

PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DEL ECUADOR

FACULTAD DE MEDICINA

PREGRADO MEDICINA GENERAL

**DISERTACIÓN PREVIA A LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO DE MÉDICO
CIRUJANO**

**PREVALENCIA DE TRASTORNOS LIPÍDICOS Y GLUCÉMICOS EN
PERSONAS VIVIENDO CON VIH QUE RECIBEN TRATAMIENTO
ANTIRRETROVIRAL EN LA UNIDAD DE ATENCIÓN INTEGRAL DE
PVV DEL HOSPITAL ENRIQUE GARCÉS DURANTE EL PERÍODO
ENERO 2014 A DICIEMBRE 2017.**

Autores:

Katheryne Cristina Mateus Almeida

Daniel Alfonso Zambrano Andrade

Director de Tesis:

Dr. Nelson Cevallos

QUITO, 2019

AGRADECIMIENTOS

A Dios por ser el eje de mi vida, la luz que guía mi camino y el motor de mi corazón.

A mi padre, madre, hermana y sobrino por ser aquellos pilares presentes en cada momento de mi vida regalándome todo lo necesario y mucho más para culminar esta importante etapa.

Al Dr. Nelson Cevallos por su infinita ayuda y apoyo para la realización de este trabajo de investigación.

Al Dr. Alberto Narváez, por orientarnos en la elaboración de nuestro trabajo, por su tiempo y colaboración otorgada.

Al personal de la Unidad Integral de PVV del Hospital Enrique Garcés, por toda la atención brindada para la realización del presente trabajo de investigación.

Cristina Mateus Almeida

Infinitas son las bendiciones de Dios, por eso es que me permito en primer lugar dar las gracias por su amor y bondad.

A mi familia quienes con su esfuerzo, amor, paciencia y cariño me han acompañado en cada paso de mi vida.

Daniel Zambrano Andrade

DEDICATORIAS

A Matías, mi sobrino, por enseñarme a ver el mundo con otros ojos.

*A mi madre y a mi padre, las palabras no son suficientes para expresar todo el amor, apoyo
y fortaleza que representan en mi vida.*

A mi hermana, Johanna por llenar mi alma y mi corazón de alegría.

Cristina Mateus Almeida

*Para Alfonso e Hilda, mis abuelos, quienes creyeron en mí siempre y donde quiera que vaya
todas sus enseñanzas están presentes.*

*A mis padres, German y Glorita con su amor, paciencia y esfuerzo me han brindado una
educación de excelencia. A mis hermanos, Israel y Mateo por su apoyo y cariño
incondicional. A mi sobrina, Luciana por iluminar mi vida con su amor.*

Daniel Zambrano Andrade

*Al Dr. Nelson Cevallos, nuestro director de tesis, un brillante médico y ser humano, por su
colaboración y dedicación en el presente trabajo. Al Dr. Alberto Narváez, nuestro asesor
metodológico, por su ayuda, tiempo y consejería desinteresada en el presente trabajo.*

*A la Unidad de atención integral de PVV del HEG, por su colaboración y apertura en la
recopilación de la información para nuestro trabajo.*

Cristina Mateus y Daniel Zambrano

ÍNDICE GENERAL

AGRADECIMIENTOS	II
DEDICATORIAS.....	III
ÍNDICE GENERAL.....	IV
LISTA DE TABLAS	VI
LISTA DE FIGURAS	VII
LISTA DE ABREVIATURAS.....	VIII
RESUMEN	X
ABSTRACT	XI
CAPÍTULO I.....	- 12 -
1. INTRODUCCIÓN	- 12 -
CAPÍTULO II.....	- 16 -
2. MARCO TEÓRICO.....	- 16 -
2.1 El virus del VIH	- 16 -
2.1.1 Origen	- 16 -
2.1.2 Biología de la transmisión.....	- 17 -
2.1.3 Ciclo de replicación	- 18 -
2.1.4 Historia natural del VIH.....	- 19 -
2.1.5 Categorías clínicas de la infección por el VIH	- 20 -
2.2 Trastornos Lipídicos en pacientes VIH	- 22 -
2.2.1 Dislipidemias.....	- 22 -
2.2.2 Alteraciones de los lípidos ocasionadas por VIH	- 22 -
2.2.3 Medicamentos antirretrovirales y efectos en los lípidos	- 25 -
2.3 Trastornos glucémicos en pacientes VIH.....	- 32 -
2.3.1 Hiperglucemia	- 32 -
2.3.2 Alteración del metabolismo de hidratos de carbono en VIH.....	- 33 -
2.3.3 Antiretrovirales y alteración del metabolismo de hidratos de carbono	- 35 -
CAPÍTULO III.....	- 39 -
3. METODOLOGÍA.....	- 39 -
3.1 Justificación	- 39 -
3.2 Problema de investigación.....	- 40 -
3.3 Pregunta de investigación.....	- 40 -

3.4 Objetivos del proyecto	- 40 -
3.4.1 General	- 40 -
3.4.2 Específicos	- 41 -
3.5 Hipótesis	- 41 -
3.6 Diseño del estudio	- 41 -
3.7 Población	- 41 -
3.8 Muestra	- 42 -
3.9 Variables del estudio	- 43 -
3.10 Criterios de inclusión y exclusión	- 46 -
3.11 Recolección de datos	- 46 -
3.12 Plan de análisis estadístico	- 47 -
3.13 Aspectos bioéticos	- 47 -
CAPÍTULO IV	- 50 -
4. RESULTADOS	- 50 -
4.1 Análisis descriptivo	- 50 -
4.1.1 Características demográficas	- 50 -
4.1.2 Características de laboratorio	- 51 -
4.1.3 Tratamiento	- 52 -
4.2 Análisis Bivariado	- 53 -
4.3 Análisis Multivariado	- 57 -
4.4 Regresión Logística Binaria	- 58 -
CAPÍTULO V	- 59 -
5. DISCUSIÓN	- 59 -
CAPÍTULO VI	- 63 -
6. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	- 63 -
6.1 Conclusiones	- 63 -
6.2 Recomendaciones	- 64 -
BIBLIOGRAFÍA	- 65 -

LISTA DE TABLAS

Tabla 1. Categorías Clínicas según CDC.....	- 21 -
Tabla 2. Clasificación clínica e inmunológica del VIH según CDC.	- 21 -
Tabla 3. Operacionalización de variables.....	- 43 -
Tabla 4. Características demográficas de pacientes estudiados del Hospital Enrique Garcés. Quito, 2019.....	- 50 -
Tabla 5. Parámetros de glucosa en ayunas de los pacientes estudiados del Hospital Enrique Garcés. Quito, 2019.....	- 50 -
Tabla 6. Perfil lipídico de los pacientes estudiados del Hospital Enrique Garcés. Quito, 2019.....	- 51 -
Tabla 7. Parámetros de carga viral y conteo de CD4 de inicio y final de los pacientes estudiados del Hospital Enrique Garcés. Quito, 2019.....	- 52 -
Tabla 8. Esquema de tratamiento antirretroviral en los pacientes estudiados del Hospital Enrique Garcés. Quito, 2019.....	- 52 -
Tabla 9. Media de parámetros de laboratorio de los pacientes estudiados del Hospital Enrique Garcés. Quito, 2019.....	- 53 -
Tabla 10. Relación del esquema de tratamiento antirretroviral con glucosa en ayunas y perfil lipídico en los pacientes estudiados del Hospital Enrique Garcés. Quito, 2019.....	- 53 -
Tabla 11. Relación esquema de tratamiento antirretroviral y alteración de niveles de glucosa en ayunas en los pacientes estudiados del Hospital Enrique Garcés. Quito, 2019.....	- 54 -
Tabla 12. Factores asociados a hiperglicemia y dislipidemia en los pacientes estudiados del Hospital Enrique Garcés. Quito, 2019. (Análisis multivarial)	- 58 -
Tabla 13. Factores asociados con categoría de glucosa en ayunas y presencia de dislipidemia.	- 58 -

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 . Ciclo replicativo del virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1.....	- 16 -
Figura 2. El virus de la inmunodeficiencia humana.....	- 17 -
Figura 3. Evolución típica de individuos infectados con VIH, sin tratamiento.	- 20 -
Figura 4. Mecanismos propuestos de la lipodistrofia asociada a VIH/TAR.....	- 26 -
Figura 5. A) Resistencia a la insulina en tejidos específicos. B) Mecanismo molecular de la resistencia a la insulina inducida por LPS.....	- 36 -

LISTA DE ABREVIATURAS

3TC: lamivudina

ABC: abacavir.

Apo B: apolipoproteína B

Apo C: apolipoproteína C

ARN: ácido ribonucleico.

ARNm: ácido ribonucleico mensajero.

ATV/r: atazanavir/ritonavir.

CCR5: quimiocina receptora de tipo 5

CDC: Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades.

CRABP1: proteína de unión al ácido retinóico citoplásmico tipo1.

CT: colesterol total

CXCR4: receptor de quimiocinas CXC tipo 4

d4Td: estavudina.

DNA: ácido desoxirribonucleico.

EFV: efavirenz.

FTC: emtricitabina.

Gp: glicoproteína.

HDL-C: lipoproteína de alta densidad

IL6: interluquina 6

INI: inhibidores de la integrasa.

ITINN: Inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa reversa.

iNOS: sintasa de óxido nítrico inducible

ITIAN: Inhibidores nucleósidos de la transcriptasa reversa.

IP: inhibidores de proteasa.

JNK: quinasas N-terminales c-Jun

KDa: kilodalton.

LDL-C: lipoproteína de baja densidad

LPS: lipopolisacárido

LPV/r: lopinavir/ritonavir.

LRP: proteína relacionada con receptor lipoproteína de baja densidad.

Nm: nanómetro.

NVP: nevirapina.

PCR: proteína C reactiva

PKR: proteína quinasa R

PPAR- γ : receptor activado por proliferador de peroxisoma γ .

PVV: personas que viven con VIH.

RXR: receptor de retinoide X.

SOCS1: supresor de la señalización citocínica 1

SPSS: Programa estadístico para ciencias sociales.

SREBP-1c: proteína de unión al elemento regulador de colesterol 1c.

TAR: terapia antirretroviral.

TARGA: tratamiento antirretroviral de gran actividad.

TARMA: tratamiento antirretroviral de máxima actividad.

TDF: fumarato de disoproxilo de tenofovir.

TGL: triglicéridos.

TLR: receptor tipo Toll

TLR4: receptor tipo Toll 4

TNF α : factor de necrosis tumoral alfa.

Vif: factor de infectividad del virión.

VIH-1: virus de la inmunodeficiencia humana de tipo 1.

VLDL-C: lipoproteína de muy baja densidad.

ZDV: zidovudina.

RESUMEN

La epidemia por el virus de inmunodeficiencia humana, es considerada un problema de salud pública a nivel mundial. Mediante el empleo de la terapia antirretroviral se ha modificado su morbilidad y mortalidad. Sin embargo, se desarrollan con frecuencia alteraciones del metabolismo lipídico y glucémico. El objetivo del estudio fue determinar la prevalencia de trastornos lipídicos y glucémicos en personas viviendo con VIH que reciben tratamiento antirretroviral en la Unidad de Atención Integral de PVV del Hospital Enrique Garcés durante el período enero 2014 a diciembre 2017. Estudio retrospectivo de cohorte transversal en el cual se analizaron 535 pacientes: el 77,9% hombres y 22,06% mujeres, predominó el grupo de 30 a 49 años con el 52,5%. El 36,45% presentó hiperglucemia, el 14,77% hipercolesterolemia, el 23,93% hipertrigliceridemia y el 20,19% dislipidemia mixta. El esquema de tratamiento más frecuente fue ITIAN+ITINN con el 68,22%. La hiperglucemia fue más frecuente en ITIAN+ITINN con el 42,47% seguido por el 32,56% en ITIAN+INI ($p<0,0001$), la prevalencia de hipertrigliceridemia (34,65%) y dislipidemia mixta (25,98%) fue más alta en ITIAN+ IP, la hipercolesterolemia fue del 16,16% para ITIAN+ITINN ($p=0,0011$).

Palabras clave: trastornos lipídicos, trastornos glucémicos, virus de la inmunodeficiencia humana, terapia antirretroviral, hiperglucemia, dislipidemia.

ABSTRACT

The epidemic caused by the human immunodeficiency virus is considered a public health problem worldwide. Through the use of antiretroviral therapy, its morbidity and mortality have been modified. However, alterations in lipid and glycemic metabolism are frequently developed. The objective of the study was to determine the prevalence of lipid and glycemic disorders in people living with HIV who receive antiretroviral treatment in the Comprehensive Care Unit of PVV of Enrique Garces Hospital during the period January 2014 to December 2017. This was a retrospective cross-sectional cohort study, in which 535 patients were analyzed: 77,9% men and 22,06% women, the group of 30 to 49 years predominated with 52,5%, 36,45% presented hyperglycemia, 14,77% hypercholesterolemia, 23,93% hypertriglyceridemia and 20,19% mixed dyslipidemia. The most frequent treatment scheme was NRTI + NNRTI with 68,22%. Hyperglycemia was more frequent in NRTI + NNRTI with 42,47% followed by 32,56% in NRTI + INI ($p < 0,0001$), the prevalence of hypertriglyceridemia (34,65%) and mixed dyslipidemia (25,98%) was higher in NRTI+PI, hypercholesterolemia was 16,16% for NRTI + NNRTI ($p = 0,0011$).

Key words: lipid disorders, glycemic disorders, human immunodeficiency virus, antiretroviral therapy, hyperglycemia, dyslipidemia.

CAPÍTULO I

1. INTRODUCCIÓN

La infección por el virus de la inmunodeficiencia humana de tipo 1 (VIH-1) provoca el deterioro progresivo del sistema inmunitario, culminando en el síndrome de inmunodeficiencia adquirida, caracterizado por la disminución de linfocitos TCD4 y por la incompetencia para controlar infecciones oportunistas. Además, se observan efectos metabólicos secundarios a TARMA, siendo los principales, trastornos lipídicos y de hidratos de carbono. (Blankson & Siliciano, 2017)

La infección por VIH es una pandemia que afecta prácticamente a todos los países. A finales del 2017, ONUSIDA y la OMS calculaban que 36.9 millones aproximadamente de personas estaban infectadas por VIH en todo el mundo. ONUSIDA/OMS estiman que, en 2017, 1.8 millones aproximadamente (1.4-2.4 millones) de personas se infectaron por primera vez con el VIH. Además, se calcula que 940 000 (670 000-1.3 millones) de personas infectadas por VIH entre adultos y niños fallecieron a causa del SIDA en el 2017. (ONUSIDA, 2018).

Según el reporte de ONUSIDA del 2017 en el Ecuador, 36 000 (25 000- 65 000) adultos y niños viven con VIH de ellos 11 000 (7800 – 20 000) son mujeres de 15 años o más viviendo con VIH y 24 000 (17 000 – 43 000) son hombres de 15 años o más viviendo con VIH. En ese año, 2000 (1100 – 4400) adultos y niños fueron recién infectados con VIH, <1000 (<500 – 1100) son mujeres y 1400 (<1000 – 3000) son hombres de 15 años o más recién infectados con VIH. Las muertes por SIDA en adultos y niños fueron <1000 (<500 – 2400). Las personas viviendo con VIH quienes están en TAR son 20 000 (54%) el 64% son mujeres y 50% hombres de 15 años o más que reciben TAR. (ONUSIDA, 2017).

La implementación de la terapia antirretroviral de máxima actividad (TARMA) ha disminuido notablemente la morbilidad y mortalidad en personas infectadas por el VIH; pero por otro lado, el tratamiento ha incrementado la supervivencia y ha dado paso a la aparición de nuevas consideraciones en el manejo clínico de estos pacientes y la fisiopatología tanto del virus como de los fármacos antirretrovirales. (Fuster, 2009).

Existe evidencia clara de los efectos adversos del tratamiento antirretroviral sobre el metabolismo de los lípidos e hidratos de carbono, atribuidos principalmente a los inhibidores de proteasa e inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos, los cuales provocan mayor porcentaje de dislipidemia frente a los inhibidores de integrasa, éstas alteraciones producen un incremento en el riesgo cardiovascular que afectan la calidad de vida. (Nicholau, 2013).

Éstas alteraciones se han asociado al uso de inhibidores de proteasa, siendo el mecanismo más probable la homología de la región catalítica de la proteasa del VIH-1 y dos proteínas que intervienen en el metabolismo los lípidos: CRABP-1 (cytoplasmic retinoic acid-binding protein type 1) y LRP (low-density lipoprotein-receptor-related protein). (Calza, 2003)

El mecanismo responsable de la hiperglucemia inducida por inhibidores de proteasa parece ser el desarrollo de resistencia a la insulina periférica en el músculo esquelético y el tejido adiposo a través de la inhibición de la translocación de GLUT-4. La función de las células β pancreáticas también se ve afectada, por lo que no puede compensar la resistencia a la insulina. Los INTI análogos de timidina, además de inhibir la transcriptasa reversa del virus, pueden inhibir la DNA polimerasa gamma mitocondrial, provocando mecanismos de disfunción y toxicidad a este nivel. (Brown & Glesby, 2012).

Atribuyendo dicha importancia, se recalca que los agentes antirretrovirales causan diversos grados de dislipidemia. Los inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa inversa (ITINN) se vinculan con aumentos en el colesterol de lipoproteínas de baja densidad y el colesterol total, pero también un aumento significativo en el colesterol de lipoproteínas de alta densidad. A pesar de la elevada probabilidad de que la terapia antirretroviral contribuya al desarrollo de enfermedad coronaria, los beneficios de la TARMA, continúan superando los riesgos de aterosclerosis acelerada. (Gutiérrez, 2012).

La dislipidemia se produce dentro de los 3 meses posteriores al inicio de la TARMA y la meseta dentro de los 6 a 9 meses. Se ha informado que la prevalencia de hiperglucemia de inicio reciente con terapia antirretroviral varía de 1% a aproximadamente 6%. (Souza, 2013).

Esta investigación se encuentra estructurada de la siguiente forma:

En el capítulo I se realiza la introducción de la investigación en la cual se expone un breve esbozo informativo en referencia a los trastornos lipídicos y glucémicos como consecuencia de la terapia antirretrovírica de máxima actividad (TARMA) y de su alta prevalencia en personas que viven con VIH; del mismo modo, se identifica de manera general, el mecanismo causal de dichos trastornos y su impacto a nivel sistémico.

En el capítulo II se exploran los principales conceptos en referencia al virus del VIH, así como de trastornos lipídicos y glucémicos secundarios al TARMA, los cuales derivan de una revisión bibliográfica exhaustiva por lo cual son definiciones actuales y antiguas con la finalidad de comparar los cambios que se han observado, de la misma manera contiene características clínicas, epidemiológicas y tratamiento de la infección por VIH.

En el capítulo III se exponen las características metodológicas, se identifica la justificación e importancia de la realización del mismo, el problema de investigación y los objetivos a cumplir, siendo el general determinar la prevalencia de trastornos lipídicos y glucémicos en personas viviendo con VIH que reciben tratamiento antirretroviral en la Unidad de Atención Integral de PVV del Hospital Enrique Garcés durante el período enero 2014 a diciembre 2017, así como determinar el esquema de TARMA que más se encuentra asociado con anormalidades en el metabolismo de lípidos e hidratos de carbono.

De la misma manera se describe la metodología del estudio en el cual se refiere la población a estudiar, muestra, muestreo, criterios de inclusión y exclusión, instrumentos utilizados, procedimientos, descripción de las variables, análisis estadístico y aspectos éticos del estudio.

En el capítulo IV se observarán los resultados del presente estudio, los cuales se encuentran señalados como descriptivos, bivariado, multivariado y regresión logística binaria siendo estos expresados en tablas y acompañados de una descripción breve de los mismos.

En el capítulo V se evidencia la discusión de los datos obtenidos en este estudio y su comparación con los derivados de otros análisis, además de recalcar el impacto de la TARMA y los efectos lipídicos y glucémicos producidos, tal como se documentan en diversos estudios. Además, se mencionan las limitaciones que se encontraron en la realización del presente estudio.

En el capítulo VI se detallan las conclusiones y las recomendaciones finales en relación a la pregunta de investigación, los objetivos: general y específicos, y la hipótesis.

Al final del trabajo se encontrará la bibliografía y anexos de la investigación.

CAPÍTULO II

2. MARCO TEÓRICO

2.1 El virus del VIH

2.1.1 Origen

En la actualidad, se sitúa a las infecciones retrovirales humanas como zoonosis debido a que se originaron por fenómenos de salto entre especies de primates al ser humano. (Peakman & Vergani, 2009). Los retrovirus patógenos humanos: los lentivirus (VIH-1 y VIH-2) y los oncovirus (HTLV-1 y HTLV-2). Se caracterizan debido a su estrategia para inducir su replicación debido que utilizan la transcripción inversa del ARN viral a un ADN lineal bicatenario para posteriormente integrarse al genoma del huésped. Esta enzima es susceptible de errores de transcripción que produce un recambio masivo de viriones en el huésped infectado, estos errores se acumulan en el ADN viral y son causantes de la mutabilidad relativamente elevada del VIH-1. (Walker & Grayson, 2019).

Los retrovirus tienen la ventaja de latencia al pasar por una fase intermedia de ADN en su ciclo replicativo, debido a que el ADN del provirus se integra al ADN de la célula infectada del hospedador. (Figura 1). (Reitz & Marvin, 2016).

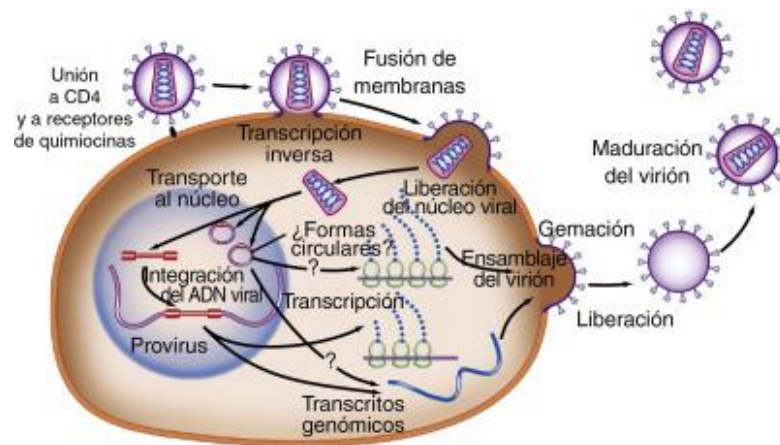


Figura 1 . Ciclo replicativo del virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1.

Tomado de: Reitz, Marvin S.; Robert C. Virus de la inmunodeficiencia humana. Mandell, Douglas y Bennett. Enfermedades infecciosas. Principios y práctica. 2016.

El genoma tiene alrededor de 10 kb de tamaño y tres genes estructurales principales: gag (antígeno específico de grupo), pol (polimerasa) y env (envoltura). Además, presenta varios genes adicionales (tat, rev, nef) que son esenciales para la replicación viral y modulan interacciones del virus con las células del huésped. Además, está envuelto por una membrana lipídica, anclada a las proteínas de la matriz viral y atravesada por glicoproteínas integrales que sobresalen en el medio externo. Los componentes del virus se indican por una p (proteína) o gp (glucoproteína) seguido de su peso molecular. (Figura 2). (Chan, 2019).

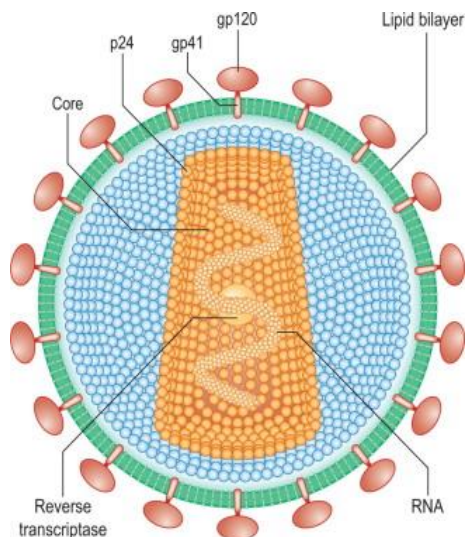


Figura 2. El virus de la inmunodeficiencia humana.

La envoltura está formada por glicoproteínas (gp) de 120 kDa y 41 kDa. La principal proteína del núcleo es p24. Como un virus de ARN, se basa en la transcriptasa inversa para producir ADN complementario para la transcripción y traducción. **Tomado de:** Peakman, Mark, MBBS PhD FRCPATH; Vergani, Diego, Md PhD FRCPATH FRCP. *Virus de inmunodeficiencia humana y SIDA. Inmunología básica y clínica. 2009.*

2.1.2 Biología de la transmisión

En el ciclo de la infección por el VIH, la probabilidad de transmisión influye múltiples variables como la vía de exposición, la dosis, el contexto inmunogenético y las infecciones concomitantes. (Frank, 2017). En las personas infectadas por el VIH aumenta rápidamente el grado de viremia plasmática en días, con títulos virales aumentados y una diseminación extendida, dirigida a los órganos linfoides y el sistema nervioso central. Este estadio agudo se manifiesta en forma de enfermedad transitoria sintomática donde se presenta un exantema

maculopapular y síntomas pseudogripales. Esta fase continúa con una disminución de los virus hasta un nivel de equilibrio estacionario secundario a las respuestas celulares antivirales. Al inicio, probablemente a horas de la infección se pueden sintetizar quimiocinas inhibitoras del VIH como quimiocinas proteínas inflamatoria de macrófagos 1α (MIP- 1α), MIP- 1β y RANTES (regulada por activación, expresada y secretada por linfocitos T normales), esta respuesta es parcial para controlar el ciclo replicativo. Los niveles de linfocitos T citotóxicos específicos frente al VIH-1 se correlacionan inversamente con los niveles de ARN viral. (Perez, 2014). (Schacker & Hughes, 1998).

2.1.3 Ciclo de replicación

El ciclo replicativo del VIH se puede considerar dos fases. Los primeros fenómenos son la unión del virus a la célula, la entrada en el citoplasma, la transcripción inversa, la entrada en el núcleo y la integración del DNA bicatenario (provirus). La segunda fase se produce a nivel de la célula infectada a medida que las proteínas celulares y virales regulan la producción de proteínas virales de nuevos viriones. (Reitz & Marvin, 2016).

Unión y fusión: Se inicia mediante la unión del virión al CD4 presente en algunos linfocitos T, macrófagos y células de la microglía. Es necesario la interacción de gp 120 y el receptor de quimiocinas humano de tipo 5 (CCR5) o el receptor de quimiocinas humano tipo 4 (CXCR4) para infectar las células T CD4+. Las interacciones de estas estructuras inducen un cambio conformacional en gp41 para que se inicie la fusión de membranas viral y celular, y posteriormente la entrada del virus en la célula. (Maldarelli, 2017).

Descapsidación y transcripción inversa: Tras el ingreso del virus en la célula CD4, el núcleo del virus experimenta un fenómeno de descapsidación que libera el ácido nucleico del virión en el citoplasma. (Seitz, 2016). La transcripción inversa comienza en el citoplasma, la síntesis de DNA inicia y da como resultado una cadena de DNA completa de polaridad negativa, el complejo ARN-DNA se separa mediante la ARNasa H de la transcriptasa inversa, excepto una región llamada polipurina y sirve para cebar el siguiente ciclo de síntesis de DNA. La transcriptasa inversa presenta una alta frecuencia de errores y su capacidad de edición es rudimentaria, por tanto, da lugar al menos a una mutación por virión en cada ciclo de replicación. (Takhar & Chin, 2018).

Transporte nuclear e integración: El DNA del virus recién replicado es dirigido al núcleo para que se integre en el genoma del huésped. La integración del DNA viral incorpora una copia lineal del genoma viral en el genoma de la célula. A partir de este proceso de integración el virus puede adoptar diferentes comportamientos: replicarse de forma controlada, experimentar una replicación intensa o latencia. (Quarleri & Salomon, 2014).

Transcripción y liberación: Es necesaria la activación celular en el ciclo de replicación del VIH y es esencial para la patogenia de la enfermedad por este virus. El ARNm del VIH se sintetiza en forma de un único transcrito, el mismo que es traducido a proteínas que sufren modificaciones y se ensamblan conformando junto a enzimas y el ARN genómico del VIH una partícula viral. (Alcami, 2008). Finalmente, se liberarán por gemación, adquiriendo en este paso su envoltura lipídica a partir de la membrana de la propia célula. (Fauci & Lane, 2016).

2.1.4 Historia natural del VIH

Durante la infección aguda, se produce una replicación viral muy importante en los linfocitos T CD4+ en ausencia de una respuesta inmunitaria adaptativa. Las células T CD4+ en el tejido linfático asociado al tubo digestivo (GALT) y otras mucosas expresan altos niveles de correceptor CCR5, por tanto, son muy susceptibles a la infección. En consecuencia, esta infección temprana masiva, es probable detectar una concentración plasmática de ARN del VIH-1 de más de 1 millón de copias por mililitro en plasma a las 2 semanas de la infección. Además, las personas infectadas en esta etapa presentan diversos signos y síntomas denominado *Síndrome retroviral agudo*. A partir, de varias semanas, se desarrolla una respuesta contra el VIH por parte de los linfocitos T citolíticos que consigue un control parcial de la replicación viral y la carga viral alcanza un valor estable conocido como set point. La magnitud del set point de carga viral durante la fase asintomática que corresponde a la segunda etapa, significa un equilibrio dinámico entre la replicación viral y la respuesta inmunitaria específica contra el VIH. La carga viral en esta etapa determina la progresión a la fase final, el SIDA clínico. (Figura 3). (Blankson & Siliciano, 2017). (Chan, 2019). (Fauci & Lane, 2016).

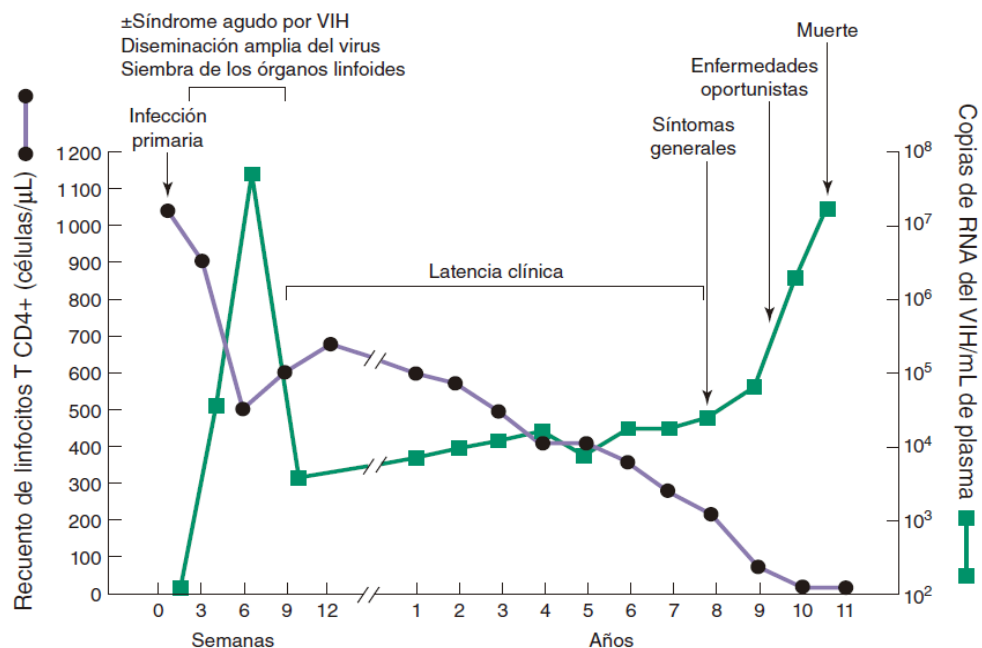


Figura 3. Evolución típica de individuos infectados con VIH, sin tratamiento.

Tomado de: Fauci, A., & Lane, C. (2016). Enfermedad por el virus de la inmunodeficiencia humana: sida y trastornos relacionados. En Kasper, Fauci, Hauser, Longo, & Hameson, *Harrison Principios de Medicina Interna*. México: McGraw-Hill.

2.1.5 Categorías clínicas de la infección por el VIH

El SIDA es el grupo de manifestaciones clínicas derivadas de la pérdida de la capacidad defensiva o inmunodeficiencia de nuestro organismo, secundarias a la infección por VIH y es la etapa final de la enfermedad. Por otro lado, no cualquier enfermedad en una persona con VIH indica que se encuentra en fase SIDA. Dentro de la clasificación realizada por los CDC se establecen tres categorías clínicas en PVV. (Tabla 1). (Galindo & Font, 2017)

Para orientar el manejo clínico en VIH, principalmente se utiliza dos clasificaciones internacionalmente: la del Centro de Control de Enfermedades (CDC) y de la Organización Mundial de la Salud (OMS). (Hess, Johnson, & Hu, 2018)

Categorías clínicas		
A	B	C
<ul style="list-style-type: none"> • Infección VIH asintomática. • Linfadenopatía generalizada persistente. • Enfermedad VIH aguda o primaria. 	<ul style="list-style-type: none"> • Angiomatosis bacilar. • Candidiasis vulvo-vaginal, o candidiasis oral resistente al tratamiento. • Displasia de cérvix uterino o carcinoma de cérvix no invasivo. • Enfermedad pélvica inflamatoria (EPI). • Fiebre menor a 38.5°C o diarrea, de más de un mes de duración. • Herpes zoster (más de un episodio, o un episodio con afección de más de un dermatoma). • Leucoplasia oral vellosa. • Neuropatía periférica. • Púrpura trombocitopénica idiopática (PTI). 	<p>Bacterias</p> <ul style="list-style-type: none"> • Septicemia por <i>Salmonella</i> recurrente. • Infección por <i>Mycobacterium avium</i>. • Infecciones por micobacterias atípicas. <p>Víricas</p> <ul style="list-style-type: none"> • Infección por citomegalovirus (retinitis o diseminada). • Infección por el virus del herpes simple (VHS tipos 1 y 2), puede ser crónica o en forma de bronquitis, neumonitis o esofagitis. <p>Hongos</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aspergilosis. • Candidiasis, tanto diseminada como del esófago, tráquea o pulmones. • Coccidioidomicosis, extrapulmonar o diseminada. • Criptococosis extrapulmonar.

Tabla 1. Categorías Clínicas según CDC.

Tomado de: Galindo, M., & Font, R. (2017). Documento informativo sobre la infección por el VIH. *GeSIDA*.
Elaborado por: Mateus C. y Zambrano D. (2019).

Contaje de células CD4	A (Asintomático)	B (Sintomático)	C (Cuadros definitivos de SIDA)
>500 cel/mm ³	A1	B1	C1
200-499 cel/mm ³	A2	B2	C2
<200 cel/mm ³	A3	B3	C3

Tabla 2. Clasificación clínica e inmunológica del VIH según CDC.

Tomado de: Hess, K., Johnson, S., & Hu, X. (2018). Diagnoses of HIV Infection in the United States and Dependent Areas, 2017. *HIV Surveillance Report Volume 29*.
Elaborado por: Mateus C. y Zambrano D. (2019).

2.2 Trastornos Lipídicos en pacientes VIH

2.2.1 Dislipidemias

Globalmente, los trastornos del metabolismo lipídico, son conocidos como “dislipidemias” y clínicamente se caracterizan por el incremento de concentraciones plasmáticas de colesterol, triglicéridos o ambos, y que, en grado variable se acompañan de concentraciones disminuidas de colesterol HDL. (Rader & Hobbs, 2016)

Las dislipidemias se clasifican en primarias y secundarias, las primarias constituyen un conjunto de trastornos caracterizados por defectos en receptores, enzimas o metabolitos que forman parte de procesos de síntesis y eliminación de las lipoproteínas, siendo la más común, hipercolesterolemia de tipo familiar, en segundo lugar, se encuentra la hiperlipidemia familiar combinada, seguida de la disbetalipoproteinemia e hipertrigliceridemia familiar. En cuanto al segundo grupo, se incluyen alteraciones lipídicas secundarias a otras patologías como diabetes mellitus, síndrome nefrótico, hipotiroidismo y el uso de ciertos medicamentos. (IMSS, 2016)

Para establecer el diagnóstico de dislipidemia se debe determinar el nivel de lípidos en plasma sanguíneo, el rango de normalidad para colesterol total es menor de 200 mg/dl, triglicéridos menor de 150 mg/dl y colesterol HDL mayor de 40 mg/dl. Previamente, se empleaba al colesterol total como medición primaria para valoración de riesgo por lipoproteínas aterogénica, actualmente, el colesterol LDL lo ha sustituido y permanece como medición más empleada para objetivo terapéutico. (Wadhera, Steen, Khan, Giugliano, & Foody, 2016)

2.2.2 Alteraciones de los lípidos ocasionadas por VIH

El desarrollo de dislipidemia en personas que viven con VIH, posee una etiología multifactorial, pues se incluyen aquí factores genéticos del huésped, el virus per se, cambios en la distribución corporal de grasa y el tratamiento antirretroviral. (Jain, Kolvekar, & Nair, 2018)

Se ha observado una prevalencia más elevada de dislipidemia en individuos con VIH que reciben tratamiento con medicamentos antirretrovirales, llegando a tener cifras de aproximadamente 70 a 80%. (Calza, 2003)

Los cambios iniciales en la infección por VIH incluyen la reducción en la concentración de colesterol de lipoproteínas de alta densidad (HDL-C), seguido de una disminución en los niveles de colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL-C). Además, la concentración de triglicéridos y lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) también aumenta. (Jain, Kolvekar, & Nair, 2018)

Las alteraciones en el metabolismo celular, a través de cambios en las vías de señalización de los lípidos asociados con la síntesis y el flujo de metabolitos, es un posible mecanismo para los cambios en el metabolismo de los lípidos observados en las infecciones crónicas. (Jain, Kolvekar, & Nair, 2018)

Los efectos directos o indirectos de la infección del VIH en sí misma, incluida la inflamación y activación inmunitaria, o efectos adversos de la terapia contra el VIH, además del tipo de terapia antirretroviral, también puede contribuir a través de su impacto en los parámetros metabólicos y de grasa corporal. La dislipidemia representa un mecanismo pro-aterogénico clave en pacientes infectados por VIH. (Crucianiy & Carvajal, 2018)

La inflamación de bajo nivel y la activación inmunitaria crónica actúan sobre los lípidos a través de una variedad de mecanismos para hacerlos más aterogénicos. Los lípidos interactúan con los marcadores inflamatorios, los cuales inducen cambios en las lipoproteínas para hacerlos más aterogénicos. La inflamación aumentada, las lipoproteínas altamente aterogénicas y la infección por VIH contribuyen a un tipo específico de aterosclerosis en el VIH, caracterizado por una mayor prevalencia de placas coronarias propensas a la rotura en comparación con la aterosclerosis "común".

El intestino es el portal de entrada para el VIH y los macrófagos. Debido a la translocación microbiana, los niveles plasmáticos de lipopolisacáridos y otros productos microbianos aumentan en las personas infectadas por el VIH. El lipopolisacárido reduce la actividad del transportador ABC, la función HDL-C y el transporte inverso del colesterol. Los monocitos

expuestos al suero de pacientes infectados por el VIH tienen más probabilidades de transformarse en células de espuma que los monocitos expuestos al suero de personas no infectadas. (Waters & Hsue, 2018)

Se observa un aumento en las concentraciones séricas de triglicéridos en pacientes infectados por el VIH a medida que progresa la enfermedad, particularmente en presencia de infecciones oportunistas, posiblemente debido a un aumento en los niveles de citoquinas inflamatorias (TNF, interleucinas e interferón alfa [IFN]) y hormonas esteroides. Cuanto más bajo es el recuento de linfocitos T CD4 + en la sangre periférica, mayores son las concentraciones de triglicéridos y menores los niveles de colesterol total y LDL-c. En contraste, se encuentran concentraciones bajas de HDL-c en pacientes infectados por VIH, independientemente del recuento de linfocitos T CD4 +. (Souza, Luzia, & Santos, 2013)

Por lo tanto, la disfunción de monocitos como la de HDL-C probablemente contribuyen a reducir el transporte inverso del colesterol en la infección por VIH, probablemente debido a una activación inmunitaria crónica. Las concentraciones de LDL-C y HDL-C oxidadas se elevan en los individuos infectados por el VIH y pueden impulsar la activación de células endoteliales y de monocitos. Las lipoproteínas oxidadas se asocian con biomarcadores inflamatorios (interleuquina-6, PCR y dímero D) y múltiples marcadores de inmunidad activación. (Waters & Hsue, 2018)

Los factores que contribuyen a la dislipidemia en la infección por VIH son el perfil alterado de las citoquinas, la disminución del aclaramiento de los lípidos y el aumento de la síntesis hepática de VLDL. Ciertas citoquinas como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF) e interleucina-6 (IL-6) parecen promover la peroxidación lipídica, además de la activación endotelial y plaquetaria, y la producción de especies reactivas de oxígeno. (Souza, Luzia, & Santos, 2013)

En resumen, la inflamación de bajo grado de la infección crónica por VIH altera el transporte inverso del colesterol e induce cambios proinflamatorios en los lípidos, lo que lleva a la aterogénesis. A su vez, estos lípidos anormales estimulan las vías inflamatorias y la activación

inmunológica, factores que contribuyen de manera independiente a la aterosclerosis en el VIH. (Waters & Hsue, 2018)

2.2.3 Medicamentos antirretrovirales y efectos en los lípidos

La terapia antirretroviral (ART) ha elevado notablemente la esperanza de vida de las personas que viven con la infección por VIH (PVV). Sin embargo, las personas que viven con el VIH ahora enfrentan complicaciones cardiometabólicas a largo plazo, siendo los más comunes los trastornos lipídicos y glucémicos. (Katoto, Thienemann, Bulabula, & Esterhuizen, 2018)

En pacientes con infección por VIH sin tratamiento se suele observar un patrón lipídico característico, con CT y HDLc bajos, y TGL elevados. En cambio, la dislipidemia asociada a ART se caracteriza por concentraciones séricas elevadas de colesterol total, triglicéridos, lipoproteínas de baja densidad (LDL-c), lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) y apolipoproteína B (apoB), y niveles bajos de lipoproteínas de alta densidad (HDL -c), constituyendo un perfil lipídico aterogénico. Estos cambios de lípidos se producen dentro de los tres meses de iniciar el tratamiento antirretroviral y se estabilizan después de seis a nueve meses (Souza, Luzia, & Santos, 2013) (Jain, Kolvekar, & Nair, 2018)

El tratamiento antirretroviral causa dislipidemia, lipodistrofia y disfunción mitocondrial. En general, los efectos adversos de la terapia antirretroviral y su uso a largo plazo están implicados en el desarrollo de mecanismos corporales que conducen al síndrome metabólico. Se produce elevación de los niveles de TNF- α , lo que, a su vez, altera el metabolismo de los ácidos grasos y la oxidación de los lípidos, provocando una lipólisis suprimida. Esto, a su vez, da como resultado una distribución alterada de la grasa y cambios subsiguientes en el perfil lipídico, evidentes en un aumento observado en los niveles de triglicéridos (hipertrigliceridemia) y colesterol de lipoproteínas de baja densidad, y una disminución en el colesterol HDL. (Figura 5) (Masuku, Tsoka-Gwegweni, & Sartorius, 2019)

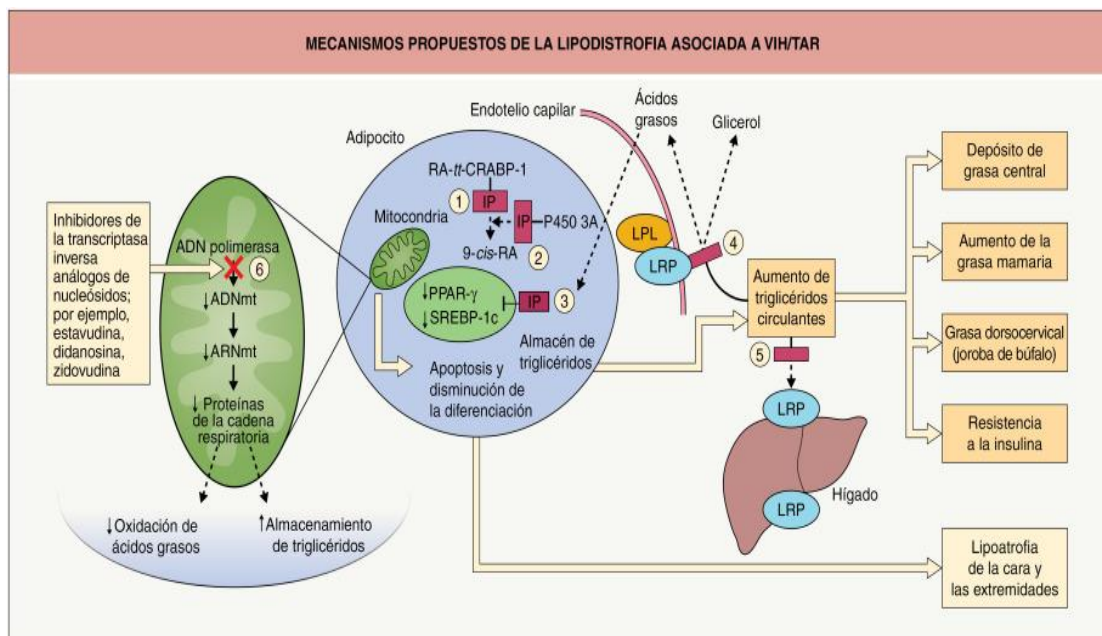


Figura 4. Mecanismos propuestos de la lipodistrofia asociada a VIH/TAR.

La combinación de la disminución de la expresión de PPAR- γ y la disminución de la capacidad de oxidación de los ácidos grasos debida a la exposición al fármaco podría explicar cómo estos fármacos causan toxicidad adipocítica y lipoatrofia. Los números representan sitios de efectos de los fármacos. ADNmt, ADN mitocondrial; AR- tt, ácido todo- trans- retinoico; ARMmt, ARN mitocondrial; CRABP-1, proteína de unión al ácido retinoico citoplásmico de tipo 1; IP, inhibidores de proteasas; LPL, lipoproteína lipasa; LRP, proteína relacionada con el receptor de lipoproteína de baja densidad; PPAR- γ , receptor activado por proliferador de peroxisoma γ ; RXR, receptor de retinoide X; SREBP-1c, proteína de unión al elemento regulador de esterol 1c; TAR, terapia antirretroviral.

Tomado de: Carr A. HIV protease inhibitor-related lipodystrophy syndrome. *Clin Infect Dis.* 2000;30:S135–42.

Los efectos metabólicos adversos de la TAR son bien conocidos. Las clases y los diferentes medicamentos dentro de la misma clase de ART pueden influir en los cambios metabólicos de forma independiente o en combinación. (Jain, Kolvekar, & Nair, 2018)

- **Inhibidores de proteasa**

Los pacientes que usan inhibidores de la proteasa durante un largo período de tiempo frecuentemente presentan hipertrigliceridemia, concentraciones elevadas de LDL-c, niveles reducidos de HDL-c y acumulación de apolipoproteína E y apolipoproteína CIII (apoCIII). Sin embargo, la reducción de la carga viral del VIH-1 se ha asociado con un aumento del HDL-c sérico. (Souza, Luzia, & Santos, 2013)

En particular, la hipertrigliceridemia a menudo se debe al uso de ritonavir en la mayoría de los IP, y los análogos de timidina también contribuyen con el aumento de los niveles de TGL. Las anomalías de los lípidos, combinadas o no con la redistribución de la grasa corporal, especialmente la hipertrofia del tejido adiposo visceral, representan un escenario de alto riesgo cardiovascular para estos pacientes. (Domingo, Fernández, & Gallego-Escuredo., 2018) (Bastard, y otros, 2019)

Actualmente, se han aprobado diez IP diferentes para uso clínico, éstos son darunavir, indinavir, nelfinavir, saquinavir, amprenavir lopinavir, atazanavir, fosamprenavir, ritonavir y tipranavir. Los IP se dirigen a la aspartil proteasa del VIH, tienen una fuerte afinidad por el sitio activo de la aspartil proteasa e inhiben irreversiblemente la actividad catalítica de la enzima. Cuando se inhibe la aspartil proteasa, las partículas virales se producen inmaduras y no forman los viriones infecciosos adecuados. Además, los IP causan que las mutaciones espontáneas de la proteasa del VIH, que generalmente se producen durante un TAR subóptima, sufran una cinética de replicación alterada de los viriones de la progenie. (Masuku, Tsoka-Gwegweni, & Sartorius, 2019)

A medida que los IP logran este efecto, activan la inhibición de la diferenciación de los adipocitos; alteran la expresión de la proteína-1 de unión al elemento regulador de colesterol y PPAR- γ , que son inevitablemente necesarios para la diferenciación de los adipocitos. En consecuencia, el metabolismo de los lípidos se deteriora, lo que lleva a lipodistrofia y dislipidemia. Secundaria a la dislipemia, se desarrolla una hiperglucemia También se ha informado que los IP, como ritonavir, causan un aumento notable de los triglicéridos en <6 meses después del inicio del TAR. (Ji, y otros, 2019)

En este sentido, los inhibidores de la proteasa parecen unirse a la proteína relacionada con el receptor de LDL (LRP), reduciendo la escisión de ácidos grasos de los triglicéridos circulantes por el complejo de lipasa lipoproteína-LRP en el endotelio vascular, afectando la captación de quilomicrones hepáticos remanentes y de VLDL. (Bastard, y otros, 2019)

Además, pueden estimular directamente la síntesis de triglicéridos hepáticos a través de la regulación positiva de la producción de ARNm en células hepáticas para enzimas clave involucradas en la ruta biosintética de triglicéridos, lo que conduce a la acumulación hepática de lipopartículas ricas en triglicéridos. (Crucianiy & Carvajal, 2018)

La expresión de genes en adipocitos y hepatocitos es modulada por los inhibidores de la proteasa a través de las proteínas de unión al elemento regulador del esteroide (SREBP), la proteína de unión al ácido retinoico citoplasmático tipo 1 (CRABP-1), los receptores activados por el proliferador de peroxisomas (PPAR) y los eventos apoCIII, eventos que contribuyen al desarrollo de la dislipidemia aterogénica. (Katoto, Thienemann, Bulabula, & Esterhuizen, 2018)

La lipodistrofia periférica inducida por inhibidores de proteasa es el resultado de la alteración de la estimulación del receptor retinoide X con ácido cis-9-retinoico mediada por CRABP1, PPAR, y de la capacidad de los inhibidores de la proteasa para inhibir el citocromo P450 3A, lo que resulta en una diferenciación reducida y una mayor apoptosis periférica de adipocitos. La hiperlipidemia se ve agravada por la inhibición de la LRP, lo que lleva a la obesidad central, depósito de grasa mamaria en presencia de estrógeno, resistencia a la insulina y diabetes mellitus tipo 2. (Takhar & Chin, 2018)

La evidencia disponible sugiere que los IP pueden inducir disfunción endotelial a través de sus efectos sobre el metabolismo de los lípidos y la glucosa. Se cree que el aumento en los niveles de colesterol con los IP es causado por mayor absorción de colesterol en lugar de una mayor síntesis. Los aumentos en los niveles de LDL-C y triglicéridos son más altos con la terapia dual que con la terapia con un solo IP. Se han descrito diferencias importantes entre los IP; en

un informe del estudio D: A: D, los regímenes que contienen ritonavir aumentaron los niveles de triglicéridos y LDL-C, mientras que saquinavir causó niveles de HDL-C anormalmente bajos, y el nelfinavir se asoció con menos pacientes con colesterol total alto. Curiosamente, incluso después de ajustar los niveles de lípidos, la exposición acumulada a lopinavir-ritonavir, indinavir y didanosina se asoció con un mayor riesgo de infarto de miocardio. (Crucianiy & Carvajal, 2018) (Waters & Hsue, 2018)

De los IP, el lopinavir-ritonavir se asocia con un mayor aumento de los niveles de triglicéridos (TGL) y de lipoproteínas de baja densidad (LDL-C) que otros medicamentos de esa clase, sin embargo, algunos autores encontraron que los pacientes dislipidémicos que utilizan inhibidores de la proteasa y que cambiaron a regímenes que contienen atazanavir mostraron una mejoría en los parámetros lipídicos, mientras que la eficacia inmunológica y virológica del régimen se mantuvo. (Floris-Moore, Patterson, & Eron, 2019)

En la práctica clínica, ritonavir a veces puede causar hipertrigliceridemia extrema con niveles superiores a 10 mmol/L aumentado a la par, el riesgo de pancreatitis. En la actualidad, habitualmente se emplean dosis más bajas de ritonavir, con la consiguiente menor hipertrigliceridemia; sin embargo, también se observan niveles elevados de triglicéridos con combinaciones de ritonavir-saquinavir y ritonavir-lopinavir. (Waters & Hsue, 2018)

Los IP de segunda generación como atazanavir, los inhibidores de la integrasa y el maraviroc, antagonista del correceptor CCR5, tienen efectos favorables sobre los lípidos, particularmente en comparación a las formas más antiguas de ART. Los cambios de lípidos con dos inhibidores de la integrasa diferentes, dolutegravir y raltegravir parecen ser similares. En la práctica, el control del VIH requiere terapia de combinación, generalmente con 3-4 fármacos y los efectos de varias de las combinaciones más utilizadas, se evidencian en alteraciones en el colesterol total, LDL-C, HDL-C y triglicéridos. (Waters & Hsue, 2018)

- **Inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa**

Los regímenes de tratamiento antirretroviral que contienen ITIAN también se han asociado con alteraciones en la deposición de grasa corporal, en particular con lipoatrofia, similares a las alteraciones observadas con regímenes que contienen inhibidores de proteasa. Además, se observan alteraciones metabólicas, particularmente cambios en las concentraciones de triglicéridos en suero. (Masuku, Tsoka-Gwegweni, & Sartorius, 2019)

Sin embargo, las alteraciones en el metabolismo de los lípidos son menos evidentes en pacientes que usan una combinación de tenofovir + lamivudina, en comparación con aquellos que usan zidovudina + lamivudina, estavudina + lamivudina o didanosina + lamivudina, observándose concentraciones séricas más bajas de LDL-c, colesterol total, y triglicéridos en los primeros. (Jain, Kolvekar, & Nair, 2018)

El efecto de los regímenes que contienen tenofovir indica una acción hipolipemiente de este ITIAN y es justamente este punto, por el cual difiere del de otros medicamentos de la misma clase de fármacos antirretrovirales. (Waters & Hsue, 2018)

El reemplazo de ciertos ITIAN, como estavudina por tenofovir, podría ser una estrategia útil para mejorar el perfil lipídico de los pacientes con dislipidemia, en particular los niveles de triglicéridos, con la consiguiente reducción del riesgo cardiovascular. (Souza, Luzia, & Santos, 2013)

- **Inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa**

Los inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa inversa se asocian de manera variable con aumentos en el colesterol total, LDL-C y TG, pero en algunos estudios también se han relacionado con incrementos favorables en HDL-C. (Floris-Moore, Patterson, & Eron, 2019)

Los regímenes de TAR que contienen nevirapina se asocian con un mejor perfil de lípidos, principalmente porque proporcionan concentraciones séricas más altas de HDL-c. Bernal et al. observó que una carga viral indetectable y regímenes ITINN que contenían nevirapina protegían contra niveles bajos de HDL-c. (Souza, Luzia, & Santos, 2013)

Además, los mayores riesgos de diabetes, hipertensión, hipercolesterolemia y HDL bajos se han asociado con el tratamiento previo con análogos no nucleósidos de primera generación, como estavudina y zidovudina, y posiblemente con alteraciones duraderas en la distribución del tejido adiposo (Bastard, y otros, 2019)

Los ITINN también aumentan los niveles de LDL-C, pero no deprimen los niveles de HDL-C. Entre los ITINN, efavirenz se asoció con un poco más de pacientes que desarrollaron hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia en comparación con nevirapina. Efavirenz se ha asociado con mayores aumentos en el total y en el LDL-C, pero no en el total: relación HDL-C en comparación con atazanavir-ritonavir. En comparación con la rilpivirina (otro ITINN), efavirenz se asocia con niveles más altos de HDL-C, LDL-C y triglicéridos. El ITIAN tenofovir alafenamida (TAF), una nueva formulación de tanfofovir disoproxil fumarato (TDF), está asociado con niveles más altos de LDL-C y HDL-C, pero con proporciones similares de colesterol total / HDL-C en comparación con TDF. (Takhar & Chin, 2018)

- **Inhibidores de la integrasa**

Los inhibidores de la integrasa, poseen menor efecto sobre los lípidos y han sido incluidos como tercera droga de elección en la mayoría de las guías internacionales. Dolutegravir y raltegravir, ambos inhibidores de la transferencia de la cadena de integrasa, parecen ser más neutros en lípidos que los IP y / o efavirenz. Por lo tanto, para algunos pacientes infectados por el VIH con hiperlipidemia, el cambio a un régimen de TAR basado en inhibidores de la integrasa, puede ser beneficioso. (Floris-Moore, Patterson, & Eron, 2019)

2.3 Trastornos glucémicos en pacientes VIH

2.3.1 Hiperglucemia

La resistencia a la insulina y la diabetes mellitus son relativamente frecuentes entre los pacientes infectados por el VIH. Brown et al. observó que la prevalencia de diabetes era hasta cuatro veces mayor en hombres infectados con VIH expuestos a TARGA en comparación con hombres VIH negativos. (Brown & Glesby, 2012). (Punthakee, Goldenberg, & Katz, 2018)

La hiperglucemia se corresponde con un trastorno del metabolismo de hidratos de carbono, en la que los niveles de glucemia superan el límite normal, ésta se subdivide en: (Noubissi, Katt, & Sobngwi, 2018)

a. Regulación alterada de la glucosa: incluye

- *Tolerancia a la glucosa alterada (TGA)*: Glucosa plasmática entre 140 y 199 mg/dl (7.8 a 11 mmol/l), medidos 2 horas después de una carga oral de 75 grs. de glucosa an-hidra diluida en 300 ml de agua, debiéndose ingerir en menos de 5 minutos. (Saucedo, y otros, 2017)
- *Glucosa alterada en ayuno (GAA)*: glucosa plasmática después de un ayuno de 8 hrs y que resulte entre 100 y 125 mg/dl, (6.1 y 6.9 mmol/l). (Saucedo, y otros, 2017)

b. Diabetes mellitus, desorden metabólico de múltiples etiologías, caracterizado por hiperglucemia crónica con disturbios en el metabolismo de los carbohidratos, grasas y proteínas y que resulta de defectos en la secreción y/o en la acción de la insulina. (Saucedo, y otros, 2017)

La patogenia de la diabetes mellitus en individuos VIH positivos involucra múltiples factores, entre los cuales se destaca la respuesta inflamatoria al virus, el uso de TARMA y presencia de coinfección como el virus de la hepatitis C. La terapia antirretroviral no sólo contribuye a la etiología de la diabetes, sino que los estudios también han demostrado que los sujetos diabéticos infectados con VIH que reciben TAR parecen tener un control glucémico deficiente. (Noubissi, Katt, & Sobngwi, 2018) (Haldae, Quigley, Chuah, & Luoise, 2017)

2.3.2 Alteración del metabolismo de hidratos de carbono en VIH

En el contexto de la infección por el VIH se aprecia una gran diversidad de trastornos tanto endocrinos y metabólicos. Los mismos que se conocen son consecuencia directa de la infección por VIH, secundarios a infecciones oportunistas o neoplasias, o resultado de los efectos secundarios del tratamiento antirretroviral. Además, la lipodistrofia relacionada con VIH que consiste en dislipidemia, hiperinsulinemia e hiperglucemia. (Fauci & Lane, 2016)

En general, se acepta que existe una correlación entre la activación innata del sistema inmunitario y la resistencia a la insulina, lo que contribuye a la desregulación del metabolismo de la glucosa y la dislipidemia. La activación inmunitaria produce una inflamación crónica, que varía de gravedad, y se ha observado en pacientes con VIH no tratados y en pacientes sometidos a TARMA. (Grunfeld, Pang, Doerrler, Shigenaga, & Jensen, 1992), (Non, Escota, & Powderly, 2017).

Varios estudios han puesto en evidencia que pacientes infectados con VIH per se presentan alteraciones metabólicas, en tanto que, incrementan la prevalencia de resistencia a la insulina a nivel de tejido periférico, aumenta el aclaramiento hepático de insulina y se asocia alteraciones en el metabolismo de los lípidos. (Fuster, 2009).

El sistema inmunitario innato y la señalización de la insulina están integrados por receptores tipo Toll (TLR), sintasa de óxido nítrico inducible (iNOS), proteína quinasa R (PKR), quinasas N-terminales c-Jun (JNK) y NF- κ B, están conectado al receptor de insulina y su vía de señalización descendente IRS/ PI3K/ Akt. Tras la activación del sistema inmune innato, proteínas implicadas en las vías de señalización de la insulina llegan a ser modificadas post transcripcionalmente, dando lugar a la reducción de la acción de la insulina. Es importante mencionar que el lipopolisacárido (LPS) bacteriano de las bacterias intestinales Gram negativas se produce continuamente en el intestino (secundario a la muerte de las bacterias Gram negativas) y se transloca a la circulación. Esta translocación depende de muchos factores, como el sistema inmunológico, la integridad de la barrera epitelial, la dieta y muchos otros factores ambientales. Mecanismo molecular de la resistencia a la insulina inducida por LPS. El aumento en los niveles circulantes de LPS en pacientes con VIH inducirá un aumento en las

citoquinas inflamatorias circulantes, y estos aumentos activarán los receptores TLR4, IL-6 y TNF alfa, que inducirán estrés en el retículo endoplasmático (ER), disfunción mitocondrial, activación de inflamomas y un aumento intracelular de la acumulación de lípidos. Luego, habrá activación de las vías PKR, JNK e IKK β / NF- κ B en hígado, músculo, tejido adiposo, macrófagos y también en otros tejidos. La activación de estas serina quinasas (PKR, JNK e IKK β) inducirá la fosforilación de la serina del IRS1 / 2 y, por consiguiente, una regulación negativa en la señalización de la insulina. (Pedro, Rocha, Guadagnini, Santos, & Magro, 2018), (Zanotto, Quaresma, Guadagnini, Weissmann, & Santos, 2017), (Magro, Pedro, & Pinaco, 2018), (Cai, Yuan, Frantz, & Melendez, 2005).

El páncreas es un órgano afectado habitualmente por las infecciones oportunistas y neoplasias malignas en pacientes infectados con VIH. Aunque, es sumamente raro que aparezca una disfunción endocrina clínica, con excepción de casos de infiltración pancreática masiva por linfoma o sarcoma de Kaposi. Ciertos medicamentos diferentes a los antirretrovirales pueden causar alteraciones como hiperglicemia crónica por destrucción de las células β del páncreas por el uso de la pentamidina, el acetato de megestrol se ha asociado a diabetes mellitus (DM) por su potente efecto glucocorticoide. Otros medicamentos asociados a pancreatitis en pacientes infectados por el VIH son: pentamidina trimetoprim-sulfametoxazol, didanosina y zalcitabina. Así mismo, se ha comprobado que la hemoglobina A1c (HbA1c) de los pacientes infectados por el VIH subestima la glucemia, especialmente en los que tienen un volumen corpuscular medio aumentado a causa del uso de antirretrovirales específicos. (Grinspoon, 2017).

Debido a la mayor incidencia y prevalencia de estas alteraciones en estos pacientes se recomienda determinar cifras de glucemia en ayunas en el momento del diagnóstico de la infección por VIH, previo al inicio del tratamiento, a los 3-6 meses de un cambio, y anualmente una vez estabilizado el tratamiento. (Fransi, 2015).

La resistencia a la insulina de los pacientes infectados por el VIH podría deberse a la distribución anómala de la grasa, ya que estos cambios producen un estado inflamatorio que induce una alteración de las citocinas (adiponectina baja, resistina elevada o TNF elevada), disfunción mitocondrial, aumento de la lipólisis y proteólisis, aumento en la expresión del

supresor de la señalización citocínica 1 (SOCS1) y mayor acumulación de grasa en el músculo y el hígado. (Carper, Cade, & Cam, 2008).

2.3.3 Antirretrovirales y alteración del metabolismo de hidratos de carbono

Previo a la existencia de los fármacos antirretrovirales era bastante raro los trastornos en la homeostasis de la glucosa, los mismos que al momento obedecen al uso de antirretrovirales y se asocia comúnmente con dislipidemia y redistribución de la grasa. No se han establecido claramente los factores implicados en el desarrollo de alteraciones en la homeostasis de la glucosa. (Dagogo-jack, 2008)

Los estudios recientes confirman un mayor riesgo de diabetes antes del año 1998 y tasas equivalentes para los pacientes infectados por el VIH y no infectados, debido a que se emplean antirretrovirales modernos, con una probabilidad menor que provoca menos alteraciones de la glucosa. El IMC alto, la lipodistrofia, los CD4 bajos y el uso de antirretrovirales específicos más antiguos (estavudina e indinavir) se asociaron a diabetes mellitus de la población infectada por VIH. (Rasmussen, Mathiesen, & Kronbor, 2012).

El manejo de la diabetes mellitus tipo 2 en pacientes infectados con el VIH en TARMA debe considerarse las interacciones farmacológicas. De manera que, se evite agentes antidiabéticos que se metabolizan por el citocromo P-450 3A4, como la saxagliptina, ya que su uso interferirá con el metabolismo de algunos antirretrovirales, como el ritonavir. (Brown & Glesby, 2012).

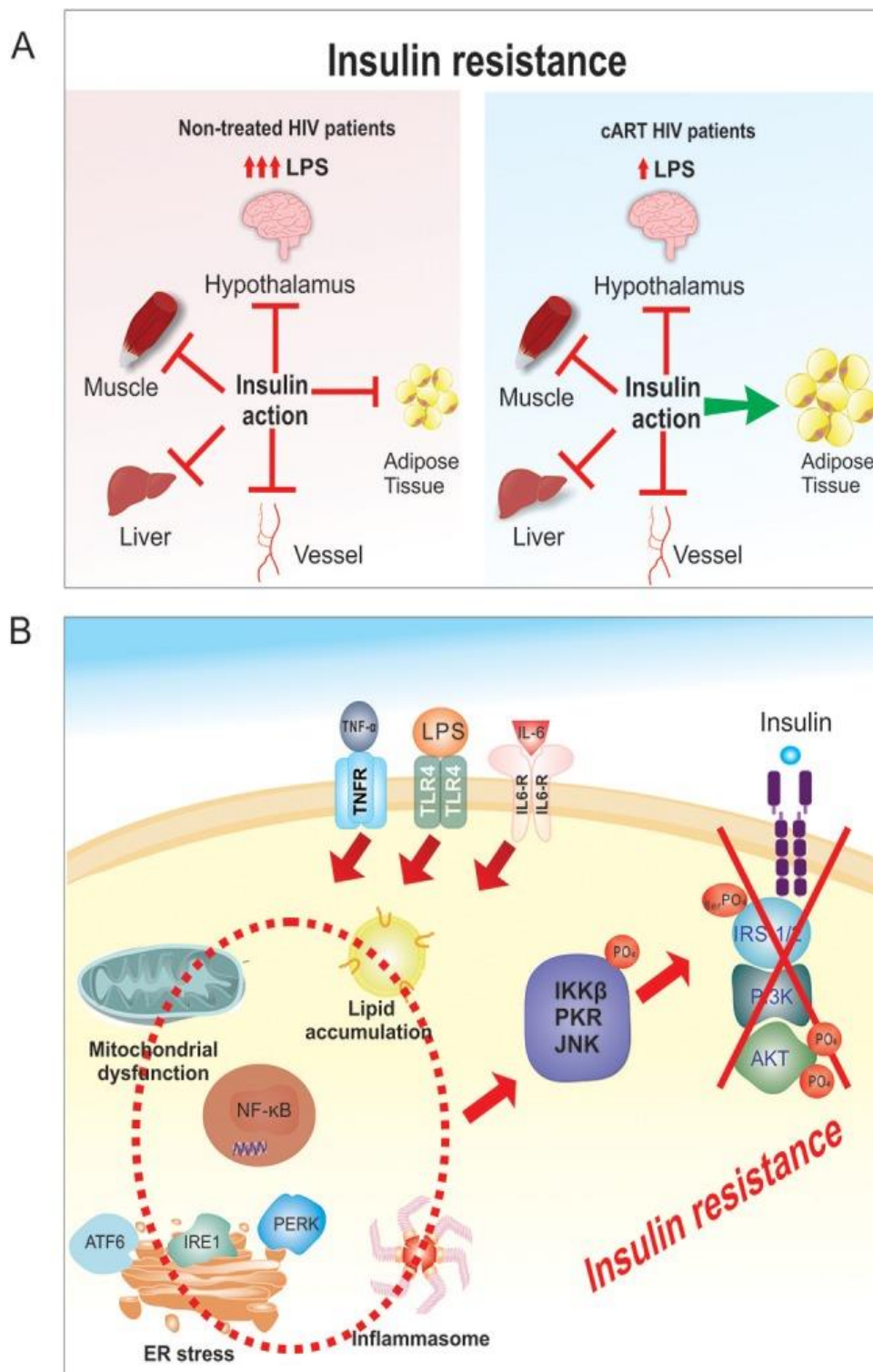


Figura 5. A) Resistencia a la insulina en tejidos específicos. B) Mecanismo molecular de la resistencia a la insulina inducida por LPS.

Tomado de: Pedro, M., Rocha, G., Guadagnini, D., Santos, A., & Magro, D. (2018). Insulin Resistance in HIV-Patients. Frontiers in Endocrinology.

- **Inhibidores de la Proteasa (IP)**

El mecanismo de inducción de resistencia a la insulina por los IPs se explica por las siguientes hipótesis: interfiere con CRABP-1 (proteína unidora del ácido retinoico citoplasmático tipo 1) lo que conduce a la inhibición del PPAR (receptor activado por el proliferador peroxisomal); y aumenta IL-6 y TNF alfa que conducen a resistencia a la insulina en el tejido adiposo y un aumento de ácidos grasos libres. (Noubissi, Katte, & Sobngwi, 2018). Además, los IPs inhiben la actividad de los transportadores de glucosa (GLUT1 y GLUT4) en la membrana plasmática, un transportador de glucosa sensible a la insulina responsable de la captación de glucosa en las células musculares y grasas; disminuyen la adiponectina e inhiben la diferenciación de pre adipocito en adipocito e inducen la apoptosis del adipocito maduro, el resultado es la resistencia a la insulina en el hígado y el músculo. En consecuencia, se produce una desregulación de la homeostasis de los hidratos de carbono. Es importante señalar que no todos los IPs tienen los mismos efectos metabólicos y que la hiperglucemia secundaria a los mismos se resuelve espontáneamente en casi todos los pacientes cuando se suspende. (Kramer, Ramos, & Sprinz, 2009), (de Larrañaga, Petroni, & Deluchi, 2003), (Carmargo, Galvis, & Gualdron, 2017).

- **Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos (ITIAN)**

La exposición prolongada a ITIAN se ha asociado epidemiológicamente con resistencia a la insulina y diabetes mellitus tipo 2. Estos fármacos pueden de modo directo aumentar la lipólisis y por tanto producir resistencia a la insulina. La didanosina (ddI) se ha relacionado con disfunción de las células endocrinas pancreáticas y la inducción de hiperglucemia con la combinación de tenofovir (TDF)+ddI. Estos fármacos inhiben la DNA polimerasa mitocondrial, la función de la cadena respiratoria y la producción de ATP, lo que finalmente conduce a la muerte de los adipocitos. Así mismo, esta familia contribuye de modo indirecto al desarrollo de resistencia a la insulina a través de los cambios morfológicos por redistribución grasa. (Fuster, 2009).

- **Inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos (ITINN)**

Se ha demostrado que efavirenz, aumenta los niveles de glucosa en la sangre en mayor grado que el atazanavir (ITIAN), aunque la diferencia fue pequeña (alrededor de 4 mg/dL). (Erlandson, Kitch, Tierney, & Sax, 2014).

- **Inhibidores de la integrasa (INI)**

La revisión de la literatura actual revela que el mecanismo de los INI para causar hiperglucemia es actualmente desconocido. La integrasa (IN) del VIH se puede clasificar en tres dominios funcionales: el dominio N-terminal (NTYD), el dominio central catalítico (CCD) y el dominio C terminal (CTD). De particular interés es el CCD pues este dominio contiene tres complejos altamente conservados que consisten en aminoácidos cargados negativamente también conocidos como DDE (D64, D116 y E152 en la IN de HIV-1) que son responsables de coordinar los cationes metálicos divalentes como el magnesio (Mg^{2+}) y manganeso (Mn^{2+}), que son esenciales para la catálisis de la integración viral. Un mecanismo potencial reside en su estructura química, los INI no solo se unen específicamente al DDE catalítico para interrumpir la actividad de la IN, sino que también quelan los cationes metálicos Mg^{2+} y Mn^{2+} para evitar la catálisis de integración. La hipótesis de Fong et. al. es que los INI inducen mecánicamente la hiperglucemia y la DM a través de la quelación del catión esencial, Mg^{2+} , ya que es indispensable para la liberación y señalización de la insulina, sirve como un cofactor esencial para todas las reacciones catalizadas por ATP (trifosfato de adenosina). El mismo que, al unirse al receptor de insulina desencadena la autofosforilación por el receptor de la tirosina quinasa (IRTK) y la internalización del complejo de insulina y del receptor de insulina, un paso que depende de Mg^{2+} . Además, la insulina regula el flujo de Mg^{2+} de las células a través de un mecanismo de intercambio dependiente de sodio. En consecuencia, algunos estudios han demostrado una asociación entre la disminución de los niveles de Mg^{2+} y la disminución de la sensibilidad a la insulina y/o la DM. (Fong, Flynn, Evans, & Korhuis, 2016). (Dirajlal-Fargo, y otros, 2016). (Horikawa, y otros, 2018).

CAPÍTULO III

3. METODOLOGÍA

3.1 Justificación

La realización del presente proyecto de investigación se encuentra justificada debido a la alta prevalencia de trastornos lipídicos y glucémicos en personas que viven con VIH. Como se ha mencionado previamente, establecer la prevalencia y características de las alteraciones metabólicas en personas que se encuentran en tratamiento antirretroviral en nuestro medio, representa un aporte para la estrategia de salud, pues permite identificar oportunamente factores de riesgo y eventualmente, contribuir a una mejora en cuanto a la calidad de vida de individuos viviendo con VIH que reciben éste tratamiento.

Los principales beneficiados de esta investigación son las PVV del Hospital Enrique Garcés, porque los resultados permiten incrementar el conocimiento sobre la relación que existe entre alteraciones metabólicas y el uso de TARMA, además de su comportamiento con respecto al desarrollo de enfermedades crónicas no transmisibles, con el principal objetivo de determinar su impacto en nuestro medio y de esta manera, establecer un manejo integral adecuado en individuos que viven con VIH; del mismo modo, se espera una disminución de los costos que conlleva el padecimiento de este tipo de patologías.

Además, los hallazgos de este trabajo investigativo serán evaluados y expuestos a la comunidad científica mediante una publicación en una revista indexada, para que pueda ser de libre acceso, no solo en nuestra región, sino que sirva también como un punto de partida para estudios en el exterior.

3.2 Problema de investigación

El aumento en la prevalencia de trastornos metabólicos de PVV en tratamiento antirretroviral, conlleva a la necesidad de un abordaje clínico integral y oportuno, así como la determinación de la coexistencia con otras patologías; entre las que destacan enfermedades cardiovasculares, que incrementan la morbilidad y requieren un manejo general. (D'Agostino, 2012)

Por otro lado, la administración de tratamientos erráticos para el control de trastornos metabólicos secundarios al TARMA, es otro punto frecuente que se observa en la práctica, pues el objetivo es lograr un tratamiento adecuado teniendo en consideración las características de cada paciente. (Duprez, 2012)

Es importante establecer una epidemiología local con respecto a estas complicaciones, de manera que permita un abordaje integral y adecuado de las mismas.

3.3 Pregunta de investigación

¿Cuál es la prevalencia de trastornos lipídicos y glucémicos en personas viviendo con VIH que reciben tratamiento antirretroviral en la Unidad de Atención Integral de PVV del Hospital Enrique Garcés durante el período enero de 2014 a diciembre de 2017?

3.4 Objetivos del proyecto

3.4.1 General

Determinar la prevalencia de trastornos lipídicos y glucémicos en pacientes con infección por VIH que reciben tratamiento antirretroviral en la Unidad de Atención Integral de PVV del Hospital Enrique Garcés durante el período enero de 2014 a diciembre de 2017.

3.4.2 Específicos

- Establecer la prevalencia de hiperglucemia, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia y disminución de HDL en personas viviendo con VIH que reciben tratamiento antirretroviral en la Unidad de Atención Integral de PVV del Hospital Enrique Garcés durante el período enero de 2014 a diciembre de 2017.
- Identificar qué tipo de esquema antirretroviral provoca mayor índice de complicaciones metabólicas.
- Evaluar la relación del tiempo de inicio de TARMA con el apareamiento de alteraciones metabólicas en personas viviendo con VIH que reciben tratamiento antirretroviral en la Unidad de Atención Integral de PVV del Hospital Enrique Garcés durante el período enero de 2014 a diciembre de 2017.

3.5 Hipótesis

Los trastornos dislipidémicos e hiperglucémicos en personas viviendo con VIH que reciben tratamiento antirretroviral tienen una prevalencia de 40 y 30% respectivamente en personas viviendo con VIH que reciben tratamiento antirretroviral en la Unidad de Atención Integral de PVV del Hospital Enrique Garcés durante el período enero de 2014 a diciembre de 2017.

3.6 Diseño del estudio

Estudio analítico, retrospectivo, de cohorte transversal, que se llevó a cabo en la Unidad de Atención Integral de PVV del Hospital Enrique Garcés durante el período enero de 2014 a diciembre de 2017.

3.7 Población

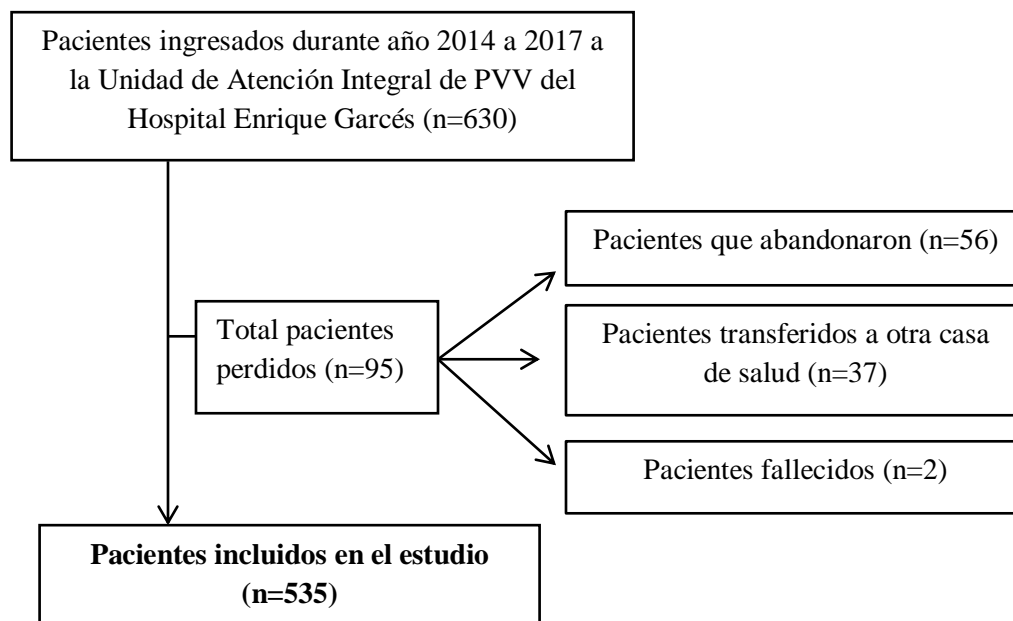
La población estuvo constituida por un total de 1225 individuos con diagnóstico de infección por VIH que fueron ingresados en la unidad de atención integral de PVV del Hospital Enrique Garcés en el periodo comprendido entre enero 2014 a diciembre 2017.

3.8 Muestra

El número total de historias clínicas de los pacientes incluidos en un inicio fue de 630, que correspondieron a todos los individuos con diagnóstico de infección por VIH que habiendo iniciado TARMA en la unidad de atención integral de PVV del Hospital Enrique Garcés en el periodo comprendido entre enero 2014 a diciembre 2017, se mantuvieron en tratamiento y control médico hasta diciembre 2018, además, fueron seleccionados aquellos quienes cumplen con los criterios de inclusión establecidos. Durante el año 2018 56 pacientes abandonaron, 37 fueron transferidos a otra casa de salud y 2 fallecieron, por lo que 95 pacientes salieron de la investigación, obteniéndose un total de 535 pacientes estudiados.

Las historias clínicas de los pacientes registrados fueron escogidas utilizando el método de muestreo no probabilístico por conveniencia. Posteriormente, se realizó la revisión de las historias clínicas y se tabularon los datos para su respectivo análisis.

Figura 1. Diagrama de flujo del proceso de selección de pacientes incluidos en el estudio.



3.9 Variables del estudio

Las variables que fueron analizadas en este estudio comprenden:

a. Variable dependiente:

Trastornos lipídicos y glucémicos.

b. Variable independiente:

Esquema ITIAN+IP, esquema ITIAN + INNTI, esquema ITIAN + INI

c. Variables intervinientes:

Edad, sexo, tiempo de terapia antirretroviral, carga viral y conteo de CD4 de inicio y final.

Tabla 3. Operacionalización de variables.

<i>Variable</i>	<i>Operacionalización (Definición Variables)</i>	<i>Indicador</i>	<i>Escala</i>	<i>Naturaleza de la Variable</i>	<i>Medida estadística</i>
<i>Sexo</i>	Condición orgánica que define al sujeto. Es el conjunto de las peculiaridades que caracterizan los individuos de una especie dividiéndolos en masculinos y femeninos, y hacen posible una reproducción que se caracteriza por una diversificación genética.	Género	0=Femenino 1=Masculino	Cualitativa Nominal Dicotómica	Frecuencia Absoluta Frecuencia relativa

Edad	La edad está referida al tiempo de existencia de alguna persona, o cualquier otro ser animado o inanimado, desde su creación o nacimiento, hasta la actualidad.	Número de Años cumplidos	17 - 29	Cualitativa	Frecuencia Absoluta
			20 - 49		Frecuencia relativa
			mayores de 50	Categórica	
Dislipidemias	Trastorno cuantitativo o cualitativo de los lípidos y lipoproteínas en la sangre.	Colesterol Total	≥ 200 mg/dl	Cuantitativa	Frecuencia Absoluta
		HDL	≤ 60 mg/dl		Frecuencia Relativa
		LDL	≥ 100 mg/dl		
		Triglicéridos	≥ 150 mg/dl		
Categoría de dislipidemia	Se ha categorizado como la alteración de dichos parámetros, para mixta se asocian hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia y normal ausencia de ambos.	Mixta	CT ≥ 200 + TG ≥ 150 mg/dl	Cualitativa Categórica	Frecuencia absoluta
		Hipercolesterolemia	≥ 200 mg/dl		Frecuencia Relativa
		Hipertrigliceridemia	≥ 150 mg/dl		
		Normal			
Glucosa alterada en ayunas	Condición en la que cierto individuo tiene valores de glucosa en sangre elevados pero sin llegar a los valores que corresponden a Diabetes Mellitus tipo 2.	Valor de glucosa en ayuno > 100 mg/dl	Alterada	Cualitativa	Frecuencia Absoluta
			Normal	Nominal	Frecuencia Relativa
				Dicotómica	
ITIAN+ IP	Régimen antirretroviral que consiste en la combinación de medicamentos inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa con inhibidores de la proteasa.	ABC (o ZDV) + 3TC + LPV/r	1= SÍ	Cualitativa	Frecuencia Absoluta
		d4Td + 3TC + LPV/r	2= NO	Nominal	Frecuencia Relativa
		ZDV + 3TC + ATV/r o LPV/r		Dicotómica	
ITIAN+	Régimen antirretroviral que consiste en la combinación de	TDF+ 3TC (o FTC) + EFV		Cualitativa	Frecuencia Absoluta
ITINN		TDF+ 3TC (o FTC) + NVP	1= SÍ	Nominal	

	medicamentos inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa con inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa reversa.	ZDV+3TC+ EFV ZDV+3TC+ NVP ABC + 3TC + EFV (o NVP)	2= NO		Dicotómica	Frecuencia Relativa
ITIAN+ INI	Régimen antirretroviral que consiste en la combinación de medicamentos inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa con inhibidores de la integrasa.	ABC, 3TC, TDF, ZDV, FTC + RALTEGRAVIR EN LA COMBINACIÓN.	1= SÍ 2= NO		Cualitativa Nominal	Frecuencia Absoluta Frecuencia Relativa
Tiempo de terapia antirretroviral	Periodo de tiempo en el cual una persona infectada con VIH inicia un tratamiento con un esquema antirretroviral.		1 a 2 años Número de Meses 3 a 5 años		Cualitativa Categórica	Frecuencia Absoluta Frecuencia Relativa
Carga Viral de inicio y final	Es la cuantificación de la infección por virus que se calcula por estimación de la cantidad de partículas virales en los fluidos corporales.		CV inicio ≤40 41 a 100 000 >100 001 CV final ≤ 40 ≥41		Cuantitativa	Frecuencia Absoluta Frecuencia Relativa
Conteo de CD4 de inicio y final	El recuento de linfocitos CD4 es la medición del número de estas células en un milímetro cúbico de sangre, se usa para vigilar la salud del sistema inmunitario en personas infectadas con el VIH.		cel/mm3 <200 200-500 >500		Cuantitativa	Frecuencia Absoluta Frecuencia Relativa

Elaborado por: Mateus C. y Zambrano D. (2019).

3.10 Criterios de inclusión y exclusión

Criterios de inclusión:

- Todos los pacientes con diagnóstico de infección por VIH que iniciaron tratamiento antirretroviral durante el periodo de estudio enero 2014 a diciembre 2017.
- Pacientes mayores de 15 años de edad con diagnóstico de infección por VIH que iniciaron tratamiento antirretroviral durante el periodo de estudio enero 2014 a diciembre 2017.
- Pacientes que, habiendo iniciado TARMA entre enero 2014 a diciembre 2017, se mantengan en el mismo hasta diciembre de 2018.
- Pacientes que tengan, al menos, 2 controles anuales de perfil lipídico y glicémico séricos, con diagnóstico de infección por VIH que iniciaron tratamiento antirretroviral durante el periodo de estudio enero 2014 a diciembre 2017.

Criterios de exclusión:

- Pacientes con Infección por VIH que no reciben ningún esquema de tratamiento antirretroviral.
- Pacientes con Infección por VIH con antecedente de tratamiento antidiabético.
- Pacientes con Infección por VIH con antecedente de tratamiento hipolipemiente.
- Pacientes con Infección por VIH que, iniciando TARMA en el periodo de estudio, hayan abandonado el mismo.

3.11 Recolección de datos

Se realizó mediante la revisión de historias clínicas de los pacientes incluidos en el estudio y los datos se recopilaron en una tabla elaborada por los autores, una vez obtenidos dichos datos, se realizó la tabulación de los mismos en el programa estadístico SPSS en su versión 25.

3.12 Plan de análisis estadístico

El análisis de la información se realizó en el programa estadístico SPSS en su versión 25.

- **Análisis univariado:** Las variables cualitativas fueron expresadas en porcentajes. Las variables cuantitativas fueron expresadas con medidas de tendencia central (media y mediana) y de desviación (desviación estándar y rangos intercuartílicos).
- **Análisis bivariado:** Las variables cualitativas fueron analizadas mediante la prueba del chi cuadrado (χ^2) para determinar su asociación. Para el cruce de variables cualitativas con cuantitativas se determinó ANOVA y se utilizó prueba de Kruskal Wallis. Para el cruce de variables cualitativas se emplearon tablas de contingencia.
- **Análisis multivariado:** se realizaron dos procedimientos de ANCOVA, mediante modelaje paso a paso, incluyéndose variables independientes que presentaron asociaciones con valores de p menores a 0,20. Se incluyeron para reporte final únicamente aquellas relaciones en las que se obtuvieron valores estadísticamente significativos ($p < 0,05$). Este mismo procedimiento se efectuó para regresión logística. Además, se determinó el ETA cuadrado correspondiéndole su tamaño de efecto $\leq 0,04$ para un efecto débil, $0,04 - \leq 0,36$ efecto moderado y $> 0,36$ fuerte.

3.13 Aspectos bioéticos

El presente proyecto de investigación fue evaluado y aprobado por el subcomité de bioética de la Pontificia Universidad Católica del Ecuador.

Los investigadores han garantizado la confidencialidad de los datos obtenidos mediante la revisión de las historias clínicas, y se han comprometido a hacer uso exclusivo de dicha información con fines académicos; de igual manera, se contó con la aprobación del Hospital Enrique Garcés para la revisión de las historias clínicas. No se contó con consentimiento informado ya que los pacientes no fueron interrogados directamente.

a. Propósitos:

La infección por VIH es una entidad de elevada morbilidad y mortalidad con afectación trascendental, que coexiste con otras patologías de tipo metabólico entre las que destaca la disfunción lipídica e hidrocarbonada, generando un ostensible deterioro en la calidad de vida de los pacientes. La finalidad del estudio es determinar la prevalencia de dichas alteraciones en personas viviendo con VIH que reciben tratamiento antirretroviral en la Unidad de Atención Integral de PVV del Hospital Enrique Garcés durante el período enero de 2014 a diciembre de 2017. Recalcando la asociación de éstas enfermedades en la población ecuatoriana, con el objetivo de la detección y manejo oportuno

b. Procedimiento:

Se recopiló información de la base de datos, historias clínicas y laboratorio de los pacientes incluidos en el estudio de la Unidad de Atención Integral de PVV del Hospital Enrique Garcés. Los datos fueron tabulados en la base del programa estadístico SPSS en su versión 25, garantizando la confidencialidad de la información y respetando la privacidad de los pacientes.

c. Obtención de consentimiento para la participación en el estudio:

No se realizó consentimiento informado, debido a que la recolección de los datos fue obtenida directamente de las historias clínicas.

La dispensa del consentimiento informado del presente estudio, se basó en la pauta n°10 de: ***PAUTAS ÉTICAS INTERNACIONALES PARA LA INVESTIGACIÓN RELACIONADA CON LA SALUD CON SERES HUMANOS***, de la OPS - OMS, año 2017, en donde se indica que *se puede conceder una exención del requisito de consentimiento informado si la investigación cumple con los siguientes parámetros: a) no sería factible o viable sin dicha exención, b) tiene un valor social importante y c) entraña apenas riesgos mínimos para los participantes.* (OPS- OMS, 2017). Detallada en el Anexo N°1.

d. Confidencialidad de la información:

Durante todo el proceso de investigación se reservó el nombre del paciente, y la información que se obtuvo acerca del mismo y su estado de salud, fue únicamente expuesta a los investigadores, los datos fueron codificados en números para su tabulación. Por lo cual, se resguardó en su totalidad la identidad del paciente.

Los investigadores garantizaron que la información obtenida fue utilizada únicamente con fines académicos e investigativos.

CAPÍTULO IV

4. RESULTADOS

4.1 Análisis descriptivo

4.1.1 Características demográficas

De 535 pacientes ingresados para el estudio predominan pacientes de sexo masculino (77,9%). Con respecto a la edad, existe un mayor porcentaje para el grupo de 30 a 49 años (52,5%), seguido del grupo de 17 a 29 años (36,8%) y el 10,6% para el grupo de 50 años o más. (Tabla 4).

Tabla 4. Características demográficas de pacientes estudiados del Hospital Enrique Garcés. Quito, 2019.

VARIABLE	No	%
Sexo (n=535)		
Femenino	118	22,06%
Masculino	417	77,94%
Edad (n=535)		
17 - 29 años	197	36,82%
30 - 49 años	281	52,52%
≥50 años	57	10,65%

Elaborado por: Mateus C. y Zambrano D. (2019).

Se encontró que el 36,45% de los pacientes estudiados presentó una alteración en el valor de glucemia en ayunas (≥ 100 mg/dl). Con respecto a rangos de glucosa en ayunas se evidenció que existe un 28,60% (n=153) para valores entre 100 a 125 mg/dl y 3,93% (n=21), correspondiente al rango ≥ 126 mg/dl. (Tabla 5).

Tabla 5. Parámetros de glucosa en ayunas de los pacientes estudiados del Hospital Enrique Garcés. Quito, 2019.

Glucosa en ayunas (n=535)	No	%	IC 95%
Alterada (≥ 100 mg/dl)	195	36,45%	32,48 - 40,61
Normal (≤ 99 mg/dl)	340	63,55%	59,39 - 67,52
Glucosa en ayunas por rangos (n=535)			
<100 mg/dl	340	63,55%	59,39 - 67,52
100 a 125 mg/dl	174	32,52%	28,69 - 36,61
≥ 126 mg/dl	21	3,93%	2,58- 5,93

Elaborado por: Mateus C. y Zambrano D. (2019).

4.1.2 Características de laboratorio

Se evidenció que el 94,39% de los pacientes estudiados poseen dislipidemia, definiéndose como a la alteración en el valor de cualquiera de los siguientes parámetros del perfil lipídico: colesterol total ≥ 200 mg/ dl, triglicéridos ≥ 150 mg/dl, HDL ≤ 60 mg/dl y LDL ≥ 100 mg/dl. Además, al categorizar la dislipidemia se evidenció que el 14,77% de los pacientes poseen hipercolesterolemia, el 23,93% presentaron hipertrigliceridemia y el 20,19% ambas alteraciones categorizadas como "mixta". (Tabla 6).

Tabla 6. Perfil lipídico de los pacientes estudiados del Hospital Enrique Garcés. Quito, 2019.

VARIABLE	No	%	IC 95%
Presencia de dislipidemia (n=535)			
Con dislipidemia	505	94,39%	92,11 - 96,04
Sin dislipidemia	30	5,61%	3,96 - 7,89
Categoría de dislipidemia (n=535)			
Normal	220	41,12%	37,03 - 45,34
Hipercolesterolemia	79	14,77%	12,01 - 18,02
Hipertrigliceridemia	128	23,93%	20,50 - 27,72
Mixta	108	20,19%	17,00 - 23,80

Elaborado por: Mateus C. y Zambrano D. (2019).

Se evidenció que la carga viral de inicio en los pacientes estudiados, corresponde al 58, 88% para aquellos con 50-100 000 copias/ml y 23,18% para el grupo con ≥ 100 001 copias/ml. El 93,08% presentó carga viral de ≤ 40 copias/ml (indetectable). Con respecto al conteo de células CD4 de inicio 43,93% presentó 201-499 cel/mm³ y 42,43% ≤ 200 cel/mm³. Hubo un aumento de células CD4 de 13,64% a 35,14% para el grupo de ≥ 500 cel/mm³. Se observó disminución del 42,43% al 16,64% en el grupo de ≤ 200 cel/mm³. (Tabla 7).

Tabla 7. Parámetros de carga viral y conteo de CD4 de inicio y final de los pacientes estudiados del Hospital Enrique Garcés. Quito, 2019.

VARIABLE	No	%	IC 95%
Carga viral inicio (n=535)			
≤40 copias/ml	96	17,94%	14,92 - 21,42
41-100 000 copias/ml	315	58,88%	54,66 - 62,97
≥100 001 copias/ml	124	23,18%	19,80 - 26,94
Carga viral final (n=535)			
≤40 copias/ml	498	93,08%	90,61 - 94,94
≥ 41 copias/ml	37	6,92%	5,06 - 9,39
CD4 inicio (n=535)			
≤200 cel/mm ³	227	42,43%	38,31 - 46,66
201-499 cel/mm ³	235	43,93%	39,78 - 48,16
≥500 cel/mm ³	73	13,64%	10,99 - 16,81
CD4 final (n=535)			
≤200 cel/mm ³	89	16,64%	13,72 - 20,03
201-499 cel/mm ³	258	48,22%	44,02 - 52,46
≥500 cel/mm ³	188	35,14%	31,21 - 39,28

Elaborado por: Mateus C. y Zambrano D. (2019).

4.1.3 Tratamiento.

El 68,22% se trató con el esquema antirretroviral conformado por ITIAN+ITINN, el 23,74% con el esquema ITIAN+IP y el 8,04% corresponde a ITIAN+INI. Más de la mitad de pacientes (53,64%) recibió tratamiento antirretroviral por 3 o más años y el 46,36% por 1-2 años. (Tabla 8).

Tabla 8. Esquema de tratamiento antirretroviral en los pacientes estudiados del Hospital Enrique Garcés. Quito, 2019.

VARIABLE	No	%	IC 95%
Esquema antirretroviral (n=535)			
ITIAN+IP	127	23,74%	20,33 - 27,52
ITAN+ITINN	365	68,22%	64,16 - 72,03
ITIAN+INI	43	8,04%	6,02 - 10,65
Tiempo de terapia antirretroviral (n=535)			
1-2 años	248	46,36%	49,41 - 57,83
3 o más años	287	53,64%	42,17 - 50,59

Elaborado por: Mateus C. y Zambrano D. (2019).

El promedio de glucosa en ayunas fue de 99,78 mg/dl, colesterol total 187,69 mg/dl, HDL 47,4 mg/dl, LDL 108,12 mg/dl y triglicéridos 166,42 mg/dl. (Tabla 9).

Tabla 9. Media de parámetros de laboratorio de los pacientes estudiados del Hospital Enrique Garcés. Quito, 2019.

VARIABLE	MEDIA	(DE)	MEDIANA	(RIQ)
Glucosa en Ayunas	99,78	±22,1	97	(91-103)
Colesterol Total	187,69	±40,56	185	(160 – 212)
HDL	47,40	±17,61	44	(38 – 55)
LDL	108,12	±35,98	106	(83 – 128)
Triglicéridos	166,42	±124,90	136	(91 – 204)

Elaborado por: Mateus C. y Zambrano D. (2019).

4.2 Análisis Bivariado

Se encontraron diferencias de medias estadísticamente significativas según esquema de tratamiento en glucosa en ayunas, colesterol total, HDL y triglicéridos. No hubo diferencias estadísticamente significativas en LDL. En relación a glucosa en ayunas el esquema de tratamiento que presentó valores más altos fue ITIAN+INI, en colesterol total los valores más altos fueron en ITIAN+IP, en HDL los valores más bajos fueron en ITIAN+IP, en LDL los valores más altos fueron en ITIAN+ITINN similares a ITIAN+IP y en triglicéridos en ITIAN+IP. En conclusión, el esquema ITIAN+IP presentó más alteraciones en el perfil lipídico y el esquema ITIAN+INI para hiperglucemia. (Tabla 10).

Tabla 10. Relación del esquema de tratamiento antirretroviral con glucosa en ayunas y perfil lipídico en los pacientes estudiados del Hospital Enrique Garcés. Quito, 2019.

	ITIAN+IP	ITIAN+ITINN	ITIAN+INI	Valor p KW
Glucosa en ayunas				
Media DE	96,22 ±13,31	100,39 ±18,75	105,09 ±50,62	<0,0001
Mediana (RIQ)	94 (89-98)	98 (93-105)	92 (86-101)	
Colesterol Total				
Media DE	191,44 ±41,98	188,07 ±38,70	173,33 ±48,93	<0,035
Mediana (RIQ)	191 (160-219)	185 (163-209)	164 (137-212)	
HDL				
Media DE	43,37 ±11,55	48,76 ±13,69	47,81 ±43,05	<0,0001
Mediana (RIQ)	40 (35-50)	46 (40-56)	42 (33-50)	
LDL				
Media DE	107,96 ±36,33	109,50 ±35,58	96,79 ±37,23	0,0924
Mediana (RIQ)	107 (82-133)	107 (86-128)	86 (75-123)	
Triglicéridos				
Media DE	210,50±145,96	149,60 ± 98,44	179,02 ±	<0,0001
Mediana (RIQ)	172 (123-1278)	123 (86-187)	204,79 105 (84-207)	

Elaborado por: Mateus C. y Zambrano D. (2019).

Se encontró relaciones estadísticamente significativas de niveles de glucosa alterada en ayunas con esquema de tratamiento antirretroviral, edad y grupos de edad. No hubo diferencias estadísticamente significativas con sexo y tiempo de terapia. El grupo que presentaron mayor alteración de glucosa en ayunas fue el grupo ITIAN+ITINN seguido de ITIAN+INI, en términos de grupo de edad se encontró que a mayor edad mayor alteración de la glicemia y la diferencia de medias fue de 3 es decir moderada. (Tabla 11).

Tabla 11. Relación esquema de tratamiento antirretroviral y alteración de niveles de glucosa en ayunas en los pacientes estudiados del Hospital Enrique Garcés. Quito, 2019.

Variables	Alteración de nivel de glucosa en ayunas				OR Crudo (IC 95%)	Valor de p
	Alterada		Normal			
	No	%	No	%		
Esquema de tratamiento						
ITIAN+IP (n=127)	26	20,47%	101	79,53%	-	
ITIAN+ITINN (n=365)	155	42,47%	210	57,53%	-	<0,0001
ITIAN+INI (n=43)	14	32,56%	29	67,44%	-	
Tiempo de terapia antirretroviral						
1 a 2 años (n=248)	94	37,90%	154	62,10%	0,88 (0,62-1,26)	0,52
3 o más años (n=287)	101	35,19%	186	64,81%		
Media DE	2,71 ±1,22		2,78 ±1,31			0,64
Mediana (RIQ)	3 (2-4)		3 (2-4)			
Sexo						
Femenino	41	34,75%	77	65,25%	0,90 (0,59-1,39)	0,74
Masculino	154	36,93%	263	63,03%		
Grupos de edad						
17 a 29 años (n=197)	63	31,98%	134	68,02%	-	
30 a 49 años (n=281)	101	35,94%	180	64,06%	-	0,008
50 o más años (n=57)	31	54,39%	26	45,61%	-	
Edad						
Media DE	36,94 ±12,00		33,82 ±10,02		DIF DE MEDIAS IC95% 3,12 (1,21-5,02)	0,007
Mediana (RIQ)	35 (27-44)		33 (26-40)			

Elaborado por: Mateus C. y Zambrano D. (2019).

Se obtuvo asociaciones estadísticamente significativas de categoría de dislipidemia con esquema de tratamiento, grupos de edad y edad. No hubo diferencias estadísticamente significativas con tiempo de terapia antirretroviral y sexo. El grupo que presentaron mayor hipercolesterolemia fue el esquema ITIAN+ITINN seguido de ITIAN+IP, la hipertrigliceridemia fue mayor en ITIAN+IP seguido de ITIAN+ITINN y los quemados que presentaron mayor dislipidemia mixta fue ITIAN+IP e ITIAN+INI. En términos de grupos de edad los que más presentaron hipercolesterolemia fueron de 30 a 49 y 50 o más años, se evidenció que a mayor edad mayor hipertrigliceridemia y dislipidemia mixta. (Tabla 12).

Tabla 12. Relación esquema de tratamiento antirretroviral y categoría de dislipidemia en los pacientes estudiados del Hospital Enrique Garcés. Quito, 2019.

VARIABLE	Categoría dislipidemia								Valor de p
	Hipercolesterolemia		Hipertrigliceridemia		Mixta		Normal		
Esquema de tratamiento	No	%	No	%	No	%	No	%	
ITIAN+IP (n=127)	16	12,60%	44	34,65%	33	25,98%	34	26,77%	0,001 1
ITIAN+ITIN N (n=365)	59	16,16%	77	21,10%	66	18,08%	163	44,66%	
ITIAN+INI (n=43)	4	9,30%	7	16,28%	9	20,93%	23	53,49%	
Tiempo de terapia antirretroviral									
1 a 2 años (n=248)	30	12,10%	58	23,39%	52	20,97%	108	43,55%	0,37
3 o más (n=287)	49	17,07%	70	24,39%	56	19,51%	112	39,02%	
Media DE	2,91 ±1,27		2,82 ±1,32		2,73 ± 1,24		2,68 ± 1,28		0,51
Mediana (RIQ)	3 (2-4)		3 (2-4)		3 (2-4)		3 (2-4)		
Sexo									
Femenino (n=118)	24	20,34%	26	22,03%	21	17,80%	47	39,83%	0,27
Masculino (n=417)	55	13,19%	102	24,46%	87	20,86%	173	41,49%	
Grupos de edad									
17 a 29 años (n=197)	26	13,20%	41	20,81%	20	10,15%	110	55,84%	<0,00 01
30 a 49 años (n=281)	44	15,66%	71	25,27%	69	24,56%	97	34,52%	
50 o más (n=57)	9	15,79%	16	28,07%	19	33,33%	13	22,81%	
Media DE	35,91 ±10,93		35,53 ±10,97		38,94 ±10,71		32,34 ±10,25		<0,00 01
Mediana (RIQ)	34 (27- 43)		34 (27-42)		37 (31,5-46,5)		29,5 (25-38)		

Elaborado por: Mateus C. y Zambrano D. (2019).

4.3 Análisis Multivariado.

Se hizo un análisis multivariado utilizando ANCOVA y se encontró asociaciones estadísticamente significativas para glucosa en ayunas con las siguientes variables: edad, esquema de tratamiento, tiempo de tratamiento y con la interacción entre edad-esquema de tratamiento y edad-tiempo de tratamiento, con edad el tamaño de efecto fue fuerte, esquema de tratamiento fue débil, tiempo de tratamiento fue moderado y con la interacción entre edad-esquema de tratamiento fue moderado y edad-tiempo de tratamiento fue fuerte. En el colesterol total solo se encontró diferencias estadísticamente significativas con edad con un tamaño de efecto moderado y la interacción edad-tiempo de tratamiento fue estadísticamente significativa con tamaño de efecto moderado. En triglicéridos se encontró asociaciones estadísticamente significativas con esquema de tratamiento y edad y la interacción de edad-esquema de tratamiento, con un tamaño de efecto para esquema de tratamiento débil, edad moderado y la interacción edad-esquema de tratamiento moderado. En HDL se obtuvo una diferencia estadísticamente significativa únicamente con esquema de tratamiento con un tamaño de efecto débil. En LDL se encontró una asociación estadísticamente significativa con tiempo de tratamiento con un tamaño de efecto moderado. (Tabla 13)

Tabla 12. Factores asociados a hiperglicemia y dislipidemia en los pacientes estudiados del Hospital Enrique Garcés. Quito, 2019. (Análisis multivarial)

VARIABLES	F	Valor de p	Eta parcial al cuadrado	Tamaño de efecto
Glucosa en Ayunas				
Edad	8,996	<0,0001	0,647	Fuerte
Esquema de tratamiento	3,071	0,048	0,024	Débil
Tiempo de tratamiento	13,126	<0,0001	0,171	Moderado
Edad*Esquemas de tratamiento	1,868	0,001	0,268	Moderado
Edad*Tiempo de tratamiento	3,251	<0,0001	0,588	Fuerte
Colesterol Total				
Edad	1,589	0,008	0,166	Moderado
Edad* Tiempo de tratamiento	1,48	0,003	0,351	Moderado
Triglicéridos				
Esquema de tratamiento	5,377	0,005	0,028	Débil
Edad	1,803	0,001	0,203	Moderado
Edad* Esquema de tratamiento	1,399	0,036	0,180	Moderado
HDL				
Esquema de tratamiento	4,884	0,008	0,018	Débil
LDL				
Tiempo de tratamiento	2,844	0,025	0,045	Moderado

Elaborado por: Mateus C. y Zambrano D. (2019).

4.4 Regresión Logística Binaria.

Se encontró que tener menor edad constituye un factor protector débil para hiperglicemia, el esquema de tratamiento presenta un riesgo de 1,69 (IC 95% [1,52-1,87]) para hiperglicemia, con diferencias estadísticamente significativas. Se evidenció que el ser mujer es un factor protector para desarrollar dislipidemia, con una diferencia estadística significativa. (Tabla 14).

Tabla 13. Factores asociados con categoría de glucosa en ayunas y presencia de dislipidemia.

VARIABLE	OR Ajustado (IC95%)	Valor de p
Categoría de Glucosa en ayunas		
Edad	0,97 (0,96-0,98)	0,002
Esquema de tratamiento	1,69 (1,52-1,87)	0,002
Presencia de dislipidemia		
Sexo	0,39 (0,01- 0,78)	0,018

Elaborado por: Mateus C. y Zambrano D. (2019).

CAPÍTULO V

5. DISCUSIÓN

En este estudio hemos presentado el impacto de la terapia antirretroviral sobre el metabolismo lipídico y glucémico en la población mencionada. Diversos factores pueden influir en éstas alteraciones metabólicas de un individuo infectado con VIH por lo que la importancia del manejo clínico integral se reconoce cada vez más.

Se evidenció que la frecuencia de dislipidemia general en la población estudiada fue de 94,39% (IC 95% 92,11 - 96,04). En diferentes análisis se ha encontrado una alta prevalencia de trastornos lipídicos en personas infectadas con VIH que reciben TARMA. En un estudio brasileño que incluyó a 7 países Latinos con 4010 individuos infectados por VIH que recibieron TARMA, el 80,2% presentaron dislipidemia, nuestro estudio presenta una prevalencia aún mayor que puede explicarse por la diferencia en los puntos de cohorte para dislipidemia empleados. Otro estudio de cohorte transversal que incluyó 551 pacientes con terapia antirretroviral, se observó una frecuencia de dislipidemia de 85%, encontrándose una prevalencia menor al límite inferior de nuestros hallazgos. Una investigación llevada a cabo en Etiopía reveló que el 82,3% de los pacientes con TAR tenían al menos 1 anomalía de laboratorio, que es compatible con un diagnóstico de dislipidemia. (Cahn, Leite, Rosales, Cabello, & Alvarez, 2010) (Dave, Levitt, Ross, Lacerda, Maartens, & Blom, 2016) (Tadewos, Addis, Ambachew, & Banerjee, 2012).

Nuestros datos mostraron que el 68,22% (n=365) de los pacientes estudiados se trató con el esquema antirretroviral conformado por ITIAN+ITINN, el 23,74% (n=127) con ITIAN+IP y el 8,04% (n=43) con ITIAN+INI. Un estudio transversal semejante realizado en Perú, que incluyó 538 pacientes, se evidenció que, del total de personas infectadas con VIH, el 76,4% (n=411) recibía un esquema antirretroviral constituido por dos ITIAN y un ITINN y el 23,6% (n=127) recibía dos ITIAN y un inhibidor de la proteasa. Concluyendo que los fármacos antirretrovirales más empleados fueron aquellos conformados por ITIAN+ITINN los cuales se asociaron a mayor frecuencia de trastornos lipídicos y glucémicos. (Rondan, Flores, Doria, Valencia, Chávez, & Soria, 2017).

Los resultados de nuestro estudio son comparables a algunos estudios en otros países, que también indican una alta prevalencia de dislipidemia en individuos infectados con VIH que recibieron TARMA. La prevalencia de hipercolesterolemia obtenida en nuestra investigación fue de 14,77% (IC 95% 12,01 - 18,02) con una media de 187,69 mg/dl (DE \pm 40,56) y de 23,93% (IC 95% 20,50 - 27,72) para hipertrigliceridemia con una media de 166,42 mg/dl (DE \pm 124,90). Una investigación realizada en Etiopía demostró que su prevalencia para hipercolesterolemia casi triplica a la nuestra (43,4%) con una media de 199,6 mg/dl (DE \pm 51,5) y para hipertrigliceridemia la frecuencia se duplica (44,2%) con una media de 204 mg/dl (DE \pm 143). Esto podría explicarse por la predisposición genética y factores externos asociados a la etnia afroamericana de desarrollar síndrome metabólico, hipertensión arterial, diabetes mellitus y obesidad con respecto a las otras etnias. (Gasevic, Ross, & Lear, 2015) Estos hallazgos refuerzan los resultados de nuestro estudio, que muestran que los individuos infectados por el VIH con antirretrovirales exhiben una amplia gama de dislipidemias. (Tadewos, Addis, Ambachew, & Banerjee, 2012).

En el 2007, Howard et. al. presentó un estudio de 643 pacientes en el cual encontró que 32% presentaron una glucosa alterada en ayunas en TARMA sin IP y 17% en TARMA con IP, nuestro estudio apoya estos datos en una proporción mayor ya que el grupo en TARMA sin IP presentó 42,47% (ITIAN+ITINN) y 32,56% (ITIAN+INI) y TARMA con IP 20,47% (ITIAN+IP). Varios estudios previos han reportado un mayor riesgo de hiperglucemia con el uso de IP, en contraste, no observamos tales hallazgos. Además, la redistribución de grasa asociada con TARMA puede ser un determinante mucho más importante para alteraciones glucémicas que el uso de IP. Si bien no evaluamos la lipoatrofia periférica, en nuestra cohorte se observó que los pacientes con TARMA sin IP correspondían a grupos de edad más altos con mayor riesgo cardiovascular y sobrepeso. Nuestro hallazgo de que la hiperglucemia se asoció con TARMA sin IP debe interpretarse con cautela, ya que el número de participantes que tomaron INI fue pequeño. Alternativamente, este hallazgo puede reflejar la naturaleza observacional de nuestro estudio conscientes del cambio de terapia antirretroviral en los individuos que ingresaron al estudio. (Howard, y otros, 2007).

En nuestro estudio 16,64% de pacientes tenían CD4+ <200 células/mm³ (CD4+ final) en TARMA a diferencia de Abede et. al. en el 2014, presentó un estudio de 252 pacientes infectados con VIH en Etiopía con 27% de CD4+ <200 células/mm³ en TARMA, los cuales encontraron que la glucosa se vio afectada en este grupo con OR 3,21 (1,18 – 8,73) con diferencia estadística significativa, discrepa de nuestro análisis multivariado que no hubo diferencias con respecto a la CV y CD4+ de inicio y fin. (Abebe, y otros, 2014)

En 2013, Ngala et. al. se evidenció que los pacientes infectados por el VIH no mostraron hipercolesterolemia a pesar de haber estado en TARMA, probablemente estos datos discrepan con nuestros hallazgos por el tiempo de terapia ya que encontramos un 17,07% de hipercolesterolemia en pacientes con 3 o más años de TARMA, a diferencia de este estudio que su límite superior fue 31 meses (2,5 años). Estos autores obtuvieron una elevación de HDL estadísticamente significativa que contradice el efecto del TARMA y los hallazgos de nuestros datos en los cuales disminuye significativamente, los autores mencionan que puede explicarse por la influencia genética y la grasa de la dieta baja en Ghanaianas en comparación con la dieta occidental rica en grasa. (Ngala & Fianko, 2013).

La prevalencia de dislipidemia que encontramos en nuestra muestra fue superior con respecto a la población general de Ecuador. Se obtuvo una prevalencia de hipercolesterolemia en sujetos menores de 59 años de 34,6% (IC 95% 30,7 - 38,8) vs el 24.5% (IC95% 23.4 – 25.6) de la población general, es decir, en individuos del mismo grupo de edad no infectados con VIH. También, se encontró niveles bajos de HDL en el 86,1% (IC95% 82,8 - 88,8) vs el 40.5% (IC95% 39.2-41.8) de la población general, tomando en cuenta que el punto de corte utilizado fue de ≤60mg/dl y ≤40 mg/dl respectivamente. Por otro lado, se obtuvo una prevalencia de niveles elevados de LDL en el 57,8% (IC 95% 53,5- 62,0) de los individuos estudiados vs 19.9 % (IC 95% 18.8 - 21.0) de la población general, con un punto de corte de 100 mg/dl y 130 mg/dl respectivamente. Se halló además que la prevalencia de hipertrigliceridemia fue 44,1% (IC 95% 39,9 - 48,4%) vs 28.7% (IC 95% 27.6 - 29.9) en la población general. Estos hallazgos sugieren que la TAR es un factor influyente en el estudio del perfil lipídico de individuos infectados con VIH obteniéndose con mayor frecuencia dislipidemia en estos sujetos en comparación con la población general. (Freire, Ramírez, Belmont, Mendieta, & Silva-Jaramillo, 2012).

Las limitaciones de nuestro estudio fueron no incluir un grupo control, las pruebas de laboratorio operador-dependiente, el diseño de nuestro estudio al ser de corte transversal no podemos determinar la relación temporal (causa-efecto). Las fortalezas de nuestro estudio fueron la muestra representativa y el análisis multivariado junto con la regresión logística.

CAPÍTULO VI

6. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

6.1 Conclusiones.

A pesar de ser una población joven, se encontró una significativa prevalencia de hiperglucemia y diabetes principalmente asociada a ITIAN+ITINN seguido de ITIAN+INI, se obtuvo una prevalencia muy alta de dislipidemia, los antirretrovirales tuvieron un papel protagónico en los trastornos metabólicos con diferencias estadísticamente significativa excepto para LDL. El análisis multivarial demostró que las variables asociadas a glucosa en ayunas fueron la edad, tiempo de terapia y tiempo de tratamiento en ese orden, el colesterol total solamente la edad, los triglicéridos y HDL el esquema de tratamiento y LDL el tiempo de tratamiento.

La terapia antirretroviral altamente activa ha mejorado significativamente el pronóstico de los pacientes con VIH, pero a pesar de esto, se ve agobiada por la aparición de efectos secundarios de tipo metabólico que podrían conducir a alteraciones vasculares tempranas. Por lo tanto, uno no puede manejar pacientes VIH positivos independientemente de una evaluación básica de los factores de riesgo cardiovascular preexistentes y del riesgo absoluto de eventos adversos cardiacos, para optar por una combinación terapéutica que sea eficaz para la enfermedad de base y no afecte la aparición de eventos cardiovasculares y/o cerebrovascular.

6.2 Recomendaciones.

- De lo que emerge a partir de estos datos, podemos recomendar que es muy importante evaluar adecuadamente el estado metabólico en pacientes que comienzan una TARMA con el objetivo de elegir entre los medicamentos disponibles el régimen más tolerable y adecuado terapéutica.
- Perfiles de lípidos deben realizarse al inicio del estudio antes de comenzar la terapia antirretroviral y luego periódicamente a través del seguimiento del tratamiento para monitorear cualquier tendencia al alza.
- Una evaluación inicial de la presencia de factores de riesgo cardiovascular tradicionales y una evaluación del riesgo cardiovascular absoluto en estos pacientes también son muy importantes, ya que mejoran los factores de riesgo modificables y comienzan una prevención adecuada de eventos cardiovasculares y cerebrovasculares.
- Se recomienda realizar índice tobillo/ brazo para evaluar la enfermedad arterial, previo al inicio de TARMA y realizar controles subsecuentes.
- Se recomienda hacer estudio de cohorte de TARMA vs TARMA + estatinas, como grupo control y evidenciar la eficacia de la terapia hipolipemiente.
- Se recomienda evaluar el costo-beneficioso individual para cada paciente previo a al inicio de TARMA, de manera que se puede instaurar un tratamiento óptimo e integral.

BIBLIOGRAFÍA

- Abebe, M., Kinde, S., Belay, G., Gebreegziabxier, A., Challa, F., Gebeyehu, T., . . . Tegbaru, B. (Junio de 2014). Antiretroviral treatment associated hyperglycemia and dyslipidemia among HIV infected patients at Burayu Health Center, Addis Ababa, Ethiopia: a cross-sectional comparative study. *Bio Med Central*, 7(380). doi:10.1186/1756-0500-7-380
- Alcami, J. (2008). Ciclo replicativo del VIH. Dianas terapéuticas. *Unidad de Inmunopatología del Sida*.
- Bastard, J.-P., Couffignal, C., Fellahi, S., Bard, J., Mentre, F., Salmon, D., & Katlama, C. (2019). Diabetes and dyslipidaemia are associated with oxidative stress independently of inflammation in long-term antiretroviral-treated HIV-infected patients. *Diabetes & Metabolism*. doi:https://doi.org/10.1016/j.diabet.2019.02.008
- Blankson, J., & Siliciano, R. (2017). Inmunopatogenia de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. En L. Goldman, *Goldman-Cecil Tratado de Medicina Interna* (págs. 2278- 2280). New York, New York: Elsevier España.
- Blankson, J., & Siliciano, R. (2017). Inmunopatogenia de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. En L. Goldman, & A. Schafer, *Goldman-Cecil. Tratado de medicina interna*. España: Elsevier.
- Brown, T., & Glesby, M. (2012). Control de los efectos metabólicos del VIH y los medicamentos contra el VIH. *Nat Rev Endocrinol*, 11(21).
- Brown, T., & Glesby, M. (2012). Management of the metabolic effects of HIV and HIV drugs. *Nature Reviews Endocrinology*. doi:10.1038/nrendo.2011.151
- Cahn, P., Leite, O., Rosales, A., Cabello, R., & Alvarez, C. A. (2010). Metabolic profile and cardiovascular risk factors among Latin American HIV-infected patients receiving HAART. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases*. doi:https://doi.org/10.1016/S1413-8670(10)70030-1
- Cai, D., Yuan, M., Frantz, D., & Melendez, P. (2005). Local and systemic insulin resistance resulting from hepatic activation of IKK- β and NF- κ B. *Nature medicine*. doi:10.1038/nm1166
- Calza, L., Manfredi, R., & Chiodo, F. (2003). Hyperlipidaemia in patients with HIV-1 infection receiving highly active antiretroviral therapy: epidemiology, pathogenesis, clinical course and management. *Int J Antimicrob Agents*. doi:https://doi.org/10.1016/S0924-8579(03)00115-8
- Carmargo, W., Galvis, S., & Gualdrón, E. (2017). Enfermedad cardiovascular y metabólica. *Infectologia*. doi:http://dx.doi.org/10.18273/revmed.v30n2-2017005
- Carper, M., Cade, T., & Cam, M. (2008). HIV-protease inhibitors induce expression of suppressor of cytokine signaling-1 in insulin-sensitive tissues and promote insulin resistance and type 2 diabetes mellitus. *American Journal of Physiology, ENdocrinology and Metabolism*. doi:10.1152/ajpendo.00167.2007

- Chan, P. (2019). *Human Immunodeficiency Virus*. Elsevier.
- Crucianiy, M., & Carvajal, A. J. (2018). Pharmacological interventions for treating dyslipidemia in patients with HIV infection. *Cochrane Database Syst Rev*. doi:10.1002/14651858.CD008869
- D'Agostino. (2012). Cardiovascular risk estimation in 2012: lessons learned and applicability to the HIV population. *The Journal of Infectious Diseases*. doi:https://doi.org/10.1093/infdis/jis196
- Dagogo-jack, S. (2008). HIV Therapy and Diabetes Risk. *Diabetes Care*. doi:10.2337/dc08-0459
- Dave, J., Levitt, N., Ross, I., Lacerda, M., Maartens, G., & Blom, D. (March de 2016). Anti-Retroviral Therapy Increases the Prevalence of Dyslipidemia in South African HIV-Infected Patients. *PLOS One*.
- de Larrañaga, G., Petroni, A., & Deluchi, G. (2003). Viral load and disease progression as responsible for endothelial activation and/or injury in human immunodeficiency virus-1-infected patients. *Blood Coagulation & Fibrinolysis*. doi:10.1097/01.mbc.0000046173.06450.40
- Dirajlal-Fargo, S., Moser, C., Brown, T., Kelesidis, T., Dube, M., Stein, J., . . . Mc Comsey, G. (2016). Changes in Insulin Resistance After Initiation of Raltegravir or Protease Inhibitors With Tenofovir-Emtricitabine: AIDS Clinical Trials Group A5260s. *Open Forum Infectious Diseases*. doi:10.1093/ofid/ofw174
- Domingo, P., Fernández, I., & Gallego-Escuredo., J. M. (2018). Effects of docosahexanoic acid on metabolic and fat parameters in HIV-infected patients on cART: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Clinical Nutrition and Metabolism*, 37(4). Obtenido de <http://dx.doi.org/10.1016/j.clnu.2017.05.032>
- Duprez, D. (2012). Inflamación, coagulación y enfermedad cardiovascular en individuos infectados por el VIH. *PLoS ONE*.
- Erlandson, K., Kitch, D., Tierney, C., & Sax, P. (2014). Impact of randomized antiretroviral therapy initiation on glucose metabolism. *AIDS*. doi:10.1097/QAD.0000000000000266
- Fauci, A., & Lane, C. (2016). Enfermedad por el virus de la inmunodeficiencia humana: sida y trastornos relacionados. En Kasper, Fauci, Hauser, Longo, & Hameson, *Harrison Principios de Medicina Interna*. México: McGraw-Hill.
- Floris-Moore, M., Patterson, K., & Eron, J. (2019). HIV and the Heart. En G. Stouffer, M. Runge, C. Patterson, & J. S. Rossi, *Netter's Cardiology* (Third edition ed., págs. 501-505). Elsevier.
- Fong, P., Flynn, D., Evans, C., & Korthuis, T. (28 de Mayo de 2016). Integrase strand transfer inhibitor-associated diabetes mellitus: A case report. *Int J STD AIDS*, 626-628. doi:10.1177/0956462416675107
- Frank, M. (2017). *Biología de los virus de la inmunodeficiencia humana*. Elsevier España.

- Fransi, L. (2015). VIH/SIDA. *FIESTERRA*. Obtenido de https://www.clinicalkey.es/#!/content/guides_techniques/52-s2.0-mt_fis_479
- Freire, W., Ramírez, L., Belmont, P., Mendieta, M., & Silva-Jaramillo, M. (2012). *Tomo I: Encuesta Nacional de Salud y Nutrición de la población ecuatoriana de cero a 59 años*. (M. d. Censos, Ed.) Obtenido de ENSANUT ECUADOR: http://www.ecuadorencifras.gob.ec/documentos/web-inec/Estadisticas_Sociales/ENSANUT/MSP_ENSANUT-ECU_06-10-2014.pdf
- Fuster, M. (2009). Resistencia a la insulina en pacientes infectados por VIH en tratamiento antirretroviral. *ResearchGate*. Obtenido de https://www.researchgate.net/publication/41616227_Resistencia_a_la_insulina_en_pacientes_infectados_por_VIH_en_tratamiento_antirretroviral
- Galiana, F. (2014). VIH/SIDA. Obtenido de VIH/SIDA: https://www.clinicalkey.es/?fbclid=IwAR0AHfmffI3srP5HPyWUwR0TrXENDZG6TdZjo8jUDM_bX8iJLffT0fVICnY##!/content/guides_techniques/52-s2.0-mt_fis_479
- Galindo, M., & Font, R. (2017). Documento informativo sobre la infección por el VIH. *GeSIDA*.
- Gasevic, D., Ross, E., & Lear, S. (2015). Ethnic Differences in Cardiovascular Disease Risk Factors: A Systematic Review of North American Evidence. *Canadian Journal of Cardiology*. doi:<https://doi.org/10.1016/j.cjca.2015.06.017>
- Grinspoon, S. (2017). Endocrinología de la infección por el VIH/sida. En S. Melmed, K. Polonsky, & R. Larsen, *Williams. Tratado de endocrinología, 13.ª Edición*. Barcelona: Elsevier.
- Grunfeld, Pang, Doerrler, Shigenaga, & Jensen. (1992). Lipids, lipoproteins, triglyceride clearance, and cytokines in human immunodeficiency virus infection and the acquired immunodeficiency syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. doi:10.1210/jcem.74.5.1373735
- Gutierrez, A. &. (2012). Desregulación del metabolismo de la glucosa en pacientes con VIH: epidemiología, mecanismos y manejo. *Endocrino*, 1(10).
- Haldae, V., Quigley, H., Chuah, F. L., & Luoise. (2017). Integrating cardiovascular diseases, hypertension, and diabetes with HIV services: a systematic review. *AIDS Care*. doi:<https://doi.org/10.1080/09540121.2017.1344350>
- Hess, K., Johnson, S., & Hu, X. (2018). Diagnoses of HIV Infection in the United States and Dependent Areas, 2017. *HIV Surveillance Report Volume 29*.
- Horikawa, M., Toyoda, M., Saito, N., Kimura, M., Kobayashi, T., Takagi, A., & Fukagawa, M. (2018). Raltegravir-associated Diabetic Ketoacidosis in a Patient with HIV Infection: A Case Report. *Tokai J Exp Clin Med*. doi:<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29637535>
- Howard, A., Floris, M., Lo, Y., Arnsten, J., Fleischer, N., & Klein, R. (2007). Abnormal Glucose Metabolism among Older Men with or At-Risk for HIV. *HIV Med*. doi:10.1111/j.1468-1293.2006.00398.x

- IMSS. (03 de 11 de 2016). *Diagnóstico y tratamiento de dislipidemias (hipercolesterolemia) en el adulto*. Obtenido de Cenetec salud : http://www.cenetec.salud.gob.mx/descargas/gpc/CatalogoMaestro/233_GPC_Dislipidemias/GER_Dislipidemia.pdf
- Jain, A., Kolvekar, T., & Nair, D. (2018). HIV infection and lipids. *Curr Opin Cardiol*. doi:10.1097/HCO.0000000000000520
- Ji, S., Xu, Y., Han, D., Peng, X., Lu, X., Brockmeyer, N., & Wu, N. (2019). Changes in Lipid Indices in HIV+ Cases on HAART. *BioMed Research International*. doi:https://doi.org/10.1155/2019/2870647
- Katoto, P., Thienemann, F., Bulabula, A., & Esterhuizen, T. (2018). Prevalence and Risk Factors of Metabolic Syndrome in HIV Infected Adults at Three Urban Clinics in a Post Conflict Setting, Eastern Democratic Republic of Congo. *Tropical Medicine and International Health*. doi:10.1111/tmi.13073
- Kramer, A., Ramos, A., & Sprinz, E. (2009). Alteraciones metabólicas, terapia antirretroviral y enfermedad cardiovascular en adultos mayores portadores de VIH. *SciELO*. doi:http://dx.doi.org/10.1590/S0066-782X2009001100019
- Magro, D., Pedro, M., & Pinaco, E. (2018). Plasma levels of lipopolysaccharide correlate with insulin resistance in HIV patients. *Diabetology & Metabolic Syndrome*. doi:10.1186/s13098-018-0308-7
- Masuku, S., Tsoka-Gwegweni, J., & Sartorius, B. (2019). HIV and antiretroviral therapy-induced metabolic syndrome in people living with HIV and its implications for care: A critical review. *Journal of Diabetology*. doi:10.4103/jod.jod_21_18
- MSP. (2017). *Informe GAM Ecuador*. Obtenido de Monitoreo Global del SIDA: http://www.unaids.org/sites/default/files/country/documents/ECU_2017_countryreport.pdf
- Ngala, R., & Fianko, K. (December de 2013). Dyslipidaemia and dysglycaemia in HIV infected patients on highly active anti-retroviral therapy in Kumasi Metropolis. *African Health Sciences*, 13(4), 1107-1116. doi:10.4314/ahs.v13i4.35
- Nicholau, M., Martinson, J., & Abraham, A. (2013). HAART-Associated Dyslipidemia Varies by Biogeographical Ancestry in the Multicenter AIDS Cohort Study. *AIDS Research and Human Retroviruses*. doi:10.1089/aid.2012.0169
- Non, L., Escota, G., & Powderly, W. (2017). HIV and its relationship to insulin resistance and lipid abnormalities. *Translational Research*. doi:10.1016/j.trsl.2016.12.007
- Noubissi, C., Katt, J.-C., & Sobngwi, e. (2018). Diabetes y VIH. *E. Curr Diab Rep*, 18(125). doi:https://doi.org/10.1007/s11892-018-1076-3
- Noubissi, E., Katte, J., & Sobngwi, E. (2018). Diabetes and HIV. *Springer Link*. doi:https://doi.org/10.1007/s11892-018-1076-3
- ONUSIDA. (2017). *ONUSIDA*. Obtenido de HIV and AIDS Estimates ECUADOR: <https://www.unaids.org/es/regionscountries/countries/ecuador>

- ONUSIDA. (18 de Julio de 2018). *ONUSIDA*. Obtenido de Diapositivas clave sobre epidemiología: <https://www.unaids.org/es/resources/documents/2018/core-epidemiology-slides>
- Peakman, M., & Vergani, D. (2009). *Human immunodeficiency virus and AIDS*. Elsevier.
- Pedro, M., Rocha, G., Guadagnini, D., Santos, A., & Magro, D. (2018). Insulin Resistance in HIV-Patients: Causes and Consequences. *Frontiers in Endocrinology*. doi:10.3389/fendo.2018.00514
- Perez, G. (2014). Desarrollo de un ensayo para el tamizaje molecular. *Facultad de Ciencias Bioquímicas y Farmacéuticas*.
- Punthakee, Z., Goldenberg, R., & Katz, P. (2018). Definition, Classification and Diagnosis of Diabetes, Prediabetes and Metabolic Syndrome. *Canadian Journal of Diabetes*. doi:<https://doi.org/10.1016/j.cjcd.2017.10.003>
- Quarleri, J., & Salomon, H. (2014). Virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1. *Researchgate*.
- Rader, D., & Hobbs, H. (2016). Trastornos del metabolismo de lipoproteínas. En A. Fauci, D. Kasper, & D. Longo, *Harrison Principios de Medicina Interna*. McGRAW-HILL INTERAMERICANA.
- Rasmussen, L., Mathiesen, E., & Kronbor, G. (2012). Risk of diabetes mellitus in persons with and without HIV: A Danish Nationwide Population-Based Cohort Study. *Plos one*. doi:10.1371/journal.pone.0044575
- Reitz, & Marvin, S. (2016). *Virus de la Inmunodeficiencia humana*. . Elsevier.
- Saucedo, J., Caballero, E., Brito, G., García, H., Gil, J., Lira, R., & Guzmán, J. (2017). *Documento de posición de la Asociación Latinoamericana de Diabetes*. Obtenido de Asociación Latinoamericana de Diabetes ALAD : http://www.alad-americalatina.org/wp-content/uploads/2018/03/alad_v7_n4_184-202.pdf
- Schacker, T., & Hughes, J. (1998). Biological and virologic characteristics of primary HIV infection. 613-620.
- Seitz, R. (2016). Human Immunodeficiency Virus (HIV). *Transfusion Medicine and Hemotherapy*.
- Souza, S. J., Luzia, L. A., & Santos, S. S. (2013). Lipid profile of HIV-infected patients in relation to antiretroviral therapy: a review. *Revista Da Associação Médica Brasileira*. doi:doi:10.1016/j.ramb.2012.11.003
- Souza, S. L. (2013). Perfil lipídico de pacientes infectados por el VIH en relación con la terapia antirretroviral: una revisión. . *Rev Assoc Med Bras*, 186(198).
- Tadewos, A., Addis, Z., Ambachew, H., & Banerjee, S. (2012). Prevalence of dyslipidemia among HIV-infected patients using first-line highly active antiretroviral therapy in Southern Ethiopia: a cross-sectional comparative group study. *AIDS Research and Therapy*. doi:<https://doi.org/10.1186/1742-6405-9-31>

- Takhar, S., & Chin, R. (2018). HIV Infection and AIDS. En R. Paredes, & R. Hockberger, *Rosen's Emergency Medicine: Concepts and Clinical Practice*. Elsevier.
- Wadhera, R., Steen, D., Khan, I., Giugliano, R., & Foody, J. (2016). A review of low-density lipoprotein cholesterol, treatment strategies, and its impact on cardiovascular disease morbidity and mortality. *J Clin Lipidol*.
- Walker, S., & Grayson, W. (2019). *McKee's Pathology of the Skin*. Elsevier.
- Waters, D., & Hsue, P. (2018). Lipid Abnormalities in Persons Living With HIV Infection. *Canadian Journal of Cardiology*. doi:<https://doi.org/10.1016/j.cjca.2018.11.005>
- Zanotto, T., Quaresma, P., Gudagnini, D., Weissmann, L., & Santos, A. (2017). Blocking iNOS and endoplasmic reticulum stress synergistically improves insulin resistance in mice. *Molecular metabolism*. doi:10.1016/j.molmet.2016.12.005

ANEXO 1.

DISPENSA DEL CONSENTIMIENTO INFORMADO

ACORDE A OPS - OMS, AÑO 2017, PAUTA N°10 DE: **PAUTAS ÉTICAS INTERNACIONALES PARA LA INVESTIGACIÓN RELACIONADA CON LA SALUD CON SERES HUMANOS.**

“Los investigadores no deben iniciar una investigación con seres humanos sin haber obtenido el consentimiento informado de cada participante o de un representante legalmente autorizado, a menos que hayan recibido la aprobación explícita de un comité de ética de la investigación. Antes de conceder la dispensa del consentimiento informado, los investigadores y los comités de ética de la investigación deberían primero procurar determinar si podría modificarse el consentimiento informado de una manera que preserve la capacidad del participante para comprender la naturaleza general de la investigación y decidir si participa.

Un comité de ética de la investigación puede aprobar una modificación o dispensa del consentimiento informado para una investigación si:

- *no sería factible o viable realizar la investigación sin dicha dispensa o modificación;*
- *la investigación tiene un valor social importante; y*
- *la investigación entraña apenas riesgos mínimos para los participantes.*

Pueden entrar en juego otras disposiciones cuando se aprueban dispensas o modificaciones del consentimiento informado en contextos específicos de investigación.

Dispensa del consentimiento informado. *Un comité de ética de la investigación puede conceder una exención del requisito de consentimiento informado si está convencido de que la investigación:*

a) no sería factible o viable sin dicha exención, b) tiene un valor social importante y c) entraña apenas riesgos mínimos para los participantes.

Estas tres condiciones también deben cumplirse aun cuando el estudio incluya datos identificables o muestras biológicas, lo que quiere decir que los datos o muestras llevan el nombre de una persona o están vinculados a esta mediante un código. Las condiciones también deben satisfacerse cuando en los estudios se analizan datos existentes en registros de salud, y cuando los participantes son niños, adolescentes o personas que no tienen capacidad de dar consentimiento informado (véase la pauta 16, Investigación con adultos que no tienen capacidad de dar consentimiento informado, y la pauta 17, Investigación con niños y adolescentes).

También deben respetarse estas tres condiciones para conceder la exención del consentimiento informado cuando los datos o muestras biológicas no pueden vincularse a la persona y la investigación tiene un valor social importante. En esta situación, el investigador no conoce a los participantes y, en consecuencia, no puede comunicarse con ellos para obtener un consentimiento informado.

Por otro lado, debido a que los datos o muestras no permitirían identificar a las personas, los riesgos para estas no son más que mínimos.” (OPS-OMS, 2017).