

FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ

TRABAJO FIN DE MÁSTER

PREVALENCIA Y FACTORES ASOCIADOS CON LA PRESENCIA DE ESTEATOSIS HEPÁTICA NO ALCOHÓLICA (NAFLD) EN PACIENTES CON INFECCIÓN POR EL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA (VIH).

Alumna: Morcillo Rodríguez, Elena

Tutores: Dra. Peláez Ballesta, Ana Isabel; Dr. Gutiérrez Rodero, Félix



MÁSTER ENFERMEDADES INFECCIOSAS Y SALUD INTERNACIONAL



SECRETARIA GENERAL

SOLICITUD DE EVALUACIÓN DE TRABAJO FIN DE MÁSTER

DATOS PERSONALES DEL ESTUDIANTE

Nombre y apellidos: Elena Morcillo Rodríguez

Titulación: Máster en Enfermedades Infecciosas y Salud Internacional

DNI: 74371034M

Domicilio: Pedro Juan Perpiñán. CP y población: 03204 (Elche)

Correo electrónico: e.morcillo@goumh.umh.es

Teléfono: 636431819

SOLICITA:

La evaluación y defensa del Trabajo Fin de Máster titulado: Prevalencia y factores asociados con la presencia de esteatosis hepática no alcohólica (NAFLD) en pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).

DATOS PERSONALES DEL TUTOR/TUTORES:

Nombre y apellidos: Dra. Ana I. Peláez Ballesta / Dr. Félix Gutiérrez Rodero

Correo electrónico: anapelaeballesta@gmail.com / gutierrez_fel@umh.es

Observaciones:

Fecha y firma de autorización

Fecha y firma del estudiante

SR. DIRECTOR DEL MÁSTER UNIVERSITARIO EN ENFERMEDADES INFECCIOSAS Y SALUD INTERNACIONAL

Índice

Abreviaturas	4
Resumen	5
Abstract.....	5
1. Introducción	7
2. Hipótesis y Objetivos	8
3. Antecedentes y punto de partida	9
4. Metodología	10
4.1 Diseño del estudio	10
4.2 Participantes	11
4.3 Variables a estudio	13
4.4 Recogida de variables	15
4.5 Análisis de datos	15
4.6 Búsqueda y revisión bibliográfica	16
4.7 Limitaciones y posibles sesgos del estudio.....	17
5. Plan de trabajo	17
6. Aspectos éticos	18
7. Aplicabilidad y utilidad de los resultados	18
8. Presupuesto económico	19
9. Bibliografía	20
Anexos	22

Abreviaturas

(ALT): alanina aminotransferasa

(AST): aspartato aminotransferasa

(CAP): parámetro de atenuación controlada

(CEIC): Comité ético de investigación clínica

(DM): diabetes mellitus

(FLI): Fatty liver index

(GeSIDA): grupo de estudio del síndrome de la inmunodeficiencia humana adquirida

(GGT): Gamma-glutamyl-transferasa

(HSI): Hepatic steatosis index

(HTA): Hipertensión arterial

(IMC): Índice de masa corporal

(MALFD): Metabolic Associated Fatty Liver Disease

(NAFLD): Non-alcoholic fatty liver disease

(NASH): Non-alcoholic steatohepatitis

(SARS CoV2): severe acute respiratory syndrome coronavirus

(SEEN): Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición

(SIDA): Síndrome de la inmunodeficiencia humana adquirida

(TAR): Terapia antirretroviral

(VHB): Virus de la hepatitis B

(VHC): Virus de la hepatitis C

(VIH): Virus de la inmunodeficiencia humana

Resumen

Título: “Prevalencia y factores asociados a la presencia de esteatosis hepática no alcohólica (NAFLD) en pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)”.

Diseño: Estudio descriptivo observacional de tipo transversal.

Participantes: Pacientes con diagnóstico de VIH en seguimiento en consultas externas de Medicina Interna.

Duración: Inicio en abril de 2022 hasta finalización el 1 de abril de 2023.

Objetivos:

- Estimar la prevalencia de NAFLD en una cohorte de pacientes en seguimiento en un hospital de 2º nivel.
- Comparar las características de los pacientes con NAFLD frente a los pacientes que no presentan este diagnóstico.
- Analizar si la presencia de los factores evaluados se asocia con la presencia de NAFLD.
- Evaluar la precisión de las escalas diagnósticas para estimar la presencia de NAFLD utilizando como gold standard la elastografía con CAP.

Abstract

Title: “Prevalence and factors associated with non-alcoholic fatty liver disease development in patients with HIV infection”.

Design: Descriptive, observational, cross-sectional study.

Participants: Patients with HIV diagnosis with follow-up in Internal Medicine consultations.

Duration: Starts in April 2022 until April 2023.

Objectives:

- To estimate the prevalence of NAFLD in a cohort of patients under follow-up in a second level hospital.
- To compare the characteristics of patients with NAFLD versus patients who do not have this diagnosis.
- Analyze if the presence of the evaluated factors is associated with the diagnosis of NAFLD.
- Evaluate the accuracy of the diagnosis scales to estimate the presence of NAFLD using CAP elastometry as the gold standard.

Palabras clave / keywords: *“nonalcoholic fatty liver disease”, “NAFLD”, “Dyslipemia”, “HIV-associated NAFLD”*



1. Introducción

El recorrido histórico del VIH ha supuesto desde su inicio, en torno al año 1980 con el primer diagnóstico de síndrome de inmunodeficiencia humana adquirida (SIDA), un desafío para la comunidad científica en el campo de la investigación, más concretamente en el del desarrollo de nuevos tratamientos. En la actualidad, con terapias antirretrovirales (TAR) cada vez más perfeccionadas y eficaces, con presentaciones que mejoran la adherencia terapéutica, con la variedad de fármacos y la selección individualizada del tratamiento según el perfil del paciente, la TAR se ha impuesto como un tratamiento bien tolerado que ha logrado cronificar una infección dramática en sus inicios.

Secundario al aumento de la supervivencia de los pacientes con infección VIH, como consecuencia de la mejora de los tratamientos, actualmente nos encontramos en un contexto epidemiológico diferente al previo, en el que los pacientes con VIH siguen precisando de un seguimiento continuo, pero no ya solo a nivel de la respuesta inmunoviroológica, sino también a nivel de los factores de riesgo cardiovascular y las comorbilidades asociadas al aumento de la edad media, así como al número de años del diagnóstico e incluso en ocasiones a la propia TAR.

En los últimos años, dentro de las comorbilidades de las que hablábamos, se ha registrado un aumento de la incidencia de NAFLD en pacientes con infección por VIH [1,2].

Se define la NAFLD como el conjunto de cambios fisiopatológicos que pueden asociarse a nivel hepático y que comprenden desde la presencia única de esteatosis hasta el desarrollo de esteatohepatitis no alcohólica (NASH), fibrosis o incluso, en estadios más avanzados e irreversibles, cirrosis hepática (acontecimiento que se ha descrito en un 10% de los pacientes con NASH en un periodo de 20 años) que en ocasiones puede comportarse como el sustrato anatomofisiológico del hepatocarcinoma [3,4,5].

Para el diagnóstico de NAFLD se debe describir, bien a nivel histológico o a nivel radiológico, la presencia de esteatosis en > 5% de los hepatocitos sin daño celular

asociado. Aunque la técnica Gold Standard continúa siendo la biopsia hepática, en los últimos años las pruebas de imagen más novedosas como la elastografía hepática se han posicionado como la herramienta más frecuentemente utilizada debido a la disminución de riesgo para el paciente y la accesibilidad [1,4].

Asimismo, para poder considerarse la entidad englobada dentro del espectro de la NAFLD, se deben excluir los pacientes con patologías que comprometan la función hepática como pueden ser enfermedades por depósito o autoinmunes, fármacos hepatotóxicos o consumo excesivo de alcohol [1-4].

El reconocimiento precoz de los factores de riesgos asociados a un aumento de incidencia de esta patología (NAFLD) puede ser relevante para prevenir el desarrollo de la enfermedad y las complicaciones derivadas de la misma. Actualmente la relación entre la NAFLD y ciertos factores de riesgo como la obesidad o la hipertensión ha sido estudiada y demostrada en pacientes no infectados por VIH [1-4], pero la información sobre estos y otros posibles factores de riesgo de NAFLD, como la dislipemia en pacientes con VIH es todavía limitada.

En el presente estudio se pretende estimar la prevalencia de NAFLD en una cohorte de pacientes con VIH y estudiar los factores asociados con la presencia de este proceso, incluyendo específicamente la asociación con dislipemia.

2. Hipótesis y Objetivos

Hipótesis:

La hipótesis del presente estudio, basada en los estudios publicados en la bibliografía, es que el perfil metabólico de los pacientes VIH que desarrollan NAFLD es diferente de los pacientes que no desarrollan esta entidad.

Objetivo general:

Estimar la prevalencia de NAFLD en una cohorte de pacientes en seguimiento en un hospital de 2º nivel.

Comparar las características de los pacientes con NAFLD frente a los pacientes que no presentan este diagnóstico.

Objetivos específicos:

Analizar si la presencia de los factores evaluados se asocia con la presencia de NAFLD.

Evaluar la precisión de las escalas validadas para estimar la presencia de NAFLD utilizando como gold standard la elastografía con CAP.

3. Antecedentes y punto de partida

La infección por VIH es un factor de riesgo conocido para el desarrollo de enfermedades cardiovasculares alcanzando hasta un 19% de aumento de riesgo en comparación con pacientes sin este diagnóstico, según el estadio inmunoviológico en el que se encuentre la infección. Del mismo modo, la presencia de dislipemia es reconocida clásicamente como un factor de riesgo cardiovascular per se, teniendo que ser evaluado, según las actuales guías españolas del grupo GeSIDA, de forma anual en las consultas de VIH [5].

En la actualidad, se ha confirmado la asociación de la NAFLD con ciertos factores de riesgo cardiovascular que presentan una incidencia al alza, como pueden ser la diabetes mellitus tipo 2, la dislipemia, la resistencia a la insulina, o la obesidad. De hecho, Cervo et al. sitúan la prevalencia de esta entidad en pacientes VIH en torno al 13% - 65%. Es por ello que, teniendo en cuenta esta asociación, varios autores han redefinido de forma revolucionaria la presencia de NAFLD en este contexto, creando el nuevo concepto "*Metabolic Associated Fatty Liver Disease*" (MAFLD) [6].

Los esfuerzos de la comunidad científica se centran en alcanzar un tratamiento efectivo que logre reducir la incidencia y las complicaciones de la NAFLD, ya que se ha documentado como una patología con una repercusión socioeconómica elevada, con un coste de en torno a 35 billones de euros anuales en países europeos [6]. Se han iniciado

múltiples ensayos clínicos en los últimos años con el fin de desarrollar un tratamiento farmacológico efectivo que reduzca o frene el grado de esteatosis hepática, pero, en este momento, las medidas de prevención a nivel cardiovascular son las únicas herramientas de las que disponemos [7].

No obstante, esta prevención es la herramienta más útil de la que disponemos en el seguimiento de los pacientes con VIH por lo que discernir la asociación que presentan con la NAFLD podría suponer una reducción de su incidencia, así como de entidades derivadas de la misma y con una elevada mortalidad como es el carcinoma hepatocelular [3-5].

Con este estudio pretendemos estudiar la asociación de una serie de factores metabólicos y de riesgo cardiovascular con la presencia de NAFLD en pacientes con VIH, cuyo control, eventualmente, podría contribuir a mejorar los resultados en salud de estos pacientes en una era en la que la excelencia en el control inmunoviológico casi ha relegado ese objetivo a un segundo plano.

4. Metodología

4.1 Diseño del estudio

Estudio descriptivo observacional transversal de una cohorte de pacientes con edad mayor o igual a 11 años y diagnóstico de infección por VIH en seguimiento en el Área III de Servicio Murciano de Salud.

Se incluyen en la cohorte histórica a los pacientes a los que se realiza seguimiento en Consultas Externas de Medicina Interna del Hospital Rafael Méndez de Lorca desde el 1 de enero de 2017 hasta el 1 de enero de 2022.

Una vez observada la población a estudio se compararán sus características con las presentes en los estudios observacionales publicados en la literatura actual.

4.2 Participantes

Se incluirán en el estudio a los pacientes con diagnóstico de VIH (con segunda prueba microbiológica confirmatoria), que cumplan todos los criterios de inclusión y ninguno de exclusión.

Criterios de inclusión:

- Pacientes con diagnóstico de infección por VIH en seguimiento en consultas externas de Medicina Interna y que se encuentren en tratamiento antirretroviral activo incluido como opción terapéutica en las guías del GeSIDA (**tabla 1**).

Criterios de exclusión:

- Pacientes con consumo crónico de alcohol, pacientes con enfermedades autoinmunes que presenten afectación hepática o pacientes diagnosticados de enfermedades por depósito a dicho nivel; asimismo, han sido excluidos también los pacientes con toma crónica de fármacos hepatotóxicos o aquellos que han perdido el seguimiento en consultas externas por traslado bien a otra comunidad u otro país.

3er Fármaco	Pauta	Comentarios
Preferentes: Pautas aplicables a la mayoría de los pacientes, que en ensayos clínicos aleatorizados han mostrado una eficacia no inferior o superior a otras pautas también consideradas actualmente como preferentes y presentan ventajas adicionales por número de comprimidos, barrera de resistencia, tolerancia, toxicidad o un bajo riesgo de interacciones farmacológicas		
INI	BIC/FTC/TAF	
	DTG/ABC/3TC	- ABC está contraindicado en pacientes con HLA-B*5701 positivo - No utilizar en pacientes con hepatitis B crónica
	DTG+FTC/TAF	
	DTG/3TC	- No recomendado en pacientes con cifra basal de CD4+ menor de 200/ μ L. - No utilizar en pacientes con hepatitis B crónica
Alternativas: Pautas eficaces, pero que no se consideran preferentes bien porque su eficacia ha resultado inferior a las pautas preferentes en ensayos clínicos o no se han comparado con pautas preferentes, o porque tienen desventajas potenciales o restricciones en su indicación. Pueden ser, sin embargo, de elección en subgrupos de pacientes o en casos especiales.		

INI	RAL+FTC/TAF	<ul style="list-style-type: none"> - RAL puede administrarse indistintamente como 1 comprimido de 400 mg cada 12 horas, o 2 comprimidos de 600 mg (nueva formulación) cada 24 horas - Esta pauta se considera actualmente alternativa debido a su peor barrera frente a las resistencias respecto a las pautas preferentes, y a que no puede administrarse con un comprimido único.
IP potenciado	DRVc/FTC/TAF DRVr+FTC/TAF	<ul style="list-style-type: none"> - Es imprescindible evaluar posibles interacciones.
ITINN	DOR+FTC/TAF	<ul style="list-style-type: none"> - Existe la combinación de DOR/3TC/ TDF en comprimido único, que podría utilizarse siempre que se excluya la presencia de alteración renal o de osteopenia/osteoporosis, y no existan factores de riesgo para desarrollarlas, aunque aún no está comercializada en España.
	RPV/FTC/TAF	<ul style="list-style-type: none"> -No indicado en pacientes con CVP >100.000 copias/mL - No indicado en pacientes con CVP >100.000 cop/mL. - Realizar previamente un estudio genotípico que descarte mutaciones de resistencia a ITINN. - Contraindicado si se utilizan inhibidores de la bomba de protones. - Se debe tomar siempre con una comida.

Tabla 1. Combinaciones de TAR de inicio recomendadas por GeSIDA

Método de muestreo y tamaño muestral

Se trata de un estudio de prevalencia con carácter exploratorio para detectar factores potencialmente asociados con NAFLD que se realizará en una muestra de conveniencia. Se incluirán consecutivamente todos los pacientes con diagnóstico de VIH

en seguimiento en consultas externas del Hospital Rafael Méndez de Lorca que acepten participar en el estudio.

Se estima reclutar al menos 100 pacientes con lo que, con un riesgo alfa de 0.05, el estudio tendría una potencia del 80% para detectar factores que se asocien con NAFLD con una odds ratio de 2.

4.3 Variables a estudio

A continuación, se describen las variables recogidas en relación a las características demográficas, epidemiológicas y clínicas de los pacientes incluidos en el estudio:

- **Variables demográficas:** sexo, edad, raza.
- **Variables en relación a la infección por VIH:**
 - **Número de CD4 (al diagnóstico):** dividido por su mayor interés clínico en CD4 > 500, CD4 entre 200 – 500, CD4 < 200.
 - **Carga viral (al diagnóstico):** medida en cop/ml y log.
 - **Año del diagnóstico:** dividida por subgrupos en > 10 años del diagnóstico, entre 5-10 años del diagnóstico o < 5 años del diagnóstico.
 - **Número de TAR recibidas desde el diagnóstico.**
 - **Número de resistencias a TAR registradas.**
 - **Vía de infección VIH:** registrándose como opciones vía sexual, vía parenteral o transmisión vertical.
 - **Presencia de co-infección por VHB o VHC.**
- **Variables según las comorbilidades** (recogidas como categóricas Si/No):
 - **Dislipemia:** diagnóstico de dislipemia definido como colesterol sérico total > 200mg/dL, LDL > 100mg/dL y/o triglicéridos > 150mg/dL.
 - **Hipertensión arterial (HTA):** diagnóstico de HTA referido como tensión arterial sistólica > 130 mmHg y/o presión arterial diastólica > 80 mmHg (con o sin tratamiento farmacológico activo).
 - **Diabetes Mellitus (DM):** diagnóstico de DM según los criterios de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición (SEEN) (**tabla 2**).

- **Obesidad:** diagnóstico de obesidad definido como (IMC) índice de masa corporal (peso kg/talla m²) ≥ 30 kg/m².
- **Hipertransaminasemia:** diagnóstico de hipertransaminasemia mediante la medición de los valores de GGT, AST y ALT.
- **Hábito tabáquico:** historia de fumador activo en la actualidad o en los últimos 10 años.

HbA1c ≥ 6,5 %. Con método de determinación certificado por el NGSP y estandarización trazable al ensayo DCCT.

Glucemia plasmática en ayunas > 126 mg/l (7 mmol/l). Ayuno se define como ausencia de ingesta calórica durante al menos 8 horas.

Glucemia plasmática a las 2 horas de una SOG de 75 g de glucosa ≥ 200 mg/dl (11,1 mmol/l).

Síntomas clásicos de hiperglucemia con glucemia plasmática al azar ≥ 200 mg/dl (11,1 mmol/l).

DCCT: Diabetes Control and Complications Trial; NGSP: National Glycohemoglobin Standardization Program; SOG: sobrecarga oral de glucosa.

Tabla 2. Criterios diagnósticos de DM según la SEEN.

- **Variables como diagnóstico de NAFLD:** se recogerá como variable categórica (Si/No).
 - **Esteatosis hepática:** definida como la presencia de esteatosis, medida mediante FibroScan® con el software CAP (en unidades dB/m).
 - **Hepatic steatosis index (HSI) (tabla 4)**
 - **Fatty liver index (FLI) (tabla 5)**

HSI < 30: Alta probabilidad de esteatosis hepática

HSI > 36: Baja probabilidad de esteatosis hepática

Fórmula para calcular HSI: $HSI = 8 * ALT / AST + IMC + 2$ (si padece de diabetes mellitus [DM]) + 2 (si es mujer)

Tabla 4: Fórmula e interpretación de los resultados de HSI

FLI < 30: Baja probabilidad de esteatosis hepática

FLI entre 30 – 60: Probabilidad intermedia de esteatosis hepática

FLI > 60: Alta probabilidad de esteatosis hepática

Parámetros a estudio para calcular FLI: Triglicéridos (mg/dl), altura (cm), peso (kg), valor GGT (U/l) y circunferencia de la cintura (cm)

Tabla 5: Fórmula e interpretación de los resultados de FLI

4.4 Recogida de variables

La recogida de datos se llevará a cabo mediante el análisis de la historia clínica electrónica de cada paciente dispuesta en el programa informático de uso exclusivamente hospitalario del Servicio Murciano de Salud denominada “Selene”. En cuanto a las pruebas analíticas de laboratorio y microbiología los datos se seleccionarán mediante la plataforma “Modulab”. Asimismo, el tratamiento activo de los pacientes será comprobado a través de la receta electrónica y órdenes de dispensación de farmacia hospitalaria.

Las variables se registrarán en un cuaderno de recogida de datos anonimizado (**Anexo I**). Se solicitará consentimiento informado (**Anexo II**) en todos los pacientes a los que haya que realizar alguna prueba adicional (p.ej. elastografía). Dado que en algunos casos esta prueba se ha realizado en práctica clínica en los últimos 12 meses, se solicitará exención de consentimiento informado al Comité Ético para estos pacientes.

4.5 Análisis de datos

En un primer momento, se procederá a recoger las variables anteriormente descritas en una herramienta diseñada para ese fin como es el programa Excel®. Durante el proceso la información será manejada e introducida en la hoja de datos de forma anónima para después ser utilizada como base de datos del estudio.

Los datos recogidos serán analizados mediante el programa estadístico SPSS versión 26.

Una vez recogidos los datos, se realizará un análisis descriptivo de las variables teniendo en cuenta que las variables categóricas se mostrarán como datos de prevalencia con un intervalo de confianza del 95% para evitar la variación en el muestreo. Asimismo, las variables cuantitativas se describirán a través de la media y la desviación estándar al presentar los datos una distribución normal (una vez comparado estadísticamente y mediante ratificación con gráficos descriptivos como el histograma).

Con el fin de comparar la variable de interés (dicotómica) con el resto de variables dicotómicas recogidas, se realizará el test chi-cuadrado. En caso de tratarse de variables cuantitativas, la asociación se evaluaría mediante la prueba t-student.

Secundariamente, se realizará un análisis simple para discernir la magnitud de asociación entre las variables (variable de interés: esteatosis hepática no alcohólica si/no) mediante una odds ratio.

Con el fin de conseguir un análisis más exhaustivo, se estudiará la asociación entre la variable principal y aquellas que hayan demostrado una relación estadísticamente significativa mediante un modelo de regresión, en este caso la regresión logística, para establecer la probable interferencia de variables confusoras en el análisis simple.

Finalmente, se compararán los resultados de los tests diagnóstico no invasivos (HSI y FIL) con el gold standard (elastografía) con el fin de calcular la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo.

4.6 Búsqueda y revisión bibliográfica

Con la finalidad de establecer la situación actual en cuanto a la NAFLD en pacientes con VIH, se ha realizado una búsqueda bibliográfica centrada en este aspecto en las bases de datos principales dentro del campo de la biomedicina como son Pubmed® o CochraneLibrary® ambas consideradas de interés mundial para investigadores y clínicos.

Se seleccionaron los documentos más relevantes de los últimos 10 años con el fin de mantener una información lo más actualizada posible, es decir, desde el año 2012 hasta el 2022. Asimismo, la búsqueda se realizó en inglés, tras lo cual se revisaron los

abstracts resultantes para detectar de forma preliminar los artículos destinados a la lectura crítica.

Las palabras clave utilizadas para llevar a cabo a búsqueda se combinaron mediante el uso del operador booleano “AND” y fueron las siguientes:

- Non alcoholic fatty liver disease
- Non alcoholic fatty liver disease, human immunodeficiency virus

4.7 Limitaciones y posibles sesgos del estudio

Las limitaciones del estudio radican, en primer lugar, en la posible detección de sesgos de selección (en el momento de la inclusión de los pacientes en el estudio por no haberse realizado elastografía o no incluirse en el estudio por seguimiento errático en consulta), sesgos de información (por fallo en la clasificación de los pacientes incluidos) o sesgos de confusión (variables que influyan sobre las principales).

Para paliar las limitaciones anteriormente descritas, se realizará una recogida de datos exhaustiva con investigadores previamente formados en la materia. Asimismo, para evitar el sesgo de confusión se realizará estudio estadístico multivariante.

Finalmente, como limitación añadida podría suceder la pérdida de datos durante la recogida de datos a través de la historia clínica electrónica.

5. Plan de trabajo

- Enero 2022: Se procede a la redacción del protocolo y el cuaderno de recogida de datos, así como a su posterior evaluación por parte de los investigadores principales del estudio.
- Enero 2022 – febrero 2022: Presentación del protocolo del estudio al CEIC del hospital.
- Febrero 2022-marzo 2022: Resolución por parte del CEIC con respuesta tras evaluación.

- Abril 2022: Inicio del estudio y reclutamiento de pacientes que cumplan criterios de inclusión.
- Abril 2023: Finalización del proceso de inclusión de pacientes y seguimiento. Como finalización del seguimiento se considerará el último contacto con el paciente en consultas externas.
- Junio 2023: Proceso de análisis de los resultados obtenidos
- Julio 2023 – agosto 2023: Obtención de los resultados junto con redacción oficial de los mismos. Publicación en fuentes oficiales.

6. Aspectos éticos

El protocolo se presentará en el CEIC del Hospital General Universitario Rafael Méndez. El estudio planteado se encuentra englobado dentro de los estudios observacionales por lo que no sería preciso someter al paciente a cambios en la práctica clínica habitual al no realizarse ninguna intervención extraordinaria. Es por ello, que se solicitará exención de consentimiento informado cuando no haya que realizar ninguna prueba a los pacientes y se trate únicamente de una recogida retrospectiva de datos. Se solicitará consentimiento informado en aquellos pacientes que haya que realizarles elastografía.

Con el fin de evitar problemas relacionados con la normativa de protección de datos, la información recogida en los cuadernos de recogida de datos será siempre anónima. Se asignará a cada paciente un código único e intransferible junto con el nombre completo y número de historia clínica para que solo el investigador pueda tener acceso al mismo. Del mismo modo, la información será recogida en un documento externo para evitar la pérdida de la confidencialidad de los pacientes.

7. Aplicabilidad y utilidad de los resultados

La importancia del estudio radica en la utilidad del estudio de los factores de riesgo para el desarrollo de NAFLD, ya que, como se ha mencionado anteriormente, se

trata de una entidad que está mostrando en los últimos años un aumento de incidencia entre la población general y, más concretamente, en los pacientes con VIH.

Dada la elevada morbimortalidad que supone en la población a estudio, la asociación de los factores de riesgo cardiovascular evaluados (dislipemia, obesidad, diabetes mellitus, etc.) con el desarrollo de NAFLD, y sus fases más avanzadas como la NASH o la cirrosis hepática, es esencial para establecer un protocolo de diagnóstico, seguimiento e intervención que reduzca la incidencia de esta patología que se encuentra al alza. De esta forma, se reduciría como consecuencia la morbimortalidad en los pacientes con VIH.

8. Presupuesto económico

Una vez realizado el protocolo de actuación en relación al estudio “Factores de riesgo asociados al desarrollo de NAFLD en pacientes infectados por el VIH” se establece el siguiente presupuesto:

- En caso de publicarse el artículo en open Access: 700 euros.
- Traducción del artículo original a lenguaje científico oficial (inglés): 150 euros un total de 1000 palabras por lo que el precio se determinaría en 900 euros (aproximadamente 6000 palabras).
- La recogida de datos con transcripción a base de datos confidencial: 1000 euros.
- En relación a los materiales y el análisis estadístico: 500 euros.

Con los supuestos antes descritos el presupuesto del estudio de forma global ascendería a un total de 3100 euros.

9. Bibliografía

1. Soti S, Corey KE, Lake JE, Erlandson KM. NAFLD and HIV: Do sex, race, and ethnicity explain HIV-related risk? *Curr HIV/AIDS Rep* [Internet]. 2018 [citado el 7 de junio de 2022];15(3):212–22. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s11904-018-0392-1>
2. Cervo A, Milic J, Mazzola G, Schepis F, Petta S, Krahn T, et al. Prevalence, predictors, and severity of lean nonalcoholic fatty liver disease in patients living with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2020 [citado el 13 de junio de 2022];71(10):e694–701. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32280969/>
3. Abdelmalek MF. Nonalcoholic fatty liver disease: another leap forward. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2021 [citado el 7 de junio de 2022];18(2):85–6. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/s41575-020-00406-0>
4. Huang TD, Behary J, Zekry A. Non-alcoholic fatty liver disease: a review of epidemiology, risk factors, diagnosis and management. *Intern Med J* [Internet]. 2020 [citado el 7 de junio de 2022];50(9):1038–47. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31760676/>
5. Documento de consenso sobre alteraciones metabólicas y riesgo cardiovascular en pacientes con infección por el VIH [Internet]. *Gesida-seimc.org*. [citado el 7 de junio de 2022]. Disponible en: https://gesida-seimc.org/wp-content/uploads/2017/02/gesida-guiasclinicas-2017-Alteraciones_Metabolicas_y_RCV_VIH.pdf
6. Eslam M, Sanyal AJ, George J, International Consensus Panel. MAFLD: A consensus-driven proposed nomenclature for metabolic associated fatty liver disease. *Gastroenterology* [Internet]. 2020 [citado el 7 de junio de 2022];158(7):1999-2014.e1. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32044314/>
7. Sheka AC, Adeyi O, Thompson J, Hameed B, Crawford PA, Ikramuddin S. Nonalcoholic steatohepatitis: A review: A review. *JAMA* [Internet]. 2020 [citado el 13 de junio de 2022];323(12):1175–83. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32207804>

8. Documento de consenso de gesida/plan nacional sobre el sida respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana [Internet]. Gesida-seimc.org. [citado el 7 de junio de 2022]. Disponible en: <https://gesida-seimc.org/wp-content/uploads/2022/05/GuiaGeSIDAPlanNacionalSobreElSidaRespectoAlTratamientoAntirretroviralEnAdultosInfectadosPorElVirusDeLaInmunodeficienciaHumanaActualizacionEnero2022.pdf>



Anexos

Anexo I: Documento para la recogida de datos.

Proyecto: “FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS AL DESARROLLO DE ESTEATOSIS HEPÁTICA NO ALCOHÓLICA (NAFLD) EN PACIENTES QUE CONVIVEN CON EL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA (VIH)”.

a) Datos demográficos:

- Edad: _____
- Sexo: Hombre (0), Mujer (1)

b) Relacionados con la infección por VIH:

- Número de CD4 (al diagnóstico): CD4 > 500 (0), CD4 entre 200 - 500 (1), CD4 < 200 (2)
- Carga viral (al diagnóstico): _____
- Años desde el diagnóstico: < 5 años del diagnóstico (0), entre 5-10 años del diagnóstico (1), > 5 años del diagnóstico (2).
- Número de TAR recibidas desde el diagnóstico: _____
- Número de resistencias a TAR registradas: _____
- Vía de infección VIH: sexual (0), parenteral (1), transmisión vertical (2).
- Presencia de coinfección por VHB o VHC: No (0), Si (1)

c) Comorbilidades

- Dislipemia: No (0), Si (1)
- Hipertensión arterial: No (0), Si (1)
- Diabetes Mellitus (DM): No (0), Si (1)
- Obesidad: No (0), Si (1)
- Hipertransaminasemia: No (0), Si (1)
- Hábito tabáquico: No (0), Si (1)

d) Diagnóstico de NAFLD:

- **Esteatosis hepática:** No (0), Si (1)
- **Escala HSI:** Riesgo bajo (0), Riesgo alto (1)
- **Escala FLI:** Riesgo bajo (0), Riesgo intermedio (1), Riesgo alto (2)

Anexo II: Consentimiento informado

Título del proyecto: PREVALENCIA Y FACTORES ASOCIADOS CON LA PRESENCIA DE ESTEATOSIS HEPÁTICA NO ALCOHÓLICA (NAFLD) EN PACIENTES CON INFECCIÓN POR EL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA (VIH).

El presente estudio está a cargo de la Dra. Ana Isabel Peláez Ballesta, facultativa del Hospital General Universitario de Lorca (Murcia) y la residente Elena Morcillo Rodríguez también de dicho hospital.

Los objetivos de este son:

- Estimar la prevalencia de NAFLD en una cohorte de pacientes en seguimiento en un hospital de 2º nivel.
- Comparar las características de los pacientes con NAFLD frente a los pacientes que no presentan este diagnóstico.
- Analizar si la presencia de los factores evaluados se asocia con la presencia de NAFLD.
- Evaluar la precisión de las escalas diagnósticas para estimar la presencia de NAFLD utilizando como gold standard la elastografía con CAP.

La hipótesis del estudio es que el perfil metabólico de los pacientes VIH que desarrollan NAFLD es diferente de los pacientes que no desarrollan esta entidad.

Los datos clínicos serán recogidos mediante la realización de una elastografía en el servicio de radiología del Hospital General Universitario Rafael Méndez.

La prueba consiste en una ecografía específica capaz de realizar una medición estimada del nivel de esteatosis del hígado del paciente. Dado que no es una prueba invasiva, no se producen efectos adversos reseñables para el paciente.

Los datos obtenidos serán confidenciales; serán utilizados de forma totalmente anónima, mediante un código, de forma que, en ningún caso se podrán relacionar con el paciente.

Se trata de una investigación de carácter académico y no será utilizado con fines comerciales.

El paciente es conocedor que se trata de un trabajo de carácter voluntario y, por tanto, podrá abandonar en cualquier momento el estudio. Del mismo modo, el paciente puede llevarse la hoja de información a su casa para meditarla con tiempo suficiente y consultar su participación con su familia o con su médico habitual.

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Título del PROYECTO: PREVALENCIA Y FACTORES ASOCIADOS CON LA PRESENCIA DE ESTEATOSIS HEPÁTICA NO ALCOHÓLICA (NAFLD) EN PACIENTES CON INFECCIÓN POR EL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA (VIH).

Don/Doña..... (Nombre y apellidos del participante),

de..... años de edad, con domicilio en..... ,

DNI..... y SIP

Don/Doña..... (Nombre y apellidos del participante),

de..... años de edad, con domicilio en..... en

calidad de representante legal/familiar o allegado del paciente

.....con DNI

Declaro que he hablado con: ANA ISABEL PELÁEZ BALLESTA / ELENA MORCILLO RODRÍGUEZ, responsables del proyecto y comprendo que mi participación es voluntaria.

He leído la hoja de información que se me ha entregado, he podido hacer preguntas sobre el estudio y he recibido suficiente información sobre el mismo.

Del mismo modo, entiendo que puedo retirarme del estudio:

- a) cuando quiera,
- b) sin tener que dar explicaciones
- c) sin que esto repercuta en mis cuidados médicos

Una vez informado, presto libremente mi conformidad para participar en el estudio. Del mismo modo, doy mi conformidad para que mis datos clínicos sean revisados por personal ajeno al centro, para los fines del estudio, y soy consciente de que este consentimiento es revocable.

He recibido una copia firmada de este Consentimiento Informado.

Firma del participante:

Fecha:

He explicado la naturaleza y el propósito del estudio al paciente mencionado.

Firma del Investigador:

Fecha:

En Lorca a.... de.....de 202....

REVOCACIÓN DEL CONSENTIMIENTO

Revoco el consentimiento prestado en fecha..... de..... de 202..., y no deseo seguir formando parte del este proyecto que doy con esta fecha por finalizado.

En Lorca, a.... de de 202...

Firmado el investigador:

Firmado del participante: