

**UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ
FACULTAD DE MEDICINA
TRABAJO FIN DE GRADO EN MEDICINA**



Prevalencia y factores de riesgo de esteatosis hepática cuantificada mediante índices clínico-analíticos y elastografía hepática en personas con infección por el VIH controlada virológicamente.

AUTOR: FERNÁNDEZ PICÓ, ÁNGEL

TUTOR: PADILLA URREA, SERGIO

Unidad de Enfermedades Infecciosas, Departamento de Medicina Clínica. Hospital General Universitario y Universidad Miguel Hernández, Elche.

Curso académico 2021-2022

Convocatoria de Junio

ÍNDICE

1. RESUMEN / ABSTRACT.	2
2. PALABRAS CLAVE / KEYWORDS.	4
3. INTRODUCCIÓN.	5
4. HIPÓTESIS / OBJETIVO.	8
5. MATERIAL Y MÉTODOS.	9
5.1 DISEÑO DE ESTUDIO Y POBLACIÓN:	9
5.2 PROCEDIMIENTOS Y VARIABLES:	10
5.2.1. VARIABLES DEPENDIENTES O DE RESULTADO:	10
5.2.2. VARIABLES INDEPENDIENTES O EXPLICATIVAS:	11
5.2.3. PROCEDIMIENTOS:	12
5.3. ANÁLISIS ESTADÍSTICO:	13
6. RESULTADOS.	14
6.1. Estudio de los índices clínico-analíticos de EH en población VIH:	14
6.2. Estudio de las estimaciones de EH mediante elastografía en población infectada y no infectada por el VIH.	17
7. DISCUSIÓN.	27
8. CONCLUSIONES.	29
9. BIBLIOGRAFÍA.	30
10. ANEXO.	33

1. RESUMEN / ABSTRACT.

La esteatosis hepática (EH) es una enfermedad cuya prevalencia está en aumento y que está muy ligada a la epidemia global que supone la obesidad y el síndrome metabólico. Con el avance de las terapias antirretrovirales (ART), se ha descrito en los últimos años un aumento de la prevalencia de EH en personas con infección por VIH. Sin embargo, no se utilizan métodos de estimación de grasa hepática en el seguimiento de estos pacientes.

Objetivo: Estimar la prevalencia de EH, usando métodos directos e indirectos, en personas con infección por VIH, y determinar factores de riesgo y predictores.

Métodos: Se trata de un estudio observacional transversal en población en seguimiento por infección por el VIH en la UEI del HGUE. Se realizó un análisis de prevalencia de EH mediante índices clínico-analíticos (considerando EH como HSI ≥ 36) con datos provenientes de la base de datos clínicos y analíticos asociada (Software ACyH®), y un análisis comparativo de prevalencia de EH mediante elastografía hepática (considerando EH como CAP ≥ 263 dB/m) entre un grupo VIH y un grupo Control.

Resultados: Se incluyeron 485 pacientes en el análisis de índices clínico-analíticos y 59 pacientes en el análisis comparativo mediante elastografía hepática. La prevalencia de EH en sujetos con infección por VIH medida mediante el índice HSI fue del 35,86% y en el grupo VIH medido mediante Fibroscan® fue del 41,03%. Mayores niveles de IMC [OR (IC95%); 1,33 (1,028 - 1,727)], perímetro abdominal, triglicéridos, glucosa, HTA [OR (IC95%); 1,81 (1,111 - 2,977)], DM y resistencia insulínica [OR (IC95%); 1,81 (1,421 - 4,294)] se asociaron con EH, mientras que los parámetros inmuno-virológicos no mostraron asociación. Los índices HSI y FLI mostraron una correlación significativa (p -valor $< 0,001$) y moderada (0,583 y 0,664 respectivamente) con el CAP.

Conclusiones: Existe una prevalencia significativa de EH en personas con infección por VIH. El síndrome metabólico es un factor determinante en su desarrollo, aunque se sugiere que exista un mecanismo fisiopatológico subyacente provocado por el VIH. Existen una serie de índices clínico-analíticos que constituyen una herramienta sencilla y práctica para estratificar el riesgo de EH en estos pacientes.

Liver steatosis (LS) prevalence is increasing and it is closely associated with global epidemic of obesity and metabolic syndrome. With the development of antiretroviral therapies (ART), an increase in the LS prevalence in HIV-infected patients has been described in recent years. However, liver fat estimating methods are not used in the follow-up of these patients.

Objective: To estimate the LS prevalence, using direct and indirect methods, in HIV-infected patients, and to determine risk factors and predictors.

Methods: This is a cross-sectional study. We included HIV-infected patients followed-up by the HGUE's UEI service. First, LS prevalence analysis was performed using clinical-analytical indexes (considering LS as HSI ≥ 36) with data from the associated clinical and analytical database (Software ACyH(R)). Another LS prevalence comparative analysis, using transient elastography (considering LS as CAP ≥ 263 dB/m), was performed between HIV-infected patients and a control group.

Results: 485 patients were included in the clinical-analytical indexes analysis and 59 patients were included in the transient elastography comparative analysis. The prevalence of LS in subjects with HIV infection measured by the HSI index was 35.86%. The prevalence of LS in the HIV group measured by Fibroscan(R) was 41.03%. Higher levels of BMI [OR (IC95%); 1,33 (1,028 - 1,727)], waist circumference, triglycerides, glucose, hypertension [OR (IC95%); 1,81 (1,111 - 2,977)], diabetes and insulin resistance [OR (IC95%); 1,81 (1,421 - 4,294)] were associated with HD, whereas HIV immuno-virological parameters showed no association. HSI and FLI indexes showed a significant (p -value < 0.001) and moderate correlation (0.583 and 0.664 respectively) with the CAP.

Conclusions: There is a significant prevalence of LS in people living with HIV infection. Metabolic syndrome is a determining factor in its development, although it is suggested that there is an underlying pathophysiological mechanism caused by HIV. There are some clinical-analytical indexes that constitute a simple and practical tool to stratify the risk of LS in these patients.

2. PALABRAS CLAVE / KEYWORDS.

VIH, esteatosis hepática, síndrome metabólico, resistencia insulínica, elastografía hepática, índice de esteatosis hepática, índice hígado graso, parámetro de atenuación controlada.

HIV, liver steatosis, metabolic syndrome, insulin resistance, transient elastography, hepatic steatosis index, fatty liver index, controlled attenuation parameter.



3. INTRODUCCIÓN.

Paralelamente al problema de obesidad en los países desarrollados, la esteatosis hepática (EH) ha visto aumentada su prevalencia, la cual se estima en torno a un 22-28% en población general [1]. La EH y sus consecuencias, se han convertido en una de las primeras causas de trasplante hepático [2]. Se han encontrado factores genéticos que predisponen al desarrollo de EH y que explican en parte la diversidad geográfica en la prevalencia de la misma [1]. Sin embargo, la mayoría de factores predisponentes están relacionados con la presencia de síndrome metabólico y son modificables, tales como la composición de la dieta y la actividad física [1, 3, 4].

El sustrato histológico de la EH consiste en la balonización e inflamación de los hepatocitos debido a la infiltración grasa de las vacuolas de los mismos. Se ha estimado que en los casos de EH existe una acumulación grasa por encima del 5% del peso del órgano [5, 6]. Se trata de una patología que cursa de manera silente o asintomática hasta el desarrollo de fibrosis, siendo los síntomas iniciales más frecuentes el dolor a nivel del hígado o la fatiga [6].

La progresión hacia fibrosis es un proceso lento, con una tasa anual de 0,09 puntos en la escala de fibrosis [1] y únicamente 0,44 de cada 1000 personas con EH progresará hacia carcinoma hepatocelular [1]. No obstante, debido al gran aumento de la prevalencia de esta entidad, se estima que más de veinte millones de personas en todo el mundo que actualmente padecen EH tengan un evento hepático mortal, superando a otras enfermedades como Hepatitis C y B, cuya tasa de progresión es mayor [1].

Las personas con infección por el VIH no son ajenas a este problema, ya que en ellas concurren con más prevalencia factores de riesgo y mecanismos patogénicos que predisponen a EH [7].

Según el registro nacional publicado por Sanidad en 2020, en España se han declarado desde 2003 más de 55.000 nuevos casos de personas infectadas por VIH, con una tasa anual de 7,46 casos por

cada 100.000 habitantes en 2019, de los cuales un 85,8% corresponden a hombres [8]. Desde la aprobación en 1987 de la Zidovudina, el primer fármaco antirretroviral aceptado en EEUU, y gracias a los numerosos avances en el tratamiento de la infección por VIH, se ha conseguido alargar la esperanza y la calidad de vida de las personas que padecen esta enfermedad, disminuyendo la tasa de mortalidad [9].

La normalización de la esperanza de vida en muchos de estos pacientes y la alta frecuencia de síndrome metabólico en los mismos, ha convertido a la EH en un problema emergente en esta población, con una prevalencia que varía entre el 13 y el 65% dependiendo del estudio [5].

Habitualmente el diagnóstico de EH se realiza en base a la presencia de factores de riesgo metabólicos, evaluación de parámetros bioquímicos y la clínica del paciente, precisando de confirmación diagnóstica mediante alguna técnica de imagen, siendo la más usada la ecografía [10]. No obstante, la ecografía hepática no permite distinguir entre EH y fibrosis, además de no servir para el diagnóstico en estadios tempranos, por lo que, la biopsia hepática es actualmente el Gold Standard para el diagnóstico y estadificación de fibrosis hepática en pacientes con esteatosis [10, 11]. Sin embargo, se trata de una prueba cruenta, cara, invasiva, no exenta de riesgos, que examina una pequeña porción de tejido y que además requiere un periodo de observación hospitalaria; por lo que están surgiendo nuevas técnicas diagnósticas y de seguimiento, como es el caso de la elastografía hepática o la resonancia magnética (RM) [11].

En este estudio hemos utilizado la elastografía hepática como técnica diagnóstica, una técnica que desde hace pocos años incorpora la posibilidad de cuantificar simultáneamente la grasa hepática mediante el *controlled attenuation parameter* CAP (dB/m). Pese a que hay pocos estudios que evalúen este parámetro para monitorizar el hígado graso, se considera que es una buena opción ya que es un método no invasivo, de breve duración, con resultados inmediatos, independiente del operador y que nos permite analizar muestras

hasta 100 veces más grandes que una biopsia hepática [12], con una sensibilidad de entre el 76 y el 85%; y una especificidad del 79% para la detección de EH [12].

Por otro lado, se han desarrollado durante los últimos años varios índices que mediante parámetros analíticos y clínicos, permitan simplificar y realizar un diagnóstico más práctico de EH [10]. Destacan por su sencillez de aplicación y por alto valor discriminativo el Índice de grasa hepática (FLI, por sus siglas del inglés *Fatty Liver Index*) o el Índice de esteatosis hepática (HSI, por sus siglas del inglés *Hepatic Steatosis Index*) [10]. Se ha demostrado en concreto que el HSI es un parámetro útil y simple que mediante el género del paciente, el IMC, el cociente AST/ALT y la presencia o no de diabetes, permite confirmar o descartar el diagnóstico de EH con una sensibilidad y especificidad superiores al 90% [13].

A pesar que existen factores de riesgo de EH en la población de personas con infección VIH, en el seguimiento clínico habitual de las mismas no se recomienda por el momento el uso de métodos de estimación precisos de la grasa hepática. Es por esto por lo que surge la necesidad de realizar un estudio para comprobar cuál es la prevalencia de esteatosis en personas con infección por VIH y si se pueden encontrar cuáles son los factores de riesgo o predictores de la misma mediante el uso de elastografía.

4. HIPÓTESIS / OBJETIVO.

Hipótesis: La prevalencia de EH en personas con infección por el VIH, medida mediante índices clínico-analíticos y de forma cuantitativa, es significativa y más elevada que en la población no infectada por el VIH, pudiendo identificar factores predisponentes de su desarrollo.

Objetivo principal:

1. Estimar la prevalencia de esteatosis hepática, usando métodos directos e indirectos, en personas con infección por VIH y compararla con una muestra de personas sin infección por el VIH.

Objetivos secundarios:

1. Determinar si existen factores de riesgo para el desarrollo de EH en personas con infección por VIH.
2. Describir la prevalencia de factores de riesgo conocidos de EH en la población de personas con infección VIH.
3. Determinar la correlación entre los diferentes índices clínico-analíticos de EH y la cifra del controlled attenuation parameter (CAP).

5. MATERIAL Y MÉTODOS.

5.1 DISEÑO DE ESTUDIO Y POBLACIÓN.

Se trata de un estudio observacional transversal en la población de pacientes en seguimiento por infección por el VIH en la Unidad de Enfermedades Infecciosas del HGU Elche. En el estudio se utilizaron dos estrategias distintas para responder a las preguntas de investigación.

Por un lado, se analizaron los datos de la base de datos clínicos y analíticos asociada (Software ACyH®) donde se vuelcan de forma diaria los datos obtenidos en la práctica clínica, incluyendo, en este caso, todos los pacientes con datos disponibles para el estudio. Esta base se usó para la estimación indirecta, mediante parámetros clínicos-analíticos de EH, y para la búsqueda de factores de riesgo de la misma.

Por otro lado, durante el periodo de octubre a noviembre de 2021, se reclutaron de forma consecutiva pacientes con infección por el VIH junto a un grupo control comparador de personas no infectadas por el VIH, en los que se cuantificó de forma directa la grasa hepática mediante la realización de la elastografía hepática.

- Análisis en la población VIH mediante índices clínico-analíticos:

Se incluyeron todos los pacientes mayores de 18 años activos en consulta (entendido en seguimiento activo como tener al menos una entrada en el sistema informático más allá del 1 de enero de 2020) y que tuviesen todas las variables clínicas y analíticas necesarias para el cálculo de los índices, permitiéndose datos desde el 1 de enero de 2019.

Cuando los pacientes disponían de más de un parámetro del estudio se usó para el análisis el más reciente de ellos.

- Análisis comparativo con población sin infección por el VIH:

En el grupo de personas con infección por el VIH, los datos se obtuvieron de aquellas personas mayores de 18 años que acudían de forma consecutiva para realizarse una analítica de revisión por presentar infección por el VIH a la Unidad de Enfermedades Infecciosas del Hospital General Universitario de Elche. Los criterios de inclusión para formar parte de este grupo fueron: Los criterios de exclusión para este grupo fueron: (1) diagnóstico previo en la historia clínica de cirrosis hepática de cualquier causa.

El segundo grupo, o grupo control de personas no infectadas, lo formaron aquellas personas mayores de 18 años que acudían a la Unidad de Enfermedades Infecciosas del Hospital General Universitario de Elche para revisión analítica tras infección por virus SARS-CoV-2 o infección previa por algún virus de hepatitis, preferentemente pacientes con VHC con respuesta viral sostenida. Los criterios de exclusión fueron: (1) diagnóstico previo en la historia clínica de cirrosis hepática, (2) diagnóstico previo de infección por VIH o exposición al virus.

A todas las personas que finalmente cumplían los criterios para participar en el estudio, se les informaba de la existencia y características del mismo y debían otorgar su consentimiento informado por escrito con la voluntad de participar. Posteriormente, se procedía a la extracción de sangre para la determinación de parámetros bioquímicos. Una vez acabada esta primera fase, se realizaba la elastografía hepática, antropometría y encuestas.

5.2 PROCEDIMIENTOS Y VARIABLES.

5.2.1. VARIABLES DEPENDIENTES O DE RESULTADO:

1. Cálculo de índices validados de EH:
 - a. FLI: Se calcula mediante el IMC (kg/m^2), perímetro de cintura (cm), triglicéridos (mg/dl) y GGT (U/L). Este índice solo se pudo aplicar en la comparación entre personas con VIH y control, debido a la ausencia del perímetro de cintura en los sujetos de la base de datos. Se utilizaron como puntos de corte: <30 (el diagnóstico de EH se descarta con una sensibilidad del 87% y un VPN del 83%) y ≥ 60 (el

diagnóstico de EH se confirma con una especificidad del 86% y un VPP del 99%). Los valores en el intervalo entre 30-59 son inconcluyentes [14].

- b. HSI: Se calcula mediante la fórmula: $8 \times \text{ALT(U/L)}/\text{AST(U/L)} + \text{IMC (kg/m}^2)$ (+2 si diabetes, +2 si mujer). Se utilizaron como puntos de corte: <30 (el diagnóstico de EH se descarta con una sensibilidad del 93,1% y un VPN del 84,3%) y ≥ 36 (el diagnóstico de EH se confirma con una especificidad del 92,4% y un VPP del 85,9%). Los valores en el intervalo entre 30-35 son inconcluyentes [13].

2. La variable principal de resultado para la parte comparativa entre grupo VIH y control es la prevalencia de esteatosis hepática o hígado graso en personas con infección por VIH, definida como un controlled attenuation parameter (CAP) ≥ 263 dB/m [15], así como sus predictores y factores de riesgo. También se usó como variable principal de resultado, y de forma complementaria, la cifra de fibrosis hepática significativa en personas con infección por VIH, que definimos como una rigidez $> 7,25$ kPa [16].

5.2.2. VARIABLES INDEPENDIENTES O EXPLICATIVAS:

1. Demográficas/clínicas: Se recogieron las variables sexo, edad, hipertensión arterial (HTA), diabetes mellitus (DM), dislipemia (DLP), tabaquismo (fumadores activos, exfumadores o no fumadores) y resistencia insulínica (IR). Se consideró como IR a aquellos sujetos con un índice TyG $\geq 4,49$ [16]. Este índice se calculó mediante la fórmula: $\text{Logaritmo neperiano de } [\text{Triglicéridos (mg/dl)} \times \text{Glucosa (mg/dl)}] / 2$ [17]. Se consideró que estas personas presentaban HTA, DM o DLP si: (1) había un diagnóstico previo en la historia clínica o (2) tomaban medicación para estas enfermedades.
2. Antropométricas: Se recogieron las variables talla, peso, IMC y perímetro de cintura para toda la muestra del análisis comparativo entre grupo VIH y control. Sin embargo, para el análisis de población VIH mediante índices clínico-analíticos, sólo estaban disponibles talla, peso e IMC para un total de 485 pacientes.

3. Analíticas: perfil lipídico (triglicéridos, colesterol total, LDL, HDL), glucosa, enzimas hepáticas (AST, ALT, GGT, FA), plaquetas, carga viral VIH/hepatitis y población linfocitaria (cifra absoluta y relativa al número total de linfocitos CD4+ y CD8+).
4. Encuestas: Previo a la realización de la prueba, para conocer el consumo de alcohol habitual de los sujetos, se les otorgaba un folio con el cuestionario AUDIT-C, un cuestionario validado sobre el consumo de alcohol en el último mes [18]. Se consideró como personas con un consumo excesivo de alcohol a aquellos que obtuvieron una puntuación final ≥ 4 , con una sensibilidad y especificidad del 86 y 72% respectivamente [18].

5.2.3. PROCEDIMIENTOS:

Para el estudio comparativo entre grupo VIH y control, se utilizó el Fibroscan® Mini+ 430 de Echosens, que cuenta con la tecnología VCTE™ (elastografía transitoria a vibración controlada) y CAP™ (*controlled attenuation parameter*), para determinar el grado de fibrosis y EH respectivamente [19]. La realización de la prueba, se realizó tal y como indicaba la ficha técnica [20] y el tutorial proporcionado por la propia compañía [21].

5.3. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

Para el análisis estadístico se utilizó el programa de software libre JASP (instalable desde <https://jasp-stats.org/>). Se crearon dos bases de datos en excel (una para cada análisis del estudio). En primer lugar se comprobó si las variables cumplían una distribución normal mediante la prueba de Shapiro-Wilks. Los resultados se expresaron mediante la mediana, Q1 y Q3 para las variables cuantitativas; mientras que para las cualitativas se expresaron en el número y porcentaje de casos en cada categoría. Para el análisis univariante se usaron pruebas no paramétricas con un nivel de significación $\alpha=0,05$. Para la comparación de variables cualitativas se utilizó el test de χ^2 , mientras que para la comparación de variables cuantitativas se utilizó el test de Mann-Whitney. Para el análisis multivariante se utilizaron tanto regresión lineal y logística con un nivel de significación $\alpha=0,05$, para identificar efectos independientes sobre las distintas variables de resultado cuantitativas y cualitativas, respectivamente. Se incluyeron aquellas variables con relevancia clínica y otras que fueron significativas en el análisis univariante, con un límite en el número de variables en función del tamaño muestral. No se introdujeron en esta correlaciones aquellas variables que estaban implícitas dentro de la fórmula de cálculo del índice HSI. También se exploró, mediante el coeficiente de correlación de Spearman la relación entre los diferentes índices y el CAP, asumiendo un nivel de significación estadística $\alpha=0,05$.

6. RESULTADOS.

6.1. Estudio de los índices clínico-analíticos de EH en población VIH:

Las características de la población que se incluyó en el análisis de los índices clínico-analíticos de EH en personas infectadas por el VIH se muestran en la tabla 1. Cumplieron los criterios de inclusión aplicados a la base de datos un total de 701 sujetos, de los cuales 210 se excluyeron para el cálculo del HSI por falta de valores de IMC por lo que finalmente la población de referencia para el estudio alcanzó los 485 sujetos.

La mayoría de la población que formó parte de este análisis fueron hombres (78,8%). Un 30,93% eran hipertensos, un 9,5% diabéticos, y un 69,3% tenían IR. La mediana (Q1-Q3) de edad fue de 51 años (41-58). La mediana (Q1-Q3) de IMC fue de 25,4 kg/m² (22,8-28,6). La mediana (Q1-Q3) de linfocitos CD4+ fue de 649 cel/mm³ (436 - 882) (Tabla 1). La prevalencia de EH medida según el índice HSI (considerando como alta probabilidad de EH un valor ≥ 36) fue del 35,7%.

En el análisis univariante, se observó que, en el grupo con un HSI ≥ 36 existe significativamente una mayor prevalencia hipertensos (38,7% vs 26,6%), de diabéticos (16,2% vs 5,8%) y de IR (80,9% vs 62,8%). También se apreció mayores niveles de GGT en este grupo. Por otro lado, el colesterol HDL fue significativamente menor en el grupo HSI >36 . No se observaron diferencias en los parámetros inmuno-virológicos relacionados con la infección VIH (Tabla 1).

Tabla 1. Características de la población de personas infectadas por el VIH para el análisis comparativo mediante índices clínico-analíticos. Población total y subpoblaciones en función del índice HSI: HSI \geq 36 (alta probabilidad de EH) en la población VIH.

	Índice HSI (n = 485)			P-valor
	Toda la muestra	\geq 36	<36	
n	485	173 (35,67)	312 (64,33)	-
Mujeres, n (%)	103 (21,24)	49 (28,32)	54 (17,31)	0,004
Edad	51 (41 - 58)	51 (42 - 58)	50 (41 - 58)	0,634
HTA, n (%)	150 (30,93)	67 (38,73)	83 (26,6)	0,006
DM, n (%)	46 (9,45)	28 (16,19)	18 (5,77)	<0,001
IR, n (%)	336 (69,28)	140 (80,93)	196 (62,82)	<0,001
Tabaco, n (%)				0,340
Fumador	223 (45,98)	72 (41,62)	151 (48,4)	
No fumador	163 (33,61)	64 (36,99)	99 (31,73)	
Exfumador	99 (20,41)	37 (21,39)	62 (19,87)	
Talla (cm)	170 (164 - 176)	170 (162 - 175)	171 (165 - 177)	0,026
Peso (kg)	74,2 (64,5 - 84)	86 (76 - 94,5)	70 (60,5 - 77)	<0,001
IMC (kg/m²)	25,4 (22,8 - 28,6)	29,9 (27,4 - 32,2)	23,7 (21,8 - 25,7)	<0,001
Glucosa (mg/dl)	93 (85 - 101)	96 (89 - 106)	91 (83 - 98)	<0,001
Triglicéridos (mg/dl)	112 (81 - 154)	128 (92 - 177)	105 (76 - 146)	<0,001
Colesterol (mg/dl)	188 (159 - 214)	186 (162 - 212)	189 (159 - 214)	0,997
HDL (mg/dl)	45 (37 - 54)	43 (34 - 53)	46 (38 - 56)	0,005
LDL (mg/dl)	109 (87 - 132)	109 (93 - 131)	109 (86 - 132)	0,096
AST (U/L)	29 (25 - 35)	29 (24 - 37)	28 (24 - 37)	0,085
ALT (U/L)	22 (17 - 31)	28 (20 - 43)	19 (15 - 25)	<0,001
GGT (U/L) *	26 (20 - 39)	30 (22 - 44)	25 (19 - 35)	<0,001
CD4+ (cel/mm³) *	649 (436 - 882)	669 (458 - 883)	640 (417 - 877)	0,487
NADIR CD4+ (cel/mm³)	227 (100 - 360)	232 (96 - 366)	227 (100 - 351)	0,992
Carga Viral <50 copias/ml, n (%) *	383 (87,84)	133 (86,36)	250 (88,65)	0,485

Las variables cuantitativas están expresadas en medianas y cuartiles (Q1, Q3); y las variables cualitativas como número de personas y en porcentajes (n, %). Los p-valores se obtuvieron usando los test Mann-Whitney o Kruskal-Wallis entre personas con un índice HSI <30, entre 30 y 35; y \geq 36. * Los datos no estaban disponibles para todos los sujetos: GGT n=471, CD4 n=442 y carga viral n=436.

En el análisis multivariante, la presencia de HTA y de IR se asociaron de forma independiente y significativa con EH medida por el índice HSI, tanto en el análisis de regresión lineal como en el de regresión logística, considerando un punto de corte de p-valor < 0,05 (HTA: OR [IC95%]; 1,81 [1,111 - 2,977]; IR: 1,81 [1,421 - 4,294]). Además, en la regresión lineal la cifra más cercana de linfocitos CD4+ y de GGT se relacionaron de forma directa con los niveles de HSI (Tablas 2 y 3).

Tabla 2. Regresión lineal índice HSI.

	Coefficientes	P-valor
Edad	-0,148	0,005
HTA	2,932	<0,001
IR	2,427	0,001
Triglicéridos	-0,011	0,832
Glucosa	0,075	0,110
GGT	0,160	<0,001
CD4+	0,101	0,028

IR, resistencia a la insulina medida con el índice TyG

Tabla 3. Regresión logística índice HSI.

	Odds Ratio	IC (95%)	P-valor
Edad	0,985	0,966 - 1,004	0,129
HTA	1,818	1,111 - 2,977	0,017
IR	2,470	1,421 - 4,294	0,001
Triglicéridos	1,001	0,998 - 1,003	0,606
Glucosa	1,002	0,998 - 1,007	0,375
GGT	1,001	0,996 - 1,006	0,712
CD4+	1,000	0,999 - 1,001	0,800

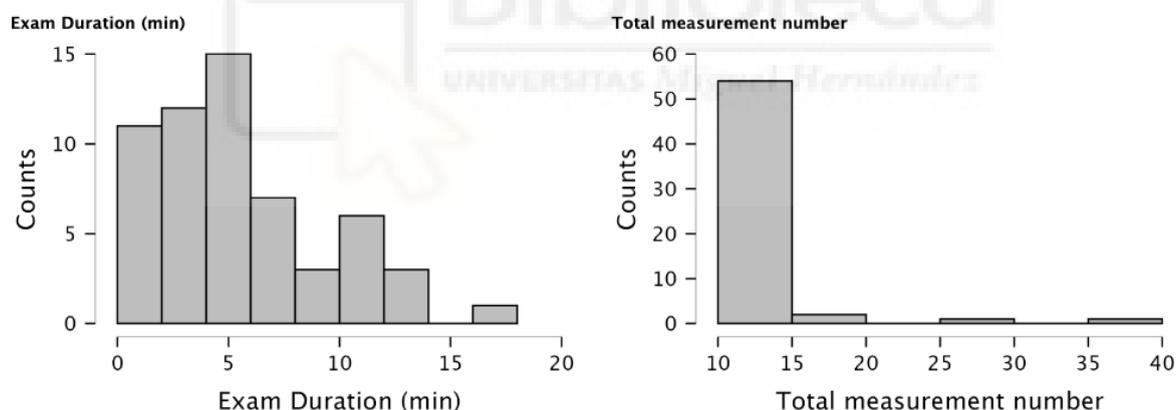
IR, resistencia a la insulina medida con el índice TyG

6.2. Estudio de las estimaciones de EH mediante elastografía en población infectada y no infectada por el VIH.

Formaron parte de este análisis un total de 58 sujetos (39 grupo VIH y 19 grupo control). El índice FLI pudo ser calculado para todos los sujetos del grupo VIH. Sin embargo, no se pudo realizar este cálculo en 3 sujetos del grupo control por ausencia de valores de GGT.

La media de la duración de la elastografía hepática fue de 5 minutos 41 segundos y la media de mediciones realizadas fue de 11. En la figura 1 y 2 se observan los gráficos de distribución para ambas variables.

Figura 2 y 3. Distribución de la duración y número de mediciones necesarias de la elastografía hepática mediante Fibroscan® Mini+ 430.



La mayoría de la población que formó parte de este análisis fueron hombres (67,24%). La mediana (Q1-Q3) de edad fue de 55 años (44-60). La mediana (Q1-Q3) de IMC fue de 24,6 kg/m² (22,4 - 28,3). En cuanto a la población linfocitaria, no había diferencias significativas en los CD4+. Sin embargo, los sujetos con VIH presentaban significativamente unos niveles de CD8+ mayores, y, por tanto, unos cocientes CD4+/CD8+ menores. El 92,31% de las personas con VIH presentaban carga viral inferior a 50 copias (Tabla 4).

La prevalencia de EH medida mediante el CAP del Fibroscan® (considerado como diagnóstico un CAP ≥ 263 dB/m) fue de un 43,1%. No hubo diferencias significativas en la prevalencia de EH entre el grupo con VIH y el control (41,1% vs. 47,4%, $p=0.772$) (tabla 4).



Tabla 4. Características población total y por subgrupos en función de la presencia de infección VIH.

	Total	VIH	Control	P-valor
n	58	39	19	
EH, n (%)	25 (43,1)	16 (41,03)	9 (47,37)	0,647
Fibrosis, n (%)	12 (20,69)	6 (15,39)	6 (31,58)	0,153
Mujeres, n (%)	19 (32,76)	13 (33,33)	6 (31,58)	0,894
Edad	55 (44 - 60)	54 (46 - 58)	55 (43 - 66)	0,476
HTA, n (%)	20 (34,48)	12 (30,77)	8 (42,11)	0,394
DM, n (%)	7 (12,07)	6 (15,39)	1 (5,26)	0,267
DLP, n (%)	16 (27,59)	12 (30,77)	4 (21,05)	0,437
IR, n (%) *	37 (67,27)	26 (66,66)	11 (68,75)	0,881
VHC, n (%)				0,061
RVS>12	8 (13,79)	7 (17,95)	1 (5,26)	
Inf. Activa	2 (3,45)	0 (0)	2 (10,53)	
Talla (cm)	170 (163 - 175)	171 (165 - 175)	169 (159 - 173)	0,185
Peso (kg)	73,5 (63,3 - 81,8)	74 (64,5 - 82)	70 (58- 75,5)	0,174
IMC (kg/m2)	24,6 (22,4 - 28,3)	24,6 (22,8 - 29,8)	24,2 (22 - 27,4)	0,403
Consumo excesivo alcohol, n (%)	14 (24,14)	11 (28,21)	3 (15,79)	0,300
P. Abdominal (cm)	93 (82 - 101)	93 (83 - 102)	92 (81 - 100)	0,336
Glucosa (mg/dl)	92 (85 - 107)	90 (84 -107)	97 (89 - 105)	0,426
Triglicéridos * (mg/dl)	98 (81 - 138)	99 (81 - 164)	96 (80 - 121)	0,312
Colesterol * (mg/dl)	196 (163 - 217)	197 (163 - 221)	195 (162 - 205)	0,767
HDL * (mg/dl)	49 (41 - 61)	46 (39 -59)	56 (46 - 62)	0,156
LDL * (mg/dl)	112 (92 - 130)	112 (90 - 129)	114 (98 - 134)	0,464
AST (U/L)	30 (25 - 35)	29 (25 - 33)	34 (27 - 38)	0,242
ALT (U/L)	21 (15 - 32)	21 (16 - 32)	22 (14 - 35)	0,791
GGT * (U/L)	26 (21 - 36)	26 (23 - 36)	22 (18 - 33)	0,145
FA * (U/L)	73 (55 - 86)	73 (55 - 86)	71 (60 - 80)	0,706
Plaquetas (10⁹/L)	204 (174 - 236)	211 (176 - 254)	195 (172 - 218)	0,556
CD4 * (cel/mm³)	646 (538 - 813)	656 (593 - 808)	627 (446 - 957)	0,709
CD4 % *	36,5 (31,2 - 41,1)	36,4 (30,8 -38,1)	39 (33- 42)	0,233

CD8 * (cel/mm³)	651 (387 - 891)	728 (541 - 926)	355 (245 - 558)	0,002
CD8 % *	34,8 (27,4 - 41,1)	36,7 (29,7 - 43,4)	26,1 (18,6 - 31,6)	0,004
CD4/CD8 *	1,11 (0,75 - 1,43)	0,99 (0,71 - 1,26)	1,6 (1,12 - 2,13)	0,008
FLI *	34 (17 - 69)	40 (17 - 72)	23 (11 - 69)	0,369
HSI	31,5 (29 - 36,4)	31,4 (29,5 - 36,8)	32,4 (28,2 - 35,8)	0,673
E Median (kPa)	5 (4,15 - 6,98)	4,7 (4,05 - 6,15)	5,7 (4,9 - 7,6)	0,048
CAP Enhanced Mean (dB/m)	248 (202 - 294)	250 (200 - 282)	245 (213 - 304)	0,772
TAR, n (%)				
-TAR basado en II	-	13 (33,33)	-	-
-TAR basado en IP/p	-	7 (17,95)	-	-
-TAR basado en ITINA	-	14 (35,9)	-	-
-Otras combinaciones	-	5 (12,82)	-	-
Carga Viral <50 copias/ml, n (%)	-	36 (92,31)	-	-

Las variables cuantitativas están expresadas en medianas y cuartiles (Q1, Q3); y las variables cualitativas como número de personas y en porcentajes (n, %). Los p valores se obtuvieron usando los test Mann-Whitney o χ^2 test entre el grupo VIH y control. * Los datos de triglicéridos, colesterol, HDL, LDL, GGT, FLI y IR del grupo control estaban disponibles para 16 de los 19 individuos. Los datos de FA estaban disponibles para 15 de los 19 individuos del grupo control. Los datos para CD4, CD8, CD4 %, CD8 % y cociente CD4/CD8 estaban disponibles para 14 de las 19 personas que formaban parte del grupo control.

Considerando sólo los pacientes con EH, no hubo diferencias en ninguno de los parámetros estudiados entre las poblaciones de infectados por el VIH y no infectados (tabla 5).

Tabla 5. Características población total con EH y por subgrupos en función de la presencia o no de infección VIH.

	Total	VIH	Control	P-valor
n	25	16	9	
Fibrosis, n (%)	7 (28)	4 (25)	3 (33,33)	0,153
Mujeres, n (%)	7 (28)	6 (37,5)	1 (11,11)	0,158
Edad	55 (50 - 60)	54 (46 - 58)	55 (49 - 70)	0,671
HTA, n (%)	11 (44)	6 (37,5)	5 (55,56)	0,383
DM, n (%)	6 (24)	5 (31,25)	1 (11,11)	0,258
DLP, n (%)	8 (32)	5 (31,25)	3 (33,3)	0,915
IR, n (%) *	20 (86,96)	14 (87,5)	6 (85,7)	0,907
VHC, n (%)				0,667
RVS>12	2(8)	1 (6,25)	1 (11,11)	
Inf. Activa	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
Talla (cm)	170 (165 - 173)	170 (162 - 172)	169 (166 - 177)	0,712
Peso (kg)	76 (73,4 - 89)	77,3 (72,5 - 91,1)	74 (73,4- 76)	0,335
IMC (kg/m2)	27,6 (24,6 - 31,2)	29,8 (24,3 - 31,6)	26,3 (25,1 - 28,4)	0,365
Consumo excesivo alcohol, n (%)	4 (16)	3 (18,75)	1 (11,11)	0,617
P. Abdominal (cm)	99 (92 - 109)	98 (92 - 110)	100 (92 - 101)	0,552
Glucosa (mg/dl)	102 (90 - 110)	100 (83 - 114)	102 (100 - 114)	0,533
Triglicéridos * (mg/dl)	131 (97 - 188)	174 (98 - 199)	128 (104 - 135)	0,192
Colesterol * (mg/dl)	201 (187 - 228)	205 (197 -226)	196 (172 - 225)	0,616
HDL * (mg/dl)	43 (37 - 58)	43 (35 -54)	48 (42 - 60)	0,547
LDL * (mg/dl)	112 (100 - 129)	112 (101- 128)	109 (99 - 146)	0,973
AST (U/L)	32 (27 - 36)	31 (28 - 35)	35 (27 - 38)	0,496
ALT (U/L)	27 (18 - 34)	26 (18 -35)	27 (14 - 33)	0,977
GGT * (U/L)	28 (23 - 38)	30 (24 -38)	25 (20 - 36)	0,422
FA * (U/L)	73 (55 - 86)	75 (55 - 99)	74 (70 - 76)	0,606
Plaquetas (10⁹/L)	287 (158 - 222)	183 (170 - 235)	201 (158 - 213)	0,846
CD4 * (cel/mm³)	706 (596 - 784)	722 (639 - 787)	608 (459 - 784)	0,388
CD4 % *	33,5 (31,1 - 41,2)	33,42 (31,8 -38,8)	36,8 (31,1- 41,5)	0,890
CD8 * (cel/mm³)	651 (355 - 807)	721 (562 - 875)	295 (221 - 398)	0,007

CD8 % *	32,7 (22,7 - 40,5)	34,71 (30,2 - 42,1)	22,7 (16,3 - 37,8)	0,023
CD4/CD8 *	1,19 (0,74 - 1,76)	0,99 (0,71 - 1,25)	1,76 (1,11 - 2,56)	0,057
FLI *	68 (38 - 87)	72 (40 - 92)	68 (38 - 77)	0,664
HSI	36 (31,6 - 39,5)	37,6 (33,7 - 40,1)	34 (31,6 - 36)	0,207
TAR, n (%)				
-TAR basado en II	-	6 (37,5)	-	-
-TAR basado en IP/p	-	3 (18,75)	-	-
-TAR basado en ITINA	-	6 (37,5)	-	-
-Otras combinaciones	-	1 (6,25)	-	-
Carga Viral <50 copias/ml, n (%)	-	15 (93,75)	-	-

Las variables cuantitativas están expresadas en medianas y cuartiles (Q1, Q3); y las variables cualitativas como número de personas y en porcentajes (n, %). Los p valores se obtuvieron usando los test Mann-Whitney o χ^2 test entre el grupo VIH y control. * Los datos de triglicéridos, colesterol, HDL, LDL, GGT, FLI e IR del grupo control estaban disponibles para 7 de los 9 individuos. Los datos de FA estaban disponibles para 6 de los 9 individuos del grupo control.

En cuanto al análisis univariante cuando comparamos dentro del grupo VIH a personas con EH y sin EH, se observó que en el grupo con EH existe significativamente una mayor prevalencia de diabéticos (31,3% vs 4,4%) y de IR (87,5% vs 52,2%). También se apreciaron mayores niveles de triglicéridos, mayor IMC y mayor perímetro abdominal en este grupo. No se observaron diferencias en los parámetros inmuno-virológicos relacionados con la infección VIH (tabla 6).

En cuanto a los índices clínico-analíticos (FLI y HSI), ambos fueron significativamente mayores en los sujetos con EH. Además también podemos ver que el 81,3% de los sujetos con EH tuvieron un FLI alterado (FLI >30) y el 87,5% tuvieron un HSI alterado (HSI >30 (tabla 6).

Tabla 6. Comparación entre personas con EH (CAP \geq 263 dB/m) y sin EH en el grupo VIH del análisis comparativo medida mediante Fibroscan®.

	Total	EH	NO EH	P-valor
n	39	16	23	
Fibrosis, n (%)	6 (15,38)	4 (25)	2 (8,7)	0,165
Mujeres, n (%)	13 (33,33)	6 (37,5)	7 (30,44)	0,645
Edad	54 (46 - 58)	54 (46 - 58)	55 (43 - 66)	0,548
HTA, n (%)	12 (30,77)	6 (30,5)	6 (26,1)	0,447
DM, n (%)	6 (15,38)	5 (31,25)	1 (4,35)	0,022
DLP, n (%)	12 (30,77)	5 (31,25)	7 (30,44)	0,957
IR, n (%)	26 (66,66)	14 (87,5)	12 (52,17)	0,021
VHC, n (%)				0,112
RVS>12	7 (17,95)	1 (6,25)	6 (26,09)	
Inf. Activa	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
Talla (cm)	171 (165 - 175)	170 (162 - 172)	172 (167 - 179)	0,193
Peso (kg)	74 (64,5 - 82)	77,3 (72,5 - 91,1)	71 (63 - 77,3)	0,024
IMC (kg/m²)	24,6 (22,8 - 29,8)	29,8 (24,3 - 31,6)	23,2 (22 - 25,3)	0,002
Consumo excesivo alcohol, n (%)	11 (28,21)	3 (18,75)	8 (34,78)	0,274
P. Abdominal (cm)	93 (83 - 102)	98 (92 - 110)	86 (81 - 97)	0,008
Glucosa (mg/dl)	90 (84 - 107)	100 (83 - 114)	89 (85 - 97)	0,230
Triglicéridos (mg/dl)	99 (81 - 164)	174 (98 - 199)	86 (65 - 121)	0,002
Colesterol (mg/dl)	197 (163 - 221)	205 (197 - 226)	188 (160 - 209)	0,089
HDL (mg/dl)	46 (39 - 59)	43 (35 - 54)	49 (45 - 61)	0,219
LDL (mg/dl)	112 (90 - 129)	112 (101 - 128)	94 (88 - 129)	0,539
AST (U/L)	29 (25 - 33)	31 (28 - 35)	27 (24 - 32)	0,144
ALT (U/L)	21 (16 - 32)	26 (18 - 35)	19 (15 - 28)	0,119
GGT (U/L)	26 (23 - 36)	30 (24 - 38)	25 (22 - 33)	0,208
FA (U/L)	73 (55 - 86)	75 (55 - 99)	73 (56 - 78)	0,597
Plaquetas (10⁹/L)	211 (176 - 254)	183 (170 - 235)	216 (185 - 258)	0,149
CD4 (cel/mm³)	656 (593 - 808)	722 (639 - 787)	615 (546 - 820)	0,242
CD4 %	36,4 (30,8 - 38,1)	33,42 (31,8 - 38,8)	36,46 (29,7 - 38,1)	0,810
CD8 (cel/mm³)	728 (541 - 926)	721 (562 - 875)	728 (538 - 926)	0,966

CD8 %	36,7 (29,7 - 43,4)	34,71 (30,2 - 42,1)	37,7 (29,1 - 43,5)	0,507
CD4/CD8	0,99 (0,71 - 1,26)	0,99 (0,71 - 1,25)	1,01 (0,72 - 1,26)	0,875
FLI	40 (17 -72)	72 (40 - 92)	23 (14 - 46)	<0,001
-FLI \geq 60, n (%)	12 (30,8)	10 (62,5)	2 (8,7)	<0,001
-FLI 30-50, n (%)	10 (25,6)	3 (18,75)	7 (30,4)	<0,001
-FLI <30, n (%)	17 (43,6)	3 (18,75)	14 (60,9)	<0,001
HSI	31,4 (29,5 - 36,8)	37,6 (33,7 - 40,1)	30,1 (27,99 - 31,9)	<0,001
-HSI \geq 36	11 (33,33)	10 (62,5)	1 (4,35)	<0,001
-HSI 30-35,99	15 (38,46)	4 (25)	11 (47,826)	<0,001
-HSI <30	13 (28,21)	2 (12,5)	11 (47,826)	<0,001
TAR, n (%)				
-TAR basado en II	13 (33,33)	6 (37,5)	7 (30,44)	0,645
-TAR basado en IP/p	7 (17,95)	3 (18,75)	4 (17,39)	0,913
-TAR basado en ITINA	14 (35,9)	6 (37,5)	8 (34,78)	0,862
-Otras combinaciones (juluca / rezolsta+ativicay / tenofovir+emtricitabina)	5 (12,82)	1 (6,25)	4 (17,39)	0,306
Carga Viral <50 copias/ml, n (%)	36 (92,308)	15 (93,75)	21 (91,3)	0,778

Las variables cuantitativas están expresadas en medianas y cuartiles (Q1, Q3); y las variables cualitativas como número de personas y en porcentajes (n, %). Los p valores se obtuvieron usando los test Mann-Whitney o χ^2 test entre personas con esteatosis y no esteatosis en el grupo VIH.

En el análisis multivariante, el IMC se asoció de forma independiente y significativa con EH medida mediante el CAP, tanto en el análisis de regresión lineal como en el de regresión logística, considerando un punto de corte de p-valor < 0,05, OR (IC95%); 1,33 (1,028 - 1,727) (tablas 7 y 8).

Tabla 7. Regresión lineal CAP en grupo VIH.

	Coefficientes	P-valor
Edad	0,070	0,707
Sexo (Mujer)	-10,238	0,925
DM	17,298	0,463
HTA	-6,885	0,769
IR	14,631	0,490
IMC	0,521	0,002
Triglicéridos	0,146	0,393
CD4+	0,112	0,769

R, resistencia a la insulina medida con el índice TyG

Tabla 8. Regresión logística, para CAP ≥ 263 dB/m en grupo VIH.

	Odds Ratio	IC (95%)	P-valor
Edad	1,034	0,928 - 1,153	0,541
Sexo (Mujer)	2,024	0,279 - 14,677	0,485
HTA	0,212	0,013 - 3,557	0,281
IR	1,122	0,103 - 12,189	0,924
IMC	1,333	1,028 - 1,727	0,030
Triglicéridos	1,013	0,997 - 1,028	0,117
CD4+	1,002	0,998 - 1,006	0,227

R, resistencia a la insulina medida con el índice TyG

En las figuras 3 y 4 observamos los coeficientes de correlación de Spearman entre el CAP y los índices HSI y FLI. Para ambos índices existió una relación significativa (p -valor $< 0,001$) y moderada (HSI: 0,583; FLI: 0,664) con el CAP.

Figura 3. Test de correlación de Spearman entre CAP y HSI.

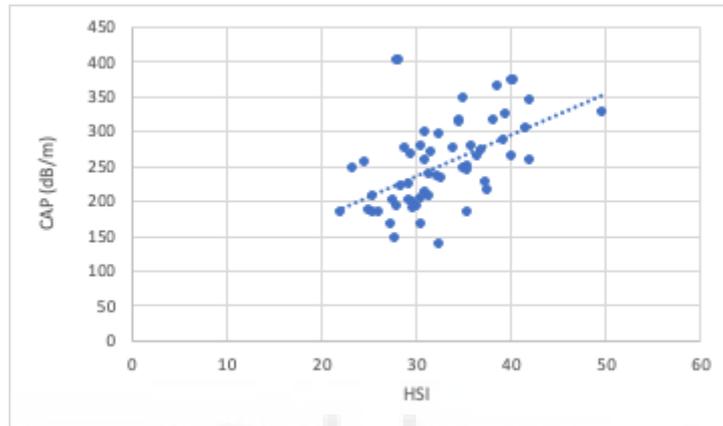
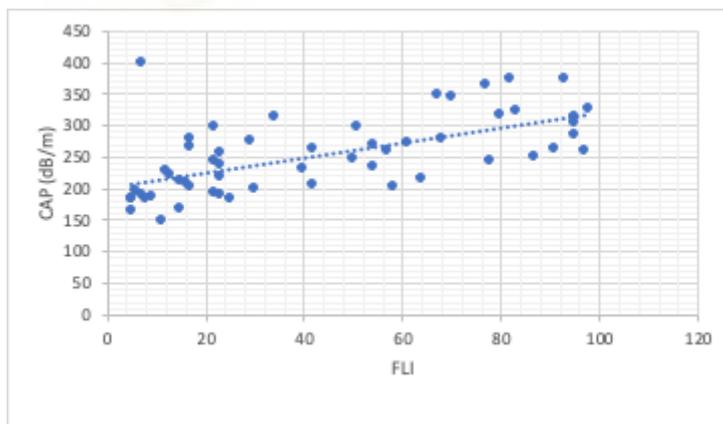


Figura 4. Test de correlación de Spearman entre CAP y FLI.



7. DISCUSIÓN.

En nuestro estudio se observó una prevalencia significativa de EH en pacientes infectados por VIH. Al igual que en la población sin infección por el VIH, aquellas variables relacionadas con el síndrome metabólico (obesidad, HTA, DM, resistencia insulínica o niveles altos de triglicéridos) también estuvieron asociadas al desarrollo de EH en sujetos con infección por VIH, a la vez que fueron muy prevalentes en los mismos. Por contra, no se encontró asociación con la EH de los parámetros inmuno-virológicos relacionados con la infección VIH. Finalmente, se observó que los índices clínico-analíticos constituyen una herramienta sencilla y fiable, que además muestran una correlación significativa entre y el CAP en pacientes con infección VIH.

Como fortalezas del trabajo, cabe destacar el uso de varias técnicas directas e indirectas, incluyendo técnicas de imagen como la elastografía hepática e índices clínico-analíticos (HSI y FLI), para el diagnóstico de EH. Además, el análisis de población VIH mediante estos índices gozó de un tamaño muestral no despreciable de una muestra contemporánea y que refleja el paciente prototipo actual.

Si revisamos la literatura, encontramos varios estudios que tratan de estimar la prevalencia global de EH. Según un meta-análisis publicado en 2021, que incluye un total de 245 estudios y una tamaño muestral de más de cinco millones de individuos, se estimó que la prevalencia global de EH era del 29,8%, variando esta según la población estudiada y el método diagnóstico elegido [22]. Por ello, los resultados obtenidos en nuestro estudio sugieren que la prevalencia de EH, asumiendo las limitaciones de la comparación, podría ser más elevada en personas con VIH que en población general.

Otros estudios también describen la no asociación de la EH con parámetros inmuno-virológicos del VIH, tales como el tiempo de evolución, el tiempo bajo tratamiento antirretroviral o la exposición a un grupo determinado de fármacos antirretrovirales [23]. Todo ello sugiere que las personas con VIH pueden tener un mayor riesgo de EH que la población general, independientemente de que estén en

correcto tratamiento y bien controladas, y por tanto, que pueda existir un mecanismo fisiopatológico subyacente [23].

Se ha demostrado que la proteína viral R (VPR) está implicada en este proceso. Se trata de una proteína producida por el VIH que sigue produciéndose y mantiene niveles elevados en sangre aunque las personas sigan un tratamiento óptimo y estén controladas [24]. Se ha demostrado que la VPR es un corregulador que modula el metabolismo energético coactivando el receptor glucocorticoide (GR) y correprimiendo el receptor activado por el proliferador de peroxisomas (PPAR γ y PPAR α) dando lugar a: a) un flujo acelerado de ácidos grasos hacia el hígado, b) aumento de la lipólisis hepática; c) disminución de la oxidación de ácidos grasos hepáticos; y d) acumulación de ácidos grasos de cadena larga dentro de microsomas hepáticos [24].

Nuestro estudio también presentó una serie de limitaciones: (1) el bajo tamaño muestral del grupo control del análisis comparativo, (2) la utilización del Fibroscan® como técnica diagnóstica de EH es relativamente reciente, por lo que todavía no se han establecido unos puntos de corte óptimos y universales; (3) la inclusión de personas en seguimiento por hepatitis B y C, aunque sin cirrosis, en el grupo control del análisis comparativo.

En un futuro, sería interesante continuar con este estudio, ampliando el tamaño muestral del análisis con elastografía hepática, permitiendo realizar una comparación directa entre personas con y sin infección VIH.

Por todo ello, este trabajo apoya la idea de llevar a cabo una vigilancia más estrecha de los pacientes con infección VIH, prestando especial atención y tratando de conseguir un adecuado control de los factores de riesgo de desarrollar EH. Además proponemos, tal como se sugiere de nuestro trabajo, que sería interesante implementar el cálculo de estos índices en la práctica clínica como método de cribado de EH previa a la realización de estudios más específicos como el Fibroscan®, tratando, simultáneamente, de evitar su progresión hacia fibrosis mediante la implementación de medidas higiénico-dietéticas.

8. CONCLUSIONES.

- 1- La prevalencia de EH es significativa en pacientes con VIH. En comparación con otros estudios similares, se sugiere una prevalencia mayor de EH, en personas con infección por VIH.
- 2- El síndrome metabólico es un factor determinante en el desarrollo de EH, tanto en población general como en personas con infección VIH. Sin embargo, parámetros inmuno-virológicos no mostraron relación con el desarrollo de EH, lo que sugiere un mecanismo fisiopatológico subyacente más allá de una replicación viral activa y/o inmunosupresión.
- 3- Las personas con infección por el VIH tienen una prevalencia significativa de factores de riesgo de EH.
- 4- Existen una serie de índices clínico-analíticos (FLI y HSI) que tienen correlación con las pruebas de imagen y que nos permiten de manera fiable y sencilla estratificar el riesgo de tener EH.



9. BIBLIOGRAFÍA.

1. Rinella M, Charlton M. The globalization of nonalcoholic fatty liver disease: prevalence and impact on world health. *Hepatology* 2016; 64:19–22.
2. Muthiah MD, Sanyal AJ. Burden of Disease due to Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterol Clin North Am.* 2020 Mar;49(1):1-23. doi: 10.1016/j.gtc.2019.09.007. PMID: 32033757.
3. Ryu S, Chang Y, Jung HS, Yun KE, Kwon MJ, Choi Y, Kim CW, Cho J, Suh BS, Cho YK, Chung EC, Shin H, Kim YS. Relationship of sitting time and physical activity with non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol.* 2015 Nov;63(5):1229-37. doi: 10.1016/j.jhep.2015.07.010. Epub 2015 Sep 15. PMID: 26385766.
4. Zhang J, Xu Q, Lai F, Chen N, Lin M, Liu Y, Zhang W, Liu C, Wang S, Li Z. Joint associations of metabolically healthy abdominal obesity and non-alcoholic fatty liver disease with prediabetes and diabetes in Chinese adults. *BMJ Open Diabetes Res Care.* 2021 Aug;9(1):e002362. doi: 10.1136/bmjdr-2021-002362. PMID: 34433546; PMCID: PMC8388268.
5. Cervo A, Milic J, Mazzola G, Schepis F, Petta S, Krahn T, Lebouche B, Deschenes M, Cascio A, Guaraldi G, Sebastiani G. Prevalence, Predictors, and Severity of Lean Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Patients Living With Human Immunodeficiency Virus. *Clin Infect Dis.* 2020 Dec 17;71(10):e694-e701. doi: 10.1093/cid/ciaa430. PMID: 32280969.
6. Loomba, R., Friedman, S., & Shulman, G. (2021). Mechanisms and disease consequences of nonalcoholic fatty liver disease. *Cell*, 184(10), 2537-2564. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.04.015>
7. Rodríguez Carranza, Sandra I., & Aguilar Salinas, Carlos A.. (2004). Anormalidades metabólicas en pacientes con infección por VIH. *Revista de investigación clínica*, 56(2), 193-208.
8. Ministerio de Sanidad. Registro nacional de casos de Sida: actualización 30 de junio de 2020. Dirección general de Salud Pública. Available at:

https://www.sanidad.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/vigilancia/Informe_VIH_SIDA_20201130.pdf

9. Wandeler, G., Johnson, L., & Egger, M. (2016). Trends in life expectancy of HIV-positive adults on antiretroviral therapy across the globe. *Current Opinion In HIV And AIDS*, 11(5), 492-500. <https://doi.org/10.1097/coh.0000000000000298>
10. Graffigna M, Catoira N, Soutelo J, Azpelicueta A, Berg G, Perel C et al. Diagnóstico de esteatosis hepática por métodos clínicos, bioquímicos y por imágenes. *Revista Argentina de Endocrinología y Metabolismo*. 2017;54(1):37-46.
11. Park J, Lee JM, Lee G, Jeon SK, Joo I. Quantitative Evaluation of Hepatic Steatosis Using Advanced Imaging Techniques: Focusing on New Quantitative Ultrasound Techniques. *Korean J Radiol*. 2022 Jan;23(1):13-29. doi: 10.3348/kjr.2021.0112. PMID: 34983091; PMCID: PMC8743150.
12. da Silva LCM, de Oliveira JT, Tochetto S, de Oliveira CPMS, Sigrist R, Chammas MC. Ultrasound elastography in patients with fatty liver disease. *Radiol Bras*. 2020 Jan-Feb;53(1):47-55. doi: 10.1590/0100-3984.2019.0028. PMID: 32313337; PMCID: PMC7159044.
13. Lee JH, Kim D, Kim HJ, Lee CH, Yang JI, Kim W, Kim YJ, Yoon JH, Cho SH, Sung MW, Lee HS. Hepatic steatosis index: a simple screening tool reflecting nonalcoholic fatty liver disease. *Dig Liver Dis*. 2010 Jul;42(7):503-8. doi: 10.1016/j.dld.2009.08.002. Epub 2009 Sep 18. PMID: 19766548.
14. Bedogni G, Bellentani S, Miglioli L, Masutti F, Passalacqua M, Castiglione A, Tiribelli C. The Fatty Liver Index: a simple and accurate predictor of hepatic steatosis in the general population. *BMC Gastroenterol*. 2006 Nov 2;6:33. doi: 10.1186/1471-230X-6-33. PMID: 17081293; PMCID: PMC1636651.
15. Chan WK, Nik Mustapha NR, Mahadeva S. Controlled attenuation parameter for the detection and quantification of hepatic steatosis in nonalcoholic fatty liver disease. *J Gastroenterol Hepatol*. 2014;29(7):1470-6. doi: 10.1111/jgh.12557. PMID: 24548002.

16. Qi X, An M, Wu T, Jiang D, Peng M, Wang W et al. Transient Elastography for Significant Liver Fibrosis and Cirrhosis in Chronic Hepatitis B: A Meta-Analysis. *Canadian Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2018;2018:1-13.
17. Zhang, S., Du, T., Zhang, J., Lu, H., Lin, X., Xie, J., Yang, Y., & Yu, X. (2017). The triglyceride and glucose index (TyG) is an effective biomarker to identify nonalcoholic fatty liver disease. *Lipids in health and disease*, 16(1), 15. <https://doi.org/10.1186/s12944-017-0409-6>.
18. Bush K, Kivlahan DR, McDonnell MB, Fihn SD, Bradley KA, for the Ambulatory Care Quality Improvement Project (ACQUIP). The AUDIT Alcohol Consumption Questions (AUDIT-C): An Effective Brief Screening Test for Problem Drinking. *Arch Intern Med*. 1998;158(16):1789–1795. doi:10.1001/archinte.158.16.1789.
19. FibroScan® Mini+ 430 - Echosens. (2022). Retrieved from <https://www.echosens.com/products/fibroscan-mini-2/>
20. Recommendations - Echosens. (2022). Retrieved from <https://www.echosens.com/fibroscanprocedure/>
21. Tutorial FibroScan liver examination with SmartExam. (2020). Retrieved from <https://www.youtube.com/watch?v=nc8XtsfyL3E>.
22. Le, M., Yeo, Y., Li, X., Li, J., Zou, B., & Wu, Y. et al. (2021). 2019 Global NAFLD Prevalence: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clinical Gastroenterology And Hepatology*. doi: 10.1016/j.cgh.2021.12.002
23. Maurice, J., Patel, A., Scott, A., Patel, K., Thursz, M., & Lemoine, M. (2017). Prevalence and risk factors of nonalcoholic fatty liver disease in HIV-monoinfection. *AIDS*, 31(11), 1621-1632. doi: 10.1097/qad.0000000000001504
24. Agarwal N, Iyer D, Gabbi C, Saha P, Patel SG, Mo Q, Chang B, Goswami B, Schubert U, Kopp JB, Lewis DE, Balasubramanyam A. HIV-1 viral protein R (Vpr) induces fatty liver in mice via LXR α and PPAR α dysregulation: implications for HIV-specific pathogenesis of NAFLD. *Sci Rep*. 2017 Oct 17;7(1):13362. doi: 10.1038/s41598-017-13835-w. PMID: 29042644; PMCID: PMC5645472.

10. ANEXO.

Cuestionario de prueba de detección de alcohol AUDIT-C (Spanish)

Debido que ingerir alcohol puede afectar su salud e interferir con ciertos medicamentos y tratamientos, es importante que le hagamos algunas preguntas sobre su uso del alcohol. Si se siente incómodo al llenar este formulario, hágaselo saber a su proveedor de atención médica.

Patient name: _____

Date of birth: _____

Una bebida estándar equivale a:

- 1.5 oz de licor (por ejemplo, un trago de whisky)
- 12 oz cerveza
- 5 oz de vino



AUDIT – C

1. ¿Con qué frecuencia consume alguna bebida alcohólica?	Nunca	Una o menos veces al mes	De 2 a 4 veces al mes	De 2 a 3 veces a la semana	4 o más veces a la semana
2. ¿Cuántas consumiciones de bebidas alcohólicas suele realizar en un día de consumo normal?	1 ó 2	3 ó 4	5 ó 6	7, 8, o 9	10 o más
3. ¿ Con qué frecuencia toma 6 o más bebidas alcohólicas en un solo día?	Nunca	Menos de una vez al mes	Mensualmente	Semanalmente	A diario o casi a diario

Scoring:

A total of 5+ indicates increasing or higher risk drinking.
An overall total score of 5 or above is AUDIT-C positive.



HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE

Versión 1.0

PARTICIPACIÓN EN EL ESTUDIO TITULADO “Prevalencia y factores de riesgo de esteatosis hepática cuantificada por elastografía en personas con infección por el VIH controlada virológicamente”

Investigador principal: Sergio Padilla Urrea

Servicio: Unidad de Enfermedades Infecciosas, Hospital General Universitario de Elche

Persona de contacto: Sergio Padilla Urrea

Teléfono de contacto: 966616754

TÍTULO DEL ESTUDIO: Prevalencia y factores de riesgo de esteatosis hepática cuantificada por elastografía en personas con infección por el VIH controlada virológicamente.

OBJETIVO DEL ESTUDIO: Los objetivos del estudio son determinar la prevalencia de esteatosis y fibrosis hepática, así como determinar los principales factores de riesgo y predictores, en personas con infección por el VIH. También se incluirá un grupo control de comparación de personas sin infección por el VIH.

DESCRIPCIÓN DEL PROCEDIMIENTO: La elastografía hepática constituye una prueba no invasiva que nos permite diagnosticar el hígado graso y la fibrosis, sin ser necesario el uso de otras pruebas más arriesgadas como la biopsia hepática. Se trata de una prueba de menos de 5 minutos de duración que se realizaría en la misma visita que tiene programada para la analítica sanguínea.

BENEFICIOS DEL PROCEDIMIENTO: Usted se puede beneficiar del diagnóstico precoz de hígado graso y/o fibrosis hepática permitiendo la implementación de potenciales medidas para su corrección (medidas higiénico-dietéticas, control del peso, actividad física etc.). Solo se le realizará en una ocasión. Estos resultados se cruzarán con sus resultados analíticos para obtener un diagnóstico más preciso del proceso y de sus posibles causas.

RIESGOS DEL PROCEDIMIENTO: Se trata de una prueba no invasiva, mediante el uso de ultrasonidos y que no presenta ningún tipo de contraindicación ni riesgo, de menos de 5 minutos de duración.

CONFIDENCIALIDAD DE LOS DATOS: Los datos obtenidos serán codificados en una base de datos sin figurar información que permita la identificación del paciente. Sólo el Investigador principal podrá correlacionar las muestras con datos identificativos del paciente e información de su Historia Clínica. Los datos no serán desvelados a tercera persona alguna ajena al estudio, exceptuando aquellos casos exigidos por ley.

En España está en vigor la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales, complementaria al Reglamento (UE) 2016/679 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 27 de abril de 2016, relativo a la protección de las personas físicas en lo que respecta al tratamiento de datos personales y a la libre circulación de estos datos y por el que se deroga la Directiva 95/46/CE.

Este estudio cumple todos los requisitos en cuanto a privacidad de datos de carácter personal. Toda publicación de los resultados que se realice a posteriori nunca mostrará datos personales del paciente.

Cesión de datos a países extranjeros: Siempre se exigirá el cumplimiento de la Normativa nacional en cuanto a cesión de los datos obtenidos del estudio.

Según la citada Ley, el consentimiento para el tratamiento de sus datos personales y para su cesión es revocable. Por lo tanto, en cualquier momento usted puede ejercer su derecho de acceso, rectificación, oposición y cancelación de sus datos dirigiéndose a: Sergio Padilla Urrea

CONSENTIMIENTO INFORMADO DEL ESTUDIO

Título del estudio: "Prevalencia y factores de riesgo de esteatosis hepática cuantificada por elastografía en personas con infección por el VIH controlada virológicamente."

Declaraciones y firmas:

D. /D^{ña}: con DNI:

• DECLARO: Que he sido informado con antelación y de forma satisfactoria por el médico, del estudio en que voy a ser incluido.

• Que conozco y asumo los riesgos y/o secuelas que pudieran derivarse de mi participación.

• Que he leído y comprendido este escrito. Estoy satisfecho con la información recibida, he formulado todas las preguntas que he creído conveniente y me han aclarado todas las dudas planteadas.

• También comprendo que, en cualquier momento y sin necesidad de dar ninguna explicación, puedo revocar el consentimiento que ahora presto, con sólo comunicarlo al equipo médico.

Firma del médico que informa

Firma del paciente

Dr./a:

D. /D^{ña}:

Colegiado nº

Fecha:

D. /D^{ña}:, con DNI:

en calidad de a causa de doy mi

consentimiento a que se le realice el procedimiento propuesto.

Firma del representante

Fecha:

Revocación del consentimiento:

D. /D^{ña}:, con DNI:

REVOCO el consentimiento anteriormente dado para la realización de este procedimiento por voluntad propia, y asumo las consecuencias derivadas de ello.

Firma del paciente

Fecha.....

Firma del médico/investigador

Fecha.....

Firma del representante

Fecha.....

DICTAMEN DEL COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN CON MEDICAMENTOS

Título: “Prevalencia y factores de riesgo de esteatosis hepática cuantificada por elastografía en personas con infección por el VIH controlada virológicamente”

Promotor e Investigador Principal: Dr. Sergio Padilla Urrea, de la Unidad de Enfermedades Infecciosas del Hospital General Universitario de Elche.

Versión/fecha del protocolo: v1.0 marzo 2022

Versión/fecha HIP y CI: no aplica

El Comité de Ética de la Investigación con Medicamentos del **Hospital General Universitario de Elche** en su reunión del 31 de marzo de 2022 (acta 4/2022), tras la evaluación realizada de la propuesta del Promotor, relativa al estudio especificado, y teniendo en consideración las siguientes cuestiones:

1. Que se han evaluado las compensaciones económicas previstas (cuando las haya) y su posible interferencia con el respeto a los postulados éticos.
2. Que se cumplen las condiciones establecidas en el RD 957/2020 para la realización de estudios observacionales con medicamentos, la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica mundial sobre principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos y en sus posteriores revisiones, la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales, complementaria al Reglamento (UE) 2016/679 del Parlamento Europeo y del Consejo de 27 de abril de 2016, la Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica, así como aquellos exigidos por la normativa aplicable en función de las características del estudio.
3. Que el estudio está justificado y tiene calidad metodológica adecuada.

Los miembros del CEIm, acuerdan clasificar el estudio como Estudio Observacional con medicamentos (EOM) no prospectivo, y emiten un **Dictamen Favorable** a la realización del mismo en el HGU de Elche.

*Se aprueba la exención del consentimiento informado

Lo que firmo en Elche 05 de abril de 2022





Fdo.: Dña. Leticia Soriano Irigaray
Secretaría CEIm HGU de Elche

Anexo I

Composición actual del CEIm del Hospital General Universitario de Elche:

Presidente

Dr. Andrés Navarro Ruiz – S. Farmacia

Vicepresidenta

Dra. María del Mar Masiá Canuto- S. Medicina Interna (UEI)

Jefatura técnica

Dña. Leticia Soriano Irigaray – S. Farmacia

Vocales

Facultativos Especialistas

Dr. Félix Gutiérrez Rodero- S. Medicina Interna (UEI)

Dr. Álvaro Rodríguez Lescure – S. Oncología médica

Dra. Rosa Martín Gomis – S. Farmacia

Dra. Vázquez Gomis- S. Pediatría

D^a. Eva de Miguel Balsa – S. Medicina Intensiva

Farmacología

Dr. Pedro Zapater Hernández

Enfermería

Dña. Carmen Rufete Cabrera

Bioestadística

D. José Vicente Segura Heras - Profesor titular Bioestadística

Miembros independientes del Centro

D. Alberto Martín Hidalgo - Miembro independiente del Centro

D. Fernando Vargas Torcal - Miembro independiente del Centro

Miembro Lego

D^a. Manuela Ángeles Peral Guilabert - Miembro ajeno a la profesión sanitaria y al Centro

Ldo. Derecho

D. Francisco Reyes Sansano Medina - Licenciado en Derecho

En el caso de que algún miembro participe en el estudio o declare algún conflicto de interés no habrá participado en la evaluación, ni en el dictamen de la solicitud de autorización del mismo. Para que conste donde proceda.



INFORME DE EVALUACIÓN DE INVESTIGACIÓN RESPONSABLE DE 1. TFG (Trabajo Fin de Grado)

Elche, a 06 de abril del 2022

Nombre del tutor/a	Sergio Padilla Urrea
Nombre del alumno/a	Ángel Fernández Picó
Tipo de actividad	Adherido a proyecto
Título del 1. TFG (Trabajo Fin de Grado)	Prevalencia y factores de riesgo de esteatosis hepática cuantificada por elastografía en personas con infección por el VIH controlada virológicamente.
Código/s GIS estancias	
Evaluación Riesgos Laborales	No procede
Evaluación Ética	No procede
Registro provisional	220405202400
Código de Investigación Responsable	TFG.GME.SPU.ÁFP.220405
Caducidad	2 años

Se considera que el presente proyecto carece de riesgos laborales significativos para las personas que participan en el mismo, ya sean de la UMH o de otras organizaciones.

La necesidad de evaluación ética del trabajo titulado: **Prevalencia y factores de riesgo de esteatosis hepática cuantificada por elastografía en personas con infección por el VIH controlada virológicamente**, ha sido realizada de manera automática en base a la información aportada en el formulario online: "TFG/TFM: Solicitud Código de Investigación Responsable (COIR)", habiéndose determinado que no requiere someterse a dicha evaluación. Dicha información se adjunta en el presente informe. Es importante destacar que si la información aportada en dicho formulario no es correcta este informe no tiene validez.

Por todo lo anterior, **se autoriza** la realización de la presente actividad.

Atentamente,

Alberto Pastor Campos
Secretario del CEII
Vicerrectorado de Investigación

Domingo L. Orozco Beltrán
Presidente del CEII
Vicerrectorado de Investigación

Información adicional:

- En caso de que la presente actividad se desarrolle total o parcialmente en otras instituciones es responsabilidad del investigador principal solicitar cuantas autorizaciones sean pertinentes, de manera que se garantice, al menos, que los responsables de las mismas están informados.
- Le recordamos que durante la realización de este trabajo debe cumplir con las exigencias en materia de prevención de riesgos laborales. En concreto: las recogidas en el plan de prevención de la UMH y en las planificaciones preventivas de las unidades en las que se integra la investigación. Igualmente, debe promover la realización de reconocimientos médicos periódicos entre su personal; cumplir con los procedimientos sobre coordinación de actividades empresariales en el caso de que trabaje en el centro de trabajo de otra empresa o que personal de otra empresa se desplace a las instalaciones de la UMH; y atender a las obligaciones formativas del personal en materia de



prevención de riesgos laborales. Le indicamos que tiene a su disposición al Servicio de Prevención de la UMH para asesorarle en esta materia.

La información descriptiva básica del presente trabajo será incorporada al repositorio público de Trabajos fin de Grado y Trabajos Fin de Máster autorizados por la Oficina de Investigación Responsable de la Universidad Miguel Hernández en el curso académico 2020/2021. También se puede acceder a través de <https://oir.umh.es/tfg-tfm/>



HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARIO DE ELCHE

D. Carlos Javier Gosálbez Arnau, director Gerente del Centro sanitario Hospital General Universitario de Elche y vista la autorización del CEIm de Elche de fecha 31 de marzo de 2022.

CERTIFICA:

Que conoce la propuesta realizada por el promotor e investigador principal, el **Dr. Sergio Padilla Urrea** de la **Unidad de Enfermedades Infecciosas**, para que se realice el estudio titulado **“Prevalencia y factores de riesgo de esteatosis hepática cuantificada por elastografía en personas con infección por el VIH controlada virológicamente”** con protocolo Versión 1.0 de marzo de 2022, en el Hospital General Universitario de Elche.

Que acepta la realización de dicho estudio en este Centro.

Lo que firma en Elche, a 07 de abril de 2022


Firmado por Carlos Javier Gosálbez Arnau
el 11/04/2022 12:32:17
Cargo: Gerente del departamento

Fdo.: D. Carlos Javier Gosálbez Arnau

FS_FOR092

rev:12/02/19