

UNIVERSIDAD DE COSTA RICA
SISTEMA DE ESTUDIOS DE POSGRADO

Patrón de dislipidemia en los casos nuevos de VIH que iniciaron tratamiento antirretroviral en el primer semestre del año 2017 en el Hospital México de Costa Rica

Tesis sometida a la consideración de la Comisión del Programa de Estudios de Posgrado para optar al grado y título de especialista en Medicina Interna

Diana Carolina Jiménez Camacho

Ciudad Universitaria Rodrigo Facio, Costa Rica

2019

Autora:

Diana Carolina Jiménez Camacho

Médico residente de Medicina Interna

Sistema de Estudios de Posgrado

Universidad de Costa Rica

Hospital México

Caja Costarricense del Seguro Social

Tutor:

Henry Chihong Chan Cheng

Asistente especialista en Medicina Interna e Inmunología

Departamento de Medicina Interna

Hospital México

Caja Costarricense del Seguro Social

Tabla de contenido

| | |
|--|------|
| Resumen..... | vi |
| Summary..... | vii |
| Dedicatoria y agradecimientos | viii |
| ÍNDICE DE CUADROS | x |
| ÍNDICE DE FIGURAS | xi |
| ÍNDICE DE GRÁFICOS | xii |
| LISTA DE ABREVIATURAS..... | xiii |
| INTRODUCCIÓN | 1 |
| CAPÍTULO I: ASPECTOS GENERALES DEL ESTUDIO | 3 |
| 1. Antecedentes..... | 3 |
| 1.1 Antecedentes internacionales | 3 |
| 1.2 Antecedentes nacionales | 4 |
| 2. Justificación | 5 |
| 3. Formulación del problema | 5 |
| 4. Objetivos..... | 5 |
| 4.1 Objetivo general: | 5 |
| 4.2 Objetivos específicos: | 5 |
| CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO..... | 6 |
| 1. GENERALIDADES DE LA INFECCIÓN POR VIH..... | 6 |
| 1.1 Epidemiología | 6 |
| 1.2 Transmisión..... | 6 |

| | |
|---|----|
| 1.3 Clasificación de los pacientes VIH | 7 |
| 1.4 Patogénesis de la dislipidemia asociada con infección por VIH | 7 |
| 2. GENERALIDADES DE TRATAMIENTO EN INFECCIÓN POR VIH | 9 |
| 2.1 Inhibidores de transcriptasa reversa: análogos de nucleósidos y nucleótidos | 10 |
| Análogos nucleósidos de la transcriptasa inversa | 10 |
| Análogos nucleótidos de la transcriptasa inversa | 10 |
| Análogos no nucleósidos de la transcriptasa inversa | 10 |
| 2.2 Inhibidores de proteasa | 11 |
| 2.3 Inhibidores de integrasa | 11 |
| 2.4 Inhibidores de entrada | 12 |
| 2.4.1 Antagonista del correceptor CCR5: Maraviroc | 12 |
| 2.4.2 Inhibidor de fusión: Enfuvirtide | 12 |
| 3. Dislipidemia y tratamiento antirretroviral en el paciente VIH | 12 |
| 3.1 Cambios en el metabolismo lipídico | 13 |
| 4. Diagnóstico de dislipidemia en paciente VIH con TARV | 14 |
| 5. Tratamiento de la dislipidemia en paciente VIH | 14 |
| 3.1 Tratamiento no farmacológico de la dislipidemia en el paciente VIH .. | 15 |
| 3.2 Tratamiento farmacológico de la dislipidemia en el paciente VIH | 15 |
| 3.2.1 Estatinas | 15 |
| 3.2.2 Fibratos | 16 |
| 3.2.3 Otras terapias de tratamientos hipolipemiantes | 17 |

| | |
|---|----|
| CAPÍTULO III: MARCO METODOLÓGICO..... | 18 |
| 3.1 Tipo de estudio | 18 |
| 3.2 Área de estudio..... | 18 |
| 3.3 Población de estudio | 18 |
| 3.4 Criterios de inclusión y de exclusión para el estudio | 18 |
| 3.4.1 Criterios de inclusión | 18 |
| 3.4.2 Criterios de exclusión | 18 |
| 3.5 Fuentes de información | 19 |
| 3.6 Identificación y relación de variables | 19 |
| 3.7 Problema de investigación..... | 20 |
| 3.8 Procedimientos para el análisis de la información | 20 |
| 3.9 Limitaciones..... | 20 |
| CAPÍTULO IV: ANÁLISIS Y DISCUSIÓN DE LOS DATOS | 21 |
| 4.1 Resultados de la investigación | 21 |
| 4.2 Discusión de los resultados | 28 |
| CONCLUSIÓN | 33 |
| BIBLIOGRAFÍA | 36 |
| ANEXOS | 39 |

Resumen

El VIH es una enfermedad de alta prevalencia en la actualidad. Es una pandemia global, al final del 2016 había un estimado de 36.7 millones de individuos con la infección; además en ese mismo año hubo un estimado de 1.8 millones de casos nuevos de infección por VIH.

El objetivo de este trabajo de investigación es describir las alteraciones que ocurren en el perfil de lípidos en los casos nuevos de VIH, del Hospital México, que iniciaron terapia antirretroviral en el primer semestre del 2017 y determinar la tendencia a través del tiempo a los 6, 12 y 18 meses.

Las alteraciones del metabolismo lipídico varían dependiendo del tipo de TARV. Existen varias teorías de las causas de este fenómeno como, por ejemplo, inhibición las proteínas transportadoras de los elementos reguladores de esteroides (SERBP), la degradación de las apolipoproteínas tipo B y alteraciones mitocondriales.

Este estudio fue un estudio de tipo observacional descriptivo retrospectivo mediante revisión de expedientes. Se revisó un total de 125 expedientes de los cuales se excluyeron 36 pacientes por diversos motivos. De los 89 pacientes que se incluyeron se documentó que la edad más frecuente fue entre los 30 y 39 años, género masculino en su mayoría, al momento del diagnóstico. La mayoría presentó un estadio clínico A2, B2 y C3 previo al inicio de tratamiento. El 95.5% de los pacientes en este estudio tenían un esquema con Efavirenz / Emtricitabina o Lamivudina /Tenofovir. Respecto al perfil lipídico a los 18 meses, se documentó hipertrigliceridemia en un 46.4% de los pacientes, HDL menor a 40 mg/dl en un 40.6%, hipercolesterolemia total en 37.7% de los pacientes y un 32.3% de pacientes con LDL mayor a 130 mg/dl.

Summary

The human immunodeficiency virus (HIV) is a disease of high prevalence today; it is a global pandemic. By the end of 2016, there were an estimated 36.7 million individuals infected. In addition, there was an estimated 1.8 million new cases of HIV in that same year.

The main objective of this research is describing the variations that occur in the lipid profile in new HIV cases in *Mexico Hospital* who initiated antiretroviral therapy (ART) in the first semester of 2017, describing the trend over time at 6, 12, and 18 months.

Alterations of lipid metabolism vary depending on the type of ART and the drug combination used. Several theories on the causes of dyslipidemia in these patients have been proposed; for example, the inhibition of sterile regulatory elements transport proteins (SERBPs), degradation of type B apolipoproteins, and mitochondrial abnormalities.

This study was a retrospective descriptive observational study through file review. A total of 125 files were reviewed and 36 were excluded for various reasons.

For the 89 patients included in this research, the most frequent age at the time of diagnosis was between 30 and 39 years. Most patients were sorted into clinical stages A2, B2, and C3 prior to the start of ART. In this study, 95.5% of the patients were treated with Efavirenz/Emtricitabine or Lamivudine/Tenofovir.

In connection with the lipid profile, hypertriglyceridemia was documented in 46.4% of patients, HDL of less than 40 mg/dl in 40.6% of the patients, total hypercholesterolemia in 37.7% of patients, and 32.3% of patients presented LDL levels greater than 130 mg/dl.

Dedicatoria y agradecimientos

Dedicado a mi madre Marina en el cielo

Agradezco a mi papá, a mi novio, a mis amigas y compañeros por todo su apoyo.

“Esta Tesis fue aceptada por la Comisión del Programa de Estudios de
Posgrado en Posgrado en Medicina Interna de la Universidad de
Costa Rica, como requisito parcial para optar al grado y título de especialista en
Medicina Interna “

Dr Julián Peña Varela
Coordinador local Hospital México

Dr Stanley Grant
Coordinador local Hospital Calderón Guardia

Dr. Acuña Feoli
Coordinador local Hospital San Juan de Dios

Dr. Daniel Murillo Castro
Coordinador Programa de Posgrado en Medicina Interna

ÍNDICE DE CUADROS

| | |
|---|----|
| Cuadro 1. Número de personas viviendo con VIH por regiones a nivel mundial año 2010 a 2018..... | 39 |
| Cuadro 2. Categorías clínicas de la infección por el virus VIH | 40 |
| Cuadro 3. Clasificación de infección por VIH con base en el recuento de Linfocitos T CD4+..... | 44 |
| Cuadro 4. Características demográficas y clínicas de los casos nuevos de VIH positivo que iniciaron tratamiento antirretroviral, en el primer semestre del año 2017, en el Hospital México. | 21 |
| Cuadro 5. Edad, carga viral y conteo de CD4 de los casos nuevos de VIH positivo que iniciaron tratamiento antirretroviral, en el primer semestre del año 2017, en el Hospital México. | 23 |
| Cuadro 6 Distribución por grupo de edad de los casos nuevos de VIH positivo que iniciaron tratamiento antirretroviral, en el primer semestre del año 2017, en el Hospital México. | 23 |
| Cuadro 7 Conteo de CD4 de los casos nuevos de VIH positivo que iniciaron tratamiento antirretroviral, en el primer semestre del año 2017, en el Hospital México. | 23 |
| Cuadro 8. Carga viral de VIH de los casos nuevos de VIH positivo que iniciaron tratamiento antirretroviral, en el primer semestre del año 2017, en el Hospital México. | 23 |
| Cuadro 9. Cantidad de pacientes con alteración del perfil lipídico con conteo de CD4< 200 Células/mm ³ al momento del diagnóstico..... | 24 |
| Cuadro 10. Promedio del aumento en mg/dl de colesterol total, HDL, LDL y triglicéridos entre el mes 0 y a los 12 meses de haber iniciado tratamiento de antirretroviral en los casos nuevos del Hospital México del primer semestre 2017. | 27 |
| Cuadro 11. Comparación de los valores del perfil lipídico al inicio y a los 18 meses de tratamiento con TARV, de los casos nuevos de VIH positivo que iniciaron tratamiento antirretroviral, en el primer semestre del año 2017, en el Hospital México. | 28 |

ÍNDICE DE FIGURAS

| | |
|--|----|
| Figura 1. Mecanismos de acción de medicamentos antirretrovirales | 45 |
| Figura 2. Impacto metabólico de los medicamentos antirretrovirales..... | 46 |
| Figura 3. Patrones de cambios metabólicos en la infección por VIH..... | 47 |

ÍNDICE DE GRÁFICOS

| | |
|---|----|
| Gráfico 1. Estadio clínico en los casos nuevos de VIH positivo que iniciaron tratamiento antirretroviral, en el primer semestre del año 2017, en el Hospital México | 22 |
| Gráfico 2 Promedio del perfil de lípidos en los casos nuevos de VIH positivo que iniciaron tratamiento antirretroviral, en el primer semestre del año 2017, en el Hospital México a los 0,6,12 y 18 meses. | 24 |
| Gráfico 3. Porcentaje de pacientes con triglicéridos mayores a 150 mg/dl en los casos nuevos de VIH positivo a los 0,6,12 y 18 meses de haber iniciado tratamiento antirretroviral, en el primer semestre del año 2017, en el Hospital México. | 25 |
| Gráfico 4. Porcentaje de pacientes con HDL menor a 40 mg/dl en los casos nuevos de VIH positivo a los 0,6,12 y 18 meses de haber iniciado tratamiento antirretroviral, en el primer semestre del año 2017, en el Hospital México. | 26 |
| Gráfico 5. Porcentaje de pacientes con LDL mayor a 130 mg/dl en los casos nuevos de VIH positivo a los 0,6,12 y 18 meses de haber iniciado tratamiento antirretroviral, en el primer semestre del año 2017, en el Hospital México. | 26 |
| Gráfico 6. Porcentaje de pacientes con colesterol total mayor a 200 mg/dl en los casos nuevos de VIH positivo a los 0,6,12 y 18 meses de haber iniciado tratamiento antirretroviral, en el primer semestre del año 2017, en el Hospital México. | 27 |

LISTA DE ABREVIATURAS

VIH: virus de inmunodeficiencia humana

SIDA: síndrome de inmunodeficiencia humana

TARV: tratamiento antirretroviral

HAART: highly active antiretroviral therapy

TGD: triglicéridos

HDL: colesterol alta densidad

LDL: colesterol baja densidad

ADN: ácido desoxirribonucleico

ARN: ácido ribonucleico

FDA: Food and Drug Administration

SERBP: proteínas transportadoras de los elementos reguladores de esteroides

PPAR α : receptor activado por proliferadores peroxisómicos tipo alfa

INTRODUCCIÓN

El VIH pertenece a la familia de los retrovirus humanos (Retroviridae), pertenece a la subfamilia de los lentivirus; existen 2 tipos VIH-1 y VIH-2 de los cuales el tipo 1 es el más frecuente causante de enfermedad alrededor del mundo. De acuerdo con datos del Ministerio de Salud al 2017, en Costa Rica, viven 13000 pacientes con VIH tomando en cuenta adultos y niños contagiados con el virus.^{1,2}

El primer caso de VIH/SIDA en Costa Rica, se describió en 1983 en el grupo de pacientes hemofílicos; en 1986, se detectaron los primeros casos en homosexuales y bisexuales. La transmisión perinatal se detecta a partir de 1990 con una tendencia creciente hasta 1995 cuando se inicia el tratamiento con zidovudina a las mujeres embarazadas con VIH y a sus productos. A partir de 1998 se introduce la terapia antirretroviral en nuestro país con lo cual se establece un nuevo paradigma de mejor pronóstico para los pacientes VIH.³

De acuerdo con datos del Ministerio de Salud de Costa Rica del año 2002 al 2017 se documentaron 10160 casos nuevos de VIH, siendo la edad de 25 a 29 años el rango de edad en la que se realiza el diagnóstico más frecuentemente. Gracias a la terapia antirretroviral, la expectativa de vida de estos pacientes ha mejorado, pero con esto se ha visto que asocian otras patologías como dislipidemias y mayor riesgo cardiovascular.¹

Existen en la actualidad más de 30 tipos de medicamentos antirretrovirales disponibles para el tratamiento del VIH; tienen distintos sitios de acción en el ciclo del virus. Adicionalmente lo más frecuente realizar combinaciones de antirretrovirales por lo que debe tomar en cuenta diferentes interacciones debido a su metabolismo hepático que clínicamente es el más relevante.⁴

Existen cinco grupos principales de medicamentos antirretrovirales que son inhibidores de entrada, inhibidores de transcriptasa reversa nucleósidos y no nucleósidos, inhibidores de la integrasa e inhibidores de la proteasa.⁴

Las alteraciones en el perfil de lípidos puede que se asocien con mayor riesgo cardiovascular; además se ha relacionado el uso de terapia antirretroviral con alteraciones del perfil de lípidos que varía entre las clases de medicamentos. En forma general se describe que existe hipertrigliceridemia, pero además hay aumento de LDL y colesterol total.^{5,6}

El mecanismo exacto por el cual ocurre la dislipidemia en el paciente con antirretrovirales aún no es completamente comprendido; sin embargo, sí se ha observado que hay alteración de lípidos en mayor proporción con ciertas clases de medicamentos antirretrovirales.⁷

El uso de tratamientos hipolipemiantes debe ser considerado en aquellos pacientes que se considere necesario de acuerdo con guías internacionales; sin embargo, debe tenerse en cuenta las interacciones que puedan generarse debido al uso con antirretrovirales. Un ejemplo de esto es que la simvastatina y la lovastatina están contraindicadas en el uso concomitante con inhibidores de proteasa debido al alto riesgo de rabdomiólisis.⁸

El objetivo de este trabajo de investigación es describir las alteraciones que ocurren en el perfil de lípidos en los casos nuevos de VIH que iniciaron terapia antirretroviral y ver el comportamiento a través del tiempo. El uso de nuevas drogas con menos efectos adversos metabólicos podría representar una reducción en la dislipidemia que presentan muchas veces estos pacientes e inclusive determinar si existe la necesidad de indicar hipolipemiantes más efectivos. Por otro lado, debe tomarse en cuenta que el hecho de iniciar antirretrovirales reduce la inflamación, preserva la función inmunológica y podría esperarse una disminución en la potencial formación de aterosclerosis en el paciente VIH lo que disminuye posiblemente riesgo cardiovascular.⁹

CAPÍTULO I: ASPECTOS GENERALES DEL ESTUDIO

1. Antecedentes

1.1 Antecedentes internacionales

Previamente adquirir la infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) era prácticamente una condición mortal a mediano plazo con consecuencias importantes en los pacientes. Con la aplicación de la terapia antirretroviral combinada, la historia natural de la infección hacia lo fatal, se convirtió en una enfermedad crónica con expectativa de vida que ha ido en aumento.¹⁰

A nivel internacional hay estudios que han tratado de relacionar el uso de la terapia antirretroviral con el aumento de prevalencia en enfermedades crónicas tales como diabetes mellitus, hipertensión, síndrome coronario agudo y dislipidemias. A pesar de esto, hay muchas limitantes que rodean estos estudios, ya que la población presenta variabilidad en los tipos de tratamiento antirretroviral y, además incertidumbre en el apego a tratamiento.⁹

MacInness et al (2011) estudio MERIT de intervención en el cual se comparó Maraviroc contra efavirenz, ambos combinados con Zidovudina y Tenofovir. Se encontró que los pacientes tratados con efavirenz tenían colesterol total y LDL más alto que los tratados con maraviroc a las 96 semanas de comparación con P estadísticamente significativa.¹¹

Palios et al (2010) estudió la disfunción vascular de la microcirculación en los pacientes VIH tipo 1 con terapia antirretroviral de alta intensidad y se encontró que estos pacientes tenían niveles de colesterol más altos que el control.¹²

En Taipei, Taiwán se realizó un estudio por Yang y colaboradores donde se analizó un total de 20 726 pacientes diagnosticados con VIH entre 2010 y 2013 que estaban recibiendo terapia antirretroviral alta intensidad. En este estudio, se encontró que en estos pacientes existía una alta prevalencia de hipertensión, diabetes y dislipidemia; esta situación se observó especialmente en personas mayores a 40 años alcanzando un 34.93% de dislipidemia.¹³

En un estudio realizado en Etiopía de diciembre 2017 a enero 2019 por parte de Tenklou y colaboradores se evidencia una mayor incidencia de síndrome metabólico en pacientes con terapia antirretroviral que los que nunca habían

recibido tratamiento, adicionalmente el mayor factor contributivo al síndrome metabólico fue la dislipidemia.¹⁴

En Camerún, se realizó un estudio por Mbunkah que demostró que el HDL bajo, la obesidad abdominal, la hiperglicemia y la hipertrigliceridemia fueron los componentes más importantes del síndrome metabólico que se evaluó en los participantes. Otro estudio en Barcelona demostró que la hipertrigliceridemia y el HDL bajo fueron parte de los fenómenos más frecuentemente encontrados entre los pacientes VIH positivos que usaban TARV.¹⁵

En el año 2017 se publicó un estudio realizado en África en el cual se describe que es muy común encontrar dislipidemia en los pacientes con VIH y tratamiento antirretroviral, se manifiesta como HDL bajo, triglicéridos altos, colesterol total alto y LDL alto; entre los pacientes con VIH se encontró hipercolesterolemia en el 32%, HDL bajo en el 45.7% y LDL alto en un 9.5% de los pacientes.¹⁶

1.2 Antecedentes nacionales

Como en muchas enfermedades es difícil establecer una estadística clara en nuestro país, esto puede ser por motivos entre los cuales destaca la falta de recolección de datos o publicación de los datos obtenidos para fácil acceso.

A pesar de haber buscado antecedentes e información respecto a dislipidemia en pacientes VIH en Costa Rica en las páginas web de repertorio SIBDI-UCR para encontrar tesis relacionadas, acta médica costarricense y Revista Clínica de la Escuela de Medicina UCR – HSJD no fue posible obtener información previa de este tipo de estadística.

El artículo que más se ha relacionado con el tema fue publicado en el 2005 en la revista Acta Médica Costarricense donde se elaboró una guía de recomendación para el tratamiento de dislipidemia en el paciente VIH con tratamiento antirretroviral de gran actividad por parte del Dr. Hasbum y colaboradores.¹⁷

Por otro lado, en la revista Acta Médica Costarricense se encontró una guía de recomendación para el tratamiento de VIH por parte del Dr. Solano y colaboradores¹⁸. Además, en la Revista Costarricense de Salud Pública del año 2018 el Dr. Pablo Rodríguez publicó aspectos epidemiológicos del VIH en Costa Rica.³

2. Justificación

El interés de realizar este estudio se basa en que la infección por VIH en la actualidad se ha convertido en una enfermedad crónica tratable con una alta expectativa de vida, por lo cual se ha visto un resurgimiento de otras comorbilidades relacionadas con factores intrínsecos (infecciones oportunistas, lipodistrofia, etc.) como también factores extrínsecos relacionados con la dieta, edad y costumbres de los pacientes.

La dislipidemia es probablemente uno de los factores más importantes de riesgo cardiovascular y en los pacientes con infección por VIH debe darse la misma importancia que en la población general, además debe considerarse dar tratamiento a los pacientes que presentan alteraciones en el perfil lipídico persistentes a pesar de medidas no farmacológicas.

3. Formulación del problema

¿Cuál es el patrón de dislipidemia en los casos nuevos de VIH que iniciaron tratamiento antirretroviral en el primer semestre del año 2017 en el Hospital México de Costa Rica?

4. Objetivos

4.1 Objetivo general:

Describir el perfil de lípidos en los casos nuevos de VIH que iniciaron terapia antirretroviral en el primer semestre 2017 en el Hospital México.

4.2 Objetivos específicos:

1. Identificar las características demográficas de la población en estudio.
2. Determinar el esquema de tratamiento más frecuentemente utilizado en la población de estudio.
3. Analizar el uso de hipolipemiantes en pacientes VIH con tratamiento antirretroviral.
4. Describir el estadio clínico de los pacientes de la población a estudiar de acuerdo con los criterios CDC.
5. Caracterizar el perfil lipídico inicial de la población de estudio y posteriormente a los 6.12 y 18 meses de haber iniciado el mismo.

CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO

1. GENERALIDADES DE LA INFECCIÓN POR VIH

1.1 Epidemiología

La infección por VIH/SIDA es una pandemia global, al final del 2016 había un estimado de 36.7 millones de individuos con la infección; además en ese mismo año hubo un estimado de 1.8 millones de casos nuevos de infección por VIH en el cual una tercera parte fue diagnosticado en personas entre los 15-24 años. Mundialmente hablando la causa más frecuente de transmisión fue el contacto heterosexual.²

Como se observa en el cuadro 1 respecto a personas diagnosticadas de VIH mundialmente tomado de UNAIDS, existe una alta prevalencia de casos de VIH al Sur de África, Asia, Europa Central y Norteamérica. Latinoamérica es una zona donde se encuentra una cantidad intermedia de casos diagnosticados. Existe baja prevalencia en el Caribe y al norte de África.

La mayor prevalencia de VIH en Costa Rica se concentra en las áreas metropolitanas de la meseta central, en San José se encuentra el 65% de los casos; en este mismo cantón se registra el mayor número de muertes relacionadas a VIH en el país. De acuerdo con datos del Ministerio de Salud de Costa Rica, al 2017 hay 9197 personas con VIH de las cuales 7478 son hombres y 1719 son mujeres. Con base en los registros ha habido una tendencia hacia el ascenso de casos diagnosticados en mujeres.³

1.2 Transmisión

El VIH se transmite por contacto sexual, además de derivados sanguíneos y transmisión de madre a hijo.²

La vía de transmisión heterosexual es la más común alrededor del mundo, hay algunos factores que pueden influir como la carga viral, presencia de enfermedades ulcerativas en genitales entre otros factores. El uso de drogas intravenosas también es una forma de transmisión de alto riesgo. ²

1.3 Clasificación de los pacientes VIH

Se han desarrollado diversos sistemas de clasificación. La clasificación de CDC de 1993 clasifica a las personas infectadas con VIH en grupos según clínica y la cifra de CD4+. En el cuadro 3 se muestra esta clasificación.

Las categorías clínicas son Grupo A asintomático, infección aguda por VIH o linfadenopatía persistente generalizada; grupo B enfermedad por VIH sintomática y Grupo C enfermedades que indican SIDA. En el cuadro 2 se muestran las enfermedades específicas para cada categoría.

1.4 Patogénesis de la dislipidemia asociada con infección por VIH

Desde hace muchos años se ha reconocido el efecto metabólico del VIH sobre los lípidos, la dislipidemia asociada a la viremia por VIH se caracteriza por niveles bajos de colesterol total, LDL y HDL, además de elevación de triglicéridos. Hay múltiples factores involucrados que se han descrito como parte de la alteración en el perfil de lípidos; por ejemplo, la infección por sí misma que causa alteraciones en el metabolismo de lípidos y lipoproteínas, inflamación y la activación inmunológica.^{5,19}

EL HDL bajo se ha correlacionado con activación inmune temprana en el curso de la infección por VIH; esta disminución va más allá de repercusiones en aterosclerosis debido a que las moléculas de HDL tienen numerosos efectos incluyendo antioxidantes y antiinflamatorios.¹⁹

Es importante destacar que una carga viral alta y nivel de linfocitos CD4 bajos son factores que se han asociado con niveles más bajos de HDL; mientras que la viremia está asociada con niveles más reducidos LDL con aumento de triglicéridos y VLDL.⁵

La infección por VIH causa una disfunción en el metabolismo lipídico mediado por citocinas como factor de necrosis tumoral alfa, interleuquina-1; además hay elevación de interferón alfa en las últimas fases de la enfermedad.⁴ Hay aumento de la síntesis hepática de triglicéridos, disminución de catabolismo periférico por disminución de la actividad de la lipoproteinlipasa (LPL) y el aumento de TNF-alfa origina hipertrigliceridemia de intensidad variable.⁴

Existe una proteína producida por el VIH llamada Nef que interacciona con el transportador de casete de unión a trifosfato de adenosina A1 (ABCA1), un

transportador transmembrana de los macrófagos, implicado en dislipidemia y aterosclerosis que suele ocurrir con el VIH. En condiciones normales este transportador en los macrófagos convierte el colesterol de los tejidos periféricos en HDL. Con la infección por VIH hay alteración de este mecanismo resultando en la acumulación de lípidos dentro de los macrófagos que los convierte en células espumosas que forma parte de la aterogénesis. Los pacientes que inician tratamiento antirretroviral tienen reversión de estos cambios que se mantienen a través del tiempo si hay buena adherencia al tratamiento.⁵

Los niveles de colesterol total, LDL, HDL y triglicéridos son importantes de determinar antes del inicio de terapia antirretroviral ya que, por ejemplo, un aumento del LDL se interpreta como un retorno a su estado metabólico previo a la infección; además, hay aumento del colesterol HDL que también representa una mejoría de la condición metabólica de los pacientes con terapia antirretroviral.²⁰

La inflamación crónica de bajo grado del VIH altera el transporte reverso del colesterol, genera cambios proinflamatorios en los lípidos lo que finalmente conduce a la aterogénesis. A su vez, estas anormalidades en los lípidos estimulan vías inflamatorias y la activación inmune, factores que contribuyen a la aterosclerosis en VIH. Los marcadores de inflamación crónica y activación inmunitaria se mantienen elevados aún en pacientes con tratamiento antirretroviral efectivo. Debido a esto, es importante tomar en cuenta el tratamiento estricto e intensificado de la dislipidemia en el contexto de VIH ya que esto reduce considerablemente complicaciones cardiovasculares en esta población.²¹

El VIH induce un estado de inflamación crónica y de activación inmune, el patrón lipídico (de hipertrigliceridemia, colesterol total bajo, LDL y HDL bajos) se ha observado en otras enfermedades inflamatorias y al mantenerse por un periodo prolongado podría ser aterogénico. En fases avanzadas de VIH hay aumento de interferón alfa y factor de necrosis tumoral al alterar el aclaramiento de triglicéridos, oxidación lipídica y el metabolismo de ácidos grasos libres.^{5,22}

2. GENERALIDADES DE TRATAMIENTO EN INFECCIÓN POR VIH

Luego del diagnóstico confirmado de VIH es importante realizar estudios complementarios como bioquímica, perfil lipídico, pruebas de función hepática, glucosa en ayunas, hemograma. Además es imprescindible realizar un conteo de células T CD4+ y carga viral VIH; CDRL, estudio de resistencia de VIH, anticuerpos anti toxoplasma, serologías por hepatitis, examen general de orina y una revisión del esquema de vacunación.²

La terapia antirretroviral combinada (también conocida de alta actividad HAART) es el pilar en el manejo de tratamiento de pacientes con VIH. La supresión de la replicación de VIH es un componente importante para prolongar y mejorar la calidad de vida de los pacientes con la infección.² La decisión de iniciar terapia antirretroviral debe ser tomada con prontitud, sin embargo hay algunas barreras que pueden limitar este inicio; algunos ejemplos son depresión, problemas cognitivos y uso de sustancias como alcohol y drogas.²³

Los fármacos antirretrovirales se pueden clasificar en general en cuatro categorías que son: inhibidores de transcriptasa reversa, inhibidores de la proteasa, inhibidores de la integrasa y los que interfieren con la entrada viral (inhibidores de fusión, antagonista CCR5).² En la figura 1 se muestra gráficamente los diferentes mecanismos de acción de los TARV disponibles.²⁴

Los inhibidores de la proteasa, los inhibidores de transcriptasa reversa nucleósidos y los no nucleósidos son los medicamentos que más frecuentemente se han asociado con lipodistrofia y alteraciones en el metabolismo de los lípidos.⁹

Es importante recordar que las terapias antirretrovirales no deben darse como monoterapia ya que rápidamente se puede desarrollar resistencia, que se da especialmente con los inhibidores de proteasa y los inhibidores de transcriptasa reversa. Se han desarrollado múltiples combinaciones entre los TARV e inclusive se han incluido en un solo fármaco para facilitar su administración, situación que se puede observar en el cuadro 4 donde se incluyen nombres comerciales que se utilizan frecuentemente en nuestro medio.^{2,9,24}

A continuación, se comentarán los mecanismos de acción de los diferentes grupos de medicamentos antirretrovirales disponibles y aprobados por FDA.

2.1 Inhibidores de transcriptasa reversa: análogos de nucleósidos y nucleótidos

Fueron los primeros en ser introducidos como parte del tratamiento y poco a poco han sido sustituidos por otros fármacos más modernos. Su función es bloquear la polimerasa de ADN dependiente del AR, transcriptasa inversa, con esto impidiendo la síntesis de ADN complementario viral a partir de ARN del VIH.²⁴

Adicionalmente este grupo de medicamentos, se relacionan con inhibición de actividad de las polimerasas de ADN celulares normales, principalmente la polimerasa y de ADN mitocondrial (ADNmt); esta es la explicación de algunos efectos adversos como hiperlactatemia, acidosis láctica, esteatosis hepática, neuropatía periférica, miopatía y lipoatrofia.²⁴

Análogos nucleósidos de la transcriptasa inversa

Se han asociado con alteraciones en la distribución de tejido graso, lipoatrofia y aumento de triglicéridos. En este grupo se incluyen los siguientes medicamentos:^{2,9,24}

- ⇒ Zidovudina
- ⇒ Didanosina
- ⇒ Zalcitabina
- ⇒ Estavudina
- ⇒ Lamivudina
- ⇒ Abacavir
- ⇒ Emtricitabina

Análogos nucleótidos de la transcriptasa inversa

En este grupo se incluye el siguiente medicamento:^{2,24}

- ⇒ Tenofovir

Análogos no nucleósidos de la transcriptasa inversa

El uso de nevirapina se ha relacionado con mejores niveles de lípidos especialmente por el aumento de HDL. En este grupo se incluyen los siguientes medicamentos:^{2,18,24}

- ⇒ Nevirapina
- ⇒ Delavirdina
- ⇒ Efavirenz

⇒ Etravirina

⇒ Rilpivirina

2.2 Inhibidores de proteasa

Son una parte importante de la terapéutica contra el VIH al inhibir competitivamente la acción de la aspartil proteasa del virus, sin afectar significativamente las proteasas humanas²⁵.

Los pacientes que utilizan los inhibidores de proteasa por un largo periodo de tiempo frecuentemente presentan hipertrigliceridemia, aumento de LDL, HDL bajo y acumulación de apolipoproteína E y CIII.⁹

El ritonavir adquiere mayor importancia al usarse como potenciador farmacocinético por su alta afinidad por varias isoformas del P450 conduciendo a mayores incrementos plasmáticos de otras drogas administradas que se metabolizan por estas vías.² La inhibición de la enzima CYP2A4 provoca múltiples interacciones medicamentosas como con inmunosupresores, antiarrítmicos, antibióticos, estatinas, metadona y anticonceptivos orales. La atorvastatina, lovastatina, rosuvastatina y simvastatina están contraindicados, en algunos casos, en los esquemas de tratamiento antirretroviral, se basan en inhibidores de proteasa o tienen límites de su posología máxima.²⁴

En este grupo se incluyen los siguientes medicamentos:^{2,18,24}

⇒ Nelfinavir

⇒ Indinavir

⇒ Saquinavir

⇒ Lopinavir

⇒ Ritonavir

⇒ Atazanavir

⇒ Fosamprenavir

⇒ Tlpranavir

⇒ Darunavir

2.3 Inhibidores de integrasa

La integración cromosómica es una característica definitoria de los ciclos de vida de los retrovirus y permite que el ADN viral permanezca en el núcleo de la célula huésped durante el periodo de latencia; este tipo de medicamentos previenen la

formación de enlaces covalentes entre el ADN del huésped y del virus (proceso llamado transferencia de cadena), impidiendo la integración del provirus VIH al genoma de la célula huésped. El raltegravir de modo general es bien tolerado y con poca toxicidad clínica; en general tienen efectos neutrales sobre los lípidos.

^{5,24,25} En este grupo se encuentran los siguientes medicamentos:

- ⇒ Raltegravir
- ⇒ Elvitegravir
- ⇒ Dolutegravir
- ⇒ Bictegravir

2.4 Inhibidores de entrada

2.4.1 Antagonista del correceptor CCR5: Maraviroc

La entrada de VIH requiere que la gp120 viral se una al CD4 y a un correceptor de superficie (CCR5 o CXCR4); el Maraviroc es un inhibidor de la interacción gp120-CCR5, bloquea la unión del VIH a las células del huésped con lo que se reduce la replicación del virus. Tiene un efecto insignificante sobre el perfil lipídico.^{5,24}

2.4.2 Inhibidor de fusión: Enfuvirtide

Es un medicamento que no es activo contra VIH-2 pero ampliamente efectivo contra distintas cepas del VIH-1, su administración subcutánea y costo limita su uso. Este fármaco bloquea la fusión de la glucoproteína gp41 con la membrana celular del huésped y la entrada viral en la célula huésped.^{24,25}

3. Dislipidemia y tratamiento antirretroviral en el paciente VIH

Los efectos metabólicos de los medicamentos antirretrovirales son muy variables, existen múltiples condiciones que influyen en la manifestación clínica de estos efectos; entre los ejemplos se encuentran la susceptibilidad genética, los estilos de vida, la condición inmunológica y la adherencia al tratamiento.⁴

De acuerdo con la literatura consultada, las alteraciones en los lípidos que se han descrito en el paciente VIH con TARV incluye aumento de HDL, aumento de colesterol total, hipertrigliceridemia y aumento de LDL. Los estudios han demostrado aumento de colesterol total en aproximadamente 10-61 mg/dl y 4-28 mg/dl para el colesterol LDL; además el uso de tratamiento antirretroviral

aumenta el HDL entre 7-15 mg/dl y la mayor variabilidad podría observarse al aumentar los triglicéridos desde 10 a 100 mg/dl dependiendo del tratamiento utilizado.²⁰

3.1 Cambios en el metabolismo lipídico

Las alteraciones del metabolismo lipídico varían dependiendo del tipo de TARV, como se muestra en la figura 2, de acuerdo con el tipo de medicamento así va a ser su efecto metabólico más o menos intenso. Los inhibidores de proteasa inhiben las proteínas transportadoras de los elementos reguladores de esteroides (SERBP) y la degradación de las apolipoproteínas tipo B; esto promueve la síntesis y secreción de estas lipoproteínas a nivel hepático. Adicionalmente hay otro mecanismo que explica la dislipidemia y es la reducción en la degradación de apo CIII y la actividad de la lipasa hepática.^{4,23}

Es importante recordar que los pacientes infectados por VIH ya presentan anomalías en las concentraciones de lipoproteínas inclusive previo al inicio de TARV. Se han documentado cambios proaterogénicos en el perfil de lípidos con el uso de tratamiento antirretroviral como disminución de HDL, aumento de triglicéridos, incremento de colesterol total y LDL; además hay aumento de partículas LDL más pequeñas y densas. Como se demuestra en la figura 3, donde se observan los diferentes perfiles metabólicos de acuerdo al tipo de tratamiento que tenga el paciente.¹⁹

Entre los mecanismos se documenta que la TARV altera la hidrólisis por parte de lipasas plasmáticas y tisulares de las lipoproteínas ricas en triglicéridos; además interrumpe el catabolismo de ácidos grasos libres y lipoproteínas, interfiere con atrapamiento de ácidos grasos periféricos y las alteraciones probablemente se explican por la interacción de estos ácidos grasos acumulados con la SREBP1.¹⁹

Otro mecanismo propuesto subyacente a la dislipidemia, son las alteraciones mitocondriales inducidas por el tratamiento antirretroviral. El HAART, especialmente cuando incluye los inhibidores de la proteasa junto con los inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa (INTI), inhibe la ADN polimerasa y mitocondrial, lo que conduce al agotamiento del ADN mitocondrial, la disfunción de la cadena respiratoria y la producción de energía reducida. La inhibición de la cadena respiratoria mitocondrial puede ser responsable de las

anomalías en varios tipos de células, incluidos los adipocitos, que eventualmente podría conducir a la lipoatrofia.¹⁹

4. Diagnóstico de dislipidemia en paciente VIH con TARV

En la evaluación inicial de todo paciente debe realizarse una historia clínica para detectar antecedentes heredofamiliares de dislipidemia que sugieran un trastorno genético subyacente (hipercolesterolemia familiar o hiperlipemia familiar combinada).¹⁷

Se recomienda aplicar las guías del tercer panel de expertos en colesterol (NCEP III) donde se clasifica de acuerdo a factores de riesgo cardiovascular, niveles LDL y consideraciones terapéuticas.¹⁷

Se consideran factores de riesgo cardiovascular: hombre > 45 años, mujer >55 años, colesterol HDL <40 mg/dl, presión arterial alta/ uso de tratamiento antihipertensivo, tabaquismo e historia familiar de enfermedad coronaria en familiares de primer grado en hombres <55 años y mujeres <65 años.¹⁷

En los adultos infectados por VIH los niveles de lípidos deben medirse mínimo antes de iniciar terapia antirretroviral y 1-2 meses después de cualquier cambio en el tratamiento.⁶

5. Tratamiento de la dislipidemia en paciente VIH

Uno de los pasos más importantes para determinar el tratamiento de la dislipidemia en el paciente VIH es determinar su riesgo cardiovascular; que se logra mediante diferentes calculadoras que se han desarrollado como por ejemplo la calculadora de riesgo Framingham, ASCVD Risk Estimator, Data Collection on the Adverse Effects of Anti-HIV Drugs (DAD) cohort risk calculator, entre otras,

A pesar de que las calculadoras de riesgo cardiovascular podrían no ser óptimas para la población infectada con VIH es razonable que se apliquen para determinar su riesgo y dar un tratamiento óptimo. Hay factores de riesgo cardiovascular que deben ser considerados como la coinfección por Hepatitis C, síndrome metabólico, lipodistrofia, esteatosis hepática, poca adherencia al tratamiento, conteo bajo de CD4 (menor a 350 células) y cargas virales altas por periodos largos de tiempo. Las evaluaciones de riesgo cardiovascular estándar podrían subestimar el riesgo cardiovascular real en pacientes con VIH, ya que

no toman en cuenta estos factores adicionales que le confieren mayor riesgo a estos pacientes.^{26,27}

En las guías ACC/AHA 2018 sobre el manejo de la dislipidemia, se incluyen recomendaciones para adultos con enfermedades inflamatorias crónicas y VIH que son: en los adultos de 40 a 75 años con LDL de 70 a 189 mg/dl que tiene un ASCVD a 10 años del 7.5% o más se consideran factores de riesgo mayor el padecer VIH por lo cual debe considerarse una estatina de moderada o alta intensidad.²⁸

Una vez iniciado el tratamiento con estatinas o fibratos debe monitorizarse el perfil de lípidos a los 0,3,6 y luego cada 6 meses.¹⁷

En cuanto a la hipertrigliceridemia, los rangos de tratamiento que se usan son iguales a los pacientes no portadores de VIH, por lo cual los parámetros son elevación limítrofe: 150-199 mg/dl, niveles elevados 200 – 499 mg/dl y niveles muy elevados: >500 mg/dl. En los casos en los que el paciente presenta niveles muy elevados de triglicéridos se recomienda dar un fibrato; para elevaciones menores se puede mantener con estatina.²³

En el caso de que haya hipertrigliceridemia severa debe evaluarse el colesterol no HDL (colesterol total – HDL); si este supera en 30 mg/dl el nivel límite de LDL para ese paciente debe considerarse dar tratamiento con estatinas.¹⁷

3.1 Tratamiento no farmacológico de la dislipidemia en el paciente VIH

El tratamiento no farmacológico de la dislipidemia es tan importante en el paciente portador de VIH como en el paciente no portador del virus. Debe educarse al paciente en las intervenciones de vida saludable que han demostrado reducir los niveles de lípidos y con esto disminuir el riesgo cardiovascular. Una de estas intervenciones incluye el abandono en el uso de tabaco, además una dieta baja en carbohidratos/grasas y ejercicio de moderada intensidad.^{4,17}

3.2 Tratamiento farmacológico de la dislipidemia en el paciente VIH

3.2.1 Estatinas

Las estatinas ejercen su efecto principal de reducción de los niveles de LDL a través de una región similar al ácido mevalónico que inhibe de forma competitiva la HMG-CoA reductasa. Al reducir la conversión de HMGC_oA a mevalonato, las

estatinas inhiben un paso temprano y limitante de la biosíntesis del colesterol a nivel hepático.²⁵

Es importante realizar una observación respecto al tratamiento antirretroviral y el hipolipemiante, todas las estatinas son metabolizadas en algún grado por el CYP3A4 y todos los inhibidores de proteasa antagonizan la actividad de esta enzima. Por lo tanto, al administrar inhibidores de proteasa y estatinas puede que haya un aumento en los niveles séricos de la estatina con un aumento de reacciones adversas severas como rabdomiólisis. Por este motivo, las estatinas que son altamente metabolizadas por el CYP3A4 como simvastatina y lovastatina se encuentran contraindicadas en el uso conjunto con inhibidores de proteasa. En el caso de atorvastatina, hay un metabolismo parcial por la enzima por lo cual puede ser administrada a bajas dosis. La rosuvastatina no es metabolizada por el sistema CYP3A4 por lo cual es también apropiado su administración ²⁶

3.2.2 Fibratos

Sus efectos se dan por la interacción con el PPAR, que regula la transcripción génica. Los fibratos se unen a PPAR α y reducen los triglicéridos a través de la oxidación de los ácidos grasos, el incremento de la síntesis de lipoproteinlipasa y la disminución de la expresión de la apolipoproteína C-III. Al haber aumento de la síntesis de lipoproteinlipasa se aumenta la eliminación de lipoproteínas ricas en triglicéridos. Adicionalmente, los incrementos de HDL-C mediados por los fibratos se deben a que el PPAR α estimula la expresión de la apolipoproteína A-I y apolipoproteína A-II, lo cual aumenta los niveles de HDL. El fenofibrato es más efectivo que el gemfibrozilo para aumentar los niveles de HDL. ²⁵

En el mercado existen múltiples opciones de fibratos como el gemfibrozilo, fenofibrato, ciprofibrato; el más utilizado en general es el fenofibrato ya que reduce niveles de triglicéridos, reduce LDL y apolipoproteína CIII, incrementa HDL y aumenta el tamaño de los LDL.⁴

El uso de terapia con fibratos se prefiere en los pacientes que tienen dislipidemia y VIH caracterizado principalmente por hipertrigliceridemia (mayor de 500 mg/dl).¹⁹

3.2.3 Otras terapias de tratamientos hipolipemiantes

Ha habido múltiples fármacos que se han usado como hipolipemiantes en la población general, hay datos muy limitados respecto a su uso en pacientes con dislipidemia por VIH.²⁶

Ezetimibe: inhibe la absorción intestinal de colesterol sin usar el metabolismo de CYP3A4. Puede reducir hasta un 20% el colesterol LDL con incrementos variables de HDL. Puede ser una alternativa de tratamiento en pacientes con intolerancia a estatinas o con dislipidemias severas que no alcanzan las metas establecidas.¹⁹

Ácido nicotínico (niacina): no se sabe el mecanismo de acción exacto y podría ser efectivo para hipertrigliceridemias; su uso ha sido limitado debido a efectos adversos reportados frecuentemente como prurito, enrojecimiento facial, hiperuricemia entre otros.¹⁹

Omega 3: ácidos grasos llamados ácido eicosapentaenoico y ácido docosahexaenoico, en algunos reportes se ha relacionado con un descenso de hasta 20% en los triglicéridos combinado con dieta y ejercicio. Sin embargo, hay estudios que contradicen estos resultados y no se determina aún con exactitud las interacciones medicamentosas que puedan surgir.

CAPÍTULO III: MARCO METODOLÓGICO

3.1 Tipo de estudio

Estudio observacional descriptivo retrospectivo mediante revisión de expedientes.

3.2 Área de estudio

La investigación se realizó en el Hospital México, Servicio de Medicina Interna

3.3 Población de estudio

Se utilizará la totalidad de los pacientes del periodo establecido para el estudio, los cuales fueron pacientes del Hospital México que cumplieron los criterios de inclusión; de los cuales uno de los principales fue haber sido diagnosticado VIH y que haya iniciado terapia antirretroviral en el primer semestre del 2017.

3.4 Criterios de inclusión y de exclusión para el estudio

3.4.1 Criterios de inclusión

Edad de los participantes: Pacientes mayores de 12 años

Género de los participantes: Indistinto

Etnia de los participantes: Indistinto

Inclusión de grupos especiales o participantes vulnerables: este estudio contempla la inclusión de personas con trastornos mentales; prisioneros u otros individuos con una desventaja socioeconómica; sin embargo, el tipo de estudio no representa ningún riesgo para ninguno de los participantes

Pruebas de laboratorio y gabinete: VIH confirmado por western blot, perfil de lípidos antes del inicio de tratamiento, luego a los 6, 12 y 18 meses posterior al inicio de tratamiento y conteo de CD4/ carga viral.

3.4.2 Criterios de exclusión

-Menores de 12 años.

-Pacientes cuyos expedientes no estén disponibles para recolectar datos-

-Que hayan abandonado tratamiento antirretroviral antes de los 18 meses que es el periodo de seguimiento.

-Pacientes que hayan abandonado control médico.

-Pacientes con enfermedad aguda severa que requirieron hospitalización.

-Paciente ya conocido VIH de previo que haya abandonado tratamiento antirretroviral y lo reinicie.

3.5 Fuentes de información

Las fuentes de información primaria son los expedientes clínicos (digital y físico), además datos de laboratorio.

Las fuentes de información secundaria proceden de artículos científicos, libros y páginas de internet relacionados con el tema.

3.6 Identificación y relación de variables

Se utilizó una hoja de recolección de datos que incluyó las siguientes variables que se detallan a continuación:

| VARIABLE | DEFINICIÓN | CLASIFICACIÓN | UNIDAD DE MEDICIÓN |
|--|--|-----------------------|------------------------------------|
| Edad | Edad del paciente al momento del diagnóstico de la enfermedad. | Cuantitativa ordinal | Años |
| Género | Masculino o femenino. | Cualitativa nominal | Masculino o Femenino |
| Fecha de inicio de TARV | Momento en el que inició TARV | Cualitativa nominal | Día |
| Estadio clínico VIH | Estadio clínico de acuerdo con clasificación CDC | Cualitativa nominal | Alfanumérica |
| Conteo de CD4 | Número de CD4 totales | Cuantitativa continua | Células/mm ³ |
| Carga viral VIH | Número de copias del virus en sangre | Cuantitativa continua | Copias/ml |
| Tipo de terapia antirretroviral | Medicamentos que usa el paciente | Cualitativa nominal | Nombre de los medicamentos |
| Tratamiento hipolipemiente | Medicamento utilizado para dislipidemia | Cualitativa nominal | Nombre del medicamento |
| Nivel de colesterol total | Nivel de colesterol total medido por laboratorio | Cuantitativa continua | Concentración sérica dada en mg/dl |
| Nivel de triglicéridos | Nivel de triglicéridos medidos por laboratorio | Cuantitativa continua | Concentración sérica dada en mg/dl |
| Nivel de HDL | Nivel de triglicéridos medidos por laboratorio | Cuantitativa continua | Concentración sérica dada en mg/dl |
| Nivel de colesterol no HDL (si aplica) | Obtenido al restar el colesterol total menos el colesterol HDL | Cuantitativa continua | Concentración sérica dada en mg/dl |
| Nivel de LDL | Nivel de LDL medidos por laboratorio | Cuantitativa continua | Concentración sérica dada en mg/dl |

Se manejó una hoja de recolección de datos donde se recopilaban los datos del paciente mediante códigos asignados a cada uno de ellos, así como la información clínica, de laboratorio y los tratamientos recibidos. Dicho instrumento de recolección de datos fue completado, exclusivamente, por el investigador principal.

3.7 Problema de investigación

¿Cuál es el patrón de dislipidemia en los casos nuevos de VIH que iniciaron tratamiento antirretroviral en el primer semestre del año 2017 en el Hospital México de Costa Rica?

3.8 Procedimientos para el análisis de la información

Para el análisis de los datos recolectados se utilizó estadística descriptiva, medidas de tendencia y de dispersión para las variables cuantitativas, así como distribuciones de frecuencia para las variables cualitativas. La comparación de las variables cuantitativas se realizó mediante análisis de varianza, pruebas de T para muestras pareadas y un modelo de regresión lineal múltiple. El nivel de significancia escogido fue de 0,05. Los programas de cómputo usados para el análisis fueron Microsoft Excel versión 2016 y SPSS versión 23.

3.9 Limitaciones

Se encontraron múltiples limitaciones en la recolección de datos, debido a pérdida de algunas citas de laboratorio, poca información en el expediente digital o físico, pérdida de expediente físico y como principal limitante al ser un estudio retrospectivo el sesgo que se puede generar debido a falta de información.

Es importante también destacar que una limitante es la hospitalización de pacientes en otros centros, abandono de tratamiento o muerte del paciente.

CAPÍTULO IV: ANÁLISIS Y DISCUSIÓN DE LOS DATOS

4.1 Resultados de la investigación

Se revisó un total de 125 expedientes de pacientes VIH positivos que iniciaron tratamiento en el primer semestre del año 2017 en el Hospital México y se les dio seguimiento a los 0,6,12 y 18 meses de haber iniciado el tratamiento antirretroviral. De estos expedientes se tuvo que excluir un total de 36 expedientes debido a las siguientes razones:

1. Muerte del paciente.
2. Abandono de tratamiento y controles médicos.
3. No hay suficiente información clínica en expediente digital ni físico.
4. Embarazadas debido a que no contaban con perfil de lípidos completo.
5. Falta de información de perfil de lípidos o tratamiento.
6. Internamiento por enfermedad grave.

Por lo anterior, el total de pacientes que se incluyó en el estudio fue de 89 pacientes. Adicionalmente, de los expedientes analizados para ese primer semestre 2017, hubo 13 casos de pacientes que abandonaron tratamiento, 4 fallecidos, 1 paciente hospitalizado por enfermedad grave y 5 mujeres embarazadas. Además, hubo 2 pacientes de los cuales no se pudo obtener ninguna información del expediente digital, ni se encontró el expediente físico.

Cuadro 4. Características demográficas y clínicas de los casos nuevos de VIH positivo que iniciaron tratamiento antirretroviral, en el primer semestre del año 2017, en el Hospital México.

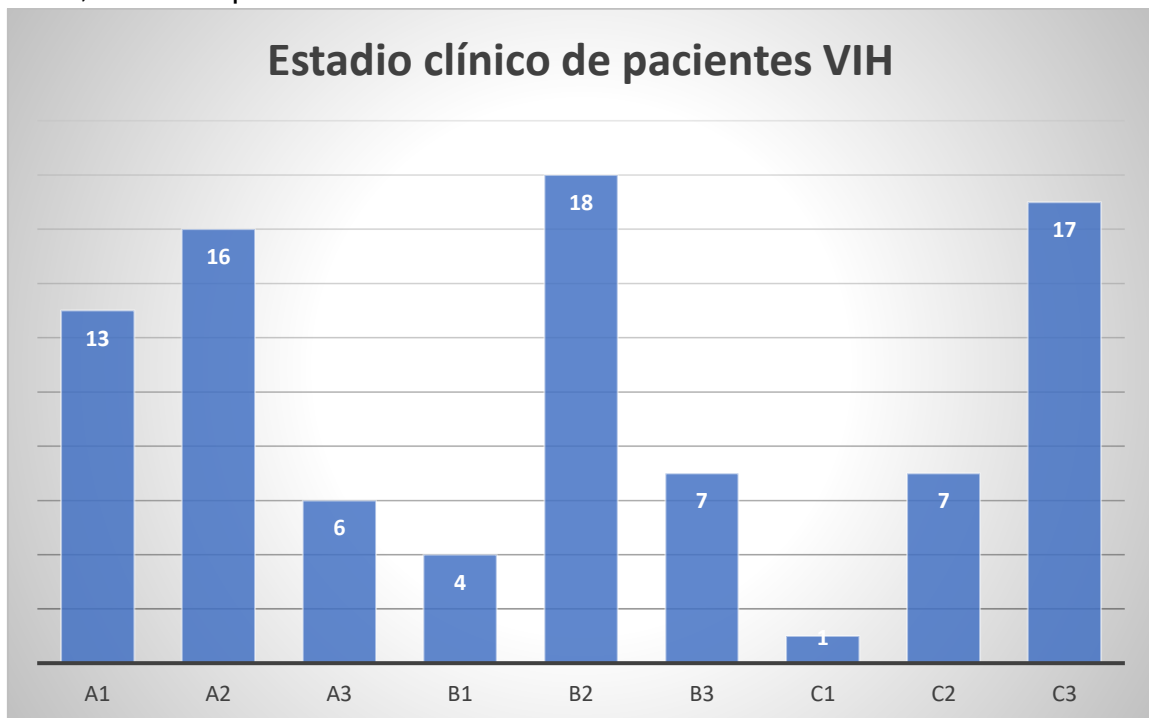
| Variable | Cantidad (n=89) | % |
|---|------------------------|----------|
| Género | | |
| Femenino | 7 | 7,9% |
| Masculino | 82 | 92,1% |
| TARV utilizado | | |
| Efavirenz / Emtricitabina o Lamivudina /Tenofovir | 83 | 93.3% |
| Otros esquemas | 6 | 5.34% |
| Estadio clínico VIH | | |
| A1 | 13 | 14,6% |
| A2 | 16 | 18,0% |
| A3 | 6 | 6,7% |

| | | |
|-----------------------------------|----|-------|
| B1 | 4 | 4,5% |
| B2 | 18 | 20,2% |
| B3 | 7 | 7,9% |
| C1 | 1 | 1,1% |
| C2 | 7 | 7,9% |
| C3 | 17 | 19,1% |
| Tratamiento hipolipemiante | | |
| No utiliza | 84 | 94,4% |
| Gemfibrozilo | 2 | 2,2% |
| Lovastatina | 3 | 3,4% |

Fuente: Información de expedientes del Hospital México

Es importante destacar que de los 89 pacientes que se incluyeron solo 5 pacientes utilizaban terapia hipolipemiante con lovastatina o gemfibrozilo. Más adelante se analizarán algunos posibles motivos por los cuales hay un poco porcentaje de pacientes con tratamiento.

Gráfico 1. Número de pacientes por estadio clínico en los casos nuevos de VIH positivo que iniciaron tratamiento antirretroviral, en el primer semestre del año 2017, en el Hospital México.



Fuente: Información de expedientes del Hospital México

De acuerdo con el cuadro 4, hubo un 28.1% de los pacientes que al momento del diagnóstico cumplían criterios de SIDA, hubo un predominio en los casos que se encontraban en estadios A2, B2 y C3.

Cuadro 5. Edad, carga viral y conteo de CD4 de los casos nuevos de VIH positivo que iniciaron tratamiento antirretroviral, en el primer semestre del año 2017, en el Hospital México.

| Medida | Edad | Carga Viral | Conteo CD4 |
|-----------|-----------|------------------|------------|
| Promedios | 34,2 años | 149806 copias/ml | 338 cél/μL |

Fuente: Información de expedientes del Hospital México

Cuadro 6 Distribución por grupo de edad de los casos nuevos de VIH positivo que iniciaron tratamiento antirretroviral, en el primer semestre del año 2017, en el Hospital México.

| Grupo de edad | Cantidad (n=89) | % |
|---------------|-----------------|-------|
| 20 a 29 años | 32 | 36.0% |
| 30 a 39 años | 38 | 42.7% |
| 40 a 49 años | 10 | 11.2% |
| 50 a 59 años | 8 | 9.0% |
| ≥ 60 años | 1 | 1.1% |

Fuente: Información de expedientes del Hospital México

Como se demuestra en el cuadro 6, el grupo etario de mayor prevalencia en este estudio fue de 30 a 39 años; mientras que la minoría se ve en los pacientes mayores de 60 años.

Cuadro 7 Conteo de CD4 de los casos nuevos de VIH positivo que iniciaron tratamiento antirretroviral, en el primer semestre del año 2017, en el Hospital México.

| CD4 | <199 Células/mm ³ | 200-499 Células/mm ³ | >500 Células/mm ³ |
|---------------------|---------------------------------|------------------------------------|---------------------------------|
| Número de pacientes | 29 (32.5%) | 44 (49.4%) | 16(17.9%) |

Fuente: Información de expedientes del Hospital México

Cuadro 8. Carga viral de VIH de los casos nuevos de VIH positivo que iniciaron tratamiento antirretroviral, en el primer semestre del año 2017, en el Hospital México.

| Carga viral VIH | <10 000 copias/ml | 10 000- 100 000 copias/ ml | >100 000 copias/ml |
|---------------------|----------------------|-------------------------------|--------------------|
| Número de pacientes | 15 (16.8%) | 51 (57.3%) | 23 (25.8%) |

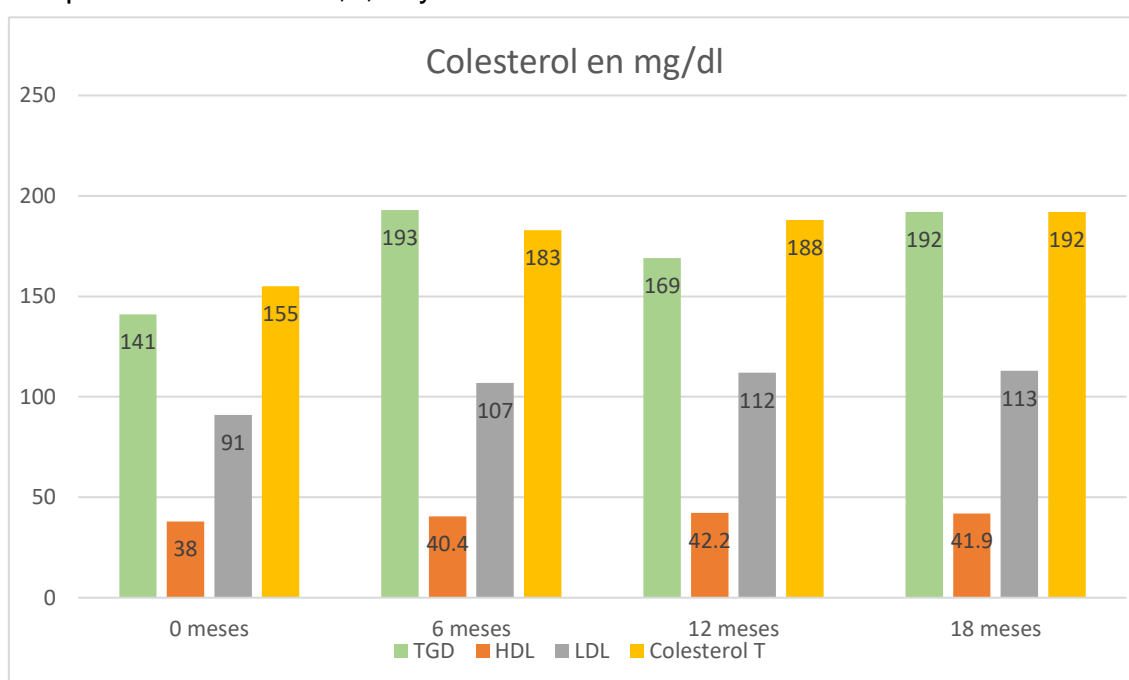
Fuente: Información de expedientes del Hospital México

Cuadro 9. Cantidad de pacientes con alteración del perfil lipídico con conteo de CD4 < 200 Células/mm³ al momento del diagnóstico.

| | Colesterol total (>200mg/dl) | TGD (>150 mg/dl) | HDL (<40 mg/dl) | LDL (> 130 mg/dl) |
|-----------------------|------------------------------|------------------|-----------------|-------------------|
| Cantidad de pacientes | 2 (6.8%) | 7 (24.1%) | 17 (58%) | 1 (3.4%) |

Fuente: Información de expedientes del Hospital México

Gráfico 2 Promedio del perfil de lípidos en los casos nuevos de VIH positivo que iniciaron tratamiento antirretroviral, en el primer semestre del año 2017, en el Hospital México a los 0,6,12 y 18 meses.



Fuente: Información de expedientes del Hospital México

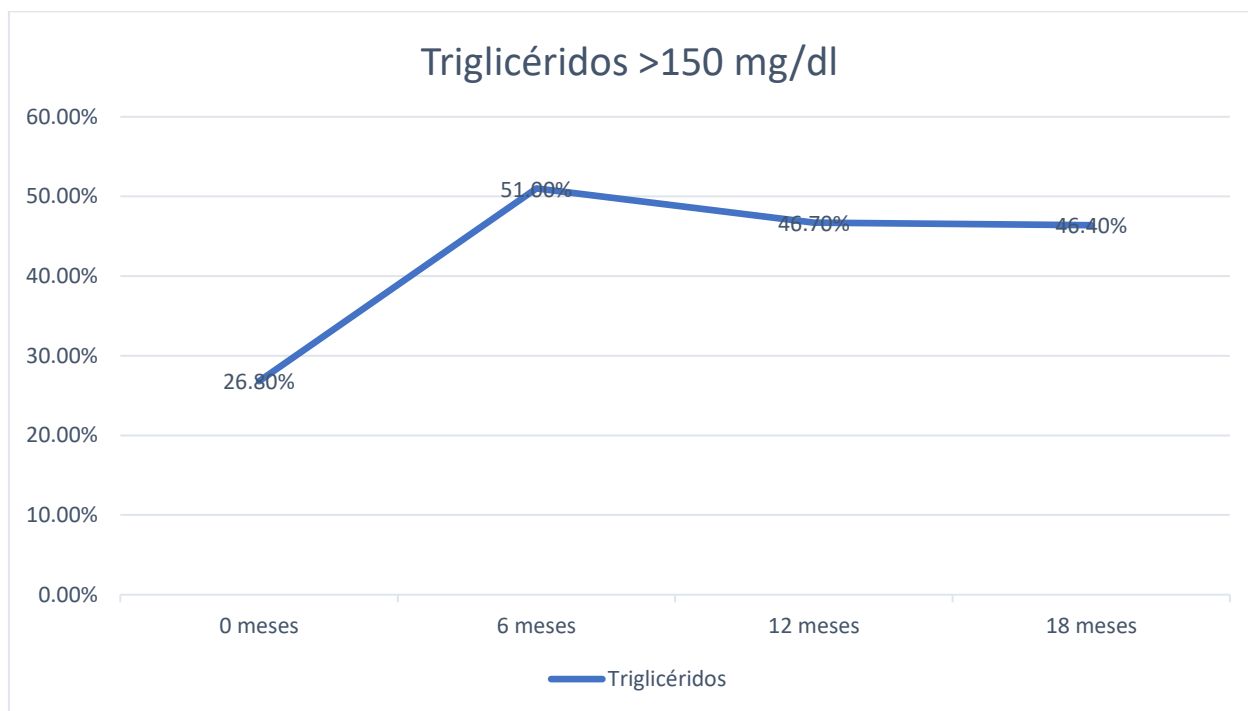
El promedio de colesterol total (color amarillo) previo a iniciar tratamiento antirretroviral fue de 155 mg/dl; este promedio aumentó discretamente 20 mg/dl a los 6 meses sin embargo luego se mantuvo bastante similar para los meses 12 y 18 (gráfico 2).

Para el colesterol HDL (barra color naranja) en promedio los participantes tuvieron un promedio de 38 mg/dl previo al inicio de tratamiento, con una tendencia que se mantuvo muy similar en los meses siguientes al inicio de terapia antirretroviral (gráfico 2).

En cuanto al LDL (barra color gris) en promedio se obtuvo 91 mg/dl previo al inicio de tratamiento antirretroviral, con una discreta tendencia al aumento en los siguientes meses que se mantuvo sin mayores cambios (gráfico 2).

Antes del inicio de tratamiento, los triglicéridos (barra color verde) de los pacientes del estudio se encontraban en promedio 141 mg/dl; hubo un aumento de aproximadamente 40 mg/dl para los 6 meses que se mantuvo a los 18 meses (gráfico 2).

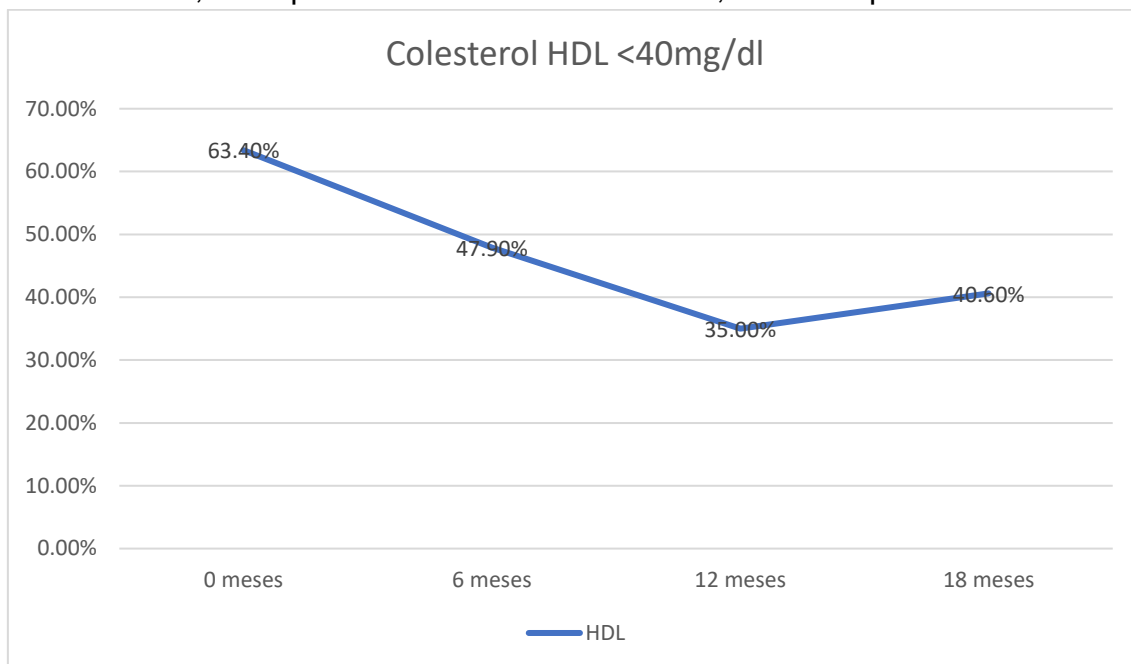
Gráfico 3. Porcentaje de pacientes con triglicéridos mayores a 150 mg/dl en los casos nuevos de VIH positivo a los 0,6,12 y 18 meses de haber iniciado tratamiento antirretroviral, en el primer semestre del año 2017, en el Hospital México.



Fuente: Información de expedientes del Hospital México

En el gráfico 3, se observa la tendencia de los pacientes con triglicéridos mayores a 150 mg/dl, hay un aumento casi del doble en el porcentaje de pacientes con hipertrigliceridemia luego del inicio de tratamiento antirretroviral. Este porcentaje de pacientes con hipertrigliceridemia se mantuvo en los siguientes meses con una tendencia muy similar.

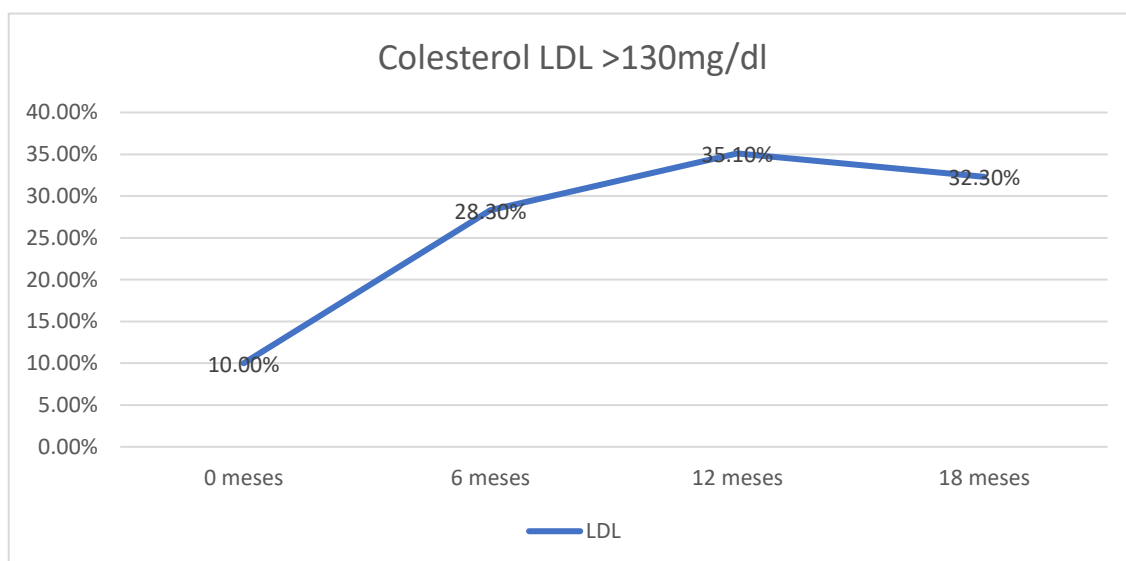
Gráfico 4. Porcentaje de pacientes con HDL menor a 40 mg/dl en los casos nuevos de VIH positivo a los 0,6,12 y 18 meses de haber iniciado tratamiento antirretroviral, en el primer semestre del año 2017, en el Hospital México.



Fuente: Información de expedientes del Hospital México

En el caso del colesterol HDL, en el gráfico 4 se observa una disminución a los 6 meses de tratamiento en el porcentaje de pacientes que presentan HDL < 40mg/dl con una cantidad de paciente que se mantiene en disminución para los siguientes meses.

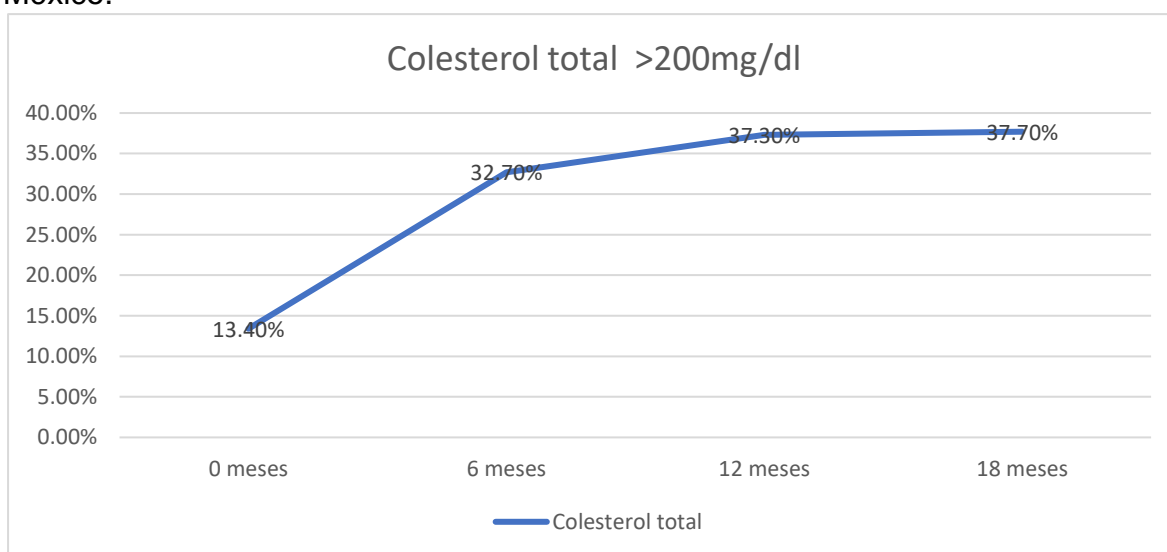
Gráfico 5. Porcentaje de pacientes con LDL mayor a 130 mg/dl en los casos nuevos de VIH positivo a los 0,6,12 y 18 meses de haber iniciado tratamiento antirretroviral, en el primer semestre del año 2017, en el Hospital México.



Fuente: Información de expedientes del Hospital México

En la figura 5 se describe el porcentaje de pacientes que presentaron LDL >130 mg/dl, antes de iniciar el tratamiento hubo un 10% de los pacientes tuvo un LDL alterado mientras que a los 6 meses se observa un aumento en la cantidad de pacientes con LDL anormal al 28% e inclusive a los 12 meses ese porcentaje aumentó a 32% y se mantuvo a los 18 meses.

Gráfico 6. Porcentaje de pacientes con colesterol total mayor a 200 mg/dl en los casos nuevos de VIH positivo a los 0,6,12 y 18 meses de haber iniciado tratamiento antirretroviral, en el primer semestre del año 2017, en el Hospital México.



Fuente: Información de expedientes del Hospital México

De acuerdo con la figura 6 se puede observar cómo aumentó porcentualmente, a un poco más del doble, la cantidad de pacientes que presentaron colesterol total alto (mayor a 200 mg/dl) para los primeros 6 meses de tratamiento, esta propensión se mantuvo a los 12 y 18 meses de forma muy similar.

Cuadro 10. Promedio del aumento en mg/dl de colesterol total, HDL, LDL y triglicéridos entre el mes 0 y a los 12 meses de haber iniciado tratamiento de antirretroviral en los casos nuevos del Hospital México del primer semestre 2017.

| | Colesterol total | Triglicéridos | LDL | HDL |
|-------------------------------------|------------------|---------------|------|-------|
| Promedio de aumento en mg/dl | 52.46 | 80.1 | 38.7 | 13.25 |
| Número de pacientes | 50 | 39 | 43 | 46 |

Fuente: Información de expedientes del Hospital México

Cuadro 11. Comparación de los valores del perfil lipídico al inicio y a los 18 meses de tratamiento con TARV, de los casos nuevos de VIH positivo que iniciaron tratamiento antirretroviral, en el primer semestre del año 2017, en el Hospital México.

| Variable | Tiempo | Media | Desv. Est. | Valor de p |
|------------------------|--------|-------|------------|------------|
| Colesterol total mg/dl | 0 ms | 152.6 | 36.1 | < 0.001 |
| | 18 ms | 190.3 | 39.1 | |
| HDL mg/dl | 0 ms | 36.6 | 16.1 | 0.02 |
| | 18 ms | 41.7 | 9.3 | |
| LDL mg/dl | 0 ms | 92.1 | 26.2 | < 0.001 |
| | 18 ms | 113.0 | 26.9 | |
| TGD mg/dl | 0 ms | 142.7 | 119.7 | 0.002 |
| | 18 ms | 182.7 | 128.1 | |

Fuente: Información de expedientes del Hospital México

En el cuadro 11 se muestran los valores p de cada uno de los parámetros de laboratorio para determinar si existe diferencia estadísticamente significativa en cada uno. A partir de la prueba de t de student se determinó en nivel de significancia en los valores de cada parámetro, se utilizó un nivel de significancia de 0.05. Todo valor p menor a 0.05 implica que existe diferencia significativa entre el valor de laboratorio a los 18 meses respecto al basal previo al inicio de tratamiento; si el valor es mayor a 0.05 no existe diferencia significativa

4.2 Discusión de los resultados

De acuerdo con los resultados ya anotados, de los 89 pacientes incluidos la gran mayoría fueron hombres (82) lo cual es concordante con las estadísticas nacionales e internacionales en cuanto a la incidencia por género. Respecto a la edad de los participantes cabe recalcar que la población adulta entre los 30 y 39 años son el grupo más representado; estos datos concuerdan con las estadísticas nacionales del Ministerio de Salud, en donde la edad de prevalencia de los casos nuevos mayoritariamente es entre los 20 y 35 años. La edad es un factor que debe tomarse en cuenta, ya que por ejemplo en los adultos jóvenes podría haber un mayor consumo de bebidas alcohólicas, tabaquismo o toxicomanías lo que alteraría el perfil lipídico y no necesariamente sea a causa exclusiva del tratamiento antirretroviral. También es importante recordar que a mayor edad hay mayor probabilidad de comorbilidades que puedan afectar el perfil lipídico como diabetes, hipertensión, entre otras.

En relación con los esquemas de tratamiento en este estudio, hubo una mayoría importante de pacientes cuyo tratamiento antirretroviral fue efavirenz/lamivudina/tenofovir y que a mediados del año 2018 fueron cambiados a efavirenz/emtricitabina/tenofovir. Desde el punto de vista de mecanismos de acción la lamivudina y emtricitabina tienen el mismo efecto, por lo cual todos los pacientes se agruparon en un único grupo ya que metabólicamente se comportan igual. Por otro lado, solo hubo 6 pacientes con un esquema diferente al anotado previamente; 3 con abacavir, 1 paciente con elvitegravir, 1 con zidovudina y 1 con lopinavir/ritonavir. Este fenómeno se puede explicar debido a que para este estudio se tomaron en cuenta casos nuevos de VIH y de acuerdo con las recomendaciones internacionales, en la mayoría de los casos, se recomienda inicio de tratamiento de este tipo para los pacientes que nunca han recibido ningún esquema antirretroviral. Es importante destacar que en muchos de los pacientes se inició un esquema combinado con efavirenz/lamivudina/tenofovir; sin embargo, este esquema empezó a cambiarse a ATRIPLA (efavirenz/emtricitabina/ tenofovir;) debido a la facilidad y simplificación en la administración del tratamiento al dar una sola pastilla con el objetivo de mejorar la adherencia.

Debido a que en este estudio hubo muy pocos pacientes con un esquema de tratamiento diferente al de efavirenz/emtricitabina o lamivudina/tenofovir no se realizaron comparaciones de perfil lipídico entre tratamientos antirretrovirales lo que representa una de las limitaciones del estudio para saber si hay un grupo de medicamentos que se relacione con mayor alteración lipídica.

Al momento del diagnóstico hay una cantidad importante de pacientes (17) que se encuentran en un estadio avanzado C3 por lo cual demuestra una captación tardía con consecuencias como infecciones oportunistas o neoplásicas de mayor importancia. El resto de los pacientes se encuentra mayoritariamente entre A2 y B2 lo que indica que se detectan tempranamente y su estado metabólico es mejor que en estadios posteriores.

El estado inmunológico de los pacientes se describió en el cuadro 7, de acuerdo con la clasificación del CDC con el conteo absoluto de linfocitos CD4, se evidencia que la mayor parte de los pacientes tiene un conteo de CD4 mayor a 200 Células/mm³ y menor a 500 Células/mm³. Por eso, es importante destacar,

ya que como se mencionó previamente, existe una relación entre alteraciones en el perfil de lípidos y el estado inmunológico debido al estado proinflamatorio liberación de interleucina y otros factores. En este estudio, el número de pacientes que tuvieron conteo de $CD4 < 200$ Células/mm³ al momento del diagnóstico fue de 29 (32%) y de estos se obtuvo que el 58% tenía un HDL bajo (40 mg/dl), seguido por hipertrigliceridemia en un 24.1%. Estos datos llaman la atención ya que en las descripciones bibliográficas consultadas la hipertrigliceridemia es el hallazgo más frecuente entre las poblaciones estudiadas con CD4 bajo. Esta diferencia en la incidencia podría ser debido a que las poblaciones en estos estudios internacionales son de diferente etnia, diferente variabilidad genética y conductas alimenticias o de ejercicio los cuales podrían influir en este resultado obtenido de la población costarricense.

La carga viral en sangre es un factor importante que afecta el conteo de CD4, el estado inflamatorio y la predisposición a enfermedades oportunistas, además también influye en la alteración del perfil de lípidos; también se utiliza como forma de monitoreo de respuesta al tratamiento ya que debería presentarse disminución conforme se mantiene el paciente con TARV. Al momento del diagnóstico y antes del inicio de TARV, se encontró que la mayoría de los pacientes tenía una carga viral entre 10 000- 100 000 copias/ ml. Además, hubo 23 pacientes con carga viral $>100\ 000$ copias/ml al momento del diagnóstico, de los cuales 16 presentaron colesterol HDL bajo, solo 1 con LDL mayor a 130 mg/dl y 8 pacientes con hipertrigliceridemia. Estos resultados concuerdan con bibliografía consultada, ya que a mayor carga viral se observa menor HDL y menor LDL debido al compromiso metabólico e inflamatorio en estos pacientes. Otra limitación encontrada en este estudio fue el hecho de que no se contemplaron cargas virales y conteos de CD4 en el seguimiento de los pacientes.

Llama la atención de que de los 89 pacientes incluidos en el estudio solo 5 utilizaban tratamiento hipolipemiente con gemfibrozilo o lovastatina, a pesar de que parece ser una cifra baja, debe tomarse en cuenta que en estos pacientes con antirretrovirales las interacciones farmacológicas son relevantes y además la polifarmacia podría disminuir la adherencia a los tratamientos especialmente debido a que la mayoría es una población adulta joven. Adicionalmente, otra de

las razones por la cual podría ser que haya pocos pacientes con tratamiento hipolipemiente es que se hayan instaurado medidas no farmacológicas, ya que el periodo de seguimiento fue de 18 meses y no a todos se les debe iniciar tratamiento farmacológico desde el primer momento en que se detecta la alteración en el perfil de lípidos. Otra de las limitaciones que presenta este estudio es que para poder decidir si se inicia tratamiento farmacológico o no, debe aplicarse una serie de calculadoras de riesgo cardiovascular que incluye comorbilidades relevantes que no fueron contempladas para este trabajo.

Respecto a los hallazgos en las alteraciones del perfil lipídico se documentó un aumento en los triglicéridos, aumento en el LDL y colesterol total a los 18 meses; mientras que el HDL tuvo un aumento discreto en comparación con el resto del perfil de lípidos. En cuanto a los triglicéridos fueron los que presentaron un aumento mayor a los 18 meses, estos datos concuerdan con lo anotado en la bibliografía consultada.

La mejoría en el HDL (aumento a mayor de 40 mg/dl) se puede justificar debido a que al iniciar tratamiento antirretroviral los pacientes presentan una mejoría de su perfil metabólico con menor inflamación y alteración en el metabolismo lipídico. Esta mejoría se ve reflejada también en el número de pacientes con HDL bajo quienes, a los 18 meses de haber iniciado tratamiento antirretroviral se documentó una reducción en el número de personas con HDL menor a 40, de un 63% a un 40%.

En el cuadro 11 se observa el promedio de la diferencia que hubo en mg/dl de los diferentes tipos de colesterol al concluir el primer año de tratamiento antirretroviral; los triglicéridos fueron los que mostraron un mayor aumento con 80 mg/dl, mientras que el HDL mostró poca variabilidad de aumento respecto a los demás parámetros.

La variabilidad en mg/dl de los diferentes tipos de colesterol, se encontró muy similar a la literatura consultada que ya se mencionó previamente, en la cual se indica que existe aumento del colesterol total en aproximadamente 10-61 mg/dl (en este estudio fue de 52.4 mg/dl); 4-28 mg/dl para el colesterol LDL, en este estudio se obtuvo un aumento promedio de 38.7 mg/dl al año de tratamiento, resultó ser más elevado que lo reportado. Adicionalmente, el uso de tratamiento antirretroviral aumenta el HDL entre 7-15 mg/dl, en este estudio fue de 13.25

mg/dl y, por último, los triglicéridos se han reportado con un aumento variable desde 10 a 100 mg/dl dependiendo del tratamiento utilizado; en este estudio el aumento al año de tratamiento fue de 80 mg/dl.

Es importante documentar que una limitación adicional del estudio es la falta de datos para cada uno de los meses analizados ya que, por diferentes motivos, no todos tenían registrado el perfil de lípidos en los meses mencionados.

Por lo tanto, en esta investigación sobre el perfil de lípidos en casos nuevos de VIH que iniciaron tratamiento antirretroviral en el primer semestre del 2017 se documentó hipertrigliceridemia, aumento de LDL, aumento de colesterol total y un aumento discreto en el HDL. Para establecer si se requiere de dar tratamiento hipolipemiente deben aplicarse diferentes calculadoras de riesgo y escalas a cada paciente tomando en cuenta las comorbilidades y las posibles causas que puedan estar generando la alteración en el perfil de lípidos.

De acuerdo al cuadro 11, se realizó análisis estadístico de los cambios en el promedio de los diferentes parámetros del perfil lipídico a los 0 meses y 18 meses con el hallazgo de que hubo un cambio estadísticamente significativo. Los triglicéridos, colesterol total y colesterol LDL presentaron una diferencia significativa, lo que sugiere correlación entre el uso de fármacos antirretrovirales y el aumento en los niveles séricos de estos. Este resultado respalda el hecho de que luego de 18 meses con tratamiento antirretroviral hay un cambio en el perfil de lípidos.

Para determinar si hay un tipo de tratamiento antirretroviral que se asocie con una alteración mayor del perfil lipídico es necesario realizar estudios más grandes multicéntricos que incluyan mayor cantidad de pacientes con otras terapias antirretrovirales con el objetivo de comparar diferentes esquemas.

CONCLUSIÓN

La prevalencia de enfermedades metabólicas en el paciente VIH ha ido en aumento conforme a que se detectan más casos y se inicia tratamiento tempranamente al mejorar la sobrevida de estos pacientes.

De las enfermedades metabólicas más importantes, se encuentra la dislipidemia que en el contexto de un paciente VIH con tratamiento antirretroviral parece ser multifactorial.

El perfil de lípidos de los casos nuevos de VIH, del Hospital México, que iniciaron tratamiento antirretroviral en el primer semestre 2017 se caracterizó principalmente por hipertrigliceridemia e hipercolesterolemia. A los 18 meses de tratamiento antirretroviral se evidenció hipertrigliceridemia en un 46.4% de los pacientes, HDL menor a 40 mg/dl en un 40.6%, hipercolesterolemia total en 37.7% de los pacientes y un 32.3% de pacientes con LDL mayor a 130 mg/dl.

En los cuatro parámetros medidos del perfil de lípidos hubo un cambio relevante a los 6 meses de tratamiento y luego se mantuvo estable a través del tiempo; dado es el caso de los triglicéridos que previo al inicio de tratamiento había un 26% de los pacientes con hipertrigliceridemia mientras que a los 6 meses aumentó a 51% y luego en el resto de meses se mantuvo muy cercano a esta cifra. Hubo un promedio de aumento al año de tratamiento de 80 mg/dl en los triglicéridos. Este aumento en los triglicéridos también debe entenderse que es parte de la mejoría virológica y clínica del paciente, ya que muchos presentan triglicéridos en rangos normales al momento del diagnóstico.

Para el caso del colesterol HDL, se toma en cuenta niveles menores a 40 mg/dl, el porcentaje de pacientes con esta cifra antes de iniciar el tratamiento fue de 63% de los pacientes con su punto más bajo a los 12 meses en el que se documenta solo un 35%. En este caso en específico el aumento del HDL fue de 13.25 mg/dl en promedio posterior al año de tratamiento. Es importante documentar esta mejoría en el HDL ya que se relaciona con disminución de riesgo cardiovascular para la población en general. Este aumento no solo se explica por el tratamiento antirretroviral, sino que también incluye cambios en los estilos de vida como por ejemplo dieta y ejercicio.

Al analizar el colesterol LDL en promedio aumentó 38.7 mg/ dl en los pacientes al año de tratamiento antirretroviral y el porcentaje de pacientes con LDL mayor a 130mg/dl aumentó de 10% a 28.3% de los pacientes a los 6 meses manteniendo una tendencia similar para los siguientes meses. La mayoría de pacientes siempre mantuvo un LDL por debajo de 130 mg/dl, sin embargo, a la hora de analizar estas cifras, se nota que previo a tener TARV presentaban LDL muy bajos que representa un mal estado metabólico y posiblemente mayores complicaciones asociadas como desnutrición y otras.

El colesterol total estuvo alterado en un 13.4% de los pacientes previo al inicio de terapia antirretroviral y esta cifra aumentó a 32.7% a los 6 meses de tratamiento manteniendo cifras similares el resto del tiempo analizado. Hubo un promedio de aumento de 52.46 mg/dl entre los 0 meses y el año de tratamiento. Como parte de los análisis estadísticos en este estudio, los niveles de triglicéridos, colesterol total y colesterol LDL a los 0 y luego a los 18 meses presentaron una diferencia estadísticamente significativa; de acuerdo a los datos obtenidos se sugiere que hay correlación entre el uso de fármacos antirretrovirales y el aumento en los niveles séricos del perfil de lípidos.

Como resultado de este estudio, se obtuvieron las siguientes características demográficas de los casos nuevos VIH: mayoría hombres entre los 30 y 39 años, estadio clínico principalmente A2, B2 y C3. EL 95.5% de los pacientes inició TARV con Efavirenz / Emtricitabina o Lamivudina /Tenofovir por lo cual no se realizó comparación de lípidos entre tratamientos ya que fueron muy pocos.

De los 89 pacientes incluidos en el estudio solo 5 utilizaban tratamiento hipolipemiente con gemfibrozilo o lovastatina, puede deberse a varias causas ya que no a todos los pacientes se les debe iniciar tratamiento hipolipemiente desde la primera vez que se documenta y además deben tomarse en cuenta las interacciones medicamentosas y los efectos secundarios subyacentes.

Es importante recordar que para los pacientes que tienen dislipidemia y VIH con TARV, la adherencia al tratamiento antirretroviral es de suma importancia. Además, deben aplicarse para estos pacientes las diferentes escalas de riesgo cardiovascular con el objetivo de decidir si verdaderamente se beneficiarían de una terapia hipolipemiente, tomando en cuenta posibles efectos secundarios e interacciones.

Por último, es necesario realizar más investigaciones para establecer una verdadera relación entre la dislipidemia y la terapia antirretroviral específica, ya que en este estudio solo se realizó la descripción del perfil de lípidos de estos pacientes con VIH.

BIBLIOGRAFÍA

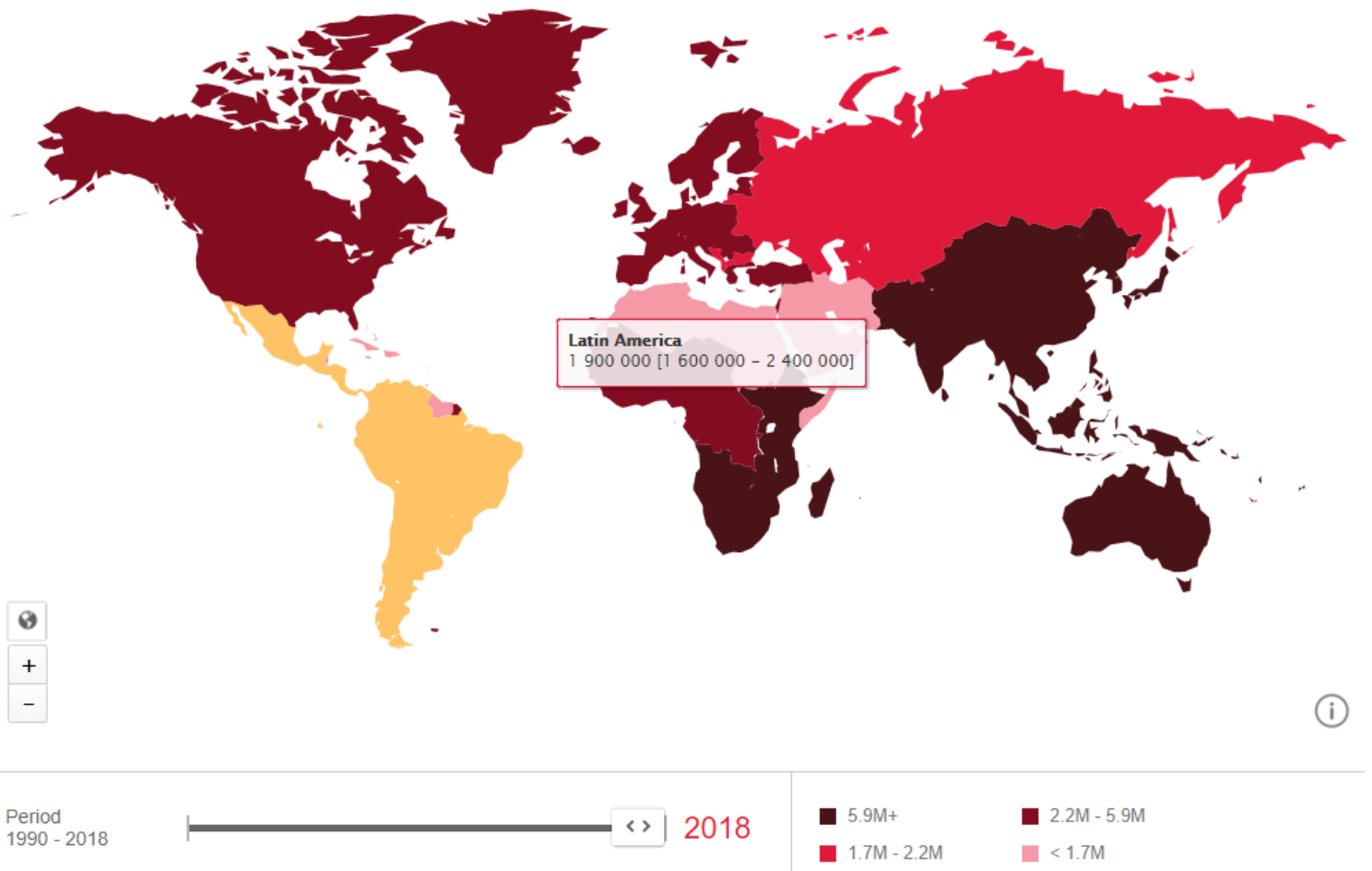
1. Salud M de. Situación VIH y sida. Costa Rica 2002-2017. Análisis de situación de salud.
<https://www.ministeriodesalud.go.cr/index.php/vigilancia-de-la-salud/analisis-de-situacion-de-salud>. Published 2017.
2. J. Larry Jameson, Anthony S. Fauci, Dennis L. Kasper, Stephen L. Hauser, Dan L. Longo JL. *Harrison's Principles of Internal Medicina*. 20th ed. México: McGraw-Hill; 2018.
3. Montero PR. Aspectos epidemiológicos del virus de inmunodeficiencia humana en Costa Rica. *Rev Costarric Salud Pública*. 2018;27(2):118-126.
4. Elías-Calles LC, González TM. Dislipidemia y virus de inmunodeficiencia adquirida / sida Dyslipemia and the HIV / AIDS. *Rev Cuba Endocrinol*. 2010;21(2):202-222.
5. Non LR, Escota G V., Powderly WG. HIV and its relationship to insulin resistance and lipid abnormalities. *Transl Res J Lab Clin Med*. 2017;183:41-56. doi:10.1016/j.trsl.2016.12.007
6. Grinspoon S, Carr A. Cardiovascular Risk and Body-Fat Abnormalities in HIV-Infected Adults. *N Engl J Med*. 2005;352(1):48-62. doi:10.1056/nejmra041811
7. Rodríguez-Gallego E, Gómez J, Domingo P, et al. Circulating metabolic profile can predict dyslipidemia in HIV patients undergoing antiretroviral therapy. *Atherosclerosis*. 2018;273(2018):28-36. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2018.04.008
8. Battegay M, Ryom L. European AIDS Clinical Society (EACS) Guidelines. 2018;(October):1-19.
9. Jorge Souza S, Alves Luzia L, Sousa Santos S, Carvalho Rondó PH. Lipid profile of HIV-infected patients in relation to antiretroviral therapy: A review. *Rev Assoc Med Bras*. 2013;59(2):186-198. doi:10.1016/j.ramb.2012.11.003
10. Osorio J, Álvarez D, Barreto-Mora J, et al. Pulmonary infections in patients with HIV, 20 years after combined antiretroviral therapy. What

- has changed? *Infectio*. 2016;20(3):180-189.
doi:10.1016/j.infect.2015.08.002
11. MacInnes A, Lazzarin A, Di Perri G, et al. Maraviroc can improve lipid profiles in dyslipidemic patients with HIV: Results from the MERIT trial. *HIV Clin Trials*. 2011;12(1):24-36. doi:10.1310/hct1201-24
 12. Palios J, Ikonomidis I, Lekakis J, et al. Microcirculatory vascular dysfunction in HIV-1 infected patients receiving highly active antiretroviral therapy. *Microcirculation*. 2010;17(4):303-310. doi:10.1111/j.1549-8719.2010.00023.x
 13. Yang C-J, Wang H-Y, Chou T-C, Chang C-J. Prevalence and related drug cost of comorbidities in HIV-infected patients receiving highly active antiretroviral therapy in Taiwan: A cross-sectional study. *J Microbiol Immunol Infect*. 2019;52(5):720-727. doi:10.1016/j.jmii.2019.05.011
 14. Bune GT, Yalew AW, Kumie A. The global magnitude of metabolic syndrome among antiretroviral therapy (ART) exposed and ART-naïve adult HIV-infected patients in gedio-zone, southern Ethiopia: Comparative cross-sectional study, using the Adult Treatment Panel III criteria. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev*. 2019;13(5):2833-2841. doi:10.1016/j.dsx.2019.07.051
 15. Mbunkah HA, Meriki HD, Kukwah AT, Nfor O, Nkuo-Akenji T. Prevalence of metabolic syndrome in human immunodeficiency virus - Infected patients from the South-West region of Cameroon, using the adult treatment panel III criteria. *Diabetol Metab Syndr*. 2014;6(1):1-7. doi:10.1186/1758-5996-6-92
 16. Husain NE, Noor SK, Elmadhoun WM, et al. Diabetes, metabolic syndrome and dyslipidemia in people living with HIV in Africa: Re-emerging challenges not to be forgotten. *HIV/AIDS - Res Palliat Care*. 2017;9:193-202. doi:10.2147/HIV.S137974
 17. Hasbum B, Solano A, León MP, Boza R. Guías para el tratamiento de la dislipidemia en pacientes con VIH/SIDA que reciben TARGA. *Acta Med Costarric*. 2005;47(3):144-147.
 18. Antonio Solano-Chinchilla, María Paz León-Bratti AM-J, Carmen Vargas-Mejía, Ricardo Boza-Cordero OP. Guidelines for antiretroviral treatment of Human Immunodeficiency Virus infection in Costa Rica. 2012;54(4):1-

7. <http://www.scielo.sa.cr/pdf/amc/v54n4/art10v54n4.pdf>.
19. Oh J, Hegele RA. HIV-associated dyslipidaemia : pathogenesis and treatment. *Lancet Infect Dis*. 2007;7(December 2007):787-796.
 20. Kotler DP. HIV and antiretroviral therapy: lipid abnormalities and associated cardiovascular risk in HIV-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2008;49 Suppl 2:79-85. doi:10.1097/QAI.0b013e318186519c
 21. Waters DD, Hsue PY. Lipid Abnormalities in Persons Living With HIV Infection. *Can J Cardiol*. 2019;35(3):249-259. doi:10.1016/j.cjca.2018.11.005
 22. Haugaard SB, Andersen O, Pedersen SB, et al. Tumor necrosis factor α is associated with insulin-mediated suppression of free fatty acids and net lipid oxidation in HIV-infected patients with lipodystrophy. *Metabolism*. 2006;55(2):175-182. doi:10.1016/j.metabol.2005.08.018
 23. European AIDS Clinical Society. (EACS) Guidelines on the Prevention and Management of Metabolic diseases in HIV. *HIV Med*. 2008;9:72-81.
 24. Bennett D, Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. 8th ed. España: Elsevier Inc; 2015.
 25. Brunton LL, Chabner BA, Knollmann BC. *Goodman & Gilman: Las Bases Farmacológicas De La Terapéutica*. 13th ed. McGrawHill; 2019.
 26. Judith S Currier, John G Bartlett, MDRajesh T Gandhi, MD:Meg Sullivan M. Management of cardiovascular risk (incl...demia) in patients with HIV - UpToDate.pdf.
 27. Kaplan RC, Kingsley LA, Sharrett AR, et al. Ten-Year Predicted Coronary Heart Disease Risk in HIV-Infected Men and Women. *Clin Infect Dis*. 2007;45(8):1074-1081. doi:10.1086/521935
 28. Acc AHA, Aapa A, Acpm ABC, Ags ADA, Aspc A, Pcna NLA. Guideline on the Management of Blood Cholesterol. *J Am Coll Cardiol*. 2018. doi:10.1016/j.jacc.2018.11.002

ANEXOS

Cuadro 1. Número de personas viviendo con VIH por regiones (2010-2018)



Tomado de UNAIDS (consultado por última vez en setiembre 2019)

<http://aidsinfo.unaids.org?did=5581277ae9beccab3bd5a44e&r=world-continent&t=2018&tb=m&bt=mrli&ts=0,0&aid=5772878c9888f63937b6b1e5&mav=Population: All ages&ml=1&mt=1>

Cuadro 2. Categorías clínicas de la infección por el virus VIH

| | |
|-------------|--|
| Categoría A | <p>La categoría A consiste en una o más de las afecciones que se enumeran a continuación en un adolescente o adulto (mayor o igual a 13 años) con infección por VIH documentada. Las condiciones enumeradas en las Categorías B y C no deben haber ocurrido.</p> <ul style="list-style-type: none">• Infección asintomática por VIH• Linfadenopatía generalizada persistente.• Infección aguda (primaria) por VIH con enfermedad asociada o antecedentes de infección aguda por VIH |
| Categoría B | <p>La Categoría B consiste en condiciones sintomáticas en un adolescente o adulto infectado con VIH que no están incluidas entre las condiciones enumeradas en la Categoría C clínica y que cumplen al menos uno de los siguientes criterios: a) las condiciones se atribuyen a la infección por VIH o son indicativas de un defecto en la inmunidad mediada por células; o b) los médicos consideran que las afecciones tienen un curso clínico o requieren un tratamiento que se complica por la infección por VIH.</p> <ul style="list-style-type: none">• Angiomatosis bacilar• Candidiasis orofaríngea (candidiasis bucal) |

| | |
|-------------|---|
| | <ul style="list-style-type: none"> • Candidiasis vulvovaginal; Persistente, frecuente o poco sensible a la terapia. • Displasia cervical (moderada o grave) / carcinoma cervical in situ • Síntomas constitucionales, como fiebre (38.5 C) o diarrea que dura más de 1 mes • Leucoplasia vellosa, oral • Herpes zoster (culebrilla), que involucra al menos dos episodios distintos o más de un dermatoma • Púrpura trombocitopénica idiopática • Listeriosis • Enfermedad inflamatoria pélvica, especialmente si se complica por un absceso tubo ovárico. • Neuropatía periférica |
| Categoría C | <p>La categoría C incluye las condiciones clínicas enumeradas en la definición de caso de vigilancia del SIDA. Para propósitos de clasificación, una vez que se ha producido una condición de Categoría C, la persona permanecerá en la Categoría C</p> <ul style="list-style-type: none"> • Candidiasis de bronquios, tráquea o pulmones • Candidiasis esofágica • Cáncer cervical, invasivo * • Coccidioidomicosis diseminada o extrapulmonar |

| | |
|--|--|
| | <ul style="list-style-type: none">• Criptococosis extrapulmonar• Criptosporidiosis intestinal crónica (más de 1 mes de duración)• Enfermedad por citomegalovirus (que no sea hígado, bazo o nódulos)• Retinitis por citomegalovirus (con pérdida de la visión)• Encefalopatía, relacionada con el VIH.• Herpes simple: úlcera (s) crónica (más de 1 mes de duración); o bronquitis, neumonitis o esofagitis• Histoplasmosis diseminada o extrapulmonar.• Isosporiasis crónica intestinal (más de 1 mes de duración)• Sarcoma de Kaposi• Linfoma de Burkitt (o término equivalente)• Linfoma inmunoblástico (o término equivalente)• Linfoma primario de cerebro.• Mycobacterium avium complex o M. kansasii, diseminado o extrapulmonar.• Mycobacterium tuberculosis, cualquier sitio (pulmonar * o extrapulmonar)• Mycobacterium, otras especies o especies no identificadas, diseminadas o extrapulmonares |
|--|--|

| | |
|--|--|
| | <ul style="list-style-type: none"> • Neumonía por <i>Pneumocystis carinii</i> • Neumonía recurrente • Leucoencefalopatía multifocal progresiva • Septicemia por salmonella recurrente • Toxoplasmosis del cerebro |
|--|--|

Fuente: MMWR 63(No. RR-03), 11 de abril de 2014.

Cuadro 3. Clasificación de infección por VIH con base en el recuento de Linfocitos T CD4+

| CUADRO 226-2 Etapas 1-3 de la infección por VIH con base en el recuento de linfocitos T CD4+ o el porcentaje de linfocitos T CD4+ del total de linfocitos de acuerdo al CDC^a | | | | | | |
|--|------------------|-----------|------------------|-----------|-----------------------------|-----------|
| Edad en la fecha de medición de los linfocitos T CD4+ | | | | | | |
| Etapa ^a | <1 año | | 1-5 años | | 6 años hasta la vida adulta | |
| | Células/ μ L | % | Células/ μ L | % | Células/ μ L | % |
| 1 | $\geq 1\,500$ | ≥ 34 | $\geq 1\,000$ | ≥ 30 | ≥ 500 | ≥ 26 |
| 2 | 750-1 499 | 26-33 | 500-999 | 22-29 | 200-499 | 14-25 |
| 3 | <750 | <26 | <500 | <22 | <200 | <14 |

^a La etapa se basa principalmente en el recuento de linfocitos T CD4+; el recuento de linfocitos T CD4+ tiene prioridad sobre el porcentaje de linfocitos T CD4+, y se considera el porcentaje sólo cuando falta el recuento.

Fuente: MMWR 63(No. RR-03), 11 de abril de 2014.

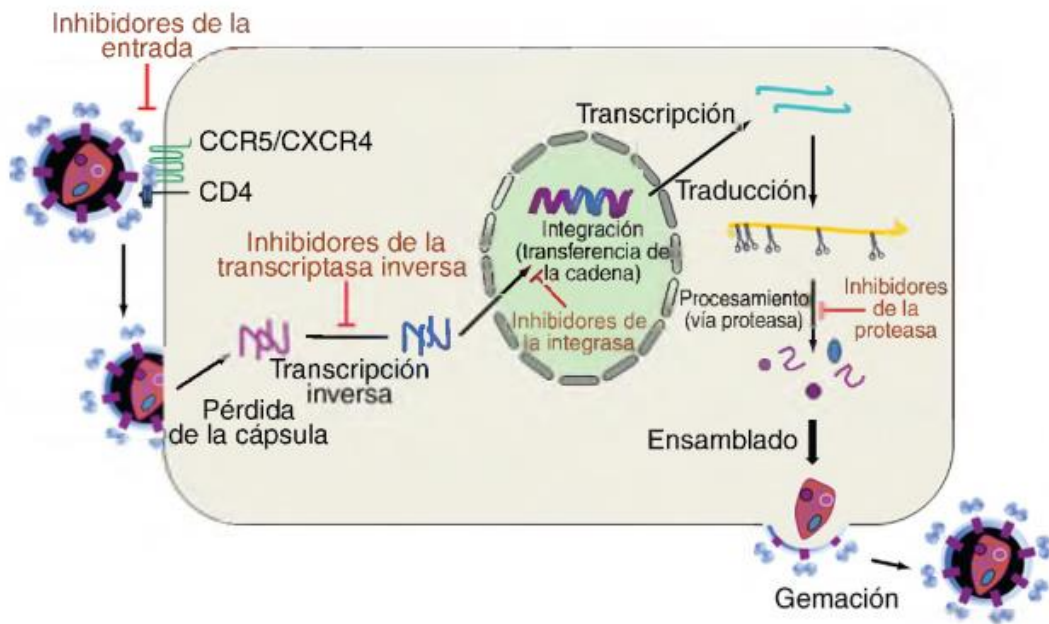
Cuadro 3. Combinación de tratamientos antirretrovirales

| TABLE 197-22 Combination Formulations of Antiretroviral Drugs | |
|---|---|
| NAME | COMBINATION |
| Atripla* | Tenofovir disoproxil fumarate + emtricitabine + efavirenz |
| Biktarvy* | Tenofovir alafenamide + emtricitabine + bictegravir |
| Cimduo | Tenofovir disoproxil fumarate + lamivudine |
| Combivir | Zidovudine + lamivudine |
| Complera* | Tenofovir disoproxil fumarate+ emtricitabine + rilpivirine |
| Descovy | Tenofovir alafenamide + emtricitabine |
| Dutrebis | Raltegravir + lamivudine |
| Epzicom | Abacavir + lamivudine |
| Evotaz | Atazanavir + cobicistat |
| Genvoya* | Tenofovir alafenamide + emtricitabine + elvitegravir + cobicistat |
| Juluca | Dolutegravir + rilpivirine |
| Kaletra | Lopinavir + ritonavir |
| Odefsey* | Tenofovir alafenamide +emtricitabine + rilpivirine |
| Prezcobix | Darunavir + cobicistat |
| Stribild* | Tenofovir disoproxil fumarate + emtricitabine + elvitegravir + cobicistat |
| Symfi* | Tenofovir disoproxil fumarate + lamivudine + efavirenz (600 mg) |
| Symfi Lo* | Tenofovir disoproxil fumarate + lamivudine + efavirenz (400 mg) |
| Triumeq* | Abacavir + lamivudine + dolutegravir |
| Truvada | Tenofovir disoproxil fumarate + emtricitabine |
| Trizivir | Zidovudine + lamivudine + abacavir |

*Complete, once-daily, single tablet regimens.

Tomado de J. Larry Jameson, Anthony S. Fauci, Dennis L. Kasper, Stephen L. Hauser, Dan L. Longo JL. *Harrison's Principles of Internal Medicina*. 20th ed. México: McGraw-Hill; 2018. Página 1458

Figura 1. Mecanismos de acción de medicamentos antirretrovirales



Tomado de Bennett D, Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of infectious Diseases. 8th ed. España: Elsevier Inc; 2015. Página 1705

Figura 2. Impacto metabólico de los medicamentos antirretrovirales

| | | Metabolic impact of drugs | | |
|---------------------------|------|---------------------------|-------------------------|-----------------------------------|
| | | Less | | More |
| Metabolic impact of drugs | Less | NNRTI | NRTI | PI |
| | | NVP | 3TC / FTC ABC TDF | |
| | | EFV | ZDV | ATV/r SQV/r |
| | | | ddl | LPV/r fAPV/r DRV/r |
| | More | | d4T | IDV/r TPV/r RTV (full dose) |

¹Limited data from use of fusion inhibitors (enfuvirtide), integrase inhibitors (raltegravir), and CCR5 inhibitors (maraviroc) suggest these drugs to have little metabolic impact, but length of experience for some of these is limited.

Fig. 2 Metabolic impact of individual antiretroviral drugs and drug classes. 3TC, lamivudine; ABC, abacavir; ATZ, atazanavir; d4T, stavudine; ddl, didanosine; DRV, darunavir; EFV, efavirenz; FTC, emtricitabine; IDV, indinavir; LPV, lopinavir; NFV, nelfinavir; NNRTI, nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor; NRTI, nucleos(t)ide reverse transcriptase inhibitor; NVP, nevirapine; PI, protease inhibitor; PI/r, protease inhibitor pharmacologically boosted with ritonavir; RTV, ritonavir (if used as booster,/r); SQV, saquinavir; TDF, tenofovir DF; TPV, tipranavir; ZDV, zidovudine.

Tomado de European AIDS Clinical Society. (EACS) Guidelines on the Prevention and Management of Metabolic diseases in HIV. *HIV Med.* 2008;9:72-81.

Figura 3. Patrones de cambios metabólicos en la infección por VIH

Table I. General patterns of metabolic changes in HIV infection

| Scenario | TC | LDL | HDL | TG | IR |
|---|----|-----|-----|-----|------------------|
| Untreated HIV infection | ↓ | ↓ | ↓ | ↑ | — |
| Treated HIV infection* | ↑ | ↑ | ↓ | ↑ | ↑ ⁺ |
| NRTI | | | | | |
| ‡NRTI (stavudine, didanosine, zidovudine) | ↑ | ↑ | ↑ | ↑↑ | ↑ |
| <i>Lamivudine/emtricitabine</i> | — | — | — | — | — |
| <i>Tenofovir disoproxil fumarate</i> | — | — | — | — | — |
| <i>Tenofovir alafenamide fumarate</i> | ↑ | ↑ | ↑ | — | — |
| <i>Abacavir</i> | — | — | — | — | — |
| Protease inhibitor | | | | | |
| <i>Lopinavir</i> | ↑ | ↑ | —/↓ | ↑ | —/↑ ⁺ |
| <i>Fosamprenavir</i> | ↑ | ↑ | —/↓ | ↑ | —/↑ ⁺ |
| <i>Atazanavir</i> | ↑ | —/↑ | —/↓ | — | — |
| <i>Darunavir</i> | ↑ | ↑ | —/↓ | ↑ | — |
| NNRTI | | | | | |
| <i>Nevirapine</i> | ↑ | ↑ | ↑↑ | —/↑ | —/↓ |
| <i>Efavirenz</i> | ↑ | ↑ | ↑ | ↑ | — |
| <i>Rilpivirine</i> | — | — | — | — | — |
| Integrase inhibitor | | | | | |
| <i>Raltegravir</i> | — | — | — | — | — |
| <i>Elvitegravir</i> | — | — | — | — | — |
| <i>Dolutegravir</i> | — | — | — | — | — |
| Lifestyle effects (eg, metabolic syndrome, et al) | ↓↑ | ↓↑ | ↓↓ | ↑↑ | ↑↑ |

Tomado de Non LR, Escota G V., Powderly WG. HIV and its relationship to insulin resistance and lipid abnormalities. *Transl Res J Lab Clin Med.* 2017;183:41-56. doi:10.1016/j.trsl.2016.12.007. Página 5