metabólico (cumpla 3 de 5) SI/NO:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Perímetro cintura: Varón >102, Mujeres >88 cm. 2. TG altos > 150 mg/dL 3. HDL disminuido: Varones < 40 mg/dL ; Mujeres: < 50 mg/dL 4. HTA: TAS > 130 y TAD > 85 5. Glucosa alterada en ayunas (o en tratamiento): > 100mg/dL 	
<p>HOMA</p> <p>https://www.mdcalc.com/homa-ir-homeostatic-model-assessment-insulin-resistance</p>	
<p>Calculo de riesgo CV</p> <p>https://comvih-cor.datarus.eu/es/calculadora</p>	
<p><u>Marcadores de estatisis:</u></p> <p>- FLI</p> <p>https://www.mdcalc.com/fatty-liver-index</p> <p>- HSI</p> <p>https://www.mdapp.co/hepatic-steatosis-index-hsi-calculator-357/</p> <p>- NAFLD liver fat score</p> <p>https://www.mdapp.co/non-alcoholic-fatty-liver-disease-liver-fat-score-nafld-lfs-calculator-358/</p>	
<p><u>Marcadores de fibrosis:</u></p> <p>- APRI</p> <p>https://www.mdcalc.com/ast-platelet-ratio-index-apri</p> <p>- FIB-4</p> <p>https://www.mdcalc.com/fibrosis-4-fib-4-index-liver-fibrosis</p> <p>- NAFLD fibrosis score</p> <p>https://www.mdcalc.com/nafld-non-alcoholic-fatty-liver-disease-fibrosis-score</p> <p>- BARD score</p> <p>https://www.mdcalc.com/bard-score-nafld-fibrosis</p>	
<p>Fibroscan:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. F0/F1 o 2,5-7,5 kPa 2. F2 o 7,6-9,5 kPa 3. F3 o 9,6-12 kPa 4. F4 o >12 kPa 	
Ecografía abdominal	
<p>Fármacos correctores RCV</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Antihipertensivos (IECA/ARA II/BB/AA...) 2. Antidiabéticos 3. Antidislipémicos 	
TAR Actual	

TAR PREVIO (si IP/no IP)	
Nº de TAR previos	
Virus resistente	
Hepatitis B Curada (si/no)	
Hepatitis C Curada/Pasada (si/no) Crónica (si/no) Vacunada (si/no)	
Año de tratamiento VHC	
Pauta de tratamiento VHC	
Numero de años de VIH	
Factor Riesgo VIH	
Diagnóstico SIDA	
Estadio CDC	
OBJETIVOS: Estrategias implantadas	

Anexo 3**HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE:**

Título: Prevalencia y factores de riesgo asociados al hígado graso no alcohólico en la población VIH.

INVITACIÓN:

Estimado paciente, está siendo invitado a participar en este estudio clínico sobre la enfermedad de hígado graso no alcohólico en VIH. El objetivo principal de este estudio es conocer la prevalencia de la enfermedad de hígado graso no alcohólico en la población VIH de Albacete. Con este objetivo se pretende conocer los factores de riesgo clásicos de la **enfermedad del hígado graso no alcohólico**, así como los propios en la población VIH.

Es importante que usted lea y entienda las siguientes instrucciones, antes de firmar este documento dando su consentimiento a participar en este estudio.

La participación en este estudio es voluntaria y su posible negativa a participar no afectaría, en ninguna manera, a su atención sanitaria. Así mismo, y en caso de aceptar participar, podrá retirarse en cualquier momento, ni tener que dar explicaciones y sin que esto repercuta en su atención sanitaria.

ANTECEDENTES DEL ESTUDIO:

El hígado graso no alcohólico. A día de hoy, es una de las principales consecuencias de padecer diabetes mellitus, obesidad, hipertensión, así como otras enfermedades que afectan al riesgo cardiovascular. En estos pacientes es muy importante el control óptimo de los factores de riesgo cardiovascular y llevar unos estilos de vida saludables.

Los pacientes con infección por VIH tienen un riesgo aumentado de desarrollar hígado graso con respecto a la población general. Todavía no se sabe con certeza como el propio virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), actúa sobre el hígado provocando esta enfermedad por si misma. De ahí que este estudio pueda dar luz a los interrogantes todavía por aclarar.

OBJETIVOS DEL ESTUDIO:

La razón para llevar a cabo este estudio es conocer la prevalencia de la enfermedad de hígado graso no alcohólico sobre los pacientes con infección por VIH.

Además, se pretende comprobar las diferentes pautas posológicas que han llevado los pacientes y que pueden influir en la enfermedad del hígado graso no alcohólico. Conocer, aplicar y desarrollar los diferentes marcadores de esteatosis y fibrosis en la población VIH mediante análisis sanguíneo. Y poder comparar la ecografía frente al fibroscan en la población VIH.

DISEÑO DEL ESTUDIO:

Su médico verificará que cumple con todos los requisitos para ser incluido en el estudio.

Se realiza un estudio descriptivo de seguimiento retrospectivo y una toma de datos transversal.

Para la realización de este estudio se necesita la mayor cantidad de pacientes posibles, para poder tener unos resultados óptimos.

Los pacientes que se incluirán en el estudio serán aquellos pacientes diagnosticados del VIH y que estén en seguimiento en las consultas de la Unidad de Enfermedades Infecciosas.

Se realizará a todos los pacientes:

- Recogida de datos antropométricos, clínicos y analíticos, en el primer contacto con el paciente.
- Con dicha información se comentarán los resultados con los pacientes en el caso en que sean necesarios y se harán las recomendaciones oportunas (a criterio del médico).
- Se realizará una prueba con Fibroscan® y otra con una ecografía hepática de control.

CONFIDENCIALIDAD DE LA INFORMACIÓN:

Si usted se compromete a participar en este estudio se recogerá información personal de su historial médico, que se gestionará de forma totalmente anónima. Estos datos serán usados y procesados por los investigadores designados que trabajan en este estudio y pertenecientes a la Unidad de Enfermedades Infecciosas del Hospital General Universitario de Albacete.

Le garantizamos que se mantendrá su identidad en secreto durante estos procedimientos. Si usted decide participar y, más tarde desea retirarse, toda la información respecto a su participación será eliminada de la base de datos.

El tratamiento, la comunicación y la cesión de los datos de carácter personal de todos los sujetos participantes se ajustará a lo dispuesto en la Ley Orgánica 03/2018 del 6 de diciembre de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales.

De acuerdo a lo que establece la legislación mencionada, usted puede ejercer los derechos de acceso, modificación, oposición y cancelación de datos, para lo cual deberá dirigirse a su médico del estudio.

POSIBLES BENEFICIOS Y MOLESTIAS

Por su participación en este estudio, no obtendrá beneficios concretos inmediatos, pero los datos que se pueden adquirir con la participación de pacientes como usted pueden generar nuevos conocimientos y posibles mejoras en los tratamientos a administrar.

La participación en este estudio no implica ningún riesgo adicional para usted. Únicamente se realizará extracción sanguínea intentando coincidir con la rutina habitual de su visita de seguimiento para evitarle una punción venosa y el riesgo que ello conlleva.

APROBACIÓN:

Este estudio se llevará a cabo conforme a las normativas locales, la Conferencia Internacional de Armonización y las guías de Buena Práctica Clínica.

Este estudio ha sido revisado y aprobado por el Comité Ético de investigación clínica, y se realiza en virtud del acuerdo de la Dirección del Centro.

PROBLEMAS O PREGUNTAS:

En caso de que tenga más preguntas sobre el estudio, su medico le informara en sus visitas periódicas.

Muchas gracias por molestarse en leer esta hoja de información.

Si está de acuerdo en participar en este estudio, se le entregará una copia de esta hoja y del formulario de consentimiento informado

Anexo 4

Informe de la Unidad de Investigación



GERENCIA
DE ATENCIÓN
INTEGRADA
DE ALBACETE



INFORME DE LA UNIDAD DE INVESTIGACIÓN O COMISIÓN DE INVESTIGACIÓN DEL CENTRO:

La Comisión de Investigación, en reunión de 09 de febrero de 2021, ha evaluado el proyecto nº 2020/01/005, titulado "**LA ENFERMEDAD DE HIGADO GRASO NO ALCOHOLICO EN LA POBLACIÓN VIH**". Investigadores Principales: **D^a. Elisa Martínez Alfaro, D. Sergio Guillén Martínez, D. Fernando Mateos Rodríguez, D. José Javier Blanch Sancho y D. Juan Carlos Segura Luque**. Considerando que el mencionado proyecto es viable, siendo la capacidad de los Investigadores Principales y la disponibilidad de medios en la Gerencia de Atención Integrada de Albacete suficientes para llevarlo a cabo.

Por tanto esta Comisión informa favorablemente acerca del mencionado proyecto.


Albacete, 9 de febrero de 2021.




Fdo.: Francisco García Alcaraz
Presidente de la Comisión de Investigación

Anexo 5

Comité de Ética

 <p>GERENCIA DE ATENCIÓN INTEGRADA DE ALBACETE</p>	COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN CON MEDICAMENTOS	Informe Conformidad del CEIm
---	---	---------------------------------

D. Pedro Abizanda Soler, Presidente del Comité de Ética de la Investigación con Medicamentos de la Gerencia de Atención Integrada de Albacete

INFORMA

Que este Comité en su reunión de fecha 28 de enero de 2020, Acta 01/2020, ha evaluado el proyecto con código interno N° 2020/01/005

TITULADO: **LA ENFERMEDAD DE HIGADO GRASO NO ALCOHOLICO EN LA POBLACION VIH.**

Investigadores Principales: **D^a. Elisa Martínez Alfaro, D. Sergio Guillén Martínez, D. Fernando Mateos Rodríguez, D. José Javier Blanch Sancho y D. Juan Carlos Segura Luque.**

Considera que: Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del proyecto en relación con los objetivos del estudio.

La capacidad de los investigadores y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio. Es adecuado el procedimiento para obtener el consentimiento informado.

Por tanto emite: **INFORME FAVORABLE.**

Este Comité en sus funciones, composición y en los PNT's cumple con las normas de BPC-CPMP/ICH/135/95 y el Real Decreto 1090/2015 y que su composición actual es la siguiente:

D. Pedro Abizanda Soler	PRESIDENTE. Dr. en Medicina. S. Geriátría
D^a. M^a Angeles Lloret Callejo	VICEPRESIDENTA. Licenciada en Farmacia. S. Farmacia Atención Primaria
D^a. Eva García Martínez	SECRETARIA TECNICA. Dra. en Farmacia. S. Farmacia Hospitalaria
D. José Gerardo Espinosa Martínez	Licenciado en Derecho. Ajeno a la profesión sanitaria
D. Fernando Andrés Pretel	Ingeniero Técnico Informático de Gestión. Ajeno a la profesión sanitaria
D^a. Dolores Jativa Gascó	Vocal representante de los pacientes. Ajeno a la profesión sanitaria
D^a. Pilar Córcoles Jiménez	Diplomada en Enfermería. Supervisora de Investigación y Docencia
D^a. Syonghyun Nam Cha	Licenciada en Medicina. S. Anatomía Patológica
D. José Luis Cortes Monedero	Dr. en Medicina. Unidad de Cuidados Intensivos. Master Bioética
D^a. Carmen Díaz Delgado	Dra. en Biología. Profesora Titular de Histología UCLM
D. Alberto Sánchez Romero	Dr. en Medicina. S. Farmacología Clínica
D. Ignacio Párraga Martínez	Dr. en Medicina. Centro de Salud La Roda
D^a. M^a. del Carmen Carrascosa Romero	Licenciada en Medicina. S. Pediatría
D. Manuel Gerónimo Pardo	Dr. en Medicina. S Anestesiología
D^a. Luisa María Charco Roca	Licenciada en Medicina. S. Anestesiología y Reanimación
D. Jesús López-Torres Hidalgo	Dr. en Medicina. Centro de Salud Zona VIII
D. Sebastián Sabater Martí	Dr. en Medicina. S. Oncología Radioterápica
D^a. Marta Genovés Crespo	Dra. en Medicina. S. Cirugía Torácica.
D. Sergio Salmerón Ríos	Dr. en Ciencias de la Salud. S. Geriátría. Hospital de Villarrobledo
D. Raúl Godoy Mayoral	Dr. en Medicina. S. Neumología
D. Francisco Javier Callejas González	Dr. en Medicina. S. Neumología
D^a. Karen Nieto Rodríguez	Dra. en Psiquiatría. S. Psiquiatría
D. Ismael Pérez Alpuente	Residente de Farmacia Hospitalaria

Albacete, 28 de enero de 2020.

Fdo.: Pedro Abizanda Soler



