

Alteraciones bioquímicas y ecográficas a nivel hepático en pacientes que viven con VIH/Sida

Díaz Mariana¹, Tortolero Yaizut¹, Mora Yamile²

RESUMEN

Los pacientes con Virus de inmunodeficiencia humana (VIH) pueden presentar alteraciones del funcionalismo y estructura hepática como consecuencia de la terapia antirretroviral (TARV), de otras coinfecciones o de patologías metabólicas o neoplásicas que pueden presentarse en cualquier estadio de la enfermedad. La realización de las pruebas de laboratorio y el ultrasonido abdominal son herramientas fundamentales para la detección y seguimiento de estos casos. **Objetivo:** Describir las alteraciones bioquímicas y ecográficas a nivel hepático en pacientes que viven con condición de VIH/Sida que reciben TARV. **Metodología:** Investigación clínica, descriptiva, de campo, de corte transversal, donde se incluyeron pacientes con VIH mayores de 18 años que acudieron a la consulta de Infectología del Hospital Central de Maracay en el período marzo-junio de 2017. Se excluyeron pacientes con coinfecciones y patologías metabólicas. Se registraron datos epidemiológicos, clínicos y paraclínicos. **Resultados:** Se incluyeron 23 pacientes que recibían TARV, predominando el sexo masculino y el rango etario de 20-29 años. 60,87 % tenían entre 1 y 3 años en TARV regular. 21,73 % de los pacientes mostraron elevación de las transaminasas tanto glutámico-pirúvica (TGP) como glutámico-oxalacética (TGO), destacándose que todos los pacientes de este grupo recibían terapia con inhibidores de la transcriptasa reversa análogo de nucleósido más inhibidores de la transcriptasa reversa no análogo de nucleósido (ITRN/ITRNN); en cuanto a los valores de bilirrubina se evidenció que quienes recibían la combinación ITRN/Inhibidores de

la proteasa (IP) presentaron elevación de los niveles de bilirrubina a predominio de la indirecta (21,7 %). Para la GGT solo un paciente presentó alteración. El hallazgo ecográfico más frecuente fue la esteatosis hepática (69,56 %), predominando la esteatosis hepática grado II. **Conclusión:** Es necesario en los pacientes con condición VIH la evaluación regular e integral de parámetros hepáticos, en búsqueda de efectos adversos de la terapéutica, u otras condiciones médicas y nutricionales que puedan incrementar el riesgo de patología hepática.

Palabras clave: Virus de inmunodeficiencia humana (VIH); Terapia antirretroviral (TARV); Enzimas hepáticas; Ecografía abdominal.

SUMMARY

Patients with Human Immunodeficiency Virus (HIV) may have alterations in liver function and structure because of antiretroviral therapy (ART), other coinfections or metabolic or neoplastic diseases that can occur at any stage of the disease. The performance of laboratory tests and abdominal ultrasound are essential tools for the detection and monitoring of these cases. **Objective:** Describe the biochemical and ultrasound alterations at a hepatic level in patients living with HIV/AIDS who receive ART. **Methodology:** Clinical research, descriptive, field, cross-sectional, which included patients with HIV over 18 years who attended the consultation of Infectious Diseases at the Central Hospital of Maracay in the period March-June 2017. Patients with coinfections and metabolic pathologies were excluded. Epidemiological, clinical and paraclinical data were recorded. **Results:** Twenty-three patients receiving ART were included, predominantly male and with an age range of 20-29 years. 60.87 % were between 1 and 3 years on regular ART. 21.73 % of the patients showed elevation of both glutamic-pyruvic transaminase (GPT) and glutamic-oxalacetic transaminase (GOT), highlighting

¹Médico Internista- UC/Hospital Central de Maracay, Aragua, Venezuela.

²Médico Internista- Infectólogo Universidad de Carabobo, Valencia, Carabobo, Venezuela.

that all patients in this group received therapy with nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitors plus non-nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitors (NRTIs/NNRTIs). In terms of bilirubin values, it was shown that those receiving the combination of NRTIs/Protease Inhibitors (PI) showed an increase in bilirubin levels with a predominance of hint (21.7 %). About GGT only one patient presented alteration. The most frequent ultrasound finding was Hepatic Steatosis (69.56 %), with predominance of hepatic steatosis grade II. **Conclusion:** It is necessary in patients with HIV condition regular and comprehensive assessment of liver parameters, in search of adverse effects of therapy, or other medical and nutritional conditions that may increase the risk of liver disease.

Key words: Human immunodeficiency virus (HIV); Antiretroviral therapy (ART); Liver enzymes; Abdominal ultrasound.

INTRODUCCIÓN

La epidemia VIH/Sida sigue siendo uno de los mayores problemas de salud pública a nivel mundial. Cabe señalar que desde la aprobación del tratamiento antirretroviral (TARV) en 1996, la infección por el VIH-1 se ha convertido en una enfermedad crónica y manejable para todos aquellos que tienen acceso al tratamiento^{1,2}.

Según estadísticas de ONUSIDA para finales del año 2017 se estimó que 36,9 millones de personas vivían con el Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH). Esto significa que la prevalencia mundial ha aumentado casi cuatro veces desde 1990, lo que refleja que a pesar de los esfuerzos combinados de prevención precoz y uso de TARV, aún las tasas de nuevas infecciones siguen siendo altas³.

En Venezuela para el año 2016 se presentaron 6 500 nuevos casos de VIH con 2 500 muertes relacionadas con esta patología, de las cuales 135 correspondían al Estado Aragua^{4,5}.

En los pacientes con infección por VIH el daño hepático puede ocurrir por varios mecanismos, dentro de estos se ha descrito la acción directa del virus, ya que este puede infectar las células de Kupffer, macrófagos, células sinusoidales y hepatocitos, actuando estos últimos como reservorio e induciendo en ellos su apoptosis. También se ha informado acerca de efectos indirectos del virus sobre el hígado generando un incremento de la permeabilidad a endotoxinas bacterianas^{6,7}.

Cabe mencionar de igual forma que tras el advenimiento de la TARV se han asociado trastornos metabólicos y hepáticos secundarios al

tratamiento. Las alteraciones hepáticas pueden ir desde una elevación asintomática de las aminotransferasas y bilirrubina, hasta cuadros de hepatitis, esteatosis o insuficiencia hepática⁸⁻¹⁰.

Es por esto que en los últimos años se han desarrollado diversas investigaciones con la finalidad de poner de manifiesto que la exposición a terapia antirretroviral y el VIH *per se* pueden condicionar alteraciones funcionales y estructurales hepáticas siendo necesaria la evaluación integral de esta esfera en nuestros pacientes.

Kovari y col., estudiaron fármacos antirretrovirales y riesgo de elevación crónica de transaminasa glutámico-pirúvica (TGP) en personas con VIH, evidenciando una incidencia de elevación en 6 de cada 100 pacientes/año. La elevación crónica de la TGP se asoció a la exposición a corto y mediano plazo a la didanosina, estavudina y tenofovir y con la exposición solo a corto plazo a nevirapina, emtricitabina y abacavir¹¹.

Dentro de los estudios realizados en nuestro continente, Rodríguez y col., determinaron pruebas hepáticas en pacientes VIH con TARV, los cuales fueron categorizados de acuerdo al tiempo de tratamiento, demostrando que el 20,3 % presentó elevación crónica de TGP y 23,73 % para TGO, con mayor prevalencia en el grupo de 2-4 años de exposición a TARV¹².

Asimismo, Araujo y col., determinaron la prevalencia de enfermedades hepáticas y su relación con la clínica, pruebas de laboratorio, ecografía abdominal y niveles de linfocitos T CD4 en 187 pacientes con VIH en Ecuador, estableciendo que 16,8 % presentó alteración de pruebas hepáticas siendo lo más frecuente la elevación de la TGO y GGT. Los resultados encontrados en la ecografía abdominal fueron en un 53,3 % diferentes grados de esteatosis, seguido de hallazgos de fibrosis (6,6 %), y 3,3 % lesiones focales. Esta investigación concluyó que pacientes con niveles de CD4 más bajos (< 200 μ L) presentaron mayor prevalencia de enfermedades hepáticas (76,6 %) ¹³.

Estrada y col., en Venezuela, determinaron la asociación entre esteatosis hepática y TARV, además de la asociación entre alteración de los niveles de aminotransferasas y esteatosis hepática en 91 pacientes con VIH. En este estudio, se demostró una correlación estadísticamente significativa entre esquemas de TARV que incluían IP e INTR y la presencia de esteatosis hepática, al igual que un incremento de los niveles de TGP en el 68,1 % y TGO en el 26,4 % en pacientes con esteatosis hepática¹⁴.

Otra investigación, donde se utilizó la

ecografía abdominal como método diagnóstico de alteraciones abdominales en el paciente con VIH fue la de Sharma en India, quién recopiló los hallazgos ecográficos y clínicos en 60 pacientes describiendo que más del 50 % de los mismos tenían alguna alteración hepática, siendo las más frecuentes hepatomegalia y esteatosis hepática¹⁵.

En Venezuela, Oropeza y col., evaluaron 80 pacientes con infección por VIH, identificando 85 % de alteraciones hepáticas, las cuales se distribuyeron por orden de frecuencia en aumento de la ecogenicidad del parénquima, hepatomegalia, abscesos y lesiones focales¹⁶.

Otro estudio realizado en el Hospital Domingo Luciani, en Venezuela, por González y col., evaluó los hallazgos ultrasonográficos abdominales y su relación con los niveles de los linfocitos CD4 y carga viral para VIH en 100 pacientes. De este grupo, solo 74 % recibía TARV regularmente, encontrándose como hallazgos más frecuentes la alteración del ecopatrón pancreático (29 %), seguido de hepatomegalia (23 %) y alteraciones del ecopatrón hepático (14 %). Esta investigación concluyó la no diferencia estadísticamente significativa entre niveles de linfocitos T CD4 y las alteraciones ecográficas en los pacientes investigados¹⁷.

En vista que se ha demostrado que el VIH y la terapia antirretroviral han dado lugar a un aumento en la morbilidad metabólica y hepática de los pacientes que padecen esta condición, es importante su reconocimiento oportuno como parte de su evaluación integral, lo que permitirá a los clínicos tomar decisiones oportunas respecto a la prevención de las mismas, utilidad de otras pruebas complementarias y modificación terapéutica de ser necesario.

El objetivo de esta investigación fue, describir las alteraciones bioquímicas y ecográficas a nivel hepático en pacientes que viven en condición VIH/Sida que reciben terapia antirretroviral, que acuden a la consulta de Infectología del Hospital Central de Maracay, Aragua, Venezuela.

MÉTODOLÓGIA

Se trató de un estudio clínico, descriptivo, transversal, de campo, llevado a cabo en la consulta de Infectología del Hospital Central de Maracay. La población estuvo constituida por todos los pacientes mayores de 18 años con infección por VIH atendidos entre marzo y junio 2017. La muestra seleccionada fue a través del método no probabilístico intencional, considerando como criterios excluyentes la negación a participar en el estudio, el uso de

fármacos hepatotóxicos, coinfección por virus de hepatitis (serología negativa en el año previo) y otros virus hepatotropos, la no adherencia a TARV, poseer lesiones hepáticas previamente conocidas o alguna patología metabólica que pudiera condicionar compromiso hepático.

El protocolo de investigación fue aprobado por el comité de bioética del centro hospitalario, a todos los participantes se les solicitó su consentimiento informado para la participación en el estudio.

Los datos se obtuvieron mediante la revisión de historia clínica y aplicación de una ficha de recolección de datos que incluyó la identificación de cada paciente y variables clínicas (edad, sexo, índice de masa corporal, tiempo de evolución con diagnóstico VIH, TARV indicado y tiempo de tratamiento).

De cada sujeto se tomó una muestra, previo ayuno de 08 horas, de 5 cm³ de sangre de una vena periférica, para análisis de perfil hepático (TGO-TGP-GGT-Bilirrubina). Posteriormente se citó a cada paciente para la realización de ultrasonido abdominal a cargo de un especialista en gastroenterología-hepatología. Los ultrasonidos se realizaron con equipo Chison Ivis 90 transductor convex de 3.5 MHZ, los pacientes debían encontrarse con 6-8 horas ayuno. Los valores del perfil hepático y los hallazgos ultrasonográficos fueron incluidos en la ficha de recolección de datos.

Con la información registrada en el instrumento de recolección de datos, se realizó un formato electrónico en Microsoft Excel®, luego se exportó al programa IBM SPSS Statistics 20 (*Statistical Package for the Social Sciences*) para el análisis estadístico correspondiente. Las variables cualitativas fueron descritas con media y medidas porcentuales, mientras que las variables cuantitativas se definieron mediante la media, mediana y desviación estándar. Para las fuerzas de asociación se aplicó la matriz ANOVA con IC 95 % con pruebas de Fisher y el test de chi-cuadrado, considerándose un valor estadísticamente significativo como $P < 0,05$.

RESULTADOS

Del total de pacientes incluidos (n=23), se obtuvo una edad media de $43,83 \pm 16,42$ años, con predominio del grupo etario entre 20 a 29 años (30,43 %), seguido del grupo de 50 a 59 años con el 26,09 %; respecto al sexo predominó el masculino con el 56,62 % (Tabla 1).

En relación con los grupos de TARV y tiempo de tratamiento, predominó el grupo que recibía la combinación de efavirenz/tenofovir/emtricitabina (EFV+TDF/FTC) con el 60,8 % (n=14), seguido del grupo con atazanavir/ritonavir/tenofovir/

Tabla 1. Características epidemiológicas de los pacientes con diagnóstico VIH, según edad y sexo

	Variable	n	%
Edad	20 a 29	7	30,43
	30 a 39	3	13,04
	40 a 49	2	8,70
	50 a 59	6	26,09
	60 a 69	4	17,39
	70 y más	1	4,35
Sexo	F	10	43,48
	M	13	56,52
	Total	23	100,00

Fuente: Consulta de Infectología del Hospital Central de Maracay.

emtricitabina (ATV/RTV+ TDF/FTC) con el 17,39 %, evidenciándose además que la mayoría de los pacientes tenían entre 1 a 3 años con el tratamiento lo que equivale al 60,87 % del total de la muestra en estudio (Tabla 2).

Al analizar los resultados del perfil hepático relacionado con los grupos TARV los valores de la TGP tuvieron una media de $30,4 \pm 18,3$ UI/L, mientras que en relación con la TGO se evidenciaron valores entre 10,0 a 104,0 UI/dL con un promedio de $34,9 \pm 26,6$ UI/L. Los valores séricos de bilirrubina se encontraron con un promedio de $1,01 \pm 0,98$ mg/dL, por su parte la bilirrubina directa tuvo valores entre 0,01 a 0,81

mg/dL con un promedio de $0,22 \pm 0,86$ mg/dL y la indirecta presentó valores entre 0,03 a 3,51 mg/dL, con un promedio de $0,78 \pm 0,86$ mg/dL.

En relación con la fosfatasa alcalina sus valores se encontraron entre 23 a 110 UI/L con un promedio de $56,35 \pm 22,09$ UI/L y la gamma-glutamil transferasa (GGT) se ubicó entre 18,0 a 62 UI/L, con un promedio de $28,7 \pm 9,72$ UI/L.

Se evidenció que la combinación efavirenz/tenofovir/emtricitabina fue la más frecuentemente relacionada con alteración de los valores de TGP y TGO (13,04 %), en segundo lugar le sigue efavirenz/lamivudina/abacavir con el 8,69 %. En cuanto a la bilirrubina la terapia con atazanavir/ritonavir/tenofovir/emtricitabina y la combinación lopinavir/ritonavir+ zidovudina/lamivudina, son las que mostraron mayor alteración de este valor con el 8,69 % respectivamente. Para la GGT, solo un caso presentó alteración correspondiente al uso de la combinación efavirenz/lamivudina/abacavir (Tabla 3).

La esteatosis hepática fue la alteración más frecuente en el ultrasonido (n=16), predominando la esteatosis grado II en el 56,52 % de los casos (Tabla 4).

Por otra parte al relacionar las alteraciones ecográficas con el tiempo de tratamiento y tipo TARV, se evidenció que del grupo de pacientes con alteraciones ecográficas el 75 % tenía entre 1 y 3 años de tratamiento. La mayoría de los pacientes con alteración en el ultrasonido recibía la combinación EFV+ TDF/FTC (n=12) (Tabla 5).

Tabla 2. Esquema de terapia antiretroviral actual y tiempo de exposición a TARV actual en pacientes con VIH

TARV actual	Tiempo (años) con TARV actual n (%)				Total	IC 95%	P
	< 1	1 a 3	4 a 6	7 y mas			
EFV+ TDF/FTC	3(21,4)	9 (64,2)	2 (14,2)		14(60,87)	40,92 - 80,82	0,18
EFV+3TC/ ABC			1 (50)	1 (50)	2 (8,70)	0 - 20,21	
ATV/ RTV+ TDF/FTC		3 (75)	1 (25)		4 (17,39)	1,90 - 32,88	
ATV/ RTV +ABC/3TC		1 (100)			1 (4,35)	0 - 12,68	
LOP/RTV+AZT/3TC		1 (50)	1 (50)		2 (8,70)	0 - 20,21	
Total	3(13,04)	14 (60,87)	5 (21,74)	1 (4,35)	23(100,0)		

Fuente: Consulta de Infectología del Hospital Central de Maracay.

ALTERACIONES BIOQUÍMICAS Y ECOGRÁFICAS A NIVEL HEPÁTICO

Tabla 3. Relación entre esquema de terapia antiretroviral actual y alteración de valores séricos de TGO, TGP, GGT y bilirrubina

	TARV actual	Alterada	%	Normal	%	Total	%	P
TGP	EFV+TDF/FTC	3	21,4	11	78,5	14	60,9	0,05
	EFV+ABC/3TC	2	100			2	8,7	
	ATV/ RTV +TDF/FTC			4	100	4	17,4	
	ATV/ RTV+ABC/3TC			1	100	1	4,3	
	LOP/RTV+ AZT/3TC			2	100	2	8,7	
TGO	EFV+TDF/FTC	3	21,4	11	78,5	14	60,9	0,05
	EFV+ABC/3TC	2	100			2	8,7	
	ATV/ RTV +TDF/FTC			4	100	4	17,4	
	ATV/ RTV+ABC/3TC			1	100	1	4,3	
	LOP/RTV+ AZT/3TC			2	100	2	8,7	
GGT	EFV+3TC/ ABC	1	50	1	50	2	8,7	0,03
	EFV+ TDF/FTC			14	60,9	14	60,9	
	ATV/ RTV +TDF/FTC			4	17,4	4	17,4	
	ATV/ RTV+ABC/3TC			1	4,3	1	4,3	
	LOP/RTV+ AZT/3TC			2	8,7	2	8,7	
Bilirrubina	EFV+ TDF/FTC			14	100	14	60,9	0,00
	EFV+3TC/ABC			2	100	2	8,7	
	ATV/ RTV +TDF/FTC	2	50	2	50	4	17,4	
	ATV/ RTV +ABC/3TC	1	100			1	4,3	
	LOP/RTV+ AZT/3TC	2	100			2	8,7	

Fuente: Consulta de Infectología del Hospital Central de Maracay.

Tabla 4. Relación entre esquema de terapia antiretroviral actual y hallazgos ultrasonográficos a nivel hepático

Grupo de TARV	Esteatosis Grado I	Esteatosis Grado II	Sin alteraciones	Total	%	P
EFV+ TDF/FTC	3 (21,4)	9 (64,2)	2 (14,2)	14	60,87	0,40
EFV+ABC/3TC			2 (100)	2	8,70	
ATV/ RTV + TDF/FTC		2 (50)	2 (50)	4	17,39	
ATV/ RTV + ABC/3TC		1 (100)		1	4,35	
LOP/RTV+ AZT/3TC		1 (50)	1 (50)	2	8,70	
Total	3 (13,04)	13(56,52)	7 (30,43)	23	100	

Fuente: Consulta de Infectología del Hospital Central de Maracay

Tabla 5. Relación de presencia de alteraciones ecográficas a nivel hepático con tiempo de exposición a esquema de terapia antiretroviral actual

TARV y alteración ecográfica	< 1	1-3	4-6	7 y más	Total	%	IC95	P
EFV+ TDF/FTC	1(8,33)	9 (75)	2 (16)		12	75	35,98 - 78,31	0,03
ATV/ RTV+ TDF/FTC		2(100)			2	12,5	2,25 - 35,84	
ATV/ RTV +ABC/3TC		1(100)			1	6,25	0 - 13,87	
LOP/RTV+ZDV/3TC			1(100)		1	6,25	0 - 13,87	

Fuente: Consulta de Infectología del Hospital Central de Maracay

DISCUSIÓN

La infección por el Virus de inmunodeficiencia humana (VIH) por sí sola ocasiona daño a nivel de las células hepáticas con la consiguiente alteración de su funcionamiento, denotándose que

otros factores como alteraciones nutricionales, coinfección con virus de la hepatitis y el uso de la terapia antirretroviral también pueden generar afectación de este órgano.

Los resultados de la presente investigación muestran que en relación con las características

epidemiológicas predominó el sexo masculino y el rango etario entre 20 y 29 años, lo cual coincide con la investigación de Araujo y col., donde se plantea que los pacientes masculinos y principalmente entre la 2da y 3era década de la vida son los grupos más afectados por la condición VIH^{13,18}.

La TARV más frecuentemente prescrita se basó en la combinación de ITRN/ITRNN y dentro de esta, la asociación de TDF/FTC+EFV fue la más común (60,87 %), esto en concordancia con el estudio de Moya y col., donde este grupo estuvo representado por un 59 % del total de participantes. Sin embargo, estos resultados difieren de otras investigaciones, donde la mayoría de los pacientes se encontraba en tratamiento con ITRN/IP. La mayor parte de los pacientes de estos estudios presentaba más de un año con la terapia antirretroviral, datos similares a nuestra investigación^{12,19}.

Uno de los aspectos a destacar en nuestra investigación fue que el 21,7 % de los participantes presentó elevación de los valores séricos de transaminasas (tanto TGO como TGP), predominando este ascenso en quienes recibían la combinación TDF/FTC/EFV, estos resultados son similares a la investigación de Kovari y col., quienes evidenciaron una elevación crónica de la TGP más acentuada en pacientes que recibían una combinación de TARV con TDF/FTC o TDF/EFV. Es importante también mencionar que en algunos trabajos como el de Rodríguez y col., solo un 12 % de los pacientes presentó elevación de la TGP^{11,12}.

Otra observación notable en la investigación fue la elevación de los valores de bilirrubina sérica en el grupo que recibía la combinación de ITRN/IP, este ascenso a expensas de la fracción indirecta y en mayor porcentaje en el grupo que recibía TDF/FTC+ATV/RTV, lo cual coincide con literatura diversa en la cual se refleja que pacientes que reciben ATV/RTV pueden presentar frecuentemente este hallazgo. Los valores de GGT se mantuvieron dentro de rango normal en la mayoría de los pacientes, en similitud Rodríguez y col., el cual demostró que solo el 13 % de la muestra tuvo alguna alteración de este parámetro^{12,20}.

Un aspecto relevante es que de acuerdo a los hallazgos ecográficos se muestra que el 69,56 % de los pacientes investigados presentaba algún grado de esteatosis hepática, lo que destaca la importancia de realizar este estudio dentro de la evaluación de la población con condición VIH. Esto también lo demuestran investigaciones con resultados similares donde se estudiaron cohortes de pacientes venezolanos y ecuatorianos. Sin

embargo, en estos estudios no todos los pacientes recibían terapia antirretroviral por lo que no se estableció relación causal con esta^{13,15}.

Teniendo en cuenta los hallazgos de la investigación, el paciente que vive en condición de VIH/Sida que recibe TARV debe ser evaluado con regularidad desde una perspectiva integral no solo para seguimiento de la respuesta clínica e inmuno-virológica, sino también en búsqueda de efectos adversos de la terapéutica, u otras condiciones médicas y nutricionales que puedan incrementar el riesgo de patología hepática, esto con la finalidad de lograr la toma de decisiones oportunas para mejorar su calidad de vida.

De igual forma planteamos que la solicitud de perfil hepático y ultrasonido abdominal, deben ser exploraciones prioritarias en pacientes con infección por VIH, ya que permiten la detección de alteraciones hepáticas en estadios tempranos. Se sugiere además la realización de nuevas investigaciones en esta área con poblaciones más numerosas.

REFERENCIAS

1. Crespo M, Lozano F, Buzón M, et al. Documento de consenso GESIDA sobre control y monitorización de la infección por el VIH. [Internet]. 2018 [citado 5 de mayo 2019]. http://gesidaseimc.org/wpcontent/uploads/2018/02/gesida_DC_Control_Monitorizacion_VIH.pdf.
2. Centers for Disease Control and Prevention. HIV Surveillance Report, 2017; vol. 29. <https://www.cdc.gov/hiv/pdf/library/reports/surveillance/cdc-hiv-surveillance-report-2017-vol-29.pdf>.
3. Programa Conjunto de las Naciones Unidas sobre el VIH/SIDA (ONUSIDA). Monitoreo Global del Sida 2020. Indicadores para el seguimiento de la Declaración Política de las Naciones Unidas sobre el VIH y el sida de 2016. [Internet]. 2019 [citado 8 de febrero 2020] https://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/global-aids-monitoring_es.pdf.
4. Programa Conjunto de las Naciones Unidas sobre el VIH/SIDA (ONUSIDA). Hoja informativa, Últimas estadísticas sobre el estado de la epidemia de SIDA en Venezuela. [Internet]. 2016 [citado 5 de mayo 2019]. <https://www.unaids.org/es/regionscountries/countries/venezuela>.
5. Ministerio del Poder Popular para la Salud (MPPS). Base de Datos, Inventario de Evidencias. [Internet]. 2011 [citado 5 de mayo 2019]. http://www.accsi.org.ve/accsi/wp-content/uploads/Base_de_Datos_Venezuela_-30-de-mayo-de-2011_12.pdf.
6. Crane M, Iser D, Lewin SR. Human immunodeficiency virus infection and the liver. *World J Hepatol.* 2012;4(3):91-98.
7. Kaspar MB, Sterling RK. Mechanisms of liver disease in patients infected with HIV. *BMJ Open Gastroenterol.* 2017;4(1):e000166.
8. Sherman KE, Rockstroh J, Thomas D. Human immunodeficiency virus and liver disease: An update. *Hepatology.* 2015;62(6):1871-1882.
9. Margolis AM, Heverling H, Pham PA, Stolbach A. A

- review of the toxicity of HIV medications. *J Med Toxicol.* 2014;10(1):26-39.
10. Sherman KE, Peters MG, Thomas DL. HIV and the liver. *Top Antivir Med.* 2019;27(3):101-110.
 11. Kovari H, Sabin CA, Ledergerber B, et al. Antiretroviral Drugs and Risk of Chronic Alanine Aminotransferase Elevation in Human Immunodeficiency Virus (HIV)-Monoinfected Persons: The Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs Study. *Open Forum Infect Dis.* 2016;3(1):ofw009.
 12. Rodríguez J, Velis L, López C. Determinación de pruebas hepáticas en pacientes VIH positivo con tratamiento antirretroviral fase I que asisten a la Clínica de Tratamiento Antirretroviral (TAR) del Hospital Nacional San Pedro. [tesis]. Universidad de El Salvador 2012. <http://ri.ues.edu.sv/4890>.
 13. Araujo, A. Zambrano, M. Prevalencia de enfermedades hepáticas y su relación con la clínica, pruebas de laboratorio, pruebas de imagen, histopatológico y nivel de CD4 en pacientes que se atienden en la clínica de VIH del Hospital Enrique Garcés en la ciudad de Quito. [tesis]. Pontificia Universidad Católica de Ecuador 2011. <http://repositorio.puce.edu.ec/handle/22000/5319>
 14. Estrada D, Pereira C, Calatroni, M. Dislipidemia y esteatosis hepática en pacientes con infección por VIH. *Med Interna (Caracas).* 2008;24(3):158-168.
 15. Sharma M, Bahadur L, Sharma S. Study of abdominal manifestations by USG in HIV/AIDS Patients. *Indian J Appl Radiol.* 2018;4(1):126.
 16. Oropeza A, Marruffo M, Echeverría G, et al. Ultrasonido abdominal en pacientes con infección por virus de inmunodeficiencia humana. *Gen [Internet].* 2014;68(3):85-93.
 17. González O, Vásquez A, Fernández L, et al. Ultrasonido abdominal, niveles de CD4 y carga viral en pacientes con VIH estudio prospectivo descriptivo. Hospital Domingo Luciani Venezuela. *Gen [Internet].* 2003;57(1):6-13.
 18. Goldstein E. Evolución de VIH/SIDA en Chile y países seleccionados de América. Biblioteca del Congreso Nacional de Chile. [Internet]. 2019 [citado 8 de febrero 2019]. https://obtienearchivo.bcn.cl/obtienearchivo?id=repositorio/10221/27105/2/BCN_VIH_SIDA__en_Chile_y_America_Latina_EG_final.pdf.
 19. Moya Y, Bernal F, Rojas E, Barthel E. Seguimiento fármaco-terapéutico en pacientes ambulatorios con tratamiento anti-retroviral [Pharmaceutical follow up of antiretroviral treatment in outpatients]. *Rev Chilena Infectol.* 2012;(4):412-419.
 20. Subashini D, Dinesha TR, Boobalan J, et al. Incidence of atazanavir- associated adverse drug reactions in second-line drugs treated south Indian HIV-1 infected patients. *Indian J Pharmacol.* 2016;48(5):582-585.