

PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DEL ECUADOR

FACULTAD DE MEDICINA

POSTGRADO DE MEDICINA INTERNA

**“DETERMINACIÓN DEL IMPACTO DE UN PROGRAMA EDUCATIVO
SOBRE PARÁMETROS DE PERFIL LIPÍDICO EN PACIENTES QUE
ACUDEN A CONSULTA EXTERNA DEL SERVICIO DE INFECTOLOGÍA
DEL HOSPITAL ENRIQUE GARCÉS, CON VIH/SIDA, Y RECIBEN TARV,
ANTES Y DESPUÉS DE UNA INTERVENCIÓN EDUCATIVA, ENTRE
JUNIO Y OCTUBRE DE 2011”.**

**DISERTACIÓN PREVIA A LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA**

DR. LUIS FRANCISCO CORDERO RUEDA

Directora: DRA. ROSA TERÁN

Quito, 2012

**“DETERMINACIÓN DEL IMPACTO DE UN
PROGRAMA EDUCATIVO SOBRE
PARÁMETROS DE PERFIL LIPÍDICO EN
PACIENTES QUE ACUDEN A CONSULTA
EXTERNA DEL SERVICIO DE INFECTOLOGÍA
DEL HOSPITAL ENRIQUE GARCÉS, CON
VIH/SIDA, Y RECIBEN TARV, ANTES Y
DESPUÉS DE UNA INTERVENCIÓN
EDUCATIVA, ENTRE JUNIO Y OCTUBRE DE
2011”.**

AGRADECIMIENTO

El presente trabajo está dedicado a todos los pacientes de la clínica de infectología del Hospital Enrique Garcés, por su entusiasmo en la colaboración con el presente trabajo al asistir puntualmente y esforzarse por cumplir las indicaciones impartidas durante las charlas y llamadas telefónicas del programa educativo.

De igual manera aquellos prestadores de salud que cuidan del bienestar de las personas que viven con VIH / SIDA, para quienes han desarrollado la medicación antirretroviral, con el concomitante cambio de la historia natural de la infección, y para aquellos que se esmeran a diario en que este incremento en la expectativa de vida vaya en paralelo con el mantenimiento de su calidad de vida.

Agradezco de manera especial también a mis padres y tutores, cuyo esfuerzo conjunto ha permitido que durante estos breves años tenga la oportunidad de vivir las experiencias y adquirir la información científica que me convertirán un día en el clínico que siempre quise ser, para servicio de nuestra comunidad y retribución de este esfuerzo. Todos mis logros presentes y futuros son suyos.

TABLA DE CONTENIDO

AGRADECIMIENTO	2
TABLA DE CONTENIDO	3
LISTA DE FIGURAS	5
LISTA DE CUADROS	6
RESUMEN	8
ABSTRACT	11
CAPITULO I:	
INTRODUCCIÓN	14
CAPITULO II:	
I. VIH	19
II. DISLIPIDEMIA	24
III. ATEROSCLEROSIS	27
IV. VIH, TARV Y RIESGO CARDIOVASCULAR	29
A. PAPEL DEL VIH	32
B. PAPEL DE LA TARV	34
C. RIESGO DE IAM EN LA INFECCIÓN POR VIH	37
D. MANEJO DE DISLIPIDEMIA EN VIH Y TARV	38
CAPITULO III.	
METODOS	40
I. OBJETIVOS	40
II. HIPÓTESIS	41
III. VARIABLES	41
IV. ÁREA DE ESTUDIO Y MUESTRA	44

V. DISEÑO DE ESTUDIO Y METODOLOGÍA	46
VI. ANÁLISIS DE LOS DATOS	47
VII. ASPECTOS BIOÉTICOS	48
CAPITULO IV.	
RESULTADOS	49
I. ANALISIS UNIVARIAL	49
II. ANALISIS MULTIVARIAL	54
CAPITULO V.	
DISCUSION	62
CAPITULO VI.	
CONCLUSIONES	70
CAPITULO VII.	
RECOMENDACIONES	72
CAPITULO VIII.	
LIMITACIONES	73
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	76
ANEXO 1. INSTRUMENTO IMPRESO EMPLEADO EN LA INTERVENCION	85
ANEXO 2. FORMULARIO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO	89
ANEXO 3. FORMULARIO DE ENCUESTA	92

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Distribución de participantes del estudio de acuerdo al género.

Figura 2. Distribución de participantes del estudio de acuerdo al tipo de TARV prescrito.

Figura 3. Distribución de participantes del estudio de acuerdo al tiempo de prescripción de TARV.

Figura 4. Prevalencia de dislipidemia según fracciones del perfil lipídico.

Figura 5. Valores pre intervención y pos intervención de parámetros del perfil lipídico, grupo de estudio.

Figura 6. Valores pre intervención y pos intervención de parámetros del perfil lipídico, grupo control.

LISTA DE CUADROS

Cuadro 1. Resultados del análisis comparativo de promedios de Colesterol total entre los grupos de estudio y control, antes y después de la intervención.

Cuadro 2. Resultados del análisis comparativo de promedios de LDL entre los grupos de estudio y control, antes y después de la intervención.

Cuadro 3. Resultados del análisis comparativo de promedios de HDL entre los grupos de estudio y control, antes y después de la intervención.

Cuadro 4. Resultados del análisis comparativo de promedios de Triglicéridos entre los grupos de estudio y control, antes y después de la intervención.

Cuadro 5. Resultados del análisis comparativo de valores del perfil lipídico antes y después de la intervención, dentro del grupo de estudio.

Cuadro 6. Resultados del análisis comparativo de valores del perfil lipídico antes y después de la intervención, dentro del grupo de control.

Cuadro 7. Resultados del análisis comparativo de valores del perfil lipídico antes y después de la intervención, dentro del grupo de estudio, en pacientes dislipidémicos al inicio de la investigación.

Cuadro 8. Resultados del análisis comparativo de valores del perfil lipídico antes y después de la intervención, dentro del grupo de control, en pacientes dislipidémicos al inicio de la investigación.

Cuadro 9. Resultados del análisis comparativo de valores del perfil lipídico según tiempo de prescripción de TARV.

Cuadro 10. Resultados del análisis comparativo de valores del perfil lipídico al inicio del estudio, según el tipo de TARV prescrito.

RESUMEN

Introducción: La infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana ha pasado de ser una patología infecciosa subaguda asociada a una alta tasa de mortalidad precoz, a una entidad crónica y cada vez más prevalente. Esto se ha dado en gran medida por la implementación y ampliación de cobertura de programas de Terapia Antirretroviral de Máxima Actividad, con la cual se logra, en la mayoría de pacientes, una supresión casi completa de la replicación viral con la consiguiente recuperación tanto cualitativa como cuantitativa de los linfocitos CD4, y que condiciona menor riesgo de padecer de enfermedades oportunistas, infecciosas o no infecciosas. Esto lleva a una supervivencia mucho mayor de las personas que viven con VIH o SIDA, y al concomitante incremento en la prevalencia de enfermedades crónicas no relacionadas con la infección en esta población, que incluyen el complejo de enfermedades cardiovasculares como infarto agudo de miocardio, eventos cerebro vasculares, entre otras. Este grupo de patologías son especialmente relevantes, dado que varios factores propios de la infección por el virus per se, como relativos a la medicación antirretroviral incrementan de manera independiente el riesgo cardiovascular. Se ha enfatizado la necesidad de programas que fomenten el abandono del hábito tabáquico, el consumo de una dieta saludable, y el ejercicio aeróbico regular.

Objetivo: El objetivo principal fue determinar el impacto de un programa educativo sobre parámetros de perfil lipídico en pacientes con infección por VIH en TARV, que acuden a la Unidad de Atención Integral de PVV del Hospital Enrique Garcés, entre junio y octubre de 2011.

Métodos: Estudio cuasi-experimental, transversal, prospectivo, descriptivo y analítico. La muestra fue obtenida por conveniencia y aleatorización simple. Participaron 166 pacientes que acuden a control por consulta externa de la Unidad de Atención Integral de Personas que Viven con VIH/SIDA (PVV) entre Junio y Octubre de 2011, a quienes se solicitó

previamente una determinación de los valores del perfil lipídico (Colesterol total, LDL, HDL y Triglicéridos) y se dividió a la cohorte en dos grupos: uno de estudio, que fue sometido a un programa de intervención educativa que consistió en la entrega de material impreso, asistencia a charlas presenciales, y llamadas telefónicas regulares que tenían como objetivo dar a conocer a los participantes la necesidad de mantener una dieta saludable, realizar ejercicio aeróbico regular, y abandonar los hábitos perniciosos. Los datos fueron introducidos en el software Excel, y posteriormente exportados y analizados con el paquete estadístico SPSS.

Resultados: De los 166 pacientes de la muestra inicial, se perdieron 23 pacientes (13,8%), por lo que se pudo analizar a 143 de los mismos. Entre ellos, se observó una predominancia de pacientes masculinos (67.8%) sobre femeninos (32.2%); un mayor número de pacientes en TARV con INNRT (73.4%), en comparación a aquella basada en IPs (26.6%). La prevalencia de dislipidemia en la cohorte fue del 83.2%, predominando la hipertrigliceridemia, y la elevación anormal de cifras de Colesterol total. En lo referente al análisis multivariado, al comparar los promedios de los parámetros del perfil lipídico entre los dos grupos, solo se encontraron diferencias estadísticamente significativas tras la intervención en cuanto al Colesterol total, que era mayor en el grupo de control. Cuando se comparó, como muestras pareadas, los diferentes valores de cada individuo antes y después de la intervención, se halló que en el grupo de estudio solo cambió significativamente el de HDL, que disminuyó tras la misma, y en el grupo control los de colesterol total y LDL, que aumentaron después de esta. Todos los componentes del perfil lipídico, salvo el HDL, presentaron valores estadísticamente superiores en los participantes que habían recibido TARV por más de tres años, al compararse con aquellos a quienes se la venía prescribiendo por menor tiempo. Finalmente, cuando se evaluó el impacto del programa de intervención seleccionando exclusivamente a pacientes dislipidémicos, no se encontraron resultados significativos salvo por el caso puntual de aquellos que participaron en el grupo de estudio, y que al inicio de la investigación se encontraban hipercolesterolémicos; ellos disminuyeron significativamente el valor de este parámetro tras

participar en la intervención educativa. Sin embargo, incluso en los casos en que las diferencias encontradas fueron estadísticamente significativas, los valores absolutos cambiaron poco en las distintas comparaciones realizadas, por lo que su relevancia clínica queda en duda.

Conclusiones: Se concluyó que, salvo por el caso puntual mencionado, la intervención educativa no modificó los parámetros del perfil lipídico. Esto puede deberse a que los pacientes no presentaban alteraciones importantes en los valores de su perfil lipídico al iniciar el estudio, lo que puede relacionarse en parte con el esfuerzo que realiza la Unidad en la promoción de hábitos de vida saludable desde el primer contacto con los mismos; la ausencia de más hallazgos clínicamente relevantes puede estar en relación también con el corto período de seguimiento.

ABSTRACT

Introduction: Infection with Human Immunodeficiency Virus has grown from a sub acute infectious disease associated with high early mortality rate, to a chronic and increasingly prevalent illness. This has been largely due to the implementation and expansion of coverage of highly active antiretroviral therapy programs, with which many patients achieve an almost complete suppression of viral replication, followed by replenishment of both the number and quality of CD4 lymphocytes, and that conditions lower risk of disease opportunistic infectious or noninfectious diseases. This leads to a much longer survival of people living with HIV or AIDS, and the concomitant increase in the prevalence of chronic disease no related to the infection in this population, including the complex cardiovascular diseases such as myocardial infarction, cerebrovascular events, among others. This group of diseases is particularly relevant, since various factors relative to the viral infection per se, and relative to antiretroviral medication increase cardiovascular risk independently. The need for programs that encourage smoking cessation, eating a healthy diet and regular aerobic exercise has been emphasized.

Objective: The objective was to determine the impact of an educational program on lipid parameters in patients with HIV infection in HAART, attending Comprehensive Care Unit of the Hospital Enrique Garcés between June and October, in 2011.

Methods: A quasi-experimental, transversal, prospective, descriptive and analytical study was conducted. The sample included 166 patients, obtained by convenience and simple randomization. This study was performed with patients attending outpatient control of the Integral Management Unit for HIV/AIDS patients, between June and October, in 2011, to whom a priori determination of lipid profile (total cholesterol, LDL, HDL, triglycerides) was obtained, and then the cohort was divided into two groups: one of intervention, which was subjected to an educational intervention program that consisted of the delivery of printed material, attending lectures in person, and regular telephone calls that were intended to

inform participants of the need to maintain a healthy diet, regular aerobic exercise and abandonment of harmful habits. Data were entered in Excel software and then exported and analyzed with the SPSS statistical package.

Results: Of the 166 patients in the initial sample, 23 (13.8%) were lost, so that could be analyzed to 143 of them. Among them, there was a predominance of male patients (67.8%) than female (32.2%), a larger number of patients on HAART with NNRTIs (73.4%) compared to those based on IPs (26.6%). The prevalence of dyslipidemia in this cohort was 83.2%, predominantly hypertriglyceridemia, and abnormal elevation of total cholesterol numbers. With regard to multivarial analysis, comparing the average lipid profile parameters between the two groups, the only statistically significant difference was encountered after the intervention in terms of total cholesterol, which was greater in the control group. When patients were compared as paired samples, before and after the intervention, it was found that in the study group the only component that changed significantly was HDL, which decreased after the intervention time, and in the control group a significant increase of total cholesterol and LDL. All components of the lipid profile except HDL values were statistically higher in participants who had received HAART for more than three years, compared with those who had been receiving it for less time. Finally, when we evaluated the impact of the intervention program by selecting only patients with dyslipidemia, we found no significant results except for the specific case of those who participated in the study group, that at the beginning of the study were hypercholesterolemic; they decreased the value of this parameter significantly after participating in the educational intervention. However, even in cases where the differences were statistically significant, the absolute values changed little in the different comparisons, so its clinical relevance is in doubt.

Conclusions: We concluded that, except for the specific case mentioned, the educational intervention did not alter the lipid profile parameters. This may be due to the fact that participating patients had no major alterations in the lipid profile values at baseline, which may be related to the effort made by the hospital Unit in promoting healthy lifestyles from

the first contact with them. The absence of more clinically relevant findings may also be related to the short period of monitoring.

CAPITULO I:

INTRODUCCIÓN

La infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH) es un problema sanitario importante a nivel mundial, y cuyo enfoque terapéutico ha evolucionado vertiginosamente desde su descubrimiento. La Organización Mundial de la Salud predijo que para el año 2030 tanto la enfermedad isquémica coronaria, como la infección por el VIH, se encontrarán entre las tres primeras causas de mortalidad general, mortalidad en países en vías de desarrollo, y pérdida de años debida a discapacidad (1); esto merece la atención de la comunidad científica, y más aún la posible sinergia que podría existir entre estas dos patologías, con las consecuencias que esto implica para la población mundial.

Inicialmente, el manejo de la infección lo constituía la detección y manejo de entidades oportunistas tanto infecciosas como no infecciosas, pero la inmunodepresión intercurrente a los años de sobrevida tras el diagnóstico hacía a las mencionadas entidades inmanejables a corto o mediano plazo, con lo que la expectativa de vida era pobre. Posteriormente, con la institución de la profilaxis para oportunistas infecciosas el panorama mostro un mejor pronóstico vital, pero no era significativo. Esto cambió con el desarrollo y la popularización de la terapia con Fármacos Antirretrovirales (ARV), y más aún con la implementación de regímenes combinados que caracterizan a la Terapia Antirretroviral de Máxima Actividad (TARV), con lo que la expectativa de vida de un paciente diagnosticado en la actualidad se aproxima a la de la población seronegativa, en caso de que el primero alcance una reconstitución inmune satisfactoria.

Este giro en el pronóstico vital de los infectados por el VIH ha hecho que la entidad pase de ser un problema infeccioso como cualquier otro, a una causa importante de morbilidad crónica, lo que conlleva que coexistan con cada vez mayor frecuencia comorbilidades propias de la edad avanzada, muchas de ellas confiriendo un mayor riesgo cardiovascular a

estos pacientes, como intolerancia a la glucosa, insulinoresistencia, diabetes mellitus, dislipidemia, hipertensión. Esto se vuelve más intrincado, al conocer gracias a una serie de trabajos de investigación, que no son estas las únicas que contribuyen a la aterosclerosis y el incremento de riesgo cardiovascular, sino que la propia infección puede contribuir al mismo tanto de manera directa, como facilitando el desarrollo de aquellas patologías. Finalmente, aunque a actualmente la TARV es una medida muy efectiva para la supresión casi absoluta de la viremia, y control de la infección a largo plazo, también se ha implicado a algunos fármacos ARV en el aumento del riesgo de aterosclerosis, dislipidemia, infarto agudo de miocardio, entre otros, con lo que el problema se vuelve más complejo y difícil de manejar.

A estas múltiples vías y mecanismos, por los cuales se justifica el incremento de riesgo de padecer enfermedades cardiovasculares, se suma además la complejidad de su manejo, en especial el de la dislipidemia. Por una parte, la medicación hipolipemiente compite y altera sus concentraciones plasmáticas al compartir vías enzimáticas de su metabolismo hepático con algunos ARV; por otra parte, se ha comprobado que incluso potentes fármacos inhibidores de la HMG-CoA reductasa tienen una menor efectividad para controlar los parámetros del perfil lipídico, y en al menos un reporte, pueden incluso modificarlos en detrimento de los efectos esperados.

Así, nos encontramos al momento ante un gran grupo, y cada vez mayor, de pacientes seropositivos que entran a centros especializados donde serán manejados de manera efectiva gracias a los avances en medicación antirretroviral y esquemas de profilaxis para enfermedades oportunistas infecciosas, y que tendrán una supervivencia prolongada gracias a ellos. Este grupo de pacientes contribuirán en el futuro a invertir la pirámide poblacional de pacientes seropositivos, al ir cronificando su condición y avanzando en edad, mientras que en el pasado el complejo VIH/SIDA se consideraban condiciones propias de pacientes más jóvenes, que incurrieran en conductas de riesgo. Secundario a esto, la cantidad de pacientes de edad avanzada portadores del virus se incrementará, y concomitantemente lo hará la

prevalencia de pacientes infectados con múltiples comorbilidades que aceleren el proceso normal de la aterosclerosis. La conclusión final de ello será un incremento de hospitalizaciones y fallecimientos por enfermedades cardiovasculares, que podrían ser más difíciles de manejar que en la población general.

El propósito de este estudio fue determinar si un programa de intervención educativa, que enfatiza la necesidad de abandonar hábitos perniciosos como el abuso de alcohol, y el consumo de tabaco y drogas ilegales, junto con la de realizar ejercicio aeróbico regular y consumir una dieta saludable, puede modificar favorablemente una de las morbilidades que contribuyen al incremento del riesgo cardiovascular, puntualmente la dislipidemia, sin necesidad de emplear farmacoterapia u otras medidas de intervención. Fue realizado entre los meses de Junio y Octubre de 2011, en la Clínica de Infectología del Hospital Enrique Garcés, en Quito – Ecuador. Se seleccionaron al azar un total de 166 pacientes, divididos equitativamente en dos grupos, a uno de los cuales se les intervino mediante un programa educacional intensivo, con el fin de reforzar las recomendaciones brindadas durante sus visitas al servicio de consulta externa, tanto por el médico tratante y la enfermedad de la clínica, en los momentos de consulta y pos consulta, respectivamente. El programa educacional al que se hace mención consistió en charlas, llamadas telefónicas, y entrega de material impreso, que pretendían enfatizar la necesidad de abandonar el hábito tabáquico y el consumo de sustancias, así como también y de manera preponderante, una modificación de la dieta enfocada hacia un menor consumo de grasas saturadas y carbohidratos, y la realización de ejercicio aeróbico al menos cuatro días por semana. Para evaluar el impacto de dicha intervención, a los sujetos del grupo de control se les dieron las recomendaciones generales sobre el tema y que se aplican universalmente en la clínica, pero no recibieron el seguimiento telefónico, ni acudieron a las charlas en que se incluyó a los participantes del grupo de estudio. Concomitantemente se determinó un perfil lipídico en ayunas tanto en unos como en otros, al inicio de la intervención y, como mínimo, tres meses después de ella.

Como principales limitaciones inherentes a los participantes, se pudo apreciar una resistencia por parte de algunos de los participantes a adoptar los nuevos estilos de vida sugeridos, en parte por factores económicos (ej. limitados recursos económicos, y la mayor facilidad para adquirir y consumir una dieta hipercarbonatada), así como por otros propios de las obligaciones laborales u otras actividades, que impedían que se programaran rutinas de ejercicio diario o casi a diario. También fue difícil localizar a algunos de los pacientes del grupo de estudio para el seguimiento telefónico, o lograr que acudan a las reuniones y charlas que tenían como objetivo el seguimiento, identificación y posible corrección de factores que podrían disminuir el cumplimiento del programa propuesto. Sin embargo, fue posible lograr que una importante mayoría de ellos acudan y se refuercen las indicaciones del mismo.

La prevalencia de los pacientes que portan el virus de la inmunodeficiencia humana es cada vez mayor, lo que se justifica no solamente por diagnósticos nuevos, sino también por la sobrevida prolongada que alcanzan, gracias a medidas como la profilaxis de infecciones oportunistas, así como por la institución temprana de TARV.

Sin embargo, esta sobrevida viene a costa de un tiempo incrementado de exposición al virus per se, a la farmacoterapia para el mismo, a los hábitos perniciosos y al propio incremento en la edad, todos ellos factores que condicionan un aumento del riesgo cardiovascular, y consecuentemente, de las morbilidades y fallecimientos asociados a infarto agudo de miocardio (IAM), enfermedad cerebrovascular (ECV), y enfermedad arterial periférica.

De la mano de estas morbilidades, que son causas de discapacidad y fallecimiento, vienen el ausentismo laboral, la pérdida de capacidad para sostener las necesidades económicas del hogar, y todas las consecuencias sociales que derivan de ellas. Esto, sumado al aumento vertiginoso de la prevalencia de pacientes seropositivos, hace urgente el

establecer enfoques terapéuticos integrales, que permitan un adecuado manejo de las múltiples dimensiones de los pacientes.

Al ser este manejo complejo, y ante la luz de que el manejo farmacológico con medicamentos hipolipemiantes es subóptimo para el control de la dislipidemia en pacientes seropositivos para VIH, en comparación con pacientes seronegativos, es imperante establecer si medidas no farmacológicas, como intervenciones destinadas a modificar estilos de vida, esto es disminuir los hábitos perniciosos, mejorar la calidad de la dieta, y promover el ejercicio moderado frecuente. Estas medidas contarían con la ventaja adicional de necesitar pocos recursos económicos para su difusión, y prácticamente nulos para su ejecución, con lo que el cumplimiento de las mismas aumentaría.

CAPITULO II

I. VIH

Históricamente, las enfermedades infecciosas suelen pasar por varias etapas secuenciales: Inicialmente, existe un período en el que se detectan sus manifestaciones clínicas, sin conocer el agente causal. Posterior a ello se identifica al responsable y se descubren y comercializan estudios para el diagnóstico del mismo. Luego de ello se producen innovaciones terapéuticas, o se adaptan las existentes, para su manejo. Finalmente, en algunos casos, se desarrollan vacunas para su prevención o terapias que permiten erradicar al microorganismo o curar la infección. La historia del agente que nos compete en el presente trabajo de investigación ha seguido el mismo curso, salvo por el último acápite, ya que no contamos aún con métodos para curar o prevenir efectivamente la infección de aquellos expuestos a la misma (2); aún así, el avance en su tratamiento se ha desarrollado en tal medida, que al momento un paciente infectado que logra alcanzar una reconstitución inmune (con cifras superiores a los 500 CD4/ul) con la terapéutica antirretroviral a largo plazo, alcanza un pronóstico vital similar al observado en la población general (3).

La pandemia de la infección mundial por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH) no se caracterizó como tal desde un comienzo, sino que fue detectada tras dos brotes de otras patologías infecciosas y neoplásicas, a saber, infecciones respiratorias por *Pneumocistis Jiroveci*, y sarcomas de Kaposi, en grupos de hombres que tienen sexo con hombres (HSH) en 1981. Luego de ello, se identificó en 1983 a un retrovirus citopático que tenía como principal diana celular a los linfocitos T de la estirpe CD4, y en 1985 estuvo ampliamente disponible un estudio serológico basado en la determinación de anticuerpos circulantes contra el mismo en sangre periférica (2). Este método ha evolucionado significativamente, y en la actualidad se cuenta con estudios de tamizaje considerablemente más sensibles, que aumentan el rendimiento de las mismas para el diagnóstico de la infección. Estos avances han conseguido también acortar el periodo de ventana, definido como el tiempo que

transcurre entre la infección del huésped y la positivización de los estudios diagnósticos; esto se ha conseguido, en parte, con el desarrollo de pruebas capaces de detectar la presencia de antígenos así como de anticuerpos en suero.

Tras la caracterización del agente causal del cuadro, se implementaron en 1987 estrategias terapéuticas medicamentosas directamente orientadas a inhibir su capacidad de replicación, con lo cual se reducía tanto la carga de viremia, como la inmunodepresión consecuente a la misma. El enfoque terapéutico sufrió una revolución al introducir la combinación de distintas innovaciones terapéuticas administradas conjuntamente, lo que llevó a alcanzar una supresión viral considerablemente más efectiva, estrategia denominada "terapia antirretroviral de máxima actividad", o TARV. Este avance no fue trivial, dado que dentro de los tres años siguientes tanto la mortalidad, como los casos del Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA), y las hospitalizaciones asociadas a la infección, declinaron en hasta un 80% (4).

La historia natural de la enfermedad ocasionada por el mismo tiene varias fases claramente definidas, que pasan por la transmisión inicial del mismo, tras la cual se da una infección retroviral aguda, seguida de la seroconversión del huésped, un período clínicamente latente con o sin la presencia de linfadenopatía persistente generalizada, la infección sintomática temprana o complejo relacionado al SIDA, el Síndrome de Inmunodeficiencia adquirida propiamente dicho, y la infección avanzada por VIH. Estos últimos tres definidos tanto por condiciones clínicas específicas, como por el grado de inmunodepresión reflejado por la cuantificación de linfocitos CD4 en sangre (2).

La transmisión del virus se puede dar de manera horizontal, tanto por contacto sexual, como asociado a compartir dispositivos para inyección endovenosa de fármacos o sustancias de abuso, o por transfusiones de hemoderivados. Por otra parte, una mujer embarazada portadora de la infección, puede transmitir el virus al producto, a esto se denomina transmisión vertical. Las tasas relativas en la manera en que se adquiere la

infección han evolucionado desde la descripción de los primeros casos, yendo de mayor proporción de MSM y usuarios de drogas intravenosas infectados, para dar lugar a una predominancia de infecciones por mantener relaciones sexuales heterosexuales (5, 6). Sin embargo, los casos nuevos de infección por VIH han permanecido relativamente estables en los últimos años.

La transmisión depende de la participación en actividades de alto riesgo, como la promiscuidad sexual conjuntamente con la ausencia del empleo de métodos de barrera durante las relaciones sexuales (7), o el compartir dispositivos de uso endovenoso, pero el riesgo de la misma también se ve modificado por otras circunstancias inherentes a la infección o al huésped, como son la cantidad de viremia (8, 9), y la presencia concomitante de infecciones de transmisión sexual que se presentan con úlceras genitales, como la sífilis o el Virus del Herpes Simple tipo II (10, 11, 12), esto dado en parte por una disrupción en la barrera epitelial de las mucosas (13), como por la inflamación local y el reclutamiento selectivo de linfocitos CD4 a los sitios de lesión (14, 15), que sirven como puerta de entrada para el VIH.

A nivel mundial, el sumario 2010 de la Organización Mundial de la Salud estima un total de 34 millones de individuos infectados, de los cuales 30.1 millones corresponden a población adulta, 16.8 a mujeres, y aproximadamente 3.4 millones a niños menores de 15 años. En cuanto a la incidencia, se calculan 2.7 millones de infecciones nuevas durante el año, de las que 2.3 millones corresponden a adultos y 0.39 millones a menores de 15 años. Finalmente se estiman 1.8 millones de muertes en total para la población seropositiva, de las que 1.5 millones corresponden a adultos, y 0.25 millones a menores de 15 años (16). En cuanto a su manejo, se evidencia un incremento significativo en la cobertura mundial con fármacos antirretrovirales (ARV). Así, para fines del año pasado, el número de pacientes que viven en países en vías de desarrollo que reciben regímenes de ARV alcanzó 6,65 millones, más de 16 veces lo logrado en los últimos siete años, lo que representa una cobertura del 47% de aquellos que necesitan el tratamiento, teniendo como

referencia previa la cobertura a fines del 2009, de 36%. Esta cobertura es mayor en mujeres (53%) que en varones (40%), a pesar de que el número de infectados sigue correspondiendo en su mayoría a estos últimos.

La incidencia, prevalencia, y otros indicadores estadísticos cambian de manera importante de acuerdo a la región geográfica. Según los documentos de ONUSIDA, la prevalencia de población adulta infectada por el VIH es de 0,4%, pero existen grupos con mayor exposición como población trans, hombres que tienen sexo con hombres (HSH), trabajadoras y trabajadores sexuales, y usuarios de drogas intravenosas, en los que se registran prevalencias mayores; a saber: hasta un 34% en la población trans, 20.3% en HSH, más del 5% en usuarios de drogas intravenosas, 4.9% en trabajadoras sexuales femeninas, y hasta 22.8% en algunos reportes de trabajadores sexuales masculinos(17).

Por otra parte, el Reporte Global, versión 2010, del Programa Conjunto de las Naciones Unidas sobre el VIH/SIDA (UNAIDS), estima que en el 2009 existían 2.6 millones de nuevos infectados a nivel mundial. Esta cifra representa aproximadamente una quinta parte menos al compararse con la de aquellos nuevos infectados en 1999. De igual manera, las muertes asociadas al HIV a nivel mundial han disminuido del pico estimado en el 2004 de 2.1 millones, a 1.8 millones estimadas en el 2009, lo que se atribuye al aumento en la disponibilidad de terapia antirretroviral, y al mayor énfasis en el cuidado de la población seropositiva, en especial en países en vías de desarrollo como el nuestro. Se estima que al final del año 2009, la prevalencia de personas que viven con VIH esa de 33.3 millones, en comparación con los 26.2 millones estimados una década atrás, lo que representa un 26% de incremento, y que se explica por la reducción de los fallecimientos asociados a la enfermedad, que incrementan la prevalencia aunque el número de nuevos diagnósticos vaya en decremento (18).

La UNAIDS reporta un estimado para el 2009 de 1.4 millones de personas infectadas en lo que corresponde a América Central y del Sur, 0.3 millones más que lo estimado en el 2001.

Por otra parte, la cantidad de nuevos infectados a disminuido a 92.000 en la, de un previo estimado de 99.000 para los mismos períodos. De todos los infectados para la región, un tercio se encuentra en Brasil, y se considera que en general nos encontramos en un estado de epidemia estable, con cambios poco significativos en los últimos años, y con la presencia de epidemias concentradas en ciertos subgrupos de la población, en especial entre hombres que tienen sexo con hombres, mientras que en general ha habido un decremento en la disminución de las tasas de infección entre trabajadoras/es sexuales de la región (18).

En cuanto al Ecuador, el Reporte Mundial de la UNAIDS estima para fines del 2009 un total de 37.000 personas infectadas, en comparación con las 36.000 que se habían estimado al culminar el 2001. Esto establece una prevalencia del 0.4%, algo menor al 0.5% estimado en el 2001, aunque para el 2009 y 2001, los estimados bajos y altos eran de 0.3 a 0.6 y 0.4 a 0.6%, respectivamente. De estas 37.000 personas estimadas para el 2009, 11.000 pertenecen al sexo femenino. Por otra parte, la cantidad de fallecimientos debidos a la infección disminuyó en el último análisis a 2200, de una cifra previa de 2800 en el 2001 (19).

Documentos del Programa Nacional del Sida del Ministerio de Salud Pública del Ecuador, establecen que la prevalencia en los grupos más expuestos es de 19% para hombres que tienen sexo con hombres, 3.2% entre trabajadores sexuales, y 1.4% entre personas privadas de la libertad. Esta fuente reporta un total de 14.773 casos VIH confirmados entre 1984 y 2009, de los cuales 7.037 se habían definido como caso SIDA; de estos casos la enorme mayoría se encuentra concentrada en las provincias de Guayas y Pichincha, y en los grupos etáreos comprendidos entre los 25 y 50 años. De igual manera, el organismo reporta 5.599 defunciones asociadas a la infección hasta fines del 2008 (20).

En once países, entre los cuales se incluye el Ecuador, que corresponden a territorios con epidemias de bajo nivel, o concentradas, se alcanzó una cobertura universal para la

población pediátrica, con más del 80% de cobertura; esta ampliación tiene que ver con la mayor frecuencia de aplicación de pruebas de screening para la infección, tanto durante el embarazo como fuera de programas de prevención materno infantil; en relación con ello, se reporta que durante el 2010 se realizaron más de 95 millones de pruebas en países de bajos y medianos ingresos, en comparación con 67 millones de ellas empleadas en el año previo (16).

También han habido avances en lo que respecta a tratamiento. La OMS reporta que tras la aparición de evidencia que respalda la iniciación de TARV precozmente, con el fin de reducir significativamente el número de muertes relacionadas con el SIDA, 88 de 93 países registrados seguían las recomendaciones de la Organización de tratar a pacientes con cifras de 350 CD4/ul o menores, a fines del 2010 (16).

II. DISLIPIDEMIA

La dislipidemia, o alteración en las concentraciones séricas de los lípidos plasmáticos, es el término colectivo con el que se describen a una serie polimorfa de alteraciones, que comparten el hecho de conferir un mayor riesgo de desarrollo de enfermedades del sistema cardiovascular, como aterosclerosis y sus determinantes clínicos, a saber, infarto agudo de miocardio, enfermedad cerebrovascular, enfermedad arterial periférica, entre otros.

Estos lípidos, como el colesterol y los triglicéridos, son insolubles en el plasma y requieren la asociación de un tipo especial de proteínas, formando con ellas complejos denominados conjuntamente lipoproteínas, y que permiten solubilizarlos, transportarlos, y distribuirlos a los sitios del cuerpo donde se utilizarán para la síntesis hormonal, para formar parte de las nuevas membranas celulares, para almacenarse como fuentes alternas de energía, etc. (21).

Se puede definir a la dislipidemia, siguiendo las guías del National Cholesterol Education Program, a valores de colesterol total \geq a 200 mg/dL, LDL \geq 130 mg/dL, HDL $<$ 40 mg/dL,

triglicéridos (TG) \geq 150 mg/dL, o una relación de colesterol total / HDL \geq 6.5 (22). Las recomendaciones del mencionado NCEP en el reporte del ATP III (23) fueron desarrolladas para pacientes no infectados por el VIH, pero las recomendaciones para el screening de dislipidemia en esta población no son diferentes, salvo por el hecho de que dada la mayor frecuencia de complicaciones metabólicas en este grupo, todos los pacientes deben someterse a un riguroso estudio y seguimiento del perfil lipídico, sin embargo se debe enfatizar que el hábito tabáquico, y el conteo de CD4s son de igual manera factores de riesgo importantes en pacientes seropositivos para VIH.

Las lipoproteínas se clasifican según el tipo y la cantidad de lípidos que transportan, así como por el tipo de proteínas (o apolipoproteínas) que las constituyen, y sirven como cofactores enzimáticos y ligandos para receptores. Así, tenemos a los quilomicrones, principales transportadores de los lípidos provenientes de la dieta; las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), que llevan triglicéridos endógenos y una cantidad menor de colesterol; lipoproteínas de densidad intermedia (IDL), que contienen ésteres de colesterol, así como triglicéridos; y las lipoproteínas de baja densidad (LDL) y de alta densidad (HDL), responsables del transporte de ésteres de colesterol principalmente. Si bien muchas de ellas contienen el mismo tipo de lípidos, las distintas apolipoproteínas que las constituyen son las determinantes de la función que desempeñan, secundario a lo cual, algunas tienen mayor potencial para contribuir a la formación de placas de ateroma en las paredes arteriales, mientras que otras confieren protección para su génesis, y consecuentemente, para las condiciones clínicas que derivan de ella.

En cuanto a la asociación de la dislipidemia con la aterosclerosis, hay algunas observaciones que establecen a la primera como un importante factor de riesgo para la última. Por ejemplo, se ha encontrado que hasta un 70% de pacientes con enfermedad coronaria prematura son portadores de dislipidemia (24), y los mecanismos por los cuales estas entidades promueven un riesgo incrementado varían según el tipo de lipoproteína implicada.

Así, se ha evidenciado que una cantidad anormalmente elevada de LDL es capaz de promover el desarrollo de aterosclerosis incluso en ausencia de otros factores de riesgo, mediada en parte por una internalización endotelial de su apolipoproteína B100, al interactuar con los proteoglicanos de la matriz vascular, los mismos que tienen una carga eléctrica positiva, y manifiestan atracción por las lipoproteínas en cuestión (25), lo que facilita una retención prolongada de las mismas, y determina un mayor tiempo de contacto con especies reactivas de oxígeno, contribuyendo a la formación de núcleos de placas ateromatosas (26). Las LDL circulantes en exceso también son internalizadas por macrófagos, que se convierten en las denominadas células espumosas, las que eventualmente pueden romperse y así liberar partículas lipídicas oxidadas, enzimas intracelulares, y radicales libres, mismos que contribuyen al daño vascular. Además, las lipoproteínas de baja densidad oxidadas pueden promover la sobreexpresión de la integrina B1 de monocitos, con lo que estas últimas células son reclutadas por quimiotaxis (27), posteriormente se transforman en macrófagos, con aumento de su capacidad para atrapar y retener lípidos, así como para secretar citoquinas proinflamatorias perjudiciales para la función vascular. Por otra parte, las partículas de LDL oxidadas tienen la capacidad para lesionar directamente la pared endotelial (28), y alterar su función reduciendo la liberación de óxido nítrico, con lo que se impide su función vasodilatadora y antiagregante plaquetaria (29, 30); además, se ha comprobado que las LDL oxidadas incrementan tanto la liberación de tromboxano, como la vasoconstricción periférica y la agregación plaquetaria (31). Finalmente, es probable que estas lipoproteínas aumenten la expresión del receptor para angiotensina II a nivel de células de músculo liso, con lo que se favorecería por otra vía la vasoconstricción local (32).

Otras lipoproteínas también han sido estudiadas como factor de riesgo para la progresión de la aterosclerosis, entre ellas tenemos a la IDL, que ha demostrado contribuir al riesgo independientemente de otros factores (33), e incluso predecir el incremento de grosor de la íntima media carotídea mejor que las concentraciones de VLDL o LDL (34). Esto se vuelve

más relevante cuando se toma en cuenta que a esta fracción lipídica no se la puede detectar con los métodos de tamizaje rutinarios (35).

La contribución de los triglicéridos a la aterosclerosis es debatida. Se conoce que las VLDL en pacientes con hipertrigliceridemia son más fácilmente interiorizados por los macrófagos, en un fenómeno similar al que ocurre con las LDL oxidadas (36). Por otra parte, la hipertrigliceridemia se asocia a niveles anormalmente bajos de HDL, que puede justificar al menos en parte el exceso de riesgo cardiovascular conferido por la misma (37).

En cuanto a estas últimas, los niveles elevados de lipoproteínas de alta densidad confieren una disminución del riesgo cardiovascular por diferentes mecanismos como son la protección contra la trombosis, el mantenimiento de la función endotelial, la antioxidación mediada por enzimas asociadas como la paroxonasa (38, 39), y el transporte reverso del colesterol (40, 41); también se ha descrito una mayor capacidad de los eritrocitos para sufrir cambios en su forma, y así conferir a una menor viscosidad sanguínea (42).

III. ATEROSCLEROSIS

La aterosclerosis es un fenómeno universal en la gama de entidades que competen a la enfermedad cardiovascular, a saber: la enfermedad coronaria, que comprende a la angina estable e inestable, el infarto agudo de miocardio, y la insuficiencia cardíaca; la enfermedad cerebrovascular, que comprende los ECVs isquémicos y los accidentes isquémicos transitorios; la enfermedad arterial periférica, manifestada por claudicación intermitente; y la aterosclerosis aórtica con o sin aneurismas de la misma.

En lo referente a sus causas, un estudio global se establecieron nueve factores de riesgo para el complejo de enfermedades cardiovasculares, que eran en alguna medida modificables con intervención: dislipidemia, tabaquismo, hipertensión, diabetes mellitus, obesidad abdominal, factores psicosociales, consumo de frutas y verduras, actividad física regular, y consumo de alcohol (43). Por supuesto, existen también factores de riesgo no

modificables, como la edad y el sexo, los cuales también confieren un incremento del riesgo de desarrollar las condiciones descritas.

En cuanto al proceso mismo de la aterosclerosis, la dislipidemia no es la única implicada, siendo relevantes también la inflamación crónica (44), la disfunción endotelial (45), y la alteración de diversos sistemas implicados en la regulación del flujo sanguíneo sistémico y local, como la angiotensina (46), la endotelina (47), el óxido nítrico, entre otros. También se han implicado a algunos agentes infecciosos, como la *Chlamidófila pneumoniae* (48), el Citomegalovirus (49), el *Helicobacter pylori* (50), y al virus Coxackie B (51).

Histopatológicamente se reconocen varias fases secuenciales. En primera instancia, se reconoce la formación de estrías grasas a nivel de la íntima arterial, cuya presencia y volumen se correlacionan positivamente con la edad (52), y que se caracteriza por la acumulación de células de músculo liso en esta capa, posiblemente derivadas de células madre hematopoyéticas, que posteriormente conllevan un acúmulo de lípidos tanto intra como extracelulares (53). Se incluyen además células del sistema monocito macrófago, y una cantidad variable de linfocitos T; los elementos celulares en el núcleo de la placa tienen una mayor tendencia a la apoptosis, con lo cual existe un mayor estímulo para la migración y acumulación de macrófagos, cuyos remanentes pueden calcificarse. Las estrías grasas se caracterizan además por la presencia de biglicán, un derivado de los proteoglicanos con capacidad aumentada para atrapar lipoproteínas (54).

Seguido a la formación y expansión de las estrías, se forman placas fibrosas, debido a la cada vez mayor acumulación de elementos celulares ajenos normalmente a la íntima arterial, así como de lípidos celulares y en la matriz; junto con depósito de tejido conectivo y la calcificación mencionada. Todos estos cambios se traducen en una mayor disminución de la distensibilidad de la pared vascular.

Posteriormente, se suceden mayores cambios en su estructura, y se convierten en lesiones avanzadas, con un cierto grado de necrosis central, y se revascularizan al menos

parcialmente (55). Además, se asocian a remodelamiento arterial, el mismo que puede ser positivo, cuando la membrana elástica externa aumenta su área, llevando a una dilatación compensatoria de la luz; o negativo, cuando la mencionada área es menor en la presencia de placas ateroscleróticas (56). Esto tiene correlación clínica, ya que los remodelamientos negativos tienden a presentarse con placas estables y síntomas de angina estable, mientras que los positivos suelen asociarse a placas inestables con angina inestable.

IV. VIH, TARV Y RIESGO CARDIOVASCULAR

La introducción de la Terapia Antirretroviral de Máxima Actividad modificó dramáticamente la historia natural de la infección por VIH, con tasas de mortalidad de 20 a 30 fallecimientos por 100 personas/año en los años previos a 1995, hasta 2 a 5 fallecimientos por 100 personas/año tras 1997; y la disminución de la mortalidad continúa (57, 58, 59). Otras fuentes reportan que la supervivencia promedio por persona tras el diagnóstico de SIDA se incrementó de 19 a 179 meses para el 2003 con el advenimiento y la amplia disponibilidad de la TARV; esto supera por mucho los éxitos logrados en el manejo de otros padecimientos crónicos (60). Cabe recalcar que el beneficio en supervivencia no ha sido exclusivo de esta intervención, y que la profilaxis de entidades oportunistas ha tenido un rol importante de igual manera (61).

No solamente se han alterado las tasas de defunción, sino también los diagnósticos que se asocian a las mismas, con una clara tendencia a la disminución de fallecimientos por infecciones oportunistas, que en una primera instancia constituían la causa más frecuente de defunciones en pacientes seropositivos, para pasar a una era en la que más de la mitad de ellas se deben a condiciones no relacionadas con el VIH/SIDA, como hepatopatías crónicas, neoplasias, y enfermedad cardiovascular (62, 63, 64). Esta última se ve favorecida por condiciones inherentes al estilo de vida de los pacientes, como el hábito tabáquico y la adicción a sustancias, así como a efectos del virus o la TARV; mismos que pueden ser directos, como la disfunción endotelial, alteración de la fibrinólisis, y un estado

proinflamatorio; o indirectos, por la predisposición que confieren al desarrollo de dislipidemia, insulinoresistencia, diabetes mellitus, incremento de la adiposidad central, e hipertensión (65, 66). Un estudio de casos y controles comparó la prevalencia de seis comorbilidades: enfermedad cerebrovascular, hipertensión arterial, insuficiencia renal, osteoporosis, diabetes mellitus e hipotiroidismo entre pacientes seronegativos y sus contrapartes infectadas por el VIH; y se encontró que para el mismo grupo etario (mayor a 50 años), había un 30% de paciente seronegativos con al menos una de ellas, en comparación al 78% entre los VIH positivos; hallazgos que se repetían de manera similar en otros grupos de edad (67). Por otra parte, se ha evidenciado incremento en el grosor de la íntima media carotídea, así como calcificación coronaria, que sugieren un aumento de la incidencia de enfermedad cardiovascular de manera prematura (68, 69).

En cuanto a esta plausible aterosclerosis prematura en pacientes seropositivos, se han publicado informes contradictorios sobre si la infección per se, o la TARV promueven o no estos cambios histopatológicos. Si bien se han reportado lesiones vasculares prematuras con reducción del flujo, así como disfunción endotelial, y por otra parte se ha asociado tanto al VIH como a su farmacoterapia, con alteraciones en la glicemia y el perfil lipídico, no se ha podido establecer definitivamente el exceso de riesgo cardiovascular a la infección, la medicación, o una sinergia entre los mismos.

Un estudio demostró una asociación significativa entre el empleo de Inhibidores de la Proteasa (IP) y aterosclerosis acelerada, con evidencia de valores elevados del calcio en arterias coronarias en pacientes que recibían ritonavir, nelfinavir o saquinavir, que aquellos que se manejaban con otros regímenes que no incluían IPs; los mencionados fármacos antirretrovirales (ARV) se asociaban de igual manera a niveles significativamente mayores de colesterol total y LDL (70). En otro reporte, aquellos que recibían IPs en su régimen de TARV, al ser comparados con otro grupo tratados sin IPs, tenían con mayor frecuencia placas ateromatosas o determinaciones del grosor de la íntima media $>$ a 1mm (68). Una revisión de los factores que permitían predecir las lesiones vasculares descritas, identificó a

la terapia con IPs como el factor más fuertemente asociado, siendo como se mencionó, el hábito tabáquico, la edad, y el conteo de CD4 también muy relevantes. Otro trabajo de investigación, a cargo de los mismo autores, demostraron que al comparar pacientes seropositivos con un grupo de control libre de la infección, los primeros tenían un número significativamente mayor de lesiones hipoecogénicas con porciones homogéneas y superficies lisas o ligeramente irregulares, y que las lesiones diferían en su estructura de aquellas observadas en individuos con aterosclerosis, pero similares a las encontradas en quienes tenían algún tipo de arteritis (71); en base a esto se concluyó que las alteraciones encontradas en el contexto de la infección tienen más características de ser un proceso inflamatorio.

Otro grupo determinó que un riesgo coronario estimado mayor al 10% en 10 años según escalas clínicas, y la exposición a TARV, eran factores de riesgo independientes entre sí para la detección de aterosclerosis subclínica (69); los IPs no solo se relacionaban con un incremento del grosor de la intima media arterial (72), sino también con un aumento de la rigidez de su pared (73). Esto fue confirmado por otro equipo, que las lesiones prematuras se correlacionaban con el uso de TARV, en especial si incluía lopinavir/ritonavir (74). Un tercer estudio evidenció una dilatación carotídea mediada por flujo alterada en sujetos sometidos a tratamiento en base a IPs (65). Concomitantemente al empleo de TARV, también se ha identificado a la infección por VIH como un factor de riesgo independiente a ella primera para el desarrollo de lesiones carotídeas tempranas, con engrosamientos de la intima media a nivel de la bifurcación de esta arteria (75); esta asociación con el virus persiste incluso tras ajustar los resultados para eliminar la posible confusión ocasionada por la presencia intercurrente de factores de riesgo clásicos para aterosclerosis (76, 77). Estudios en la población pediátrica también han encontrado una mayor prevalencia de engrosamientos anormales de la intima media carotídea, así como otros marcadores de riesgo cardiovascular, como la relación cintura-cadera y alteraciones del perfil lipídico, al comparar pacientes seropositivos con sus contrapartes negativas para el VIH (78).

Otros trabajos no han permitido demostrar una asociación entre la TARV y las alteraciones de la pared arterial. En uno de ellos, la prevalencia de placas ateroscleróticas era más frecuentemente encontrada en pacientes portadores de la infección por VIH, pero el tratamiento con IPs no actuaba como predictor independiente de su presencia (79, 80, 81); similares hallazgos fueron encontrados cuando el objetivo de la investigación fue la determinación de la cantidad de calcio a nivel de arterias coronarias (82). Una revisión sistemática encontró valores del grosor de la intima media carotídea mayores en los seropositivos, pero no logró demostrar una asociación significativa entre la infección y la presencia de placas ateroscleróticas o calcio coronario (83).

En suma, los estudios divergen en sus resultados, pero existe una tendencia en los hallazgos descritos para concluir que tanto la infección por el Virus de Inmunodeficiencia Humana, como la Terapia Antirretroviral de Máxima Actividad podrían justificar un incremento del riesgo cardiovascular, evidenciados por marcadores tanto bioquímicos como imageneológicos de arteroesclerosis, aunque valorar el impacto real de aquellos dependerá de estudios diseñados explícitamente para demostrar una asociación causal, y no meramente una correlación entre los distintos hallazgos.

A. PAPEL DEL VIH

El papel que juega el virus en la génesis de la arteroesclerosis se considera mediada, al menos en parte, por el estado proinflamatorio crónico que condiciona. Así en otros trastornos inflamatorios, como las enfermedades autoinmunes, se ha determinado la contribución deletérea de la activación de cascadas inflamatorias sobre la pared arterial, y pueden contribuir por diversos mecanismos; por disfunción endotelial, dislipidemia secundaria, y activación de la cascada de coagulación.

En este sentido, se ha encontrado que muchos de los eventos reconocidos desde el punto de vista histopatológico como parte del proceso de arteroesclerosis, se relacionan con la presencia de distintos biomarcadores inflamatorios, como proteína C reactiva (PCR),

interleukinas 1, 6 y 8, fofolipasa A2, factor de necrosis tumoral alfa, entre otros (84, 85, 86); sin embargo, la PCR es la única que se ha comprobado como independientemente asociada al riesgo cardiovascular, y que por su amplia disponibilidad se considera como la que tiene verdadera utilidad en la práctica clínica (87).

El virus tiene la capacidad de lesionar directamente las células endoteliales, infectándolas y desencadenando cascadas inflamatorias; estas células pueden ser activadas directamente por proteínas virales como Tat y gp120, o por reacción a las citoquinas secretadas por células del sistema inmune (88), y consecuentemente con lo tal, expresan una mayor cantidad de moléculas de adhesión endotelial, lo que lleva a mayor reclutamiento de células del sistema monocito macrófago, contribuyendo a perpetuar los procesos proinflamatorios (89), específicamente, se ha observado que la proteína Tat puede inducir la expresión de VCAM-1 y MCP-1 a este nivel; y por otra parte puede interactuar directamente con receptores de superficie, activando mecanismos de señaloría intracelular que culminan en fenómenos como cambio de la permeabilidad de la membrana, quimiotaxis, apoptosis, entre otras (90). Por su parte, la gp120 induce la expresión de ICAM-1, con lo que promueve la adhesión de linfocitos y células mononucleares al endotelio, y también facilita la vasoconstricción al aumentar la producción de sustancias como la endotelina (91, 92). Otros estudios sugieren que la proteína Nef puede relacionarse con activación macrofágica que lleva a generación de especies reactivas de oxígeno, y por otro lado favorece la síntesis de colesterol y su atrapamiento en las estrías grasas en las lesiones incipientes del proceso aterosclerótico, con lo que las células mononucleares locales se convierten más rápido en células espumosas (93, 94). Finalmente, existen reportes que han encontrado correlación entre los niveles de anticuerpos para P24, la reducción de cifras de CD4, con la presencia de biomarcadores de disfunción endotelial (95).

B. PAPEL DE LA TARV

Se reconocen seis “eras” principales de tratamiento de la infección con fármacos antirretrovirales, a saber: una primera que inicia en 1996, con el advenimiento de la terapia combinada potente, y el amplio uso de Inhibidores de la Proteasa; dos años tras la cual inicia otra en la que el evento principal es el uso secuencial de TARV con Inhibidores no Nucleósidos de la Retrotranscriptasa (INNRT), tras los cuales se instituía regímenes con IPs; en el año 2000 varían aún más las opciones terapéuticas de rescate, que incluyen IPs boosteados con Ritonavir, y se añade la facilidad de realizar estudios de resistencia; la cuarta era se mejora significativamente la tolerabilidad y se disminuye la complejidad de los esquemas, mejorando la adherencia, concomitante a lo cual se introduce el Enfuvirtide. Paralelamente, se describen dos etapas paralelas, marcadas por los programas de prevención de transmisión vertical, inicialmente con Zidovudina como monoterapia en 1994, y posteriormente con terapia combinada en el año 2000 (61).

En cuanto a los mecanismos que subyacen el incremento del riesgo cardiovascular en el contexto del uso de TARV, tenemos por un lado la certeza de que la viremia se reduce muy significativamente con su empleo, con lo cual la disfunción endotelial, y la expresión de moléculas de adhesión intercelular asociadas al mismo se atenúan (96); pero por otra parte la farmacoterapia condiciona otras alteraciones metabólicas que contribuyen a elevar este riesgo, como dislipidemia, insulinoresistencia, diabetes, lipodistrofia, y franco síndrome metabólico.

La dislipidemia asociada a Inhibidores de la Proteasa se ha atribuido en parte a una alteración de la regulación intrínseca de los adipocitos, con inhibición del metabolismo lipídico, dado que estos fármacos poseen homología parcial con proteínas cruciales para la maduración y proliferación de las células mencionadas; a mas de ello, los IPs alteran la degradación de apolipoproteínas B, promueven la acumulación de colesterol en el sistema monocito macrófago, y estimulan la formación de células espumosas al aumentar la

expresión de CD36 en monocitos circulantes (97, 98); también se ha visto que son capaces de disminuir la actividad de la lipoproteína lipasa, con lo que el aclaramiento de las VLDL se ve afectado (99). Otros reportes han asociado a algunos IPs con una secreción disminuida de adiponectina desde el tejido adiposo, hormona que tiene propiedades antiinflamatorias y antidiabéticas, y cuya menor actividad contribuye a la obesidad central, la insulinoresistencia y sobreexpresión de moléculas de adhesión intercelular (100). Por último, aunque han sido más estudiados los efectos de estos medicamentos sobre el metabolismo de carbohidratos y lípidos, también se ha sugerido una disfunción endotelial directamente mediada por los mismos. Esto se hipotetiza dado que su empleo se asocia con una menor expresión por las células endoteliales de su principal factor de relajación vascular, el óxido nítrico, con lo cual la vasodilatación que el mismo media se vuelve menos eficiente; también se los asocia con la producción aumentada de especies reactivas de oxígeno a nivel mitocondrial, así como con alteraciones de la permeabilidad celular y de la adhesión leucocitaria (101).

Los inhibidores nucleósidos de la retrotranscriptasa (INRT) también han sido implicados en el aumento del riesgo. Esto se da en parte por la toxicidad mitocondrial que altera las cascadas de respiración celular (90), que afectan también a células endoteliales, con afectación de la vasodilatación asociada a su función, aumento de las especies reactivas del oxígeno, y una disminución de la sensibilidad local a los efectos de la acetilcolina (102). En especial, se ha asociado al abacavir con un aumento del riesgo de presentar un infarto agudo del miocardio (103); sin embargo, un meta análisis reciente patrocinado por la FDA, en el que se incluyeron 26 estudios randomizados, y que demostró que la exposición a abacavir conllevaba un riesgo relativo de 1.02, con IC de 0.56 a 1.84, por lo que se concluyó que no existe suficiente evidencia para afirmar el exceso de riesgo previamente encontrado (104). En primera instancia, los niveles de biomarcadores inflamatorios como IL-6 y PCR se encuentran significativamente elevados en pacientes a quienes se les prescribe este INRT, y se ha demostrado una anormal dilatación de la arteria braquial mediada por flujo en los mismos (105), así como una citotoxicidad mediada por sus

metabolitos (106). Otros trabajos de investigación lo ligaron a la inducción de miocardiopatía (107).

La dislipidemia asociada a la infección por VIH y TARV adquiere mayor importancia cuando se consideran estudios que cuestionan la efectividad de terapéuticas clásicas para su manejo (108, 109). Un estudio evaluó la administración de rosuvastatina, una inhibidora potente de la HMG-CoA reductasa, que al no ser metabolizada por el Citocromo P3A4, se presenta como una candidata atractiva para el manejo en pacientes que reciben fármacos ARV, que con frecuencia inhiben a esta última (110); este reporte demostró una respuesta menor a la esperada en los parámetros de colesterol total, LDL y triglicéridos; y lo que es más preocupante, al emplearla como monoterapia, los niveles de HDL no solo que no mejoraron, sino que disminuyeron bajo el nivel pre intervención. Otro estudio arrojó datos que evidenciaban de igual manera una respuesta subóptima a la estatina, pero no se observó el cambio descrito en las lipoproteínas de alta densidad (111); es importante notar que en estos estudios, el incremento de la dosis del medicamento tampoco se asoció a una respuesta adecuada. Trabajos previos con otros fármacos de la misma clase, como pravastatina, también corroboran una respuesta en diversos parámetros del perfil lipídico que es menor a la anticipada (112, 113, 114).

Es también importante recordar que otras alteraciones metabólicas contribuyen tanto como la dislipidemia al incremento del riesgo cardiovascular, como la hiperglicemia, la resistencia periférica a la insulina, y la secreción de proinsulina, con aumento de la relación proinsulina/insulina (115), lo que puede evidenciar disfunción de las células beta, y que puede llevar a franca diabetes mellitus. En el reporte de un caso, se estableció una asociación causal al demostrar que un paciente con cifras de glicemia que lo encasillaban en este diagnóstico, se volvió euglicémico pocas semanas tras el retiro de IPs de su régimen de TARV.

C. RIESGO DE INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO (IAM) EN LA INFECCIÓN POR VIH

Si bien existen controversias al respecto, se acepta que la incidencia de eventos coronarios en pacientes seropositivos es mayor a la de la población general (116), en especial en lo que respecta a aquellos tratados con IPs (117), esto fue demostrado por un estudio que evidenció un riesgo en esta población hasta cinco veces mayor que en pacientes tratados con otros regímenes (118). La asociación no es exclusiva con los Inhibidores de la Proteasa, y hay trabajos que han comprobado un incremento significativo de IAM, tras el inicio de TARV con distintos regímenes (119). Un reporte encontró de igual manera un incremento de las tasas de hospitalización por eventos coronarios entre pacientes infectados y seronegativos, pero el tipo de farmacoterapia empleada no resultó ser un factor significativamente asociado a este riesgo (120), mientras que otra revisión de registros médicos sí demostró asociaciones significativas tanto con el estado seropositivo, como con el empleo de TARV (121). Incluso se ha obtenido evidencia de que no solamente el uso de ARV confiere un mayor riesgo cardiovascular, sino que este se incrementa de forma importante en relación con el tiempo de exposición a los mismos (122), y que este riesgo es comparable al atribuido por otros factores clásicos como el aumento del Índice de Masa Corporal (123).

En un trabajo multicéntrico en nueve clínicas de VIH en Norteamérica, se observó un incremento en la frecuencia de IAMs tras la introducción en el año 1996 de los Inhibidores de la Proteasa, con una razón de momios de 7.1, y un HR de 6.5, incluso tras ajustar los resultados a variables confundidoras como edad, tabaquismo, diabetes mellitus, hipertensión y dislipidemia (124); y uno de los estudios observacionales de mayor escala, que incluyó 21 países y más de veinte mil pacientes, concluyó que la incidencia de IAM se elevaba significativamente a mayor tiempo de exposición a TARV, con un incremento del riesgo de 26% en los primeros cuatro años tras el inicio de la misma (125). Cabe mencionar que el exceso de riesgo también se asocia a INRTs, en especial al Abacavir, y en menor

medida con Didanosina, riesgo que se acentuaba en pacientes que previamente poseían factores de riesgo para enfermedad coronaria (107).

Por otro lado, existen trabajos de investigación que no han podido demostrar tales asociaciones, e incluso hay quienes reportan que el empleo de TARV disminuye la mortalidad por cualquier causa (126). De igual manera se han publicado estudios que desvirtúan la asociación de IAM con exposición a Abacavir (116), asociación posteriormente desvirtuada como se mencionó.

D. MANEJO DE DISLIPIDEMIA EN EL CONTEXTO DE INFECCIÓN POR VIH Y TARV

La evaluación y manejo de dislipidemia en pacientes seropositivos, con o sin TARV, es similar a la que se propone para la población general, con el cálculo del riesgo cardiovascular en base a la edad, género y comorbilidades que lo modifican, pero se debe tener especial atención al tipo de ARV, y a la lipodistrofia asociado al VIH, ya que este comparte características con el síndrome metabólico, el cual fue determinado como una meta secundaria de intervención (127).

En el caso de la elección de medicamentos ARV, los regímenes con Atazanavir se han demostrado como efectivos para la supresión viral, con el beneficio añadido de mejorar el perfil lipídico, cuando este agente entra a sustituir al Lopinavir en esquemas de TARV que lo contenían (128, 129); sin embargo otro trabajo de investigación no demostró beneficio en la dilatación de la arteria braquial mediada por flujo, lo que refleja que no contribuye de manera significativa a mejorar la función endotelial (130). Los pacientes que cambiaron de régimen a uno basado en Raltegravir también mejoraron su perfil lipídico, pero un porcentaje experimentó fallo virológico, lo que lo convierte en una alternativa menos atractiva (131). La literatura también refiere al Darunavir como una opción en pacientes con mayor riesgo cardiovascular de base, y por otra parte sugiere evitar al Abacavir por su

relación con eventos coronarios, prefiriendo la combinación Tenofovir/Emtricitabina como base de INRT.

La falta de conocimiento general sobre las guías de manejo se evidenció en un estudio, que demostró que el 40% de pacientes con niveles anormalmente elevados de LDL no recibieron un manejo adecuado por parte de los prestadores de salud (132).

En cuanto al manejo no farmacológico del riesgo de aterosclerosis y cardiovascular en general, las modificaciones del estilo de vida, como una dieta saludable y ejercicio aeróbico regular, y la recomendación de abandonar el hábito tabáquico, así como evitar el consumo excesivo de alcohol, la obesidad, y controlar los niveles de glicemia, y de presión sanguínea se recomiendan de igual manera que en paciente seronegativos (133). Un énfasis especial se debe dar al ejercicio regular y la reducción de peso (134), y a la dieta, ya que al menos un trabajo ha demostrado que los pacientes que viven con VIH/SIDA tienen mayores ingestas de colesterol, grasas totales y grasas saturadas que sus contrapartes no infectados (135). Estudios pequeños han demostrado que las intervenciones educativas enfocadas a mejorar la dieta e instituir hábitos de ejercicio aeróbico permiten que los pacientes con dislipidemia controlen de mejor manera sus perfil lipídico (135, 136). En uno, que evaluaba diferencias entre una sola sesión de consejería vs. un programa intensivo, permitió ver que los pacientes en el segundo presentaban al final del mismo una disminución de su presión sanguínea sistólica, hemoglobina glicosilada A1C, y circunferencia abdominal; aunque no se evidenciaron cambios significativos en lo que respectaba a parámetros del perfil lipídico o niveles basales de insulínemia.

CAPITULO III

MÉTODOS

I. OBJETIVOS

Objetivo general

- Determinar el impacto de un programa educativo sobre parámetros de perfil lipídico en pacientes con infección por VIH en TARV, que acuden a la Unidad de Atención Integral de PVV del Hospital Enrique Garcés, entre junio y octubre de 2011.

Objetivos específicos

- Determinar los parámetros del perfil lipídico en pacientes con infección por VIH en TARV, que acuden a la Unidad de Atención Integral de PVV del Hospital Enrique Garcés, entre junio y octubre de 2011, antes y después de aplicar la intervención educativa.

- Diseñar y aplicar un programa educacional intensivo, enfocado preponderantemente hacia cambios saludables en la dieta y la realización de ejercicio aeróbico diario, así como hacia el abandono del hábito tabáquico, destinado a la modificación no farmacológica del perfil lipídico, para ser aplicado en los participantes del grupo de estudio con infección por VIH en TARV, que acuden a la Unidad de Atención Integral de PVV del Hospital Enrique Garcés, entre junio y octubre de 2011

II. HIPOTESIS

Hipótesis alternativa

- La implementación de un programa educacional intensivo modifica los parámetros de perfil lipídico en pacientes con infección por VIH en TARV, que acuden a la Unidad de Atención Integral de PVV del Hospital Enrique Garcés, entre junio y octubre de 2011.

Hipótesis nula

- La implementación de un programa educacional intensivo no modifica los parámetros de perfil lipídico en pacientes con infección por VIH en TARV, que acuden a la Unidad de Atención Integral de PVV del Hospital Enrique Garcés, entre junio y octubre de 2011.

III. VARIABLES

Definición de variables de estudio

Pacientes que viven con VIH/SIDA

Es todo aquel sujeto que ha sido confirmado como caso de VIH/SIDA.

Pacientes que reciben tratamiento antirretroviral

Es todo aquel sujeto que ha sido confirmado como caso de VIH/SIDA, y que está recibiendo actualmente fármacos antirretrovirales.

Perfil lipídico

Es el conjunto de parámetros de laboratorio, medidos en sangre venosa periférica, que establecen el estado metabólico de los lípidos del paciente, concretamente colesterol, LDL,

HDL y triglicéridos, y cuyas alteraciones constituyen marcadores de riesgo cardiovascular, tanto en la población general, como en pacientes que viven con VIH/SIDA.

Colesterol total: Es la determinación total de todas las subfracciones de colesterol prevalentes en el plasma en el momento de la toma de la muestra.

Colesterol LDL: Es la fracción de colesterol asociada a lipoproteínas de baja densidad prevalentes en el plasma en el momento de la toma de la muestra.

Colesterol HDL: Es la fracción de colesterol asociada a lipoproteínas de alta densidad prevalentes en el plasma en el momento de la toma de la muestra.

Triglicéridos: Corresponde al valor total de triésteres de glicerol prevalentes en el plasma al momento de la toma de la muestra.

Intervención educativa

Conjunto de elementos del programa educacional intensivo aplicado, a saber: la herramienta impresa que provee información sobre dieta saludable, ejercicio aeróbico diario, y abandono de hábitos perniciosos; las charlas presenciales y las llamadas telefónicas destinadas a reforzar estas indicaciones.

Operacionalización de variables de estudio:

VARIABLE	DIMENSION	INDICADOR	ESCALA
Pacientes con VIH/SIDA que reciben TARV	Pacientes que viven con VIH / SIDA y reciben TARV, atendidos en consulta externa del servicio de infectología del Hospital Enrique Garcés, entre enero y marzo de 2011	Número de pacientes	Número de pacientes
Edad	Edad del paciente según registro en historia clínica	Edad en años	Años
Sexo	Género del paciente según registro en historia clínica	Género del paciente	Masculino / Femenino
Régimen de TARV	Régimen de antirretrovirales prescrito	Esquema de antirretrovirales prescrito	Esquema de dos INRT + un INNRT Esquema de dos INRT + un IP
Tiempo de TARV	Tiempo en meses desde la institución de tratamiento con antirretrovirales	Número de meses en tratamiento	Meses

Colesterol total	Determinación del valor de Colesterol no fraccionado en plasma	Valores de Colesterol total en mg/dL	mg/dL
Colesterol LDL	Determinación del valor de Colesterol tipo LDL en plasma	Valores de Colesterol LDL total en mg/dL	mg/dL
Colesterol HDL	Determinación del valor de Colesterol tipo HDL en plasma	Valores de Colesterol HDL total en mg/dL	mg/dL
Triglicéridos	Determinación del valor de Triglicéridos en plasma	Valores de Triglicéridos en mg/dL	mg/dL
Intervención educativa	Conjunto de medidas comprendidas en el programa educativo: Charlas presenciales, llamadas telefónicas y material impreso	Número de actividades completadas	Número de actividades completadas

IV. ÁREA DE ESTUDIO Y MUESTRA

El presente estudio se realizó con los pacientes que acuden a recibir atención médica en la clínica de infectología, del Hospital Enrique Garcés, entre junio y octubre de 2011.

Cálculo del tamaño muestral

$$n = [Z\alpha^2 \times p \times q (p-1)] / e^2$$

$$n = [3,84 \times 0,7 \times 0,3] / 0,0025$$

$n = 245$

$n' = n / [1 + n / N]$

$n' = 245 / [1 + 245 / 516]$

$n' = 166$ pacientes

La prevalencia de dislipidemia tomada como referencia para el cálculo del tamaño muestral, de 70% fue tomada de: Cahn P et al. Metabolic profile and cardiovascular risk factors among Latin American HIV-infected patients receiving HAART. Braz J Infect Dis 2010;14(2):158-166 (137).

Tipo de muestreo

Se llevó a cabo un muestreo por conveniencia y de aleatorización simple, hasta completar el tamaño muestral requerido.

Criterios de inclusión

Todos los pacientes que acuden a Consulta Externa de la Unidad de Atención Integral para PVV, del Hospital Enrique Garcés, con diagnóstico de VIH/SIDA confirmado por Western Blot, y reciben TARV, entre junio y octubre de 2011, y que hayan demostrado cumplimiento al acudir a las citas de control por Consulta Externa, y que confirmaron el consentimiento informado.

Criterios de exclusión

Aquellos pacientes que se nieguen a participar en el estudio, tras informarles los beneficios y riesgos potenciales del mismo.

Aquellos pacientes que se encuentren recibiendo terapia farmacológica hipolipemiente.

V. DISEÑO DE ESTUDIO Y METODOLOGÍA

Tipo de estudio

Se trata de un estudio cuasi-experimental, transversal, prospectivo, descriptivo y analítico.

Tras calcular el tamaño muestral, se seleccionó a los participantes, asignándolos mediante un proceso de muestreo por conveniencia y aleatorización simple a los dos grupos de estudio: caso y testigo. A todos los pacientes de ambos grupos se les realizó una determinación de su perfil lipídico en sangre venosa periférica antes y después de la intervención, que por término medio tuvo una duración de tres meses. A los pacientes que fueron aleatorizados al grupo de estudio, y tras aceptar a participar en el estudio y firmar un documento de consentimiento informado, se les entregó material impreso, en forma de un tríptico que abarcó tópicos básicos sobre dieta, ejercicio y estilos de vida saludables. Las indicaciones fueron reforzadas una vez al mes vía telefónica, y se programaron además reuniones presenciales con el autor de la investigación para robustecer el impacto de la intervención en los participantes, en las que se enfocaron como puntos principales la necesidad de implementar y mantener una dieta saludable, con mayor énfasis en la disminución del consumo de carbohidratos complejos y grasas saturadas, así como en un mayor consumo de vegetales y frutas frescas; por otra parte se puntualizó la necesidad del abandono de hábitos como el tabaquismo, la drogodependencia, y el consumo excesivo de alcohol; finalmente se establecieron recomendaciones sobre la realización diaria de ejercicio aeróbico. Tras tres meses de seguimiento por medio de llamadas telefónicas quincenales, y nuevas reuniones de reforzamiento mensuales, se volvió a determinar los parámetros del perfil lipídico de los pacientes de ambos grupos.

Las muestras para el análisis fueron obtenidas de los pacientes participantes por venopunción, quienes se encontraban en ayuno de al menos ocho horas. Se obtuvieron al menos 5 cc de sangre venosa, que fue extraída directamente mediante un sistema de tubos estériles al vacío, los cuales no contenían anticoagulantes ni otro aditivo. Posteriormente se

llevaron las muestras al laboratorio del Hospital General Enrique Garcés, donde se analizaron en un equipo marca Siemens, modelo Dimension RL Max, que permite la determinación directa los parámetros estudiados, el equipo es automático, y capaz de procesar hasta 60 muestras en una sola corrida.

Los datos fueron recopilados mediante un instrumento diseñado para el efecto en el que se registraron los valores de las determinaciones de perfil lipídico previas y posteriores a la intervención, en el mismo se recolectaron datos para satisfacer tanto a las variables categóricas propuestas de género, tipo de farmacoterapia y grupo de estudio, como a las cuantitativas de edad, número de meses en TARV y parámetros del perfil lipídico analizados. Los datos se procesaron utilizando el paquete de análisis estadístico SPSS versión 15.0 (Chicago, USA), corriendo el sistema operativo Windows XP.

Recursos

Recursos humanos: Un encuestador quien fue el encargado de explicar la naturaleza del estudio a los participantes del mismo, y que tuvo a su cargo además la solicitud de los estudios del perfil lipídico antes y después de la intervención.

Recursos materiales: Se proveyó al servicio de consulta externa de la clínica de VIH con suficientes copias de la intervención educativa, así como de jeringuillas y tubos tapa roja estériles para la obtención de las muestras de sangre periférica, mismas que se analizarán en el laboratorio de la institución.

VI. ANALISIS DE LOS DATOS

La información recopilada fue ingresada en una base de datos creada para el efecto en el paquete estadístico SPSS para Windows versión 15,0. Posterior a la validación de la misma, se procedió al análisis descriptivo de las variables de edad, género y perfil lipídico, y al análisis inferencial de los parámetros de este último, estratificándolos por grupo

asignado (grupo de estudio y grupo testigo), así como por momento según la intervención (antes y después de la misma). Para el análisis descriptivo de las variables categóricas se emplearon porcentajes, y para las cuantitativas medidas de tendencia central y de dispersión; mientras que para el análisis inferencial se utilizó el test de Student para muestras relacionadas, y el análisis de la varianza (ANOVA), considerándose como estadísticamente significativos aquellos resultados en los que el valor de probabilidad de error era menor a 0.05.

VII. ASPECTOS BIOÉTICOS

Se entregó un formulario de consentimiento informado a todos los pacientes incluidos en el estudio, el mismo que debía ser firmado por el paciente antes de realizar la recolección de la muestra. Los resultados de los exámenes de sangre se adjuntaron a las respectivas historias clínicas de los pacientes para el manejo respectivo a juicio del médico tratante.

CAPITULO V

RESULTADOS

I. ANALISIS UNIVARIAL

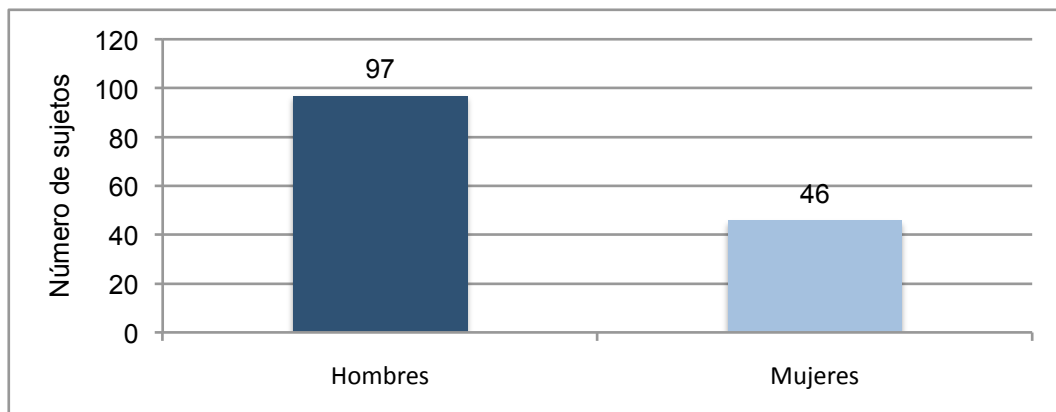
De los 166 pacientes inicialmente enrolados en el estudio y distribuidos equitativamente entre los grupos de estudio y control, se pudo dar seguimiento y obtener una muestra de sangre venosa tras la intervención en 143 de ellos, lo que supone una pérdida del 13.8% de la muestra. De estos últimos, 42% (n=60) pertenecían al grupo de estudio o intervención, y 58% (n=83) estuvieron asignados al grupo control. Los participantes tuvieron una edad promedio de 40 años, teniendo el más joven de los participantes 21, y el mayor de ellos 72 años. En cuanto al género, 67.8% (n=97) de los estudiados eran masculinos, y el 32.2% (n=46) restante femeninos.

En lo referente al régimen empleado, un 26.6% (n=38) de los participantes se encontraban sujetos a un tratamiento basado en inhibidores de la proteasa, mientras que al 73.4% (n=105) se les prescribía uno en base a inhibidor no nucleósido de la retrotranscriptasa; se debe aclarar que en todos los casos estos fármacos se asociaban a la administración de otros dos medicamentos ARV, del tipo inhibidores nucleósidos de la retrotranscriptasa. Estos porcentajes fueron similares al estratificar la cohorte según el grupo asignado, siendo de 23.3% (n=14) para regímenes basados en IPs y 76.7% (n=46) para los basados en INNRT en los sujetos del grupo de estudio; y de 28.9% (n=24) y 71.1% (n=59) respectivamente para los integrantes del grupo control. El tiempo promedio que los pacientes estudiados venían recibiendo TARV fue de 35 meses en el grupo entero, el 58% (n=83) de ellos habían estado sometidos a la misma por menos de tres años, y al 42% (n=60) restante se la venía prescribiendo por un período igual o mayor al señalado.

En cuanto a la prevalencia de alteraciones del perfil lipídico en la cohorte, se evidenció una mayor prevalencia del 50.3% (n=72) para hipercolesterolemia, del 30% (n=43) y 32.8% (n=47) para elevaciones anormales de cifras de las fracciones LDL y HDL respectivamente, y del 62.2% (n=89) para hipertrigliceridemia. Al seleccionar a todos los sujetos con al menos una de estas alteraciones, esto es, el total de pacientes dislipidémicos de la cohorte, la prevalencia fue del 83.2% (n=119).

Los siguientes gráficos ilustran la distribución de frecuencias de las principales variables mencionadas:

Figura 1. Distribución de participantes del estudio de acuerdo al género.

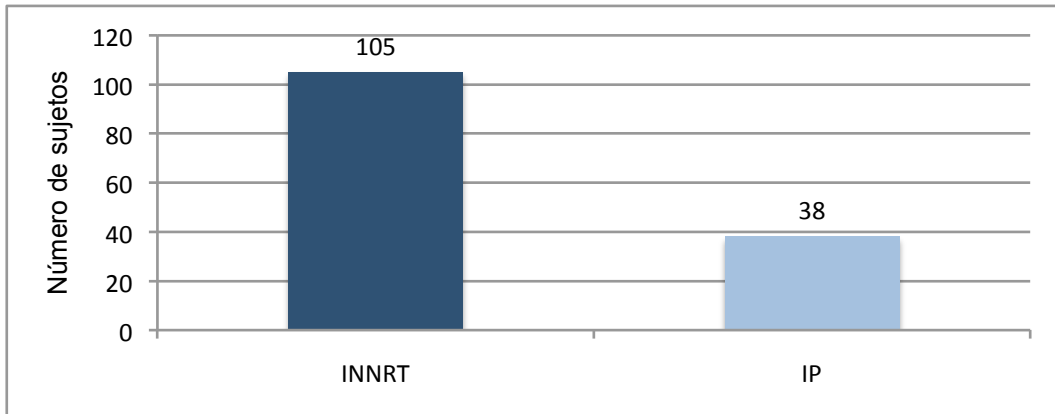


Fuente: Base de datos del estudio.

Elaboración: Autor.

Se evidenció una importante predominancia de pacientes masculinos sobre femeninos en todo el grupo estudiado.

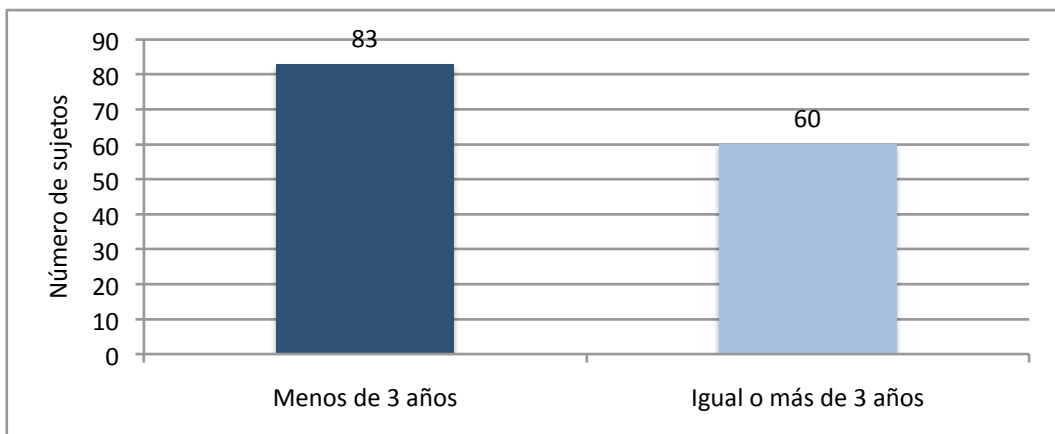
Figura 2. Distribución de participantes del estudio de acuerdo al tipo de TARV prescrito.



Fuente: Base de datos del estudio.
Elaboración: Autor.

Se evidenció una predominancia de pacientes sometidos a Inhibidores no nucleósidos de la retrotranscriptasa sobre aquellos que reciben inhibidores de la proteasa en todo el grupo.

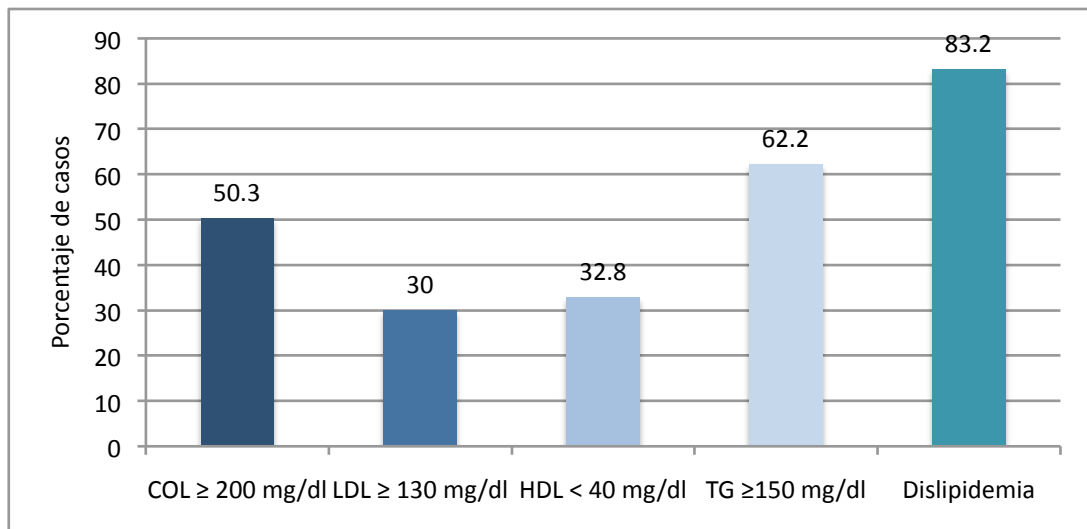
Figura 3. Distribución de participantes del estudio de acuerdo al tiempo de prescripción de TARV.



Fuente: Base de datos del estudio.
Elaboración: Autor.

Hubo una predominancia discreta de pacientes sometidos a TARV por un período menor a 36 meses en el grupo entero, en comparación a quienes la venían recibiendo por al menos 36 meses.

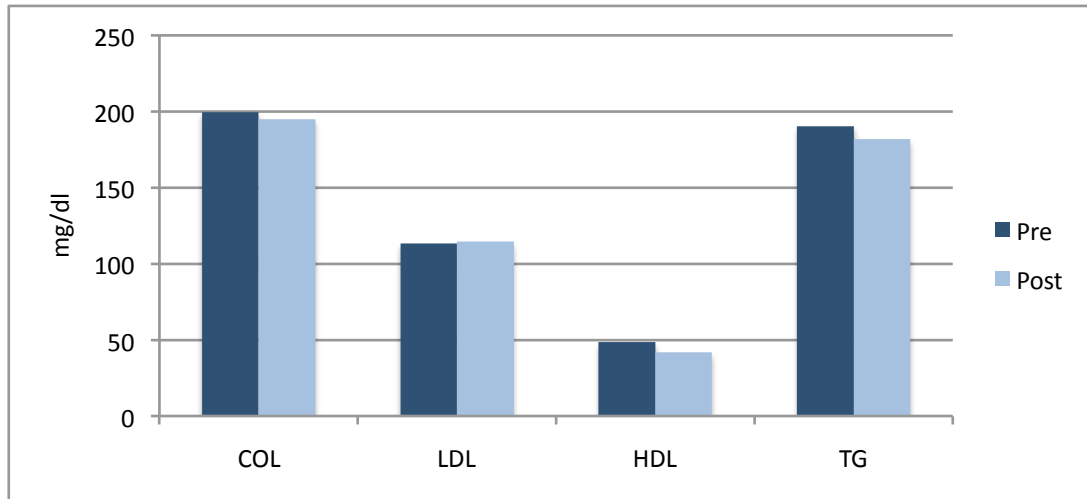
Figura 4. Prevalencia de dislipidemia según fracciones del perfil lipídico.



Fuente: Base de datos del estudio.
Elaboración: Autor.

Los pacientes presentaron al inicio del estudio un porcentaje importante de alteraciones del perfil lipídico, que superaban al 50% en lo que respecta a valores altos de colesterol total, y al 60% para valores elevados de triglicéridos. Notablemente, el porcentaje de sujetos del grupo entero que tenían al menos una alteración en su perfil lipídico, esto es, dislipidemia superó al 80%.

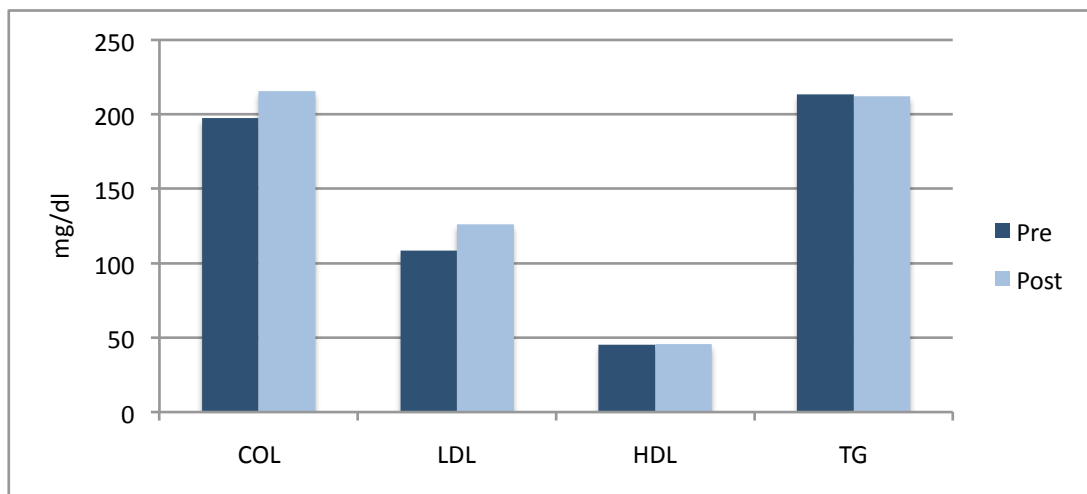
Figura 5. Valores pre intervención y pos intervención de parámetros del perfil lipídico, grupo de estudio.



Fuente: Base de datos del estudio.
Elaboración: Autor.

Los sujetos asignados al grupo de estudio disminuyeron todos los valores del perfil lipídico, incluyendo sus cifras HDL, que presentó diferencias estadísticamente significativas.

Figura 6. Valores pre intervención y pos intervención de parámetros del perfil lipídico, grupo control.



Fuente: Base de datos del estudio.
Elaboración: Autor.

Aquellos sujetos que se asignaron al grupo control presentaron elevaciones significativas en sus parámetros de colesterol total y LDL, así como un discreto aumento en valores de HDL y leve disminución en el valor de triglicéridos.

II- ANALISIS MULTIVARIAL

A continuación se presentan los resultados de análisis inferencial de los parámetros obtenidos en los grupos de estudio y de control, antes y después de la intervención, con sus valores de medias, desviaciones estándar, intervalos de confianza, y valor de P.

A.- Asociación de parámetros del perfil lipídico, antes y después de la intervención, inter grupos de estudio y control

Las siguientes tablas permiten evaluar los valores de cada parámetro estudiado, comparando los resultados obtenidos entre ambos grupos, y estratificando estas comparaciones intergrupo según períodos, antes y después de la intervención.

Cuadro 2. Resultados del análisis comparativo de promedios de Colesterol total entre los grupos de estudio y control, antes y después de la intervención.

		N	Media	Desv. Típica	95% de IC		Valor de P
					Inferior	Superior	
Previo a la intervención	Estudio	60	199,35	62,99	183,08	215,62	NS
	Control	83	197,31	49,02	186,61	208,02	
	Total	143	198,17	55,11	189,06	207,28	
Posterior a la intervención	Estudio	60	194,93	49,58	182,13	207,74	<0,05
	Control	83	215,41	48,53	204,81	226,01	
	Total	143	206,82	49,84	198,58	215,06	

Fuente: Base de datos del estudio.
Elaboración: Autor.

No existieron diferencias en lo referente al valor de colesterol total entre los participantes de ambos grupos al inicio de la investigación, pero sí diferencias significativas al final de la misma, en que los asignados al grupo de control presentaron promedios más altos.

Cuadro 3. Resultados del análisis comparativo de promedios de LDL entre los grupos de estudio y control, antes y después de la intervención.

		N	Media	Desv. Típica	95% de IC		Valor de P
					Inferior	Superior	
Previo a la intervención	Estudio	60	113,40	54,57	99,30	127,50	NS
	Control	83	108,49	38,42	100,10	116,88	
	Total	143	110,55	45,78	102,98	118,12	
Posterior a la intervención	Estudio	60	114,53	42,37	103,59	125,48	NS
	Control	83	126,06	36,23	118,15	133,97	
	Total	143	121,22	39,20	114,74	127,70	

Fuente: Base de datos del estudio.
Elaboración: Autor.

No existieron diferencias en lo referente al valor de LDL entre los participantes de ambos grupos al inicio ni al final de la investigación.

Cuadro 4. Resultados del análisis comparativo de promedios de HDL entre los grupos de estudio y control, antes y después de la intervención.

		N	Media	Desv. Típica	95% de IC		Valor de P
					Inferior	Superior	
Previo a la intervención	Estudio	60	48,40	15,82	44,31	52,49	NS
	Control	83	45,31	13,56	42,35	48,27	
	Total	143	46,61	14,58	44,20	49,02	
Posterior a la intervención	Estudio	60	42,02	14,65	38,23	45,80	NS
	Control	83	45,70	15,29	42,36	49,04	
	Total	143	44,15	15,08	41,66	46,65	

Fuente: Base de datos del estudio.
Elaboración: Autor.

No existieron diferencias en lo referente al valor de HDL entre los participantes de ambos grupos al inicio ni al final de la investigación.

Cuadro 5. Resultados del análisis comparativo de promedios de Triglicéridos entre los grupos de estudio y control, antes y después de la intervención.

		N	Media	Desv. Típica	95% de IC		Valor de P
					Inferior	Superior	
Previo a la intervención	Estudio	60	190,33	87,44	167,74	212,92	NS
	Control	83	213,54	150,77	180,62	246,46	
	Total	143	203,80	128,20	182,61	225,00	
Posterior a la intervención	Estudio	60	181,80	101,68	155,53	208,07	NS
	Control	83	211,92	168,42	175,14	248,69	
	Total	143	199,28	144,56	175,38	223,18	

Fuente: Base de datos del estudio.
Elaboración: Autor.

No existieron diferencias en lo referente al valor de triglicéridos entre los participantes de ambos grupos al inicio ni al final de la investigación.

B.- Asociación de parámetros del perfil lipídico, intragrupos, antes y después de la intervención

En las siguientes tablas, se analiza comparativamente los resultados obtenidos para los parámetros del perfil lipídico en cada grupo, y se compara la asociación entre los valores pareados obtenidos antes y después del período de intervención.

Cuadro 6. Resultados del análisis comparativo de valores del perfil lipídico antes y después de la intervención, dentro del grupo de estudio.

Parámetro	Pre Intervención		Post Intervención		95% de IC		Valor de P
	Media	Des. típ.	Media	Des. típ.	Inferior	Superior	
COL	199,35	62,99	194,93	49,58	-6,44	15,27	NS
LDL	113,40	54,578	114,53	42,37	-11,60	9,33	NS
HDL	48,40	15,823	42,02	14,65	3,73	9,03	<0,001
TG	190,33	87,444	181,80	101,68	-19,19	36,26	NS

Fuente: Base de datos del estudio.
Elaboración: Autor.

Al comparar dentro del grupo de estudio los parámetros del perfil lipídico previo a la investigación y posterior a la misma, se observó que los valores de HDL disminuyeron significativamente.

Cuadro 7. Resultados del análisis comparativo de valores del perfil lipídico antes y después de la intervención, dentro del grupo de control.

Parámetro	Pre Intervención		Post Intervención		95% de IC		Valor de P
	Media	Des. típ.	Media	Des. típ.	Inferior	Superior	
Colesterol	197,31	49,02	215,41	48,54	-27,05	-9,15	<0,001
LDL	108,49	38,43	126,06	36,24	-26,76	-8,38	<0,001
HDL	45,31	13,56	45,70	15,30	-3,78	3,01	NS
TG	213,54	150,77	211,92	168,42	-29,50	32,75	NS

Fuente: Base de datos del estudio.
Elaboración: Autor.

Al comparar dentro del grupo de control los parámetros del perfil lipídico previo a la investigación y posterior a la misma, se observó que los valores de Colesterol total y LDL aumentaron significativamente.

C.- Asociación de parámetros del perfil lipídico, intragrupos, antes y después de la intervención, en pacientes que se encontraban dislipidémicos al inicio de la investigación.

En las siguientes tablas, se analiza comparativamente los resultados obtenidos para los parámetros del perfil lipídico en cada grupo, y se compara la asociación entre los valores pareados obtenidos antes y después del período de intervención, de manera similar al análisis previo, pero con la salvedad de seleccionar exclusivamente a pacientes de la cohorte que se encontraban dislipidémicos al inicio de la investigación.

Cuadro 8. Resultados del análisis comparativo de valores del perfil lipídico antes y después de la intervención, dentro del grupo de estudio, en pacientes dislipidémicos al inicio de la investigación.

Parámetro	Pre Intervención		Post Intervención		95% de IC		Valor de P
	Media	Des. típ.	Media	Des. típ.	Inferior	Superior	
COL	244,17	52,28	224,80	43,06	3,26	23,46	<0,05
LDL	170,32	56,76	147,68	43,3	-0,44	45,70	NS
HDL	32,24	4,94	35,71	8,38	-6,97	0,03	NS
TG	236,85	72,01	205,18	105,39	-5,70	69,03	NS

Fuente: Base de datos del estudio.
Elaboración: Autor.

Al comparar los valores de perfil lipídico antes y después de la investigación en sujetos dislipidémicos del grupo de estudio, se observó disminución significativa del colesterol total.

Cuadro 9. Resultados del análisis comparativo de valores del perfil lipídico antes y después de la intervención, dentro del grupo de control, en pacientes dislipidémicos al inicio de la investigación.

Parámetro	Pre Intervención		Post Intervención		95% de IC		Valor de P
	Media	Des. típ.	Media	Des. típ.	Inferior	Superior	
Colesterol	234,93	33,78	240,86	44,61	-19,48	7,62	NS
LDL	155,58	25,76	144,33	42,31	-9,43	31,94	NS
HDL	32,90	5,35	40,40	13,14	-12,55	-2,44	<0,05
TG	289,08	151,29	273,26	190,60	-35,50	67,14	NS

Fuente: Base de datos del estudio.
Elaboración: Autor.

Al comparar los valores de perfil lipídico antes y después del período de investigación entre los participantes del grupo de control que se encontraban dislipidémicos al inicio de la misma, se observó un aumento significativo de cifras de HDL.

D.- Asociación de parámetros del perfil lipídico, en cada grupo, antes y después de la intervención, según el tiempo de prescripción de TARV; y en todo el grupo según el tipo de TARV

Se analiza los datos del perfil lipídico al iniciar la investigación, y se compara la asociación entre los mismos según el tiempo y tipo de TARV que se ha prescrito a los participantes.

Cuadro 10. Resultados del análisis comparativo de valores del perfil lipídico según tiempo de prescripción de TARV.

		N	Media	Desv. Típica	95% de IC		Valor de P
					Inferior	Superior	
COL	< 3 años	83	184,63	52,45	173,17	196,08	<0,01
	≥ 3 años	60	216,90	53,59	203,06	230,74	
	Total	143	198,17	55,11	189,06	207,28	
LDL	< 3 años	83	101,47	40,68	92,59	110,35	<0,01
	≥ 3 años	60	123,12	49,69	110,28	135,95	
	Total	143	110,55	45,78	102,98	118,12	
HDL	< 3 años	83	46,55	15,53	43,16	49,94	NS
	≥ 3 años	60	46,68	13,29	43,25	50,12	
	Total	143	46,61	14,58	44,20	49,02	
TG	< 3 años	83	179,90	102,32	157,56	202,25	<0,01
	≥ 3 años	60	236,87	151,96	197,61	276,12	
	Total	143	203,80	128,20	182,61	225,00	

Fuente: Base de datos del estudio.
Elaboración: Autor.

Al comparar los valores de perfil lipídico al inicio de la investigación, entre aquellos que habían recibido tratamiento antirretroviral por menos de 3 años, en comparación a quienes la recibían por al menos este tiempo, los últimos presentaron valores significativamente mayores de colesterol total, LDL y triglicéridos.

Cuadro 11. Resultados del análisis comparativo de valores del perfil lipídico al inicio del estudio, según el tipo de TARV prescrito.

		N	Media	Desv. Típica	95% de IC		Valor de P
					Inferior	Superior	
COL	IPs	38	214,00	62,91	193,32	234,68	<0,05
	NNs	105	192,44	51,12	182,54	202,33	
	Total	143	198,17	55,11	189,06	207,28	
LDL	IPs	38	118,95	59,64	99,34	138,55	NS
	NNs	105	107,51	39,51	99,87	115,16	
	Total	143	110,55	45,78	102,98	118,12	
HDL	IPs	38	47,42	10,12	44,09	50,75	NS
	NNs	105	46,31	15,92	43,23	49,40	
	Total	143	46,61	14,58	44,20	49,02	
TG	IPs	38	232,58	111,99	195,77	269,39	NS
	NNs	105	193,39	132,54	167,74	219,04	
	Total	143	203,80	128,20	182,61	225,00	

Fuente: Base de datos del estudio.
Elaboración: Autor.

Al comparar los valores de perfil lipídico al inicio de la investigación, entre aquellos que habían recibido tratamiento antirretroviral en base a INNRT, en comparación a quienes la recibían en base a IP, los últimos presentaron valores significativamente mayores de colesterol total.

CAPITULO V

DISCUSION

Los valores que se obtuvieron del análisis univariante demuestran que, contrario a lo esperado y referido en la literatura (65, 66, 67), los pacientes que ingresaron al estudio no presentaban unas cifras importantemente elevadas de los componentes de su perfil lipídico, sino más bien limítrofes en cuanto al colesterol total y HDL, con un valor normal de LDL; esto es aún más llamativo al considerar que una proporción significativa de ellos están siendo manejados con IPs, los que condicionan un riesgo aumentado de dislipidemia (70, 96 - 101); y todos los participantes reciben TARV que incluye INRT, también implicados con un mayor riesgo de alteraciones lipídicas e incremento del riesgo cardiovascular (90, 102 - 107). Los triglicéridos fueron los únicos que se encontraban anormalmente elevados en el promedio de toda la cohorte, pero incluso en este caso, la elevación no fue de la magnitud que se intuye por la revisión bibliográfica. Se debe aclarar que esto puede estar en relación con el tiempo de tratamiento de los sujetos estudiados. Es de suponer que a medida que se cuente con más pacientes que hayan sido sometidos a regímenes de TARV por un mayor número de años, los parámetros del perfil lipídico se comportarán más coherentes con los datos observados en estudios internacionales, determinados en su mayoría en unidades de atención que superan en tiempo de funcionamiento a la que se consideró para este trabajo. Otro factor que puede influir es el hecho de que en la unidad de atención a la que pertenecen los pacientes que participaron en la investigación se enfatiza, durante el período de la consulta y la pos consulta, la necesidad de adoptar hábitos de vida saludables entre los participantes, situación que ocurre desde el primer encuentro con los mismos y que puede ser parcialmente responsable de que la población objetivo de la investigación no presente prevalencias de dislipidemia como podría esperarse. Esto es, que los valores determinados en la cohorte previo a la intervención, ya hayan sido favorablemente modificados desde el primer contacto que el personal de la unidad tuvo con

ellos, esto sería una diferencia relevante en cuanto a cómo se maneja la salud cardiovascular en nuestra Unidad de Atención, ya que en general se establece que el desconocimiento del incremento de riesgo cardiovascular, y la falta de un manejo apropiado del mismo son muy prevalentes en la práctica clínica (132).

Aunque individualmente los valores de cada parámetro del perfil lipídico no se encontraron tan elevados como se podía presuponer, los resultados referentes a la prevalencia de dislipidemia, definida como al menos un parámetro con valores anormales, son alarmantes ya que más del 80 por ciento de los estudiados la presentaban; esto enfatiza aún más la necesidad de establecer a su control metabólico como un objetivo clave en el cuidado de los pacientes seropositivos. En el estudio CARMELA, realizado para conocer la prevalencia de los factores de riesgo para enfermedades cardiovasculares en siete ciudades de Latinoamérica en población seronegativa para VIH, encontró que la hipercolesterolemia (definida como valores iguales o mayores a 240 mg/dl) estaba presente en un 6 a 20% de individuos, teniendo en Quito una prevalencia del 20% (138). Este valor es muy inferior al obtenido en este estudio, de 50.3%, aunque la diferencia podría en parte deberse a las distintas definiciones de "hipercolesterolemia", es sin embargo una diferencia importante y debe ser tomada en cuenta. En este mismo estudio se observó una prevalencia de hipertensión y síndrome metabólico en nuestra capital que era menor a la de las demás ciudades evaluadas.

En el mencionado trabajo de investigación se hace una observación interesante sobre la manera de concebir el riesgo cardiovascular en países en vías de desarrollo. Así, se pensaba que solo los más desarrollados adquieren un importante factor nutricional de riesgo, pero cada vez hay más comidas baratas con mucha grasa. Y Quito, aunque el Ecuador se encuentra menos industrializado que Argentina y México, tiene la tasa más alta de hipercolesterolemia de la región (138).

En el estudio RAPID, también realizado a gran escala, que tenía como población objetivo los pacientes seropositivos en régimen de TARV, y que incluyó tres ciudades de nuestro país, evidenció un 80% de dislipidemia en la cohorte entera, y para el conjunto de pacientes ecuatorianos una prevalencia algo mayor, del 84% (137). Esto concuerda con los hallazgos de esta investigación. Ecuador sin embargo, se encontraba entre los países con riesgo cardiovascular a 10 años más bajo de la región (evaluada según la ecuación de Framingham, que arrojaba una puntuación promedio de 10.4 puntos en todos los participantes, y de 5.8 para nuestro país). Los hallazgos de este estudio fueron similares al estudio Carmela (138) en relación al riesgo cardiovascular, pero se notó una prevalencia mayor de tabaquismo y dislipidemia entre los pacientes portadores de la infección en relación con sus contrapartes seronegativas. En especial, la prevalencia de dislipidemia (80%), superaba ampliamente la reportada a nivel países del primer mundo (46%), y también a la de los sujetos sanos de América Latina (6-20%). Este estudio también recalcó la imperante necesidad de implementar y reforzar los programas de intervención educacional para disminuir el consumo de tabaco, mejorar la dieta y el ejercicio, así como el tratamiento oportuno de la hipertensión y dislipidemia (137).

Por otra parte, en lo referente al análisis multivariado, se observó que previo a la intervención no existieron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a los parámetros del perfil lipídico estudiados entre los grupos de estudio y control, y que, posterior a la misma, se encontró una diferencia estadísticamente significativa para los valores de colesterol total entre ambos grupos, efecto que no se observó en los demás parámetros estudiados.

Al repetir estos análisis, dividiendo a la población estudiada según el régimen de tratamiento al que se someten, se encontró que entre los que reciben terapia a base de IPs no hubieron diferencias estadísticamente significativas al comparar los participantes de los grupos de estudio y control, tanto antes como después de la intervención. Por otra parte, al analizar a los sujetos que se trataban con ARV basados en INNRT, se encontraron diferencias significativas posterior a la intervención entre los grupos de estudio y control, en

el parámetro del Colesterol total, demostrando que los hallazgos previamente mencionados posterior a la intervención entre los grupos dependen de el efecto observado entre quienes reciben inhibidores no nucleósidos de la retrotranscriptasa, y no entre aquellos a quienes se les había prescrito inhibidores de la proteasa.

Al comparar los parámetros del perfil lipídico antes y después de la intervención en el grupo de estudio, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas para los valores de colesterol total, LDL, ni triglicéridos, siendo únicamente los de HDL los que resultaron significativamente distintos, pero de manera desfavorable dado que sus cifras disminuyeron tras la intervención, efecto contrario a lo esperado con la intervención educacional, en especial con lo que respecta a fomentar ejercicio aeróbico regular. De todas maneras cabe poner en duda que este resultado, aunque estadísticamente significativo, sea clínicamente relevante, ya que la diferencia absoluta de HDL tras la intervención fue menor a 6 mg/dl, y no ubicó al nuevo promedio en el rango considerado globalmente como dislipidémico; por supuesto, este hallazgo fue inesperado y merece de todas formas ser tomado en cuenta. Cabe enfatizar aquí otra limitación del presente estudio, y que consistió en no establecer a priori y tras la intervención el riesgo cardiovascular global de los participantes, sino tan solo el atribuible desde el punto de su perfil lipídico. Estos cambios significativos del HDL, y la ausencia de significancia estadística en cuanto a Colesterol total, LDL y Triglicéridos, no se modificaron cuando se estratificó a los participantes del grupo intervenido según el tipo de régimen de ARV que recibían, lo que descarta que el hallazgo pueda estar justificado por un esquema terapéutico u otro.

En cuanto al análisis similar efectuado en el grupo de control, sí se encontraron diferencias tanto significativas como clínicamente relevantes en lo que respecta a valores de colesterol total, dado que el valor de la P fue inferior a 0.05 y que la diferencia absoluta, de cerca de 20 mg/dl, ubicó al promedio de los valores en el control al final de la investigación en un rango francamente dislipidémico, que no se observaba en el promedio de las determinaciones al inicio del estudio. Un fenómeno similar de incremento, estadísticamente

significativo, se observó en cuanto al promedio de LDL tras el período de investigación, aunque en este caso no ubicó a la nueva media en un rango dislipidémico según las definiciones empleadas. Por otra parte, las diferencias entre los valores promedio, antes y después del período de investigación para HDL y triglicéridos, no fueron estadísticamente significativos. Similarmente a lo que se realizó con el grupo de estudio, se estratificó a los participantes del grupo control según el régimen de TARV prescrito, y se encontró que entre los que recibían IPs no presentaron diferencias en ninguno de los parámetros del perfil lipídico, mientras que quienes estaban en terapia con INNRT, fueron significativas las diferencias en lo que atañe a Colesterol total y LDL, esto nuevamente habla de un papel importante de los inhibidores no nucleósidos de la retrotranscriptasa, para causar dislipidemia en nuestra población.

Por otra parte, al seleccionar dentro del grupo de estudio a pacientes que tenían criterios de dislipidemia al inicio de la investigación, y analizarlos de manera pareada similar con la prueba T de Student para muestras relacionadas, se encontraron diferencias significativas en la determinación de Colesterol total antes y después de la intervención, disminuyendo sus valores tras la misma de una media de 244 a 225 mg/dl. En lo referente a un análisis similar efectuado en el grupo control, se hallaron diferencias significativas en el parámetro de HDL, en el que posterior al período de intervención sus cifras se elevaron. Los demás análisis pareados al seleccionar pacientes dislipidémicos en ambos grupos no arrojaron resultados estadísticamente significativos.

Al comparar los valores obtenidos de cada parámetro del perfil lipídico entre los grupos de estudio y control al inicio del estudio, y comparar estas diferencias con las observables entre los dos grupos al final del mismo, se evidenció una diferencia estadísticamente significativa en los valores de colesterol total al terminar el período de estudio, que no estaba presente al inicio y que denota que mientras los pacientes del grupo de estudio disminuyeron discretamente sus cifras promedio, aquellos asignados al grupo de control las incrementaron de manera importante, lo que justifica el hallazgo de la significancia

estadística, y confiere a estos últimos un mayor riesgo cardiovascular que a los primeros. Se observó un fenómeno similar en lo referente a valores de LDL; en este caso ambos grupos mostraron al final del estudio medias mayores a las basales, pero el incremento en el grupo control fue de superior magnitud, aunque el análisis de la varianza no mostró significancia estadística. El no haberse alcanzado la significancia puede depender en parte del corto periodo de intervención, o de otros factores que escapan a este análisis. Queda a considerar la necesidad de realizar un estudio de mayor tiempo de seguimiento para demostrar si en este respecto existen o no diferencias significativas. Por último en lo que respecta a las determinaciones de HDL y triglicéridos, tampoco existieron diferencias estadísticamente significativas.

El porqué de encontrar mayores diferencias en los valores de colesterol y LDL que en los de triglicéridos puede depender del hecho, evidente durante la participación activa de los asistentes a las charlas, de que la mayoría de ellos mantienen una dieta hipercarbonatada, la cual por motivos económicos o culturales podría haber sido más difícil de cambiar, y que incide directamente en la estabilidad de los valores de triglicéridos. Lo contrario sería de suponer en cuanto a las fuentes de colesterol, que los pacientes del grupo de estudio podrían haber disminuido con algo más de facilidad.

En lo referente a valores de HDL, se ha establecido que el ejercicio aeróbico regular así como el abandono del hábito tabáquico, entre otras medidas, permite incrementar sus niveles, lo cual confiere un menor riesgo cardiovascular, y por ello fueron elementos muy enfatizados en las llamadas y charlas que tuvieron lugar con los participantes del grupo de estudio. Durante las mencionadas actividades, un gran número de ellos refirieron que les costaba mucho encontrar tiempo o espacio adecuados para desempeñar una rutina de ejercicio, y que en ocasiones consumían cigarrillo como una forma para aminorar el estrés, o para evitar el consumo de otro tipo de sustancias. Lo evidenciado en el análisis multivariar en relación con estas lipoproteínas, podría hacer referencia a que en efecto la intervención no tuvo un impacto en las áreas mencionadas.

El análisis estratificado de los pacientes que recibían TARV según esquema basado en el empleo de dos inhibidores nucleósidos de la retrotranscriptasa junto ya sea con un inhibidor no nucleósido de la misma, o alternativamente, con un inhibidor de la proteasa, evidenció que las diferencias detalladas en los párrafos anteriores son debidas a los datos obtenidos entre quienes recibían tratamiento con INNRT. Esto podría indicar que estos últimos fármacos mostraron un mayor potencial para elevar el Colesterol total, lo que va en contra de la bibliografía, que habla de un mayor potencial dislipidémico de los regímenes basados en IPs.

Cuando se hizo una selección de pacientes con dislipidemia entre la población estudiada, según las guías establecidas por la ATP III, se encontró que los pacientes hipercolesterolémicos del grupo de estudio si lograron disminuir las cifras de Colesterol total de forma significativa tras la intervención, pero la magnitud de esta reducción fue menor a 20 mg/dl. En cuanto a los participantes con bajo HDL del grupo control, elevaron las cifras del mismo posterior al período de investigación. Queda a consideración la plausibilidad de que este discreto beneficio entre los hipercolesterolémicos tenga repercusión en su salud cardiovascular.

En cuanto a la contribución que cada regimen de TARV puede tener sobre los parámetros del perfil lipídico en la cohorte entera, se observó que estos valores se encontraban universalmente mas elevados al inicio del estudio en el grupo de pacientes que se someten a tratamiento con IPs, en relación con los que reciben NNs. Esto es consistente con las observaciones de que los primeros son fármacos que en general predisponen más a la dislipidemia, aunque también se encontró en este grupo una elevación de valores de HDL, misma actuaría como un factor protector más que de riesgo cardiovascular. Cabe mencionar sin embargo que estas diferencias puede haberse debido al azar para todas las determinaciones, salvo para la de Colesterol total, la única variable en la que se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos.

Finalmente, cuando se estratificó a los pacientes por el tiempo que venían recibiendo TARV, tomando como punto de corte 36 meses, mismo que fue escogido de manera arbitraria, dada la relativa juventud de la unidad de atención en la que se realizó el presente trabajo de investigación, y porque este valor dividía a la cohorte estudiada aproximadamente en la mitad. Los hallazgos demostraron algo recurrentemente evidente en la literatura, y es que a más tiempo de tratamiento, mayor dislipidemia. Esto se cumplió de manera significativa para todos los parámetros estudiados, salvo HDL. Se debe mencionar que la estratificación de pacientes según el tiempo de TARV no modificó lo reportado en los grupos de intervención y control, en lo pertinente a la comparación pareada antes y después de los individuos asignados a cada grupo. La única novedad que arrojó esta estratificación, fue el hecho de que los participantes del grupo de estudio, que habían recibido TARV por un tiempo igual o mayor a tres años, presentaron una disminución significativa de sus valores de Colesterol total tras la intervención, esta diferencia fue importante también en términos absolutos, llegando a un promedio de 205 mg/dl tras partir de 227 mg/dl antes de iniciar la intervención. Nuevamente, cabe poner en duda que esta diferencia en términos absolutos les confiera un riesgo cardiovascular global clínicamente evidente.

Estos hallazgos deben compararse con otros estudios que ante la necesidad de implementar un manejo integral, que incluye el tratamiento no farmacológico del riesgo de aterosclerosis (133, 134), dada la evidencia de que en la población seropositiva hay una mayor prevalencia de factores de riesgo cardiovascular (135), han logrado evidenciar que las intervenciones educativas que enfatizan la necesidad de implementar hábitos de ejercicio regular y dieta saludable son de utilidad para el control de los valores del perfil lipídico (135, 136). El menor impacto observado en este estudio puede deberse a que los pacientes estudiados ya se encontraban recibiendo una intervención educativa por parte de los prestadores de salud, aunque esta no estuviera organizada alrededor de un protocolo de investigación. Determinar si este es el motivo, o si es secundario a variables intrínsecas de nuestra población, podrán ser la justificación de estudios posteriores.

CAPITULO VI

CONCLUSIONES

1. Se acepta la hipótesis nula, que establece que la intervención educativa no modificó favorablemente los parámetros del perfil lipídico. Esto dado en primera instancia porque las diferencias estadísticamente significativas encontradas se debieron mayoritariamente a que los individuos del grupo control empeoraron sus valores del perfil lipídico durante el tiempo que duró la investigación, y no a un beneficio real, salvo en el caso puntual descrito, de los pacientes sometidos a la intervención. Además, queda en duda el potencial de que estos cambios sean relevantes desde el punto de vista clínico.
2. Existe una predominancia de pacientes masculinos en la selección de participantes.
3. En la cohorte entera, la mayoría de los participantes reciben TARV en base a INNRT.
4. La dislipidemia es altamente prevalente, encontrándose que más de 4 de cada 5 participantes presenta al menos una alteración de sus parámetros del perfil lipídico que los califican como dislipidémicos según las definiciones de la ATP III. Esto está determinado en su mayoría por la alta prevalencia de hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia.
5. Se encontró una diferencia significativa en cuanto al Colesterol total al comparar a los participantes del grupo de estudio con aquellos del grupo control una vez finalizada la intervención en favor de los primeros, que presentaron un valor inferior. No se encontraron más diferencias entre estos dos conjuntos en cuanto a ningún otro parámetro, antes o después del período de intervención.
6. Al comparar los valores del perfil lipídico obtenidos previo a la intervención con aquellos registrados tras la misma, y analizar en conjunto las variaciones pareadas

en dichas determinaciones para cada sujeto, se halló en el grupo de estudio una disminución significativa del valor de HDL, y en el grupo de control un incremento significativo de los promedios de colesterol y LDL. No hubieron modificaciones en los demás parámetros.

7. Al inicio del estudio, los pacientes de la cohorte que habían recibido al menos 36 meses de TARV presentaban valores significativamente superiores de Colesterol total, LDL y Triglicéridos en relación con sus contrapartes que habían recibido menos de tres años de farmacoterapia.
8. La cohorte entera presentó valores superiores en todos los parámetros del perfil lipídico al inicio de la investigación entre aquellos que recibían IPs al comparárseles con quienes son prescritos fármacos NNs. Esta diferencia fue significativa únicamente para las determinaciones de Colesterol total.
9. El único conjunto de pacientes que se benefició de la intervención educativa, fue el de los participantes del grupo de estudio, que previamente se encontraban hipercolesterolémicos; ellos disminuyeron significativamente sus valores de este parámetro tras participar en el programa educacional.

CAPITULO VII

RECOMENDACIONES

1. En cuanto a la población estudiada, se puede hipotetizar que la intervención educativa permanente que se realiza desde las primeras visitas en la consulta externa tiene un impacto benéfico en los parámetros del perfil lipídico en los pacientes de la Unidad de Atención. Cabría estudiar el impacto de la misma objetivando desde el punto de vista del paciente cuáles son las estrategias más efectivas para la consecución de un estilo de vida saludable, y reforzarlas a través del personal de salud.
2. El interés demostrado por los pacientes en acudir a las charlas presenciales, y la respuesta positiva que se evidenció con las llamadas telefónicas hacen ver la apertura de los mismos a participar en actividades educativas. Esta motivación debe ser aprovechada para mejorar su atención en temas que trasciendan al riesgo cardiovascular. El paciente debe ser participante activo y central en todos los aspectos de su tratamiento, decidiendo el curso de la terapéutica dentro de un margen razonable previamente establecido por el equipo de salud. Esta participación podría mejorar la adherencia a los regímenes prescritos y en general la calidad de atención que reciban.
3. Se recalca la necesidad de que un nuevo proyecto no se circunscriba a un factor de riesgo cardiovascular como el perfil lipídico, sino que abarque la descripción de un número más amplio de variables, que incluyan la determinación de parámetros que evalúen la función inmune como el conteo de CD4, y que de esta manera permita estimar el riesgo cardiovascular global de esta población, lo que admitiría establecer conclusiones más relevantes para la práctica clínica, así como la comparación de las escalas validadas para su determinación con los resultados obtenidos en estudios de la región e internacionales.

CAPITULO VIII

LIMITACIONES

1. El estudio contó con limitaciones en cuanto a la predisposición de los pacientes del grupo de estudio a continuar acudiendo a las charlas, a pesar de los múltiples contactos telefónicos que se mantuvieron con los mismos, y que esto puede deberse a la limitada experiencia del autor de la investigación como comunicador/motivador de la necesidad de los cambios del estilo de vida propuestos. Cabe plantear la posibilidad de que el mismo programa, direccionado a través de personal con mayor experiencia en este respecto, podría haber tenido un impacto más profundo en los participantes, pero se requiere de un nuevo trabajo de investigación para poner esta nueva hipótesis a prueba. Por otra parte, tras la culminación del estudio se notó la sensible necesidad de haber elaborado un instrumento que permitiera monitorizar por parte del paciente el grado de cumplimiento que podía alcanzar, tanto en lo referente a la dieta, el ejercicio, y el abandono de hábitos que iban en detrimento de su salud cardiovascular; este podría haber sido de utilidad para estratificar a los sujetos estudiados, y permitir por tanto un análisis más fino del impacto del programa, así como detectar posibles sesgos.
2. Una limitación más, precisamente, es la existencia de un posible sesgo en el análisis de los datos obtenidos de pacientes del grupo de estudio, en el sentido de que aunque la pérdida de individuos no fue mayoritaria, se debe considerar la plausibilidad de que aquellos que acudieron a las charlas, y finalmente se realizaron la nueva determinación de parámetros del perfil lipídico al final de la investigación, hayan sido aquellos más motivados por la intervención y por tanto más propensos a cumplir con las indicaciones. En otras palabras, cabe la posibilidad de que aquellos pacientes que abandonaron la investigación no hayan

mantenido valores de lípidos en sangre comparables a quienes si lo hicieron, a pesar de estar todos en el grupo intervenido inicialmente.

3. Por otra parte, los estudios revisados en cuanto a modificación del perfil lipídico en relación con la aplicación de programas educativos han evidenciado, en algunos casos, que son útiles para aminorar la dislipidemia de pacientes preseleccionados, pero en nuestra investigación las diferencias obtenidas se debieron más bien a que los sujetos del grupo control empeoraron su perfil lipídico, y no tanto a un beneficio obtenido por quienes recibieron la intervención educativa. Concretamente, el programa demostró actuar como un factor protector para la elevación de cifras de colesterol y LDL, pero no para disminuirlas; esto debe ser interpretado en el contexto de que los valores basales de lípidos en sangre de los participantes no eran en su mayoría francamente dislipidémicos para comenzar, lo que sin duda influye en la manera que estos variaron con la aplicación de la medida.
4. No se puede negar que el corto período de intervención y seguimiento de los participantes es una limitación más del estudio, y que un programa enfocado a modificar algo tan profundamente arraigado en una población como son sus estilos de vida, en lo referente a dieta, hábitos y ejercicio, debería ser aplicado por un tiempo significativamente mayor para evaluar su impacto real, dado que las reiteradas recomendaciones y la detección de factores que hacen a los pacientes incumplirlas, solo puede tener lugar si un programa longitudinal a mayor plazo es puesto en ejecución.
5. También debe recalcar que las diferencias obtenidas en los distintos análisis son, en el mejor de los casos, de apenas un par de decenas de mg/dl para los parámetros del perfil lipídico que se estudiaron, lo que se cumple tanto para los grupos o subgrupos que empeoraron como para quienes mejoraron sus cifras promedio tras la intervención, lo que plantea la posibilidad de que estas diferencias, incluso cuando demostraban ser estadísticamente significativas, difícilmente serán de relevancia clínica y podrán afectar globalmente al riesgo cardiovascular de los

pacientes. Este es otro motivo para justificar otros estudios que, en base al presente, se diseñen y ejecuten con un equipo multidisciplinario y se proyecten a más largo plazo y que, como se mencionó, no se circunscriban a variables aisladas como el perfil lipídico de los participantes, sino que tomen en cuenta a su perfil inmunológico, carga viral, entre otras que permitan estimar en riesgo global cardiovascular de los mismos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1.- Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS Med.* 2006;3:e442.
- 2.- Bartlett J; Hirsch M; McGovern B. The stages and natural history of HIV infection. *UpToDate* 19,2, Disponible en: www.uptodate.com.
- 3.- Lewden C, Chene G, Morlat P, et al. HIV-infected adults with a CD4 cell count greater than 500 cells/mm³ on long-term combination antiretroviral therapy reach same mortality rates as the general population. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2007;46:72-77.
- 4.- Mocroft A; Ledergerber B; Katlama C; Kirk O; Reiss P; d'Arminio Monforte A; Knysz B; Dietrich M; Phillips AN; Lundgren JD. Decline in the AIDS and death rates in the EuroSIDA study: an observational study. *Lancet* 2003 Jul 5;362(9377):22-9.
- 5.- Centers for Disease Control, Divisions of HIV/AIDS Prevention, 2005. Disponible en: www.cdc.gov/hiv/stats.htm.
- 6.- Trends in HIV/AIDS diagnoses among men who have sex with men--33 States, 2001-2006. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2008; 57:681.
- 7.- Gay, C; Cohen, M. Prevention of sexually transmitted diseases. *UpToDate* 19,2, Disponible en: www.uptodate.com.
- 8.- Quinn, TC, Wawer, MJ, Sewankambo, N, et al. Viral load and heterosexual transmission of human immunodeficiency virus type 1. Rakai Project Study Group. *N Engl J Med* 2000; 342:921.
- 9.- Gray, RH, Wawer, MJ, Brookmeyer, R, et al. Probability of HIV-1 transmission per coital act in monogamous, heterosexual, HIV-1-discordant couples in Rakai, Uganda. *Lancet* 2001; 357:114.
- 10.- Wald A; Link K. Risk of human immunodeficiency virus infection in herpes simplex virus type 2-seropositive persons: a meta-analysis. *J Infect Dis* 2002 Jan 1;185(1):45-52. Epub 2001 Dec 14.
- 11.- Freeman EE; Weiss HA; Glynn JR; Cross PL; Whitworth JA; Hayes RJ. Herpes simplex virus 2 infection increases HIV acquisition in men and women: systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *AIDS.* 2006 Jan 2;20(1):73-8.
- 12.- Blower S; Ma L . Calculating the contribution of herpes simplex virus type 2 epidemics to increasing HIV incidence: treatment implications. *Clin Infect Dis* 2004 Nov 1;39 Suppl 5:S240-7.
- 13.- Wald A; Zeh J; Selke S; Warren T; Ryncarz AJ; Ashley R; Krieger JN; Corey L. Reactivation of genital herpes simplex virus type 2 infection in asymptomatic seropositive persons. *N Engl J Med* 2000 Mar 23;342(12):844-5
- 14.- Koelle DM; Abbo H; Peck A; Ziegweid K; Corey L. Direct recovery of herpes simplex virus (HSV)-specific T lymphocyte clones from recurrent genital HSV-2 lesions. *J Infect Dis* 1994 May;169(5):956-61.
- 15.- Rebbapragada A; Wachihi C; Pettengell C; Sunderji S; Huibner S; Jaoko W; Ball B; Fowke K; Mazzulli T; Plummer FA; Kaul R. Negative mucosal synergy between Herpes simplex type 2 and HIV in the female genital tract. *AIDS.* 2007 Mar 12;21(5):589-98.
- 16.- Chan M; Sidibé M, Lake A. Global HIV/AIDS response: Epidemic update and health sector progress towards Universal Access Progress report 2011. Disponible en: <http://www.who.int/hiv/data/en/>
- 17.- Pereyra M. Epidemia de VIH/SIDA en América Latina. Avance del Resumen UNGASS 2011. ONUSIDA. Disponible en: <http://www.onusida-latina.org>.

- 18.- UNAIDS. Report on the Global AIDS Epidemic 2010, Chapter 1 – Epidemic. Disponible en http://www.unaids.org/globalreport/global_report.htm.
- 19.- UNAIDS. Report on the Global AIDS Epidemic 2010, Anexo 1 – Estimados y datos sobre VIH y SIDA en el 2009 y 2001. Disponible en http://www.unaids.org/globalreport/global_report.htm.
- 20.- Ministerio de Salud Pública, Programa Nacional del Sida, Situación del VIH en el Ecuador, 2009.
- 21.- Roenson R; Freeman M, Saperia G. Lipoprotein classification; metabolism; and role in atherosclerosis. *UpToDate* 19,2, Disponible en: www.uptodate.com.
- 22.- Sanjivini G. Wadhwa, Sandip K. Mukherjee. Management of dyslipidemia and cardiovascular risk in the HIV-infected patient. *UpToDate (Programa médico informático)* 17.1: Febreo, 2009.
- 23.- Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. (Adult Treatment Panel III) *JAMA* 2001 May 16; 285:2486-97.
- 24.- Genest JJ Jr; Martin-Munley SS; McNamara JR; Ordovas JM; Jenner J; Myers RH; Silberman SR; Wilson PW; Salem DN; Schaefer EJ. Familial lipoprotein disorders in patients with premature coronary artery disease. *Circulation* 1992 Jun;85(6):2025-33.
- 25.- Hurt-Camejo E; Olsson U; Wiklund O; Bondjers G; Camejo G. Cellular consequences of the association of apoB lipoproteins with proteoglycans. Potential contribution to atherogenesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997 Jun;17(6):1011-7.
- 26.- De Graaf J; Hak-Lemmers HL; Hectors MP; Demacker PN; Hendriks JC; Stalenhoef AF. Enhanced susceptibility to in vitro oxidation of the dense low density lipoprotein subfraction in healthy subjects. *Arterioscler Thromb* 1991 Mar-Apr;11(2):298-306.
- 27.- Shih PT; Elices MJ; Fang ZT; Ugarova TP; Strahl D; Territo MC; Frank JS; Kovach NL; Cabanas C; Berliner JA; Vora DK. Minimally modified low-density lipoprotein induces monocyte adhesion to endothelial connecting segment-1 by activating beta1 integrin. *J Clin Invest* 1999 Mar;103(5):613-25.
- 28.- Vink H; Constantinescu AA; Spaan JA. Oxidized lipoproteins degrade the endothelial surface layer : implications for platelet-endothelial cell adhesion. *Circulation* 2000 Apr 4;101(13):1500-2.
- 29.- Chin JH; Azhar S; Hoffman BB. Inactivation of endothelial derived relaxing factor by oxidized lipoproteins. *J Clin Invest* 1992 Jan;89(1):10-8.
- 30.- Mathew V; Cannan CR; Miller VM; Barber DA; Hasdai D; Schwartz RS; Holmes DR Jr; Lerman A. Enhanced endothelin-mediated coronary vasoconstriction and attenuated basal nitric oxide activity in experimental hypercholesterolemia. *Circulation* 1997 Sep 16;96(6):1930-6.
- 31.- Hassall DG; Owen JS; Bruckdorfer KR. The aggregation of isolated human platelets in the presence of lipoproteins and prostacyclin. *Biochem J* 1983 Oct 15;216(1):43-9.
- 32.- Nickenig G; Baumer AT; Temur Y; Kebben D; Jockenhovel F; Bohm M. Statin-sensitive dysregulated AT1 receptor function and density in hypercholesterolemic men. *Circulation* 1999 Nov 23;100(21):2131-4.
- 33.- Kugiyama K; Doi H; Takazoe K; Kawano H; Soejima H; Mizuno Y; Tsunoda R; Sakamoto T; Nakano T; Nakajima K; Ogawa H; Sugiyama S; Yoshimura M; Yasue H. Remnant lipoprotein levels in fasting serum predict coronary events in patients with coronary artery disease. *Circulation* 1999 Jun 8;99(22):2858-60.
- 34.- Hodis HN; Mack WJ; Dunn M; Liu C; Liu C; Selzer RH; Krauss RM. Intermediate-density lipoproteins and progression of carotid arterial wall intima-media thickness. *Circulation* 1997 Apr 15;95(8):2022-6.
- 35.- Devaraj S; Vega G; Lange R; Grundy SM; Jialal I. Remnant-like particle cholesterol levels in patients with dysbetalipoproteinemia or coronary artery disease. *Am J Med* 1998 May;104(5):445-50.

- 36.- Gianturco, SH, Bradley, WA. A cellular basis for the potential atherogenicity of triglyceride-rich lipoproteins. In: Pathobiology of the Human Atherosclerotic Plaque, Slagov, S, Newman, WP III, Schaffer, SA (Eds), Springer-Verlag, New York 1990.
- 37.- Garber, AM, Avins, AL. Triglyceride concentration and coronary heart disease. Not yet proved of value as a screening test. *BMJ* 1994; 309:2.
- 38.- Kontush A; Chantepie S; Chapman MJ. Small, dense HDL particles exert potent protection of atherogenic LDL against oxidative stress. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003 Oct 1;23(10):1881-8. Epub 2003 Aug 14.
- 39.- Bhattacharyya T; Nicholls SJ; Topol EJ; Zhang R; Yang X; Schmitt D; Fu X; Shao M; Brennan DM; Ellis SG; Brennan ML; Allayee H; Lusis AJ; Hazen SL. Relationship of paraoxonase 1 (PON1) gene polymorphisms and functional activity with systemic oxidative stress and cardiovascular risk. *JAMA*. 2008 Mar 19;299(11):1265-76.
- 40.- Tall AR. Plasma high density lipoproteins. Metabolism and relationship to atherogenesis. *J Clin Invest* 1990 Aug;86(2):379-84.
- 41.- Shah PK; Kaul S; Nilsson J; Cercek B. Exploiting the vascular protective effects of high-density lipoprotein and its apolipoproteins: an idea whose time for testing is coming, part I. *Circulation* 2001 Nov 6;104(19):2376-83.
- 42.- Stamos TD; Rosenson RS. Low high density lipoprotein levels are associated with an elevated blood viscosity. *Atherosclerosis* 1999 Sep;146(1):161-5.
- 43.- Yusuf S; Hawken S; Ounpuu S; Dans T; Avezum A; Lanas F; McQueen M; Budaj A; Pais P; Varigos J; Lisheng L. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004 Sep 11;364(9438):937-52.
- 44.- Paoletti R; Gotto AM Jr; Hajjar DP. Inflammation in atherosclerosis and implications for therapy. *Circulation* 2004 Jun 15;109(23 Suppl 1):III20-6.
- 45.- Schachinger V; Britten MB; Elsner M; Walter DH; Scharrer I; Zeiher AM. A positive family history of premature coronary artery disease is associated with impaired endothelium-dependent coronary blood flow regulation. *Circulation* 1999 Oct 5;100(14):1502-8.
- 46.- Potter DD; Sobey CG; Tompkins PK; Rossen JD; Heistad DD. Evidence that macrophages in atherosclerotic lesions contain angiotensin II. *Circulation* 1998 Aug 25;98(8):800-7.
- 47.- Mathew V; Cannan CR; Miller VM; Barber DA; Hasdai D; Schwartz RS; Holmes DR Jr; Lerman A. Enhanced endothelin-mediated coronary vasoconstriction and attenuated basal nitric oxide activity in experimental hypercholesterolemia. *Circulation* 1997 Sep 16;96(6):1930-6.
- 48.- Muhlestein JB; Hammond EH; Carlquist JF; Radicke E; Thomson MJ; Karagounis LA; Woods ML; Anderson JL. Increased incidence of Chlamydia species within the coronary arteries of patients with symptomatic atherosclerotic versus other forms of cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol* 1996 Jun;27(7):1555-61.
- 49.- Adam E; Melnick JL; Probstfield JL; Petrie BL; Burek J; Bailey KR; McCollum CH; DeBakey ME. High levels of cytomegalovirus antibody in patients requiring vascular surgery for atherosclerosis. *Lancet* 1987 Aug 8;2(8554):291-3.
- 50.- Gunn M; Stephens JC; Thompson JR; Rathbone BJ; Samani NJ. Significant association of cagA positive Helicobacter pylori strains with risk of premature myocardial infarction. *Heart* 2000 Sep;84(3):267-71.
- 51.- Epstein SE; Zhou YF; Zhu J. Infection and atherosclerosis: emerging mechanistic paradigms. *Circulation*. 1999 Jul 27;100(4):e20-8.
- 52.- Strong JP; Malcom GT; McMahan CA; Tracy RE; Newman WP 3rd; Herderick EE; Cornhill JF. Prevalence and extent of atherosclerosis in adolescents and young adults: implications for prevention

from the Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth Study. *JAMA* 1999 Feb 24;281(8):727-35.

53.- Dart AM; Lacombe F; Yeoh JK; Cameron JD; Jennings GL; Laufer E; Esmore DS. Aortic distensibility in patients with isolated hypercholesterolaemia, coronary artery disease, or cardiac transplant. *Lancet* 1991 Aug 3;338(8762):270-3.

54.- O'Brien KD; Olin KL; Alpers CE; Chiu W; Ferguson M; Hudkins K; Wight TN; Chait A. Comparison of apolipoprotein and proteoglycan deposits in human coronary atherosclerotic plaques: colocalization of biglycan with apolipoproteins. *Circulation* 1998 Aug 11;98(6):519-27.

55.- Stary HC; Chandler AB; Dinsmore RE; Fuster V; Glagov S; Insull W Jr; Rosenfeld ME; Schwartz CJ; Wagner WD; Wissler RW. A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Circulation* 1995 Sep 1;92(5):1355-74.

56.- Schoenhagen P; Ziada KM; Kapadia SR; Crowe TD; Nissen SE; Tuzcu EM. Extent and direction of arterial remodeling in stable versus unstable coronary syndromes : an intravascular ultrasound study. *Circulation* 2000 Feb 15;101(6):598-603.

57.- Palella FJ, Delaney KM, Moorman AC, Loveless MO, Fuhrer J, Satten GA, et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. HIV Outpatient Study Investigators. *N Engl J Med* 1998; 338: 853-860.

58.- CASCADE Collaboration. Survival after introduction of HAART in people with known duration of HIV-1 infection. *Lancet* 2000; 355:1158-1159.

59.- Mocroft A, Katlama C, Johnson AM, Pradier C, Antunes F, Mulcahy F, et al. AIDS across Europe, 1994-98: the EuroSIDA study. *Lancet* 2000; 356:291-296.

60.- Wright JC, Weinstein MC. Gains in life expectancy from medical interventions— standardizing data on outcomes. *N Engl J Med* 1998; 339:380–6.

61.- The Survival Benefits of AIDS Treatment in the United States. Rochelle P. Walensky,1,2,5 A. David Paltiel,6 Elena Losina,4 Lauren M. Mercincavage,1 Bruce R. Schackman,7 Paul E. Sax,5 Milton C. Weinstein,3 and Kenneth A. Freedberg1,2,3,4. *The Journal of Infectious Diseases* 2006; 194:11–9 .

62.- Mocroft A, Brettle R, Kirk O, Blaxhult A, Parkin JM, Antunes F, et al. Changes in the cause of death among HIV positive subjects across Europe: results from the EuroSIDA study. *AIDS* 2002; 16:1663-1671.

63.- Lewden C, Salmon D, Morlat P, Bévilacqua S, Jouglu E, Bonnet F, et al. Causes of death among human immunodeficiency virus (HIV)-infected adults in the era of potent antiretroviral therapy: emerging role of hepatitis and cancers, persistent role of AIDS. *Int J Epidemiol* 2005; 34:121-130.

64.- Lewden C, May T, Rosenthal E, Burty C, Bonnet F, Costagliola D, et al. Changes in causes of death among adults infected by HIV between 2000 and 2005: The "Mortalité 2000 and 2005" surveys (ANRS EN19 and Mortavic). *J Acquir Immune Defic Syndr* 2008; 48:590-598.

65.- Stein JH, Klein MA, Bellehumeur JL, McBride PE, Wiebe DA, Otvos JD, et al. Use of human immunodeficiency virus-1 protease inhibitors is associated with atherogenic lipoprotein changes and endothelial dysfunction. *Circulation* 2001; 104:257-262.

66.- De Gaetano Donati K, Rabagliati R, Tumbarello M, Tacconelli E, Amore C, Cauda R, et al. Increased soluble markers of endothelial dysfunction in HIV-positive patients under highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 2003; 17:765-768.

67.- Guaraldi G, Zona S, Roverato A, et al. Prevalence of poly-pathology is more common in HIV infected patients than in HIV-negative controls in any age strata. Program and abstracts of the 17th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 16-19, 2010; San Francisco, California. Abstract 727.

- 68.- Maggi P, Lillo A, Perilli F, Maserati R, Chirianni A. Colour-Doppler ultrasonography of carotid vessels in patients treated with antiretroviral therapy: a comparative study. *AIDS* 2004; 18:1023-1028.
- 69.- Jericò C, Knobel H, Calvo N, Sorli ML, Guelar A, Gimeno-Bayòn JL, et al. Subclinical carotid atherosclerosis in HIV-infected patients: role of combination antiretroviral therapy. *Stroke* 2006; 37:812-817.
- 70.- Lai S, Lai H, Celentano DD, Vlahov D, Ren S, Margolick J, et al. Factors associated with accelerated atherosclerosis in HIV-1-infected persons treated with protease inhibitors. *AIDS Patient Care STDS* 2003; 17:211-219.
- 71.- Maggi P, Perilli F, Lillo A, Volpe A, Pastore G, Regina G. B-mode ultrasound study of carotid plaques in HIV-positive patients to detect the presence of inflammatory endothelial lesions. *Curr HIV Res* 2009 Sep 1.
- 72.- Sankatsing RR, Wit FW, Vogel M, de Groot E, Brinkman K, Rockstroh JK, et al. Increased carotid intima-media thickness in HIV patients treated with protease inhibitors as compared to non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors. *Atherosclerosis* 2009; 202:589-595.
- 73.- Van Vonderen MG, Smulders YM, Stehouwer CD, Danner SA, Gundy CM, Vos F, et al. Carotid intima-media thickness and arterial stiffness in HIV-infected patients: the role of HIV, antiretroviral therapy, and lipodystrophy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2009; 50:153-161.
- 74.- De Saint Martin L, Vandhuick O, Guillo P, Bellein V, Bressollette L, Roudaut N, et al. Premature atherosclerosis in HIV-positive patients and cumulated time of exposure to antiretroviral therapy (SHIVA study). *Atherosclerosis* 2006; 185:361-367.
- 75.- Lorenz MW, Stephan C, Harmjanz A, Staszewski S, Buehler A, Bickel M, et al. Both long-term HIV infection and highly active antiretroviral therapy are independent risk factors for early carotid atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2008; 196:720-726.
- 76.- Grunfeld C, Delaney JA, Wanke C, Currier JS, Scherzer R, Biggs ML, et al. Preclinical atherosclerosis due to HIV infection: carotid intima-media thickness measurements from the FRAM study. *AIDS* 2009 May 18.
- 77.- Kingsley LA, Cuervo-Rojas J, Munoz A, Palella FJ, Post W, Witt MD, et al. Subclinical coronary atherosclerosis, HIV infection and antiretroviral therapy: Multicenter AIDS Cohort Study. *AIDS* 2008; 22:1589-1599.
- 78.- McComsey GA, O'Riordan M, Hazen SL, El-Bejjani D, Bhatt S, Brennan ML, et al. Increased carotid intima-media thickness and cardiac biomarkers in HIV infected children. *AIDS* 2007; 21:921-927.
- 79.- Depairon M, Chessex S, Sudre P, Rodondi N, Doser N, Chave JP, et al. Premature atherosclerosis in HIV-infected individuals-focus on protease inhibitor therapy. *AIDS* 2001; 15: 329-334.
- 80.- Hsue PY, Lo JC, Franklin A, Bolger AF, Martin JN, Deeks SG, et al. Progression of atherosclerosis as assessed by carotid intima-media thickness in patients with HIV infection. *Circulation* 2004; 109:1603-1608.
- 81.- Mercié P, Thiébaud R, Aurillac-Lavignolle V, Pellegrin JL, Yvorra-Vives MC, Cipriano C, et al. Carotid intima-media thickness is slightly increased over time in HIV-1-infected patients. *HIV Med* 2005; 6:380-387.
- 82.- Talwani R, Falusi OM, Mendes de Leon CF, Nerad JL, Rich S, et al. Electron beam computed tomography for assessment of coronary artery disease in HIV-infected men receiving antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002; 30:191-195.
- 83.- Hulten E, Mitchell J, Scally J, Gibbs B, Villines TC. HIV positivity, protease inhibitor exposure, and subclinical atherosclerosis: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Heart* 2009 Jul 23.

- 84.- Zakynthinos E, Pappa N. Inflammatory biomarkers in coronary artery disease. *J Cardiol* 2009; 53:317-333.
- 85.- Melendez MM, McNurlan MA, Mynarcik DC, Khan S, Gelato MC. Endothelial adhesion molecules are associated with inflammation in subjects with HIV disease. *Clin Infect Dis* 2008; 46:775-780.
- 86.- Triant V, Meigs JB, Grinspoon SK. Association of C-reactive protein and HIV infection with acute myocardial infarction. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2009; 51:268-273.
- 87.- Packard RR, Libby P. Inflammation in atherosclerosis: from vascular biology to biomarker discovery and risk prediction. *Clinical Chemistry* 2008; 54:24-38.
- 88.- Stefano GB, Salzet M, Bilfinger TV. Long-term exposure of human blood vessels to HIV gp120, morphine, and anandamide increases endothelial adhesion of monocytes: uncoupling of nitric oxide release. *J Cardiovasc Pharmacol* 1998; 31:862-868.
- 89.- Ren Z, Yao Q, Chen C. HIV-1 envelope glycoprotein 120 increases intercellular adhesion molecule-1 expression by human endothelial cells. *Lab Invest* 2002; 82:245-255.
- 90.- Kline ER, Sutliff RL. The roles of HIV-1 proteins and antiretroviral drug therapy in HIV-1-associated endothelial dysfunction. *J Investig Med* 2008; 56:752-769.
- 91.- Takano Y, Shimokado K, Hata Y, Yoshida M. HIV envelope protein gp120-triggered CD4+ T-cell adhesion to vascular endothelium is regulated via CD4 and CXCR4 receptors. *Biochim Biophys Acta* 2007; 1772:549-555.
- 92.- Yang B, Akhter S, Chaudhuri A, Kanmogne GD. HIV-1 gp120 induces cytokine expression, leukocyte adhesion, and transmigration across the blood-brain barrier: modulatory effects of STAT1 signaling. *Microvasc Res* 2009; 77:212-219.
- 93.- Olivetta E, Pietraforte D, Schiavoni I, Minetti M, Federico M, Sanchez M. HIV-1 Nef regulates the release of superoxide anions from human macrophages. *Biochem J* 2005; 390:591-602.
- 94.- Zheng YH, Plemenitas A, Fielding CJ, Peterlin BM. Nef increases the synthesis of and transports cholesterol to lipid rafts and HIV-1 progeny virions. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100:8460-8465.
- 95.- Seigneur M, Constans J, Blann A, Renard M, Pellegrin JL, Amiral J, et al. Soluble adhesion molecules and endothelial cell damage in HIV infected patients. *Thromb Haemost* 1997; 77:646-649.
- 96.- Solages A, Vita JA, Thornton DJ, Murray J, Heeren T, Craven DE, et al. Endothelial function in HIV-infected persons. *Clin Infect Dis* 2006 ; 42 :1325.-1332.
- 97.- Calza L, Manfredi R, Chiodo F. Dyslipidaemia associated with antiretroviral therapy in HIV-infected patients. *J Antimicrob Chemother* 2004; 53:10-14.
- 98.- Huy DY. Effects of HIV protease inhibitor therapy on lipid metabolism. *Prog Lipid Res* 2003; 42:81-92.
- 99.- Thomas CM, Smart EJ. How HIV protease inhibitors promote atherosclerotic lesion formation. *Curr Opin Lipidol* 2007; 18:561-565.
- 100.- Kumada M, Kihara S, Sumitsuiji S, Kawamoto T, Matsumoto S, Ouchi N, et al. Association of hypoadiponectinemia with coronary artery disease in men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23: 85-59.
- 101.- Fisher SD, Miller TL, Lipshultz SE. Impact of HIV and highly active antiretroviral therapy on leukocyte adhesion molecules, arterial inflammation, dyslipidemia, and atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2006; 185:1-11.
- 102.- Sutliff RL, Dikalov S, Weiss D, Parker J, Raidel S, Racine AK, et al. Nucleoside reverse transcriptase inhibitors impair endothelium-dependent relaxation by increasing superoxide. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2002; 283:H2363-H2370.

- 103.- Strategies for Management of Antiretroviral Therapy/INSIGHT; DAD Study Groups. Use of nucleoside reverse transcriptase inhibitors and risk of myocardial infarction in HIV-infected patients. *AIDS* 2008; 22:F17-F24.
- 104.- Ding X et al. *No association of myocardial infarction with ABC use: an FDA meta-analysis*. 18th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Boston, Abstract 808. 2011.
- 105.- Hsue PY, Hunt PW, Wu Y, Schnell A, Ho JE, Hatano H, et al. Association of abacavir and impaired endothelial function in treated and suppressed HIV-infected patients. *AIDS* 2009 Jun 17.
- 106.- Parker WB, Shaddix SC, Bowdon BJ, Rose LM, Vince R, Shannon WM, et al. Metabolism of carbovir: a potent inhibitor of human immunodeficiency virus type 1, and its effect on cellular metabolism. *Antimicrob Agents Chemother* 1993; 37:1004-1009.
- 107.- DAD Study Group. Use of nucleoside reverse transcriptase inhibitors and risk of myocardial infarction in HIV-infected patients enrolled in the D:A:D study: a multi-cohort collaboration. *Lancet* 2008; 371:1417-1426.
- 108.- Miller J, Brown D, Amin J, Kent-Hughes J, Law M, Kaldor J, Cooper DA, Carr A: A randomised, double-blind study of gemfibrozil for the treatment of protease inhibitor-associated hypertriglyceridaemia. *AIDS* 2002, 16:2195-200.
- 109.- Boccara F, Simon T, Lacombe K, Cohen A, Laloux B, Bozec E, Durant S, Girard PM, Laurent S, Boutouyrie P: Influence of pravastatin on carotid artery structure and function in dyslipidemic HIVinfected patients receiving antiretroviral therapy. *AIDS* 2006, 20:2395-8.
- 110.- Kevin W Johns¹, Matthew T Bennett¹ and Gregory P Bondy. Lipids in Health and Disease. Are HIV positive patients resistant to statin therapy? *Lipids in Health and Disease* 2007, 6:27.
- 111.- Calza L, Colangeli V, Manfredi R, Legnani G, Tampellini L, Pocaterra D, Chiodo F: Rosuvastatin for the treatment of hyperlipidaemia in HIV-infected patients receiving protease inhibitors: a pilot study. *AIDS* 2005, 19:1103-5.
- 112.- Hurlimann D, Chenevard R, Ruschitzka F, Flepp M, Enseleit F, Bechir M, Kobza R, Muntwyler J, Ledergerber B, Luscher TF, Noll G, Weber R: Effects of statins on endothelial function and lipid profile in HIV infected persons receiving protease inhibitor-containing anti-retroviral combination therapy: a randomised double blind crossover trial. *Heart* 2006, 92:110-2.
- 113.- Stein JH, Merwood MA, Bellehumeur JL, Aeschlimann SE, Korcarz CE, Underbakke GL, Mays ME, Sosman JM: Effects of pravastatin on lipoproteins and endothelial function in patients receiving human immunodeficiency virus protease inhibitors. *Am Heart J* 2004, 147: E18.
- 114.- Sawayama Y, Shimizu C, Maeda N, Tatsukawa M, Kinukawa N, Koyanagi S, Kashiwagi S, Hayashi J: Effects of probucol and pravastatin on common carotid atherosclerosis in patients with asymptomatic hypercholesterolemia. *Fukuoka Atherosclerosis Trial (FAST)*. *J Am Coll Cardiol* 2002, 39:610-6.
- 115.- Georg Behrensa, Andre Dejama, Hartmut Schmidtb, Hans-Joachim Balksc, Georg Brabantc, Thorsten Körnera, Matthias Stolla and Reinhold E. Schmidta. Impaired glucose tolerance, beta cell function and lipid metabolism in HIV patients under treatment with protease inhibitors. *AIDS* 1999, 13:F63–F70.
- 116.- Brothers CH, Hernandez JE, Cutrell AG, Curtis L, Ait-Khaled M, Bowlin SJ, et al. Risk of myocardial infarction and abacavir therapy: no increased risk across 52 GlaxoSmithKline-sponsored clinical trials in adult subjects. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2009; 51:20-28.
- 117.- Stein JH. Managing cardiovascular risk in patients with HIV infection. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005; 38:115-123.
- 118.- Jütte A, Schwenk A, Franzen C, Römer K, Diet F, Diehl V, et al. Increasing morbidity from myocardial infarction during HIV protease inhibitor treatment? *AIDS* 1999; 13:1796-1797.

- 119.- Rickerts V, Brodt H, Staszewski S, Stille W. Incidence of myocardial infarctions in HIV-infected patients between 1983 and 1998: the Frankfurt HIV-cohort study. *Eur J Med Res* 2000; 5:329-333.
- 120.- Klein D, Hurley LB, Quesenberry CP Jr, Sidney S. Do protease inhibitors increase the risk for coronary heart disease in patients with HIV-1 infection? *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002; 30:471-477.
- 121.- Currier JS, Taylor A, Boyd F, Dezii CM, Kawabata H, Burtcel B, et al. Coronary heart disease in HIV-infected individuals. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003; 33:506-512.
- 122.- Mary-Krause M, Cotte L, Simon A, Partisani M, Costagliola D. Increased risk of myocardial infarction with duration of protease inhibitor therapy in HIV-infected men. *AIDS* 2003; 17:2479-2486.
- 123.- Kaplan RC, Kingsley LA, Sharrett R, Li X, Lazar J, Tien PC, et al. Ten-year predicted coronary heart disease risk in HIV-infected men and women. *Clin Infect Dis* 2007; 45:1074-1081.
- 124.- Holmberg SD, Moorman AC, Williamson JM, Tong TC, Ward DJ, Wood KC, et al. Protease inhibitors and cardiovascular outcomes in patients with HIV-1. *Lancet* 2002; 360:1747-1748.
- 125.- DAD Study Group. Class of antiretroviral drugs and the risk of myocardial infarction. *N Engl J Med* 2007; 356:1723-1735.
- 126.- Bozzette SA, Ake CF, Tam HK, Chang SW, Louis TA. Cardiovascular and cerebrovascular events in patients treated for human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 2003; 348:702-710.
- 127.- Dubé MP, Stein JH, Aberg JA, et al. Guidelines for the evaluation and management of dyslipidemia in human immunodeficiency virus (HIV)-infected adults receiving antiretroviral therapy: recommendations of the HIV Medical Association of the Infectious Disease Society of America and the Adult AIDS Clinical Trials Group. *Clin Infect Dis* 2003; 37:613.
- 128.- Soriano V, García-Gasco P, Vispo E, Ruiz-Sancho A, Blanco F, Martín-Carbonero L, Rodríguez-Novoa S, Morello J, de Mendoza C, Rivas P, Barreiro P, González-Lahoz J. Efficacy and safety of replacing lopinavir with atazanavir in HIV-infected patients with undetectable plasma viraemia: final results of the SLOAT trial. *J Antimicrob Chemother.* 2008;61(1):200.
- 129.- Mallolas J, Podzamczer D, Milinkovic A, Domingo P, Clotet B, Ribera E, Gutiérrez F, Knobel H, Cosin J, Ferrer E, Arranz JA, Roca V, Vidal F, Murillas J, Pich J, Pedrol E, Llibre JM, Dalmau D, García I, Aranda M, Cruceta A, Martínez E, Blanco JL, Lazzari E, Gatell JM, ATAZIP Study Group. Efficacy and safety of switching from boosted lopinavir to boosted atazanavir in patients with virological suppression receiving a LPV/r-containing HAART: the ATAZIP study. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2009;51(1):29.
- 130.- Murphy RL, Berzins B, Zala C, Fichtenbaum C, Dube MP, Guaraldi G, Torriani F, Belsey E, Mitchell C, Stein JH, SABAR Study Team. Change to atazanavir/ritonavir treatment improves lipids but not endothelial function in patients on stable antiretroviral therapy. *AIDS.* 2010;24(6):885.
- 131.- Eron JJ, Young B, Cooper DA, Youle M, Dejesus E, Andrade-Villanueva J, Workman C, Zajdenverg R, Fätkenheuer G, Berger DS, Kumar PN, Rodgers AJ, Shaughnessy MA, Walker ML, Barnard RJ, Miller MD, Dinubile MJ, Nguyen BY, Leavitt R, Xu X, Sklar P. Switch to a raltegravir-based regimen versus continuation of a lopinavir-ritonavir-based regimen in stable HIV-infected patients with suppressed viraemia (SWITCHMRK 1 and 2): two multicentre, double-blind, randomised controlled trials. *Lancet.* 2010;375(9712):396.
- 132.- Willig JH, Jackson DA, Westfall AO, Allison J, Chang PW, Raper J, Saag MS, Mugavero MJ. Clinical inertia in the management of low-density lipoprotein abnormalities in an HIV clinic. *Clin Infect Dis.* 2008;46(8):1315.
- 133.- Schambelan M, Benson CA, Carr A, Currier JS, Dubé MP, Gerber JG, Grinspoon SK, Grunfeld C, Kotler DP, Mulligan K, Powderly WG, Saag MS, International AIDS Society-USA. Management of metabolic complications associated with antiretroviral therapy for HIV-1 infection: recommendations of an International AIDS Society-USA panel. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2002;31(3):257.

134.- Stein JH, Hadigan CM, Brown TT, et al. Prevention strategies for cardiovascular disease in HIV-infected patients. *Circulation* 2008; 118:e54.

135.- Barrios A, Blanco F, García-Benayas T, Gómez-Viera JM, de la Cruz JJ, Soriano V, González-Lahoz J. Effect of dietary intervention on highly active antiretroviral therapy-related dyslipemia. *AIDS*. 2002;16(15):2079.

136.- Jones SP, Doran DA, Leatt PB, Maher B, Pirmohamed M. Short-term exercise training improves body composition and hyperlipidaemia in HIV-positive individuals with lipodystrophy. *AIDS*. 2001;15(15):2049.

137.- Cahn P, Leite O, Rosales A, Cabello R, Alvarez CA, Seas C, Carcamo C, Cure-Bolt N, L'Italien G, Mantilla P, Deibis L, Zala C, Suffert T. Metabolic profile and cardiovascular risk factors among Latin American HIV-infected patients receiving HAART. *Braz J Infect Dis* 2010;14(2):158-166.

138.- Schargrodsky H, Hernández-Hernández R, Marcet Champagne B, Silva H, Vinueza R, Silva Ayçaguer L, Touboul P, Boissonnet C, Escobedo J, Pellegrini F, Macchia A, Wilson E, for the CARMELA Study. CARMELA: Assessment of Cardiovascular Risk in Seven Latin American Cities. *The American Journal of Medicine* (2008) 121, 58-65.

ANEXO 1. INSTRUMENTO IMPRESO EMPLEADO EN LA INTERVENCION EDUCATIVA

(Este texto fue entregado a todos los participantes del grupo de estudio, en formato de tríptico)

GUIA PARA LA REDUCCION DEI RIESGO CARDIOVASCULAR

Qué son las grasas de la sangre?

En primer lugar, tenemos al colesterol, que es una sustancia que normalmente aparece en la sangre y se la necesita para tener una buena salud. Proviene de los alimentos grasosos, o de aquellos fritos, pero cuando se la tiene muy elevada es perjudicial.

Por otra parte, tenemos a los triglicéridos, que son otras sustancias que provienen de los carbohidratos, es decir las harinas y alimentos derivados de ellas, y que al igual que el colesterol, son necesarias para la salud, pero pueden ser malas para la salud si se elevan considerablemente.

De donde provienen estas grasas?

Como se mencionó, de la ingesta de alimentos. Las grasas, en especial las de origen animal, y los alimentos que se preparan con ellas, como las frituras, tienen un contenido alto de colesterol, las carnes en general también lo tienen, en especial la de cerdo.

Por otra parte, los carbohidratos, que pueden ser simples como el azúcar, la miel, melcocha, dulces, caramelos, mermeladas; o complejos como las harinas y sus derivados como el pan, el fideo, arroz, papas, camotes, yucas, etc., elevan los triglicéridos.

Qué tipos de colesterol existen?

Básicamente dos tipos: El colesterol LDL, a veces llamado colesterol “malo”, porque mientras más alto se encuentra, más peligroso es para la salud; y el colesterol HDL, o colesterol “bueno”, porque tener cifras altas del mismo protege contra muchos problemas de salud.

Qué riesgos implican tener niveles altos de colesterol y triglicéridos?

En general, elevan los riesgos de padecer una “enfermedad cardiovascular”. Estas incluyen ataques o infartos cardíacos, angina o dolor de pecho, trombosis o derrames cerebrales, y daños en todas las arterias del cuerpo, con afectación del corazón, riñón, cerebro, entre otros.

Quiénes tienen mayor riesgo cardiovascular?

Aquellas personas con historia familiar de los problemas de salud mencionados, también aquellos que padecen de Diabetes (azúcar alta en la sangre), Hipertensión (presión alta en la sangre), problemas cardíacos, problemas del riñón, varones, fumadores, consumidores de alcohol, ciertas infecciones.

Qué hacer si tengo mayor riesgo cardiovascular?

Hay varias estrategias para disminuir este riesgo. En algunos casos está indicado tomar medicina si el colesterol o los triglicéridos se encuentran muy elevados, pero no siempre es necesario; además, como cualquier otra medicina, tiene el problema de que puede interferir con otro tipo de medicación, y también causar efectos adversos, por lo cual no siempre es recomendable en todos los casos en que el riesgo está aumentado.

Otra estrategia, muy importante y que se puede y debe aplicar en todos los pacientes que tienen riesgo aumentado, es mantener unos hábitos de vida saludables. Esto incluye la

dieta y el ejercicio, aparte de eliminar factores agravantes de la enfermedad, como fumar, tomar alcohol, consumir sustancias ilícitas o drogas, etc.

A qué nos referimos por “dieta”?

Implica disminuir (no eliminar), los alimentos que contribuyen a elevar el colesterol y los triglicéridos en la sangre, como las carnes rojas, las carnes que tienen grasa junto a la carne como el cerdo, la piel del pollo, los fritos, la manteca, mantequilla, quesos; azúcares simples, caramelos, postres, chocolates, mermeladas, arropes, melcocha, alfeñique, dulce de leche, miel, pan, papas, yucas, camote, arroz, fideo... Es decir, grasas, frituras, dulces, harinas.

Entre otras recomendaciones generales para una dieta sana tenemos: incluir vegetales y frutas en cada comida, añadir frutas al cereal del desayuno, comer vegetales o verduras como “snacks” o “refrigerios”, en lugar de papas fritas, bolones, arepas u otros alimentos que tienen gran cantidad de harina y aceite. Comer de preferencia pollo o pescado en lugar de carne de res o de cerdo. Cocinar con aceite de oliva en lugar de otros tipos. Evitar el uso de margarinas y sobre todo de mantequillas. Disminuir la cantidad de galletas, dulces, y postres en general. Preferir alimentos asados o cocinados en lugar de aquellos fritos.

Una estrategia importante es aumentar la cantidad de verduras en el plato de comida, disminuyendo al mismo tiempo la cantidad de arroz, papas, fideos, etc. Por ejemplo, hacer que al menos la mitad del plato tenga verduras, y solo la cuarta parte (la mitad de la mitad), tenga arroz, papas, fideos; y la otra cuarta parte la carne o granos.

Además, no se debería comer más de una porción de harinas en el día. O sea que si en la mañana se desayuna con pan, sería preferible no consumir arroz, papas o fideos en el almuerzo ni la merienda. Tampoco combinar harinas, esto es, si el plato ya tiene papas, no añadir arroz, ni usar pan con la misma comida.

A qué nos referimos por ejercicio?

A realizar actividad aeróbica (que quiere decir que no causa fatiga rápidamente), como caminar, trotar, montar bicicleta, nadar, hacer deportes, al menos cuatro veces por semana (pero de preferencia todos los días), al menos una hora diaria (pero de ser posible dos horas al día), de tal manera que cause esfuerzo físico, que haga “sudar”, pero sin causar molestias al hacerlo.

El esfuerzo de ir al trabajo, realizar actividad física en el trabajo, o con el cuidado de la casa, los niños, etc., no se incluye. El ejercicio para que sirva para disminuir el riesgo cardiovascular, debe ser hecho aparte. Esto contribuirá también a bajar de peso, lo cual disminuirá más aún el riesgo de padecer enfermedades cardiovasculares.

ANEXO 2. FORMULARIO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Le estamos pidiendo que participe en un estudio.

Usted no tiene que participar en el estudio.

Si dice que sí, puede dejar de participar en el estudio en cualquier momento.

¿Para qué se firma este documento?

Lo firma para manifestar su aceptación de participar en el estudio.

¿Por qué se está haciendo este estudio de investigación?

Queremos saber más sobre cómo ayudar a las personas que tienen VIH/SIDA. Este estudio nos ayudará a aprender más sobre el control metabólico de las grasas de su sangre. Les estamos pidiendo a personas como usted, que tienen VIH/SIDA, y toman antirretrovirales, que nos ayuden.

¿Qué pasa si digo "sí, quiero participar en el estudio"?

Si dice que sí:

- Le preguntaremos sobre su tipo de dieta, ejercicio, y hábitos de vida.
- Se le informará sobre maneras en que puede mejorar sus valores de perfil lipídico, o grasas en la sangre.

¿Cuánto tiempo tomará el estudio?

El estudio tomará alrededor de tres meses de su tiempo.

¿Qué pasa si digo "no quiero participar en el estudio"?

Nadie le tratará en manera diferente. A usted no se le penalizará. Aunque no gozará del beneficio de conocer si se puede modificar en usted el riesgo presentado por alteraciones

en el perfil lipídico, o grasas de la sangre. La atención que recibe de su médico no cambiará.

¿Qué pasa si digo que sí, pero cambio de opinión más tarde?

Usted puede dejar de participar en el estudio en cualquier momento. A usted no se le penalizará. La atención que recibe de su médico no cambiará.

¿Quién verá mis respuestas?

Las únicas personas autorizadas para ver sus respuestas son las que trabajan en el estudio y las que se aseguran de que éste se realice de manera correcta.

Sus respuestas a la encuesta, su información médica, y una copia firmada de este documento se mantendrán bajo llave en nuestros archivos.

Cuando compartamos los resultados del estudio, no incluiremos su nombre. Haremos todo lo posible para que nadie fuera del estudio sepa que usted participó en él.

¿Me costará algo participar en el estudio?

No.

Participar en el estudio, ¿me ayudará de alguna manera?

Participar en este estudio le ayudará potencialmente, para determinar si las medidas de educación son útiles para modificar beneficiosamente sus valores de perfil lipídico.

Participar en este estudio, ¿podría ser malo para mí, de alguna manera?

A usted no se le administrará ningún medicamento, ni sustancia experimental, solamente se le informará acerca de las medidas para mejorar su perfil lipídico a través de la dieta, el ejercicio, y estilos de vida saludables, en caso de entrar a participar al grupo de estudio. Únicamente se tomarán muestras de su sangre venosa al inicio y final del estudio, para controlar los valores mencionados, este procedimiento conlleva el mismo riesgo que cualquier otra obtención de sangre para un examen.

¿Qué debo hacer si quiero participar en el estudio?

Tiene que firmar este documento.

Al firmar este documento está diciendo que:

- Está de acuerdo con participar en el estudio.
- Le hemos explicado la información que contiene este documento y hemos contestado todas sus preguntas.

Usted sabe que:

- No tiene que contestar preguntas que no quiera contestar.
- En cualquier momento, puede dejar de contestar nuestras preguntas y no le pasará nada a usted.

Su nombre (en letra de imprenta)

Su firma

Fecha

ANEXO 3. FORMULARIO DE ENCUESTA, INSTRUMENTO PARA LA RECOLECCION DE DATOS

Número	
Código del participante	
Género	
Edad	
Tipo de régimen de TARV	
Tiempo de prescripción de TARV	
Valor de Colesterol total pre intervención	
Valor de LDL pre intervención	
Valor de HDL pre intervención	
Valor de Triglicéridos pre intervención	
Valor de Colesterol total post intervención	
Valor de LDL post intervención	
Valor de HDL post intervención	
Valor de Triglicéridos post intervención	
Asiste a charlas	
Recibe material impreso (tríptico)	
Recibe llamadas telefónicas	