

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

FACULTAD DE MEDICINA

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

DELEGACIÓN SUR DEL DISTRITO FEDERAL

HOSPITAL GENERAL REGIONAL NO 1

CARLOS MAC GREGOR SÁNCHEZ NAVARRO



“INDICES ATEROGÉNICOS Y SÍNDROME METABÓLICO EN
PACIENTES MEXICANOS CON INFECCION POR EL VIRUS DE
LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA (VIH) Y TRATAMIENTO
ANTIRRETROVIRAL”

TESIS

PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA ESPECIALIDAD DE
MEDICINA INTERNA

QUE PRESENTA:
DR. ANTONIO MOLINA CORONA

ASESOR DE TESIS: DRA. SANDRA CARLOTA TREVIÑO PÉREZ

MÉXICO, D.F.

Marzo 2012



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Dra. Gisele V. Orozco Bisson
Coordinadora Clínica de Educación en Investigación en Salud
Hospital General Regional No1 Carlos Mac Gregor
Instituto Mexicano del Seguro Social

Dra. Sandra Carlota Treviño Pérez
Asesor de Tesis
Médico adscrito a la Clínica de VIH/SIDA
Hospital General Regional No1 Carlos Mac Gregor
Instituto Mexicano del Seguro Social

Dra. María Gabriela Liceaga Craviotto.
Asesor de Tesis
Profesor Titular del Curso de Especialización en Medicina Interna
Jefa del Servicio de Medicina Interna
Hospital General Regional No1 Carlos Mac Gregor
Instituto Mexicano del Seguro Social

DEDICATORIA

Dedico el presente trabajo que representa el esfuerzo de mi trabajo realizado durante éstos últimos 4 años de mi vida, a todas las personas que me acompañaron y lograron que se tornara en una etapa grata. A los que día a día hicieron más ligero mi trabajo, más agradable y más divertido. A mis maestros y amigos que me enseñaron los secretos de la Medicina Interna, en especial a los que me dieron herramientas para lograr ver a los pacientes de una manera más humana. Al grupo de segundas mamás que me dirigieron, apoyaron y me brindaron su amistad.

A mi familia que siempre me apoyó y me sigue apoyando, sin ustedes no habría logrado terminar mi camino dentro de la Medicina Interna, gracias, por haberme apoyado en algunos momentos difíciles por lo que tuvimos que pasar. En especial a mi esposa por ser la compañera y amiga que desde hace 6 años he disfrutado, gracias por tu incondicional amor y paciencia, por haberme apoyado en decisiones que tuvimos que tomar en estos 4 años, aún cuando fue difícil llevarlas a cabo. Por último a los dos médicos que más han influido en mi vida, que me han apoyado no solamente en éstos últimos 4 años de mi formación sino en los últimos 30 años de mi vida, han logrado formar a un hombre, médico y ahora especialista de mi persona, gracias sin su apoyo nunca había logrado llegar a tener ni cumplir ningún sueño, gracias, mi más humilde admiración para los dos me gustaría algún día llegar a ser tan generoso, tan buen clínico, paciente y dedicado con mis pacientes como ustedes me han mostrado. Sin duda alguna aún tengo mucho que aprender de ustedes.

Les dedico a todos ustedes el trabajo generado en éstos últimos 4 años y los muchos más por venir....

Antonio Molina Corona

ÍNDICE	Páginas
1. Resumen	5
2. Marco Teórico	6-10
3. Planteamiento	10
4. Justificación	11
5. Objetivos	11
6. Hipótesis	11
7. Diseño 7.1 Tipo de estudio 7.2 Conocimiento que tienen los investigadores sobre el estudio 7.3 Participación del investigador 7.4 Tiempo en el que suceden los eventos 7.5 Relación que guardan entre sí los datos	12
8. Material y métodos 8.1 Universo del Estudio 8.2 Criterios de Selección 8.3 Definición de Variables 8.4 Recursos	12-14
9. Procedimiento	15
10. Validación de Datos	15
11. Presentación de Resultados	16-17
12. Discusión de Resultados	18-19
13. Conclusiones	20
14. Consideraciones Éticas	21
15. Cronograma de Actividades	22
16. Referencias Bibliográficas	23-27
17. Anexos 17.1 Dosificación de medicamentos ARV recomendada 17.2 Criterios para SM acorde a la NCEP ATP III 17.3 Clasificación de enfermedades oportunistas 17.4 Forma de recolección de datos 17.5 Consentimiento Informado 17.6 Tabla 1 17.7 Tabla 2 17.8 Tabla 3 17.9 Tabla 4 17.10 Tabla 5 17.11 Tabla 6	28-42

1. RESUMEN.

INDICES ATEROGÉNICOS Y SÍNDROME METABÓLICO EN PACIENTES MEXICANOS CON INFECCION POR EL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA (VIH) Y TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL.

Introducción. El tratamiento ARV ha modificado el paradigma de la infección por el VIH de ser una enfermedad mortal hacia una enfermedad crónica y manejable, sin embargo se relaciona a alteraciones metabólicas que se traducen en síndrome metabólico.

Objetivo. Determinar cuáles son los factores asociados con el SM e índices aterogénicos alterados en pacientes mexicanos con infección por el VIH y TARAA en el HGR No. 1.

Metodología. Se realizó una entrevista a los pacientes en la cual se les realizó somatometría, toma de signos vitales, del expediente clínico se obtuvieron antecedentes de la infección por VIH, tratamiento antirretroviral y resultados de laboratorio.

Resultados. Se incluyeron 281 pacientes, el 96.1% hombres. El tiempo de evolución de la enfermedad 153.25 ± 60.7 meses, el 76% de nuestros pacientes cumplían criterios para SIDA. El 42% refirió cambios en la distribución de la grasa corporal posterior al inicio de tratamiento antirretroviral, el IMC fue de 24.34 ± 3.34 kg/m², la medición de perímetro abdominal, se reportó alterada en 11.7% y la tensión arterial en 30.2%. En los resultados de laboratorio la glucemia en ayuno se evaluó alterada en 16.4%, triglicéridos séricos en 71.5% y colesterol-HDL en el 71.3%, por lo que se diagnosticó SM en el 31% de nuestra muestra. Los índices aterogénicos evaluados se encontraron alterados, el 64.4% CT/HDL-C y LDL/HDL-C en el 15.3% de los pacientes. Al analizar la relación entre la presencia del SM se encontró una relación significativa con la exposición a estavudina ($p=0.024$) y una mayor prevalencia sin significancia estadística con edad, nevirapina y atazanavir reforzado con ritonavir. El índice aterogénico LDL-C/HDL-C con exposición a estavudina ($p=0.056$), abacavir ($p=0.035$), emtricitabina ($p=0.016$) y el índice CT/HDL-C con el tiempo de evolución de la infección por VIH ($p=0.006$); exposición a: ITRAN ($p=0.05$) y la exposición a indinavir reforzado con ritonavir ($p=0.017$).

Conclusiones. La población estudiada presenta una elevada prevalencia de SM, además de alteraciones de los índices aterogénicos evaluados. La hipoalfalipoproteinemia e hipertrigliceridemia son las alteraciones más encontradas. La presencia del SM se relacionó con la exposición a diferentes agentes terapéuticos.

Palabras claves: Síndrome metabólico, índices aterogénicos, tratamiento antirretroviral.

2. MARCO TEÓRICO.

I. ANTECEDENTES:

La infección por el Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH) / Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA) es un problema de salud pública a nivel mundial. Hasta diciembre del 2009, la Organización Mundial de Salud estimaba existían 33.3 millones de personas viviendo infectadas con VIH/SIDA¹. Así mismo en Estados Unidos de América (EUA) el Centro de Control de las Enfermedades (CDC) informó que un 21% de infectados viven sin conocer su diagnóstico. La incidencia anual en EUA es de 56,300 casos y 18000 pacientes mueren anualmente debido al SIDA. Ha cobrado hasta 2007, mas de 576,000 vidas desde el inicio de la epidemia a principios de la década de 1980 en EUA ². En México se han registrado hasta junio de 2010, 141,256 casos de SIDA, sin embargo se estima que existen 220,000 personas infectadas con el VIH, estableciendo una prevalencia de 0.3% de la población general; así mismo el 47.7% de los infectados se encuentran en el rango de edad de 30-44 años y la mayoría de los pacientes se encuentran en el centro del país³.

El SIDA es la consecuencia final de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Una vez que se ha adquirido la infección, el VIH se replica de manera constante al tiempo que ocurre un recambio acelerado de linfocitos TCD4+ (CD4) como mecanismo compensatorio a la destrucción celular ocasionada por el virus⁴. En ausencia de tratamiento antirretroviral (ARV) este mecanismo se agota en un tiempo promedio que varía de 2 a 12 años⁵, lo que resulta finalmente en la disminución del número de CD4 y el incremento en el riesgo de desarrollar enfermedades oportunistas.

La historia natural de la infección por el VIH puede modificarse con el uso de la terapia antirretroviral altamente activa (TARAA). Este tipo de tratamiento ha demostrado su eficacia al disminuir dramáticamente la morbilidad y la mortalidad de los pacientes con infección por el VIH en distintas cohortes⁶⁻⁷.

Los esquemas de TARAA actualmente recomendados en las diferentes guías de tratamiento ARV tanto nacionales como extranjeras⁸⁻⁹ incluyen un esquema de 2 inhibidores de la transcriptasa reversa análogos de nucleósidos (ITRAN) en combinación con un inhibidor de la transcriptasa reversa no análogo de nucleósido (ITRnAN) o con un inhibidor de la proteasa (IP). Esta recomendación se basa en la eficacia de los esquemas desde el punto de vista virológico e inmunológico aunque la utilidad de esta estrategia se ha visto limitada por la toxicidad de los fármacos antirretrovirales (ARV), particularmente por los efectos adversos de largo plazo, los cuales pueden ser producidos por las 3 clases de medicamentos en uso clínico actual. Sin embargo sus efectos sobre el metabolismo de

lípidos, carbohidratos y tejido adiposo actualmente se ha convertido en una causa frecuente de consulta y se estima representará el principal riesgo de morbimortalidad en pacientes seropositivos. Las alteraciones metabólicas se traducen en dislipidemias, síndrome de lipodistrofia, resistencia a la insulina, hipertensión arterial sistémica y diabetes mellitus¹⁰. Dentro de las alteraciones metabólicas relacionadas al TARAA destaca la dislipidemia, lo que lleva a suponer que la enfermedad cardiovascular puede constituir una importante complicación de la infección por VIH a mediano y largo plazo.

El uso de IP se ha asociado a un amplio espectro de complicaciones crónicas dentro de las que se encuentran la alteración de la resistencia a la insulina¹¹, la redistribución de la grasa corporal y la presencia de dislipidemia¹²⁻¹³. Existe evidencia con el aumento de eventos cardiovasculares, dentro de los que destacan el estudio HOPS¹⁴, DAD¹⁵ y estudio de Frankfurt¹⁶, en los que se encontró un aumento en la incidencia de infarto agudo del miocardio en relación a controles, así como aumento en la admisión hospitalaria relacionada. En el estudio DAD realizado con más de 20,000 pacientes con VIH, de centros especializados de Europa, Estados Unidos y Australia, se demostró que la dislipidemia más común en pacientes vírgenes a tratamiento fueron los niveles bajos de lipoproteínas de alta densidad (HDL), seguido de hipertrigliceridemia, sin embargo se observó que la hipercolesterolemia es 5.48 veces mayor en los casos tratados con TARAA, en especial cuando se incluyen IP en su tratamiento, así mismo el 8% tenían hipertensión y 2.5% Diabetes Mellitus tipo 2^{15,17-18}. La frecuencia con la que ocurren estas alteraciones depende tanto del IP utilizado como de las características individuales de cada paciente. Por ejemplo, la prevalencia de alteraciones morfológicas con el uso de IP varía desde el 20 hasta el 80%¹⁹, y de hecho, la exposición a IP en general por más de 20 meses confiere un riesgo relativo de 3 para desarrollar acumulación anormal de grasa corporal²⁰. Con respecto a la dislipidemia ésta se ha reportado hasta en un 40% de los pacientes, y ocurre de forma más frecuente con algunos fármacos como el ritonavir o el lopinavir/ritonavir aunque se ha reportado prácticamente con todos los IP en uso clínico, a excepción del atazanavir²¹; la alteración lipídica predominante es la hipertrigliceridemia, pero puede presentarse también hipercolesterolemia. Además de las medidas de dieta y ejercicio, el tratamiento farmacológico depende del patrón de la dislipidemia, y se recomienda utilizar fibratos si existe hipertrigliceridemia o estatinas en el caso de la hipercolesterolemia⁸. Otra estrategia que ha probado ser segura desde el punto de vista virológico es el sustituir el IP por un medicamento ITRnAN, como la nevirapina con lo cual un tercio de los pacientes disminuyen significativamente tanto triglicéridos como colesterol²². Con Respecto a los ITRnAN, no se han asociado hasta el momento con modificación de la grasa corporal pero sí con dislipidemia aunque

con menor frecuencia que los IP. En este caso predomina la hipercolesterolemia de tipo HDL, particularmente en el caso de la nevirapina y en menor grado, puede ocurrir hipertrigliceridemia²³⁻²⁴ .

Finalmente, el grupo de los ITRAN ha generado desde hace algunos años una gran preocupación por parte de médicos y de pacientes por el tipo de efectos adversos con los se ha asociado, llamando la atención especialmente la lipoatrofia, ya que el aspecto físico de una persona que presenta esta complicación puede variar desde ser casi imperceptible hasta llegar a un grado avanzado²⁵ lo cual afecta las relaciones interpersonales del paciente o incluso puede conducirlo a la estigmatización. En un estudio donde se evaluó el impacto de la lipoatrofia facial en la autopercepción de pacientes con tratamiento ARV, se encontró que todos los sujetos manifestaban algún grado de deterioro de la autoestima y de la percepción de la imagen corporal, describiendo su aspecto con calificativos como grotesco o deforme y llevándolos entonces a un apego deficiente del tratamiento ARV²⁶. Con el uso de estavudina (d4T) puede ocurrir lipoatrofia hasta en un 48 % de los casos, mientras con zidovudina el porcentaje es de aproximadamente 22%²⁷ .

Si bien algunos medicamentos ARV se han asociado a la aparición de eventos adversos de largo plazo, éste no es el único factor que contribuye a la aparición de los mismos. Como se menciona líneas arriba la predisposición genética parece tener un papel importante en la generación de dichos efectos, pero contribuye también el hecho de que el uso de la TARAA incrementa los años de vida del sujeto y con ello la aparición de enfermedades metabólicas y degenerativas propias de la edad como puede ocurrir con el denominado síndrome metabólico (SM). El SM es una entidad constituida por diferentes factores que predisponen al sujeto a determinado riesgo cardiovascular²⁸. Respecto a la definición de los factores que conforman al SM, existe consenso acerca de los componentes principales, a saber: Intolerancia a la glucosa, obesidad, tensión arterial elevada y dislipidemia, pero dependiendo del grupo de trabajo, existen diferencias acerca de los criterios mayores para definir al síndrome. En la definición de la organización mundial de la salud (OMS) se requiere de la presencia de hiperinsulinemia, intolerancia a la glucosa, glucosa en ayunas mayor a 109 mg/dL o diabetes mellitus más dos de los siguientes factores para el diagnóstico del SM: A) Hipertensión arterial definida como tensión arterial mayor a 140/90 mmHg ó el uso actual de medicamentos antihipertensivos, B) Dislipidemia definida como triglicéridos superiores a 150 mg/dL, colesterol de alta densidad (HDL-C) menor a 35 mg/dL en hombre o menor a 40 mg/dL en mujeres, C) Obesidad, definida como índice de masa corporal (IMC) superior a 30, índice cintura/cadera >0.9 en hombres y >0.85 en mujeres²⁹. Por su parte, la definición de la encuesta nacional de colesterol en Estados Unidos-Panel de Tratamiento en

Adultos (NCEP-ATP III) contempla la presencia de tres o más de los siguientes factores: Tensión arterial mayor a 130/85 mmHg o tratamiento farmacológico para hipertensión arterial sistémica, triglicéridos mayores a 150 mg/dL, HDL-C menor a 40 mg/dL en hombres o de 50 mg/dL en mujeres, circunferencia de cintura mayor a 102 cm. en hombres y 88 cm. en mujeres y glucosa mayor a 100 mg/dL³⁰.

Hasta hace pocos años el valor clínico del SM como factor de riesgo cardiovascular era controversial, pero algunos estudios recientes como el de Lorenzo y cols. demostraron que el ser portador de SM y tener más de 45 años en hombres o más de 55 años en mujeres incrementa significativamente el riesgo cardiovascular, además, el SM es también predictor de diabetes mellitus (DM) además de intolerancia a la glucosa³¹. La prevalencia del SM difiere dependiendo de la población estudiada, en Estados Unidos se ha estimado que 64 de los 201 millones de sujetos con edad mayor a 20 años tienen SM³² en tanto que en México se ha publicado que la prevalencia de SM es alta, por ejemplo, en un estudio con 2158 sujetos entre 20 a 69 años, la prevalencia acorde a los criterios de NCEP-ATP III fue del 26.6%, además de encontrar que 61.8% de los sujetos en esta cohorte tenían criterio de tensión arterial elevada o uso de antihipertensivos conforme a los criterios de la OMS³³ mientras que 42.1% presentaban algún grado de dislipidemia. Por su parte, el estudio FRIMEX que reunió los datos de 140017 pacientes encontró elevada frecuencia de algunos componentes del SM, ya que 71.9% de los participantes presentaban obesidad, 26.5% hipertensión arterial, y 40% hipercolesterolemia³⁴. Esta elevada frecuencia de SM y su diferencia con las cohortes anglosajonas puede ser explicada entre otros factores por diferencias genéticas, culturales, alimenticias y de ámbito geográfico que finalmente determinan los hábitos alimenticios y de salud en general como el tabaquismo o la práctica regular de ejercicio. En pacientes con infección por el VIH los datos son controversiales, en un estudio internacional con 788 pacientes se encontró que la prevalencia de SM era menor a la de la población en general, siendo de 18% utilizando los de la NCEP-ATP III, uno de los factores asociados con la presencia de SM en esta población fue el uso de IP ($P=0.04$)³⁵, un dato que debe resaltarse en este estudio es que solo el 6% fueron de origen hispano. A diferencia de este estudio, en la cohorte HOPS la prevalencia de SM en 645 sujetos con infección por el VIH fue superior a la de 398 controles seronegativos (RR:1.43), en este estudio el uso de terapia ARV en general y de IP en particular se asociaron con mayor riesgo de SM³⁶. Al respecto, un estudio pequeño con 60 pacientes encontró que la prevalencia de SM se incrementó de 16.6% antes del inicio de la TARAA hasta 25% a 48 semanas de haber iniciado la misma³⁷, lo cual es más cercano a las cifras observadas en población general.

El denominado perfil de lipoproteínas aterogénico, es un factor de riesgo para enfermedad arterial coronaria. Se caracteriza por una relación de LDL elevada, con HDL bajas, además de aumento de triglicéridos séricos. Siendo estos identificados en numerosos protocolos de estudio como factores de riesgo cardiovascular aislados³⁸. Sin embargo desde la década de los noventa se han creado diversos índices que han comprobado ser una mejor herramienta predictiva, ya que han aumentado la sensibilidad para la detección de aterogénesis, dentro de éstos se encuentran el índice LDL/HDL y triglicéridos/HDL los cuales se han denominado índices aterogénicos³⁹⁻⁴⁰. Al analizarlos por separado, el que tiene mayor eficacia predictiva es el índice triglicéridos/HDL, ya que ha demostrado incluso ser factor predictor de enfermedad coronaria prematura en pacientes jóvenes⁴⁰. Al continuar las diferentes líneas de investigación se identificó como sumamente relevante para el proceso fisiopatológico de aterogénesis, el tamaño de las partículas de las lipoproteínas, ya que esta es mayor en pacientes que presentan partículas de LDL pequeñas y densas y HDL pequeñas³⁸. Por lo tanto se crearon diversos métodos para establecer el grado de distribución del tamaño de las partículas, existiendo así la medición por electroforesis y por procesos de esterificación complejos⁴¹. Sin embargo carecen de practicidad clínica por ser caros y limitados para diversos laboratorios de investigación, por lo que se buscaron otros métodos de laboratorio para medir la distribución del tamaño de las lipoproteínas que fuesen de mayor utilidad clínica.

Se carece de información sobre las alteraciones lipídicas que ocurren con el uso de la TARAA en pacientes mexicanos, así como acerca de la prevalencia del SM en éstos. Se desconoce también si los factores asociados son similares a los encontrados en otras poblaciones incluyendo las características de hábitos dietéticos que es un factor en general poco explorado en las publicaciones internacionales acerca del tema.

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

¿Cuáles son los factores asociados con el SM e índices aterogénicos alterados en pacientes mexicanos con infección por el VIH y TARAA en el HGR No. 1?

4. JUSTIFICACIÓN.

El tratamiento ARV de tipo TARAA ha modificado el paradigma de la infección por el VIH de ser una enfermedad rápidamente mortal hacia una enfermedad crónica y manejable. A pesar de los beneficios en términos de mortalidad y de morbilidad infecciosa, la utilidad de estos esquemas se ha visto limitada por la toxicidad a largo plazo de los fármacos ARV. Aunque se han descrito los efectos adversos ocasionados por los diferentes grupos de fármacos ARV, no se ha estudiado el comportamiento desde el punto de vista metabólico de los sujetos mexicanos con infección por el VIH y TARAA, como tampoco si la prevalencia de SM es similar a la reportada en estudios realizados con sujetos no hispanos. La prevalencia del SM en México se ha descrito como elevada, pero no se ha investigado si este fenómeno tiene el mismo comportamiento en sujetos mexicanos que además de las características idiosincrásicas propias tienen infección por el VIH y TARAA. Considerando que los sujetos con SM tienen un mayor riesgo cardiovascular, es necesario caracterizar el fenómeno en sujetos nacionales a fin de conocer los factores que se asocian con el SM y posteriormente diseñar estrategias encaminadas a disminuir el riesgo cardiovascular.

5. OBJETIVO.

Determinar cuáles son los factores asociados con el SM e índices aterogénicos alterados en pacientes mexicanos con infección por el VIH y TARAA en el HGR No. 1.

6. HIPÓTESIS.

- 1 . Existe una mayor prevalencia de SM e índices aterogénicos alterados en pacientes con TARAA que contenga IP en pacientes mexicanos con infección por el VIH y TARAA en el HGR No. 1?
2. Existe una mayor prevalencia de SM en pacientes con TARAA que contenga IP en pacientes mexicanos con infección por el VIH y TARAA en el HGR No. 1?
3. Existe una mayor prevalencia de índices aterogénicos elevados en pacientes con TARAA que contenga IP en pacientes mexicanos con infección por el VIH y TARAA en el HGR No. 1?

7. DISEÑO.

7.1. Tipo de Estudio.

a) Descriptivo

7.2. Conocimiento que tienen los investigadores de los factores del estudio.

a) Abierto.

7.3. Participación del investigador.

a) Observacional.

7.4. Tiempo en que suceden los eventos.

a) Retrospectivo.

7.5. Relación que guardan entre sí los datos.

a) Transversal.

8. MATERIAL Y MÉTODO.

8.1. Universo de estudio.

Pacientes adultos con infección por el VIH bajo tratamiento ARV estable, atendidos en la Clínica de SIDA del Hospital General Regional No. 1 "Carlos Mc Gregor Sánchez Navarro del IMSS de junio de 2007 a junio 2011.

8.2. Criterios de selección.

8.2.1. Criterios de Inclusión.

- Pacientes mayores de 18 años
- Cualquier sexo
- Con infección por el VIH comprobada
- Con tratamiento ARV estable durante por lo menos 6 meses previos a base de cualquier combinación triple con 2 ITRAN + 1 IP ó con 2 ITRAN + 1 NAN

8.2.2 Criterios de Exclusión.

- Pacientes que no tengan al menos 6 meses de TARA estable.
- Pacientes que al momento de la entrevista hayan suspendido TARA

8.3.3 Criterios de Eliminación.

- Pacientes con hojas de recolección de datos incompletas.
- Pacientes con diagnóstico de dislipidemia previo a infección con VIH
- Pacientes con diagnóstico de DM previo a infección de VIH
- Pacientes con diagnóstico de HAS previo a infección de VIH

8.3 Descripción de las Variables.

8.3.1 Independientes:

1 TARAA

2 Uso de IP ó ITRNAN

3 Uso de ITRAN

4 Tiempo de TARAA

8.3.2 Dependientes:

1 Síndrome metabólico

2 Indices aterogénicos

DESCRIPCION OPERACIONAL DE LAS VARIABLES:

1. INDEPENDIENTES:

1.1 Tratamiento ARV: Se considera como tal a la administración por vía oral de medicamentos que inhiben determinada parte del ciclo vital del VIH. Los medicamentos deben administrarse de forma conjunta tal como se menciona en el apéndice-1 y se considerará como terapia estable a aquella que se haya administrado de forma continua durante por lo menos 6 meses. Se trata de una variable cualitativa nominal que se expresará con el nombre propio de los medicamentos ARV.

1.2 Uso de IP ó ITRnAN: Se considera como tal a la administración por vía oral de medicamentos que inhiben a la transcriptasa inversa del VIH bloqueando el sitio activo en la proteína 66 de la enzima. Se trata de una variable cualitativa nominal que se expresará con el nombre propio de los medicamentos ITRnAN.

1.3 Uso de ITRAN: Se considera como tal a la administración por vía oral de medicamentos que inhiben a la transcriptasa inversa del VIH mediante inhibición competitiva. Se trata de una variable cualitativa nominal que se expresará con el nombre propio de los medicamentos ITRAN.

1.4 Tiempo de tratamiento ARV: Variable cuantitativa continua que se expresa en meses calendario.

2. DEPENDIENTES:

2.1 Síndrome metabólico: Es una entidad constituida por diferentes factores que predisponen al sujeto a determinado riesgo cardiovascular. Se tomará en cuenta para el estudio la definición de NCEP-ATP-III, que se detalla en el apéndice-2 y se expresará de forma cualitativa nominal como presencia o ausencia de SM. De la misma forma se detallarán los componentes del síndrome por cada paciente. Como puede observarse en los criterios para SM de la clasificación mencionada, se toman en cuenta tensión arterial, circunferencia abdominal, triglicéridos, glucosa sérica y colesterol HDL. Todas las mediciones bioquímicas se realizan de forma rutinaria en los pacientes de la clínica de SIDA del HGR No. 1, para fines del estudio se considerará el valor más próximo al estudio de cada uno de los parámetros mencionados siempre y cuando se haya realizado durante los últimos 3 meses, de no ser así, se solicitará la realización al momento del estudio. En el apartado de material y métodos se abunda sobre esta variable.

8.5. Recursos.

8.5. 1. Recursos Humanos.

Investigador: Dr. Antonio Molina RMI

Actividad Asignada: Búsqueda bibliográfica, elaboración del protocolo, recopilación de información, captura de datos, análisis de resultados y elaboración del informe final.

Investigador: Dra. Sandra Treviño Pérez

Actividad Asignada: Revisiones y correcciones al protocolo de investigación.

8.5.2. Recursos materiales.

Hojas de recolección de datos, cinta métrica, báscula, programa estadístico, computadora y papelería que financiarán los investigadores.

9. PROCEDIMIENTO.

1. Se seleccionó a los pacientes en base a los criterios de inclusión, al ser elegible se le explicó el propósito del estudio y se le proporcionó la hoja de consentimiento informado y se solicitó el expediente clínico a fin de verificar los resultados de laboratorio más recientes. Se considerará como carga viral y conteo de CD4 basal el realizado hasta 6 meses previos al inicio del proyecto.
2. Se recabaron datos de antecedentes del diagnóstico VIH, enfermedades asociadas a SIDA, estadio de la CDC de evolución de la infección VIH.
3. Durante la visita el investigador se dedicó a realizar mediciones de peso, estatura, circunferencia de cintura, cadera, pliegue braquial y bíceps.
4. Se revisó que se hubieran realizado durante los últimos 6 meses medición de glucosa sérica, triglicéridos, colesterol LDL y colesterol HDL, en caso de falta de alguno de los elementos descritos, se procedió a solicitarlos y se recabó en un máximo de dos semanas.

CAPTACIÓN DE LA INFORMACIÓN:

Los datos de los antecedentes de la infección por VIH, somatometría, signos vitales, y resultados de laboratorio se captaron en la forma de recolección de datos correspondientes (Apéndice-4) por el investigador designado para este fin.

10. VALIDACIÓN DE DATOS.

1. Las variables se expresaron en media y desviación estándar o en porcentajes cuando sea pertinente.
2. Se utilizaron tablas de contingencia, pruebas chi-cuadrado y análisis bivariado.
3. Se utilizó la prueba de ANOVA para evaluar la relación de cada variable independiente con la presencia de SM y alteración de los índices aterogénicos.

11. PRESENTACIÓN DE RESULTADOS.

RESULTADOS

Se incluyeron 281 pacientes, de los cuales 270 (96.1%) fueron hombres, la edad promedio fue de 44.35 ± 9.55 años, el paciente con menor edad fue de 22 años y el de mayor de 81 años. El tiempo de evolución de la enfermedad desde su diagnóstico se reportó 153.25 ± 60.7 meses, del cual el mayor tiempo de evolución fue de 26.5 años. De acuerdo a la clasificación de la CDC 213 pacientes (76% cumplieron criterios para Síndrome de Inmuno Deficiencia Adquirida (SIDA), de los cuales tuvieron enfermedades definitorias de ésta el 138 pacientes (48.6%) y el 174 pacientes (63%) tuvieron al momento de ser incluidos en nuestro estudio antecedentes de estar bajo tratamiento médico por alguna comorbilidad dentro de las cuales destacaron dislipidemias, hipertensión arterial, hepatitis viral y diabetes mellitus; antecedente de tabaquismo en el 132 pacientes (47%) con índice tabáquico promedio de 11.64 paquetes/año y realizaron de manera rutinaria 137 pacientes (48.8%) de nuestros pacientes. Al analizar los resultados de recuento celular CD4 (530.84 ± 288.02 cel/ml) y carga viral (CV) se encontró que 229 pacientes (81.5%) se encontraron con carga viral indetectable (Tabla 1).

Al evaluar el TARAA, destacó que 171 pacientes (61%) habían tenido al menos 3 combinaciones de medicamentos y únicamente 44 pacientes (15.7%) fue expuesto a una sola combinación de medicamentos. Dentro de las combinaciones utilizadas de medicamentos el 240 pacientes (85.7%) contenían ITRAN en su tratamiento, 135 pacientes (48.1%) se encontraron bajo régimen de ITRAN/ITRAN y 127 pacientes (45.3%) ITRAN/IP, así mismo el tercer agente más utilizado fueron los ITRAN con 138 pacientes (49.4%) seguidos de 131 pacientes (46.9%) con IP. La mayor parte de los pacientes tuvieron tratamiento con 3 medicamentos (227 pacientes, 81.1%), 14 pacientes (5.3%) con 4 y 37 pacientes (13.5%) con 2 medicamentos. El 100% de los pacientes tuvieron antecedente de exposición a ITRAN destacando lamivudina y zidovudina, como tercer agente activo se expusieron 137 pacientes (48.97%) a ITRAN destacando efavirenz y nevirapina y 133 pacientes (47.34%) se expusieron a IP mayormente lopinavir y atazanavir reforzados con ritonavir (Tabla 2).

Al analizar las variables cardiometabólicas se interrogó sobre antecedentes de DM2 y se reportaron como diabéticos 14 pacientes (5.3%), 118 pacientes (42%) refirió cambios en la

distribución de la grasa corporal posterior al inicio de TARA de los cuales 78 pacientes (66.4%) refirió lipohipoatrofia destacando la facial y en extremidades superiores, 23 pacientes (20.2%) lipohipertrofia principalmente abdominal y 15 pacientes (13.4%) ambas. Dentro de las variables de somatometría el IMC fue de 24.34 ± 3.34 kg/m² (Tabla 3), encontrándose la mayoría de los pacientes con peso adecuado, lo cual se corroboró por medición de perímetro abdominal, reportándose alterado en 24 pacientes (11.7%) únicamente y así mismo la tensión arterial en 84 pacientes (30.2%). En los resultados de laboratorio la glucemia en ayuno se evaluó alterada en 46 pacientes (16.4%), triglicéridos séricos en 201 pacientes (71.5%) y colesterol-HDL en 200 (71.3%) (Tabla 4), por lo que se diagnosticó SM en 87 pacientes que representan el 31% de nuestra muestra. En 261 pacientes (93%) de tuvieron al menos un criterio diagnóstico de SM, siendo la mayoría con 2 criterios 111 pacientes (39.5%), la combinación de criterios más prevalente fue la presencia de alteración de niveles de HDL-C e hipertrigliceridemia más algún otro criterio alterado. Los índices aterogénicos evaluados se encontraron alterados, el 64.4% (181 pacientes) CT/HDL-C y LDL/HDL-C en el 15.3% (42 pacientes) (Tabla 4).

Al analizar la relación entre la presencia del SM en nuestra muestra se encontró una relación estadísticamente significativa con niveles basales de CV ($p=0.048$) y la exposición a estavudina ($p=0.024$), además se encontró una mayor prevalencia del síndrome sin llegar a la significancia estadística con la edad, niveles de CD4 basales, exposición a nefilnavir y atazanavir reforzado con ritonavir. El índice aterogénico LDL-C/HDL-C se encontró una relación estadísticamente significativa con exposición a estavudina ($p=0.056$), abacavir ($p=0.035$) y emtricitabina ($p=0.016$). Los niveles séricos del índice CT/HDL-C tuvieron significancia estadística al relacionarlos con el tiempo de evolución de la infección por VIH ($p=0.006$); exposición a: ITRAN ($p=0.05$) y la exposición a indinavir reforzado con ritonavir ($p=0.017$) (Tabla 5-6).

12. DISCUSIÓN DE RESULTADOS.

El presente estudio demuestra la prevalencia de SM y alteración de los índices aterogénicos y los factores relacionados en pacientes con infección por el VIH en tratamiento antirretroviral. La prevalencia observada en nuestro grupo de estudio se encontró elevada al compararla con un estudio previo realizada por Aguilar Salinas et al, en población sin VIH mexicana los cuales concluyeron 26.6% de pacientes con SM³³ y con un estudio multicéntrico que abarcó países latinoamericanos que concluyeron 24.9% de prevalencia global⁴⁴. Sin embargo en estudios anglosajones se han reportado porcentajes mayores al analizar su población en general⁴⁵.

Estudios previos en pacientes seropositivos VIH se reportó 17-26% en Australia⁴⁶, España⁴⁷, Estados Unidos⁴⁸⁻⁴⁹, los cuales fueron menores a la encontrada en nuestra población de pacientes, sin embargo existen reportes previos de 35-43% en India⁵⁰, Puerto Rico⁵¹ (PR) y Europa⁵²⁻⁵³. De los países con población latina⁴⁴, el presente estudio reportó mayor prevalencia de SM, siendo únicamente el estudio realizado en PR el que tiene mayor porcentaje de pacientes con ésta enfermedad.

Al analizar cada uno de los criterios diagnósticos del SM, observamos que el 39.5% de nuestros pacientes se encuentran en riesgo de padecer el síndrome ya que cuentan con 2 criterios y el 93% de los pacientes tienen al menos un criterio positivo lo cual es similar a lo reportado en estudio de PR. Los niveles de HDL-C y triglicéridos, fueron mayores a los observados en el estudio multicéntrico latinoamericano (pacientes seronegativos VIH) ya que éste reportó 62.9% y 42.6% respectivamente, sin embargo reportaron mayor prevalencia de TA elevada (42.6%) en comparación con nuestros resultados⁴⁴. Llama la atención que nuestra población en comparación con pacientes con SM seronegativos³³⁻⁴⁵, tiene menor IMC, la obesidad abdominal es menor lo cual nos hace establecer que en nuestros pacientes no depende la presencia del síndrome de éstas variables, siendo de mayor importancia los niveles séricos de lípidos.

En los trabajos realizados en pacientes seropositivos se encuentran en la mayoría alteración de lípidos caracterizado por hipoalfalipoproteinemia, hipertrigliceridemia⁴⁶⁻⁵³ como los principales alteraciones relacionadas al SM. La prevalencia de alteración de los niveles de HDL-C se encontró la de mayor descontrol en relación con pacientes del sureste de México (55%)⁵⁴, Países Bajos 39%⁵², PR 53%⁵¹ y Brasil 23.2%⁵⁵. Los niveles de triglicéridos séricos se encontraron alterados en menor proporción a pacientes del sureste de México (76%), pero mayores al estudio danés 44%, brasileño 32.1% y de PR 50%. El análisis de las cifras tensionales alteradas, observamos menor porcentaje de nuestro estudio en relación a estudio danés y brasileño, no así con el de pacientes del sureste de México que reportó 9%. El criterio relacionado a niveles séricos de glucosa en ayuno y perímetro abdominal se encontró similar a estudios realizados en pacientes seropositivos y disminuido en comparación con pacientes seronegativos. El análisis estadístico reveló resultados similares a los publicados en diferentes estudio previos multicéntricos como DAD, estudios realizados en población europea, latinoamericana, estadounidense, los cuales relacionan las alteraciones cardiometabólicas presentes en los pacientes con VIH con el TARA, especialmente con la exposición a algunos ITRAN e IP.

El presente estudio tiene limitaciones por su estructura descriptiva, sin embargo nos da una base para justificar el realizar estudios en población mexicana que evalúen el riesgo cardiometabólico y su relación con los diferentes tipos y combinaciones de medicamentos antirretrovirales. En los cuales se amplíen los métodos diagnósticos utilizados como puede ser el agregar estudios ultraestructurales que comprendan las diferentes apolipoproteínas, marcadores de inflamación específicos relacionados con el aumento en el riesgo cardíaco como la proteína C reactiva ultrasensible, diferentes citosinas involucradas, estudios que analicen éstas alteraciones metabólicas con los cambios en la grasa de visceral que es afectada con el síndrome lipodistrófico el cual tiene un alta prevalencia en la población con infección crónica por VIH y estudios que analicen el tratamiento de preventivo en los pacientes con SM y las alteraciones en el perfil de lípidos expuestos en el presente estudio, ya que puede ser que difiera al establecido en la población.

13. CONCLUSIONES.

La población estudiada presenta una elevada presencia de alteraciones metabólicas que cumplen con los criterios diagnósticos del SM, además de alteraciones de los índices aterogénicos evaluados. El tiempo de evolución desde el diagnóstico de la infección de VIH se encontró elevado, lo que nos refiere que nuestra muestra tiene una sobrevida prolongada a la infección. Al momento de la captación de los pacientes, se encontraron la mayoría con SIDA. Dentro de los criterios diagnósticos de SM, los más prevalentes fueron la alteración de los niveles de alfafipoproteinemia e hipertrigliceridemia y cerca de un tercio de la muestra tiene alteración de los niveles de tensión arterial sistémica. Así mismo se observa un IMC, perímetro abdominal y niveles séricos de glucosa en ayuno con prevalencia disminuida para SM. La mayoría de los pacientes se encuentran en riesgo elevado de presentarlo ya que cumplen 2 criterios.

Nuestra muestra al tener una elevada prevalencia de alteraciones metabólicas, se encuentra con riesgo cardiometabólico elevado, por lo cual es necesario el establecimiento de nuevos estudios que permitan un análisis más profundo para mejorar la prevención de las complicaciones cardiovasculares a las cuales se ha comprobado que están expuestos.

14. CONSIDERACIONES ÉTICAS.

No se contempló realizar maniobra alguna que pudo poner en riesgo al paciente. El proyecto fue aprobado por el Comité Local de Investigación del HGR CMGSN. Se siguieron las leyes y normas tanto nacionales como internacionales para investigación clínica y aplicada en humanos: Ley de General de Salud, artículos 20, 100, 103 y pertinentes; (Todos los procedimientos estuvieron de acuerdo con lo estipulado en el Reglamento de la ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud. Título segundo, capítulo I, Artículo 17, Sección I, investigación sin riesgo.) Así mismo está apegado a las normas internacionales de la investigación clínica dictadas en Helsinki y modificadas en Tokio y en donde se señala que se requiere de aprobación por parte del comité de ética para llevar a cabo este proyecto, así como de la firma de consentimiento informado previo a los procedimientos del estudio, este formato se anexa en el **Apéndice-5**. Por la naturaleza del estudio, no existen conflictos éticos ya que se trata de un estudio descriptivo que no implica riesgo para el sujeto de investigación.

15. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES.

ACTIVIDAD	Mes 1	Mes 2	Mes 3	Mes 4- Mes 7	Mes 8	Mes 9
Elaboración del protocolo (documento)	▲					
Sometimiento a comité de ética		▲				
Reclutamiento de pacientes			▲			
Procedimientos del protocolo				▲		
Resultados y procedimientos estadísticos					▲	
Publicación de resultados						▲

16. BIBLIOGRAFÍA.

1. ONUSIDA / OMS. Situación e la epidemia de SIDA, diciembre de 2003. ONUSIDA /OMS. www.unaids.org.
2. HIV and AIDS in the United States, www.cdc.gov/hiv/topics/surveillance. Junio, 2010.
- 3.CENSIDA. Panorama epidemiológico del VIH/SIDA e ITS en México. www.censida.salud.gob.mx/interior/panorama.html
4. Pantaleo G, Graziosi C, Fauci AS. The immunopathogenesis of human immunodeficiency virus infection. N Eng J Med 1993;328:327-35.
5. Enger C, Graham N, Peng Y et al. Survival from early, intermediate, and late stages of HIV infection. JAMA 1996;275:1329-34.
6. Palella F, Delaney KM, Moorman AC, et al. Reducing morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. N Engl J Med 1998;338:853-60.
7. Mocroft A, Vella S, Benfield TL et al. Changing patterns of mortality across Europe in patients infected with HIV-1. Lancet 1998;352:1725-30.
8. Guidelines for the use of Antiretroviral Agents in HIV-infected Adults and Adolescents. DHHS October 6, 2005.
9. Guía de Manejo Antirretroviral de las Personas que Viven con el VIH/SIDA. CONASIDA. 2ª edición. México, 2005-2006.
10. Mehta R, Loredo B, Sanudo ME, Hernandez S, Rodriguez SI, et al. Epidemiología de las anormalidades de las anormalidades metabólicas en pacientes con infección por VIH, Rev Invest Clín 2004;56:209-221.
11. Murata H, Hruz PW, Mueckler M. The mechanism of insulin resistance caused by HIV protease inhibitor therapy. J Biol Chem 2000;275:20251-20254.
12. Lichtenstein K. Redefining Lipodystrophy Syndrome: Risk and Impact on Clinical Decision Making. J Acquir Immune Defic Syndr 2005;39:395-400.

13. Young J, Weber R, Rickenback M. Lipid profiles for antiretroviral-naïve patients starting PI and NNRTI-based therapy in the Swiss HIV cohort study. *Antivir Ther* 2005;10:585-91.
14. Palella FJ, Baker RK, Moorman AC, Chmiel JS, Wood KC, et al. Mortality in the highly active antiretroviral therapy era, changing causes of death and disease in the HIV outpatient study, *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006;43:27-34.
15. Head G, Mehta NJ, Khan IA, Mehta RN, Gowda RM. Acute coronary syndrome in patients with human immunodeficiency virus disease. *Angiology* 2002; 53: 545 -9.
16. Rickerts V, Brodt H, Staszewski S, Stille W. Incidence of myocardial infarctions in HIV-infected patients between 1983 and 1998: the Frankfurt HIV-cohort study. *Eur J Med Res* 2000; 5: 329-33.
17. 35. Vergis EN, Paterson DL, Wagener MM, Swindells S, Singh N. Dyslipidaemia in HIV-infected patients: association with adherence to potent antiretroviral therapy. *Int J STD AIDS* 2001; 12: 463-8.
18. Badaro R, DeJesus E, Lazzarin A, Jemsek J, Clotet B, et al. Atazanavir with ritonavir or saquinavir vs. lopinavir/ritonavir in patients with multiple virologic failures. *Memories of 5 th International Workshop on Adverse Drug Reactions and Lipodystrophy in HIV, July 8 -11, Paris, France.*
19. Carr A, Samaras K, Burton S et al. A syndrome of peripheral lipodystrophy, hyperlipidaemia and insulin resistance in patients receiving protease inhibitors. *AIDS* 1998;12:F51-F58.
20. Miller J, Carr A, Emery S et al. HIV lipodystrophy: prevalence, severity and correlates of risk in Australia. *HIV Med* 2003;4:293-301.
21. Piliero PJ. Atazanavir: a novel once-daily protease inhibitor. *Drugs-Today* 2004;40:901-12.
22. Tebas P, Yarasheski K, Henry K et al. Evaluation of the virological and metabolic effects of switching protease inhibitor combination antiretroviral therapy to nevirapine-based therapy for the treatment of HIV infection. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2004;20:5898-94.
23. Clotet B, van der Valk M, Negredo E et al. Impact nevirapine on lipid metabolism. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003;34 Suppl 1:S79-84.
24. Young J, Weber R, Rickenbach M et al. Lipid profiles for antiretroviral-naïve patients starting PI- and NNRTI-based therapy in the Swiss HIV cohort study. *Antivir Ther* 2005;10:585-91.

25. James J, Carruthers A, Carruthers J. HIV-associated facial lipoatrophy. *Dermatol Surg*. 2002;28:979-86
26. Echavez M, Horstman W. Relationship between lipoatrophy and quality of life. *AIDS Read* 2005;15:369-75.
27. Joly V, Flandre P, Meiffredy V et al. Increased Risk of Lipoatrophy Under Stavudinein HIV-1 Patients: Results of a Substudy from a Comparative Trial. *AIDS* 2002;16:2447-24-54.
28. Day C. Metabolic syndrome, or What you will: definitions and epidemiology. *Diab Vasc Dis Res* 2007;4:32-8.
29. World Health Organization: Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its complications: Report of a WHO Consultation. Geneva, World Health Org. 1999.
30. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation* 2005;112:2735-2752.
31. Lorenzo C, Williams K, Hunt KJ, Haffner SM. The National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel III, International Diabetes Federation, and World Health Organization Definitions of the Metabolic Syndrome as Predictors of Incident Cardiovascular Disease and Diabetes. *Diabetes Care* 2007;30:8-13.
32. Ford ES, Giles WH, Mokdad. Increasing prevalence of the metabolic syndrome among US adults. *Diabetes Care* 2004;27:2444-2449.
33. Aguilar-Salinas CA, Rojas R, Gomez-Perez FJ, Valles V, Rios-Torres JM, Franco A et al. High prevalence of metabolic síndrome in Mexico. *Arch Med Res* 2004;35(1):76-81.
34. Meaney E, Lara-Esqueda A, Ceballos-Reyes GM, Asbun J, Vela A, Martinez-Marroquin Y et al. Cardiovascular risk factors in the urban Mexican population: The FRIMEX study. *Public Health* 2007;121:378-84.
35. Samaras K, Wand H, Law M, Emery S, Cooper D, Carr A. Prevalence of metabolic syndrome in HIV-infected patients receiving highly active antiretroviral therapy using International Diabetes Foundation and Adult Treatment Panel III criteria: associations with insulin resistance disturbed body fat

compartmentalization, elevated C-reactive protein and hypoadiponectinemia. *Diabetes Care* 2007;30(1):113-9.

36. Palella F, Wang Z, Chu H et al. Correlatos and prevalence of the metabolic syndrome over time in the Multicenter AIDS Cohort Study (MACS). Program and Abstracts of the third IAS Conference on HIV Pathogenesis and Treatment, Julio 24-27 2005. Río de Janeiro Brasil, Abst No: 2B18.

37. Palacios R, Santos J, González M, Ruiz J, Marquez M. Incidente and Prevalence of the metabolic syndrome in a cohort of naive HIV-infected patients: prospective analysis at 48 weeks of highly active antiretroviral therapy. *Int J STD AIDS* 2007;18(3):184-7.

38. Dobiasova M, Frohlich J. The plasma parameter log (TG/HDL-C) as an atherogenic index: correlation with lipoprotein particle size and esterification rate in apoB-lipoprotein-depleted plasma (FERHDL). *Clinical Biochemistry* 2001;34:583–588.

39. Ng TKW, The CB, Vidyadavan MK, et al. A critical evaluation of high density lipoprotein cholesterol as an index of coronary artery disease risk in Malaysians. *Mal J Nutr* 1997; 3: 61-70.

40. Irurita M, López L, Irurita J, et al. Utilidad del índice aterogénico en la predicción de enfermedad coronaria prematura. *Cli e Inv en Aterosclerosis* 2007;19:136-142.

41. Dobiasova M, Frohlich J. Assays of lecithin cholesterol acyltransferase (LCAT). In: *Lipoprotein protocols*. Totowa: Humana Press, 1998, p. 217–30.

42. CDC. 1993 revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults. *MMWR*. 1992; 41(RR-17):1-19

43. Jacobson DL, Knox T, Spiegelman D, Skinner S et al. Prevalence of, evolution of, and risk factors for fat atrophy and fat deposition in a cohort of HIV-infected men and women. *Clin Infect Dis* 2005;40(12):1837-45.

44. Marquez F, Macedo G, Viramontes D, et al. The prevalence of metabolic syndrome in Latin America: a systematic review. *Public Health Nutrition*:2011;14(10),1702-13.

45. Ervin RB. Prevalence of metabolic syndrome among adults 20 years of age and over, by sex, age, race, and ethnicity, and body mass index: United States 2003-2006. *National Health Statistics Reports* 2009;13, 1-8.

46. Samaras K, Wand H, Law M, et al. Prevalence of metabolic syndrome in HIV infected patients receiving highly active antiretroviral therapy using International Diabetes Foundation and Adult Treatment Panel III Criteria: Associations with insulin resistance, disturbed body fat compartmentalization, elevated C reactive protein and hypoadiponectinemia. *Diabetes Care*. 2007; 30:113-19.
47. Jerico C, Knobel H, Montero M, et al. Metabolic syndrome among HIV infected patients: prevalence characteristics and related factors. *Diabetes Care*, 2005;28:132-137.
48. Jacobson DL, Tang AM, Spiegelman D, et al. Incidence of metabolic syndrome in a cohort of HIV infected adults and prevalence related to US population. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndrome*, 2006; 43:458-466.
49. Mondy K, Overton ET, Grubb J, et al. Metabolic syndrome in HIV infected patients from an Urban, Midwestern US outpatient population, *Clinical Infectious Diseases*, 2007;44:726-734.
50. Idiculla J, Ravindra GD, D'Souza J, et al. Diabetes mellitus insulin resistance and metabolic syndrome in HIV-positive patients in South India. *Internatoinal Journal of General Medicine*,2011;4:73-78.
51. Ramirez FA, De Jesus E, Santana J, et al. Prevalence of cardiometabolic risk factors in hispanics living with HIV. *Ethn Dis*,2010;20:423-428.
52. Van Wijk JPH, De Koning EJP, Castro M, et al. Functional and structural markers of atherosclerosis in human immunodeficiency virus- infected patients. *Journal of JACC* 2006;47:1117-1123.
53. Worn SW, Sabin A, Reiss P, et al. Presence of the metabolic syndrome is not a better predictor of cardiovascular disease than the sum of its components in HIV infected individuals; data collection and adverse events of anti-HIV drugs (DAD study). *Diabetes Care* 2009;32:474-480.
54. Castro C, Guerrero A, Santos A, et al. Comparación de tres métodos para la estimación del riesgo cardiovascular en una población de pacientes con infección por VIH. *Med Int Mex* 2011;27:439-445.
55. Lauda LG, Mariath AB, Grillo LP. Metabolic syndrome and its components in HIV infected individuals. *Rev Assoc Med Bras* 2011;57:178-181.

17. ANEXOS

17.1 Anexo 1. DOSIFICACION DE MEDICAMENTOS ARV RECOMENDADAS.

MEDICAMENTOS INHIBIDORES NUCLEÓSIDOS DE LA TRANSCRIPTASA REVERSA

DROGA	FORMULACIÓN	DOSIS
Abacavir (ABC)	300mg tableta	300 ó 600mg
Abacavir/lamivudina	600/300mg tableta	1 tab 600/300mg
Abacavir/lamivudina/zidovudina	300/150/300mg tableta	1 tab 300/150/300 mg
Didanosina (ddI)	125, 200, 250, 400mg cápsulas	≤60kg: 250mg ≥60kg: 400mg
Emtricitabina (FTC)	200mg cápsula	200mg
Lamivudina (3TC)	150, 300 mg tabletas	150 ó 300mg
Lamivudina/zidovudina	150/300 mg tableta	1 tab 150/300mg
Estavudina	15, 20, 30, 40 mg cápsulas	≤60kg: 30mg ≥60kg: 40mg
Tenofovir (TDF)	300mg tabletas	1 tab 300mg
Tenofovir/Emtricitabina	300/200mg tabletas	1 tab 300/200mg
Zidovudina	100mg cápsula, 300mg tableta	200mg ó 300mg

IIINHIBIDORES NO NUCLEÓSIDOS DE TRANSCRIPTASA REVERSA

DROGA	FORMULACIÓN	DOSIS
Delavirdina (DLV)	100, 200mg tabletas	400mg
Efavirenz (EFV)	50, 100, 200mg cápsulas, 600mg cápsulas	600mg
Etravirina (ETR)	100mg tabletas	2 tab 100mg
Nevirapina (NVP)	200mg tabletas	200mg

COMBINACIÓN DE NUCLEÓSIDOS/ NO NUCLEÓSIDOS

DROGA	FORMULACIÓN	DOSIS
Efavirenz/emtricitabina/tenofovir	600/200/300mg tableta	1 tab 600/200/300 mg

INHIBIDOR DE PROTEASA

DROGA	FORMULACIÓN	DOSIS
Atazanavir (ATV)	100, 150, 200, 300mg cápsulas	400mg ó 300mg con 100mg de RTV
Darunavir (DRV)	400, 600 mg tabletas	600mg con 100mg RTV
Fosamprenavir (FPV)	700mg tabletas	1400mg o 700mg con 100mg RTV
Indinavir (IDV)	200, 333, 400mg cápsulas	800mg ó 800mg con 100mg RTV
Lopinavir/ritonavir (LPV/r)	200/50mg, 400/100mg tabletas	2 tab (400/100mg), 4 tab (800/200mg)
Nelfinavir (NFV)	250, 625 tabletas	750mg ó 1250mg
Ritonavir (RTV)	100mg cápsulas	600mg solo, 100-400mg como potenciador con otro IP
Saquinavir (SQV)	200, 500mg cápsulas	1000mg con 100mg RTV
Tipranavir (TPV)	250mg cápsulas	500mg con 200mg RTV

INHIBIDORES DE LA FUSIÓN

DROGA	FORMULACIÓN	DOSIS
Enfuvirtide (T-20)	Solución inyectable 108mg	1 amp SC

ANTAGONISTA CCR5

DROGA	FORMULACIÓN	DOSIS
Maraviroc (MVC)	150, 300mg tabletas	150, 300 ó 600mg depende de combinación

INHIBIDOR DE INTEGRASA

DROGA	FORMULACIÓN	DOSIS
Raltegravir (RAL)	400mg tableta	1 tab 400mg

17.2 Anexo-2 CRITERIOS PARA SM ACORDE A LA NCEP-ATP-III

Parámetro	Valor
Tensión arterial	> 130/85 mmHg o tratamiento farmacológico para hipertensión arterial sistémica
Triglicéridos	> 150 mg/dL
HDL-Colesterol	<40 mg/dL en hombres ó <50 mg/dL en mujeres
Circunferencia de cintura	> 102 cm. en hombres ó > 88 cm. en mujeres
Glucosa sérica	> 100 mg/dL

17.3 Anexo 3. CLASIFICACION DE ENFERMEDADES OPORTUNISTAS

ACORDE A LA CDC 92. (39)

- **Enfermedades de clase A:** Infección asintomática por VIH, Síndrome agudo retroviral, Linfadenopatía generalizada persistente
- **Enfermedades de clase B:** Endocarditis bacteriana, neumonía, meningitis o sepsis, candidiasis vulvovaginal persistente >1 mes, candidiasis orofaríngea, Displasia cervical o CaCu insitu, síntomas constitucionales, leucoplaquia vellosa, herpes zoster en dos episodios y dermatomas distintos, Tb pulmonar, Listeriosis, nocardiosis, enfermedad inflamatoria pélvica, púrpura trombocitopenica idiopática, angiomatosis bacilar, neuropatía periférica

Enfermedades de clase C: Candidiasis esofágica, bronquial, traqueal o pulmonar, coccidioidomicosis diseminada, criptosporidiosis crónica, retinitis por CMV, o CMV en sitio diferente a hígado, bazo o nódulos linfáticos, encefalopatía por VIH, úlceras crónicas en bronquios, pulmón o esófago por herpes simplex, desgaste, histoplasmosis diseminada, septicemia recurrente por Salmonella, Sarcoma de Kaposi, Linfoma de Burkitt, Linfoma maligno, Linfoma de SNC, Isosporiasis crónica intestinal, neumonía por P carinii, Leucoencefalopatía multifocal progresiva, CaCu invasivo, complejo por Micobacterias atípicas, Tb en cualquier localización, toxoplasmosis de SNC

Conteo de CD4	A	B	C
1 (>500 células)	A1	B1	C1
2 (499-200 células)	A2	B2	C2
3 (<200 células)	A3	B3	C3

17.4 Anexo-4. FORMA DE RECOLECCION DE DATOS.

			Fecha:		FOLIO	
Nombre			No. Afiliación		Investigador Principal	
Sexo	FEM	MASC	Edad	Grupo Riesgo:		Fecha Dx VIH: dd/mm /año
Enfermedades previas relacionadas al VIH			Activa	Fecha	Previa	Fecha
1						
2						
3						
4						
5						
Enfermedades no relacionadas a VIH			Activa	Fecha	Previa	Fecha
1						
2						
3						
4						
EXAMENES DE LABORATORIO PREVIO AL TRATAMIENTO ARV						
Carga viral		Fecha	CD4	Fecha		
TRATAMIENTO ARV (ANOTAR ESQUEMA COMPLETO ABREVIADO)			Fecha de Inicio	Sin interrupción al momento del estudio	Fecha de término	Motivo cambio
1						
2						
3						
4						
5						
OTROS TRATAMIENTOS			Fecha Inicio	MOTIVO	Fecha término	
1						
2						
3						
¿Tiene glucosa, colesterol HDL y	SI	FECHA	NO	SOLICITAR EN DOS SEMANAS		

triglicéridos de por lo menos 6 meses?			RAZON	
EXAMEN FISICO				
Peso	FC	FR	TA	Temp
Cintura	Cadera	Pliegue braquial	Triceps	
	VALOR		FECHA	¿TABACO POSITIVO?
Glucosa				CIGARRILOS /DIA NUMERO DE AÑOS
Acido úrico				¿REALIZA EJERCICIO REGULAR?
Triglicéridos				
Colesterol total				
Colesterol-LDL				TIPO DE EJERCICIO TIEMPO EN MINUTOS POR SEMANA:
Carga viral				
CD4				

17.5 Anexo-5.

FORMA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO.

INDICES ATEROGÉNICOS Y SÍNDROME METABÓLICO EN PACIENTES MEXICANOS CON INFECCION POR EL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA (VIH) Y TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL.

CLISIDA.

HGR No. 1 Dr. Carlos Mc. Gregor Sánchez Navarro

IMSS

En la actualidad, el tratamiento de la infección por el VIH, ha contribuido para que esta enfermedad deje de considerarse como una enfermedad mortal y se ha transformado en una enfermedad crónica y manejable. El tiempo promedio de vida se ha alargado considerablemente gracias a la llamada terapia antirretroviral altamente activa o TARAA. Los beneficios de la TARAA, se han visto limitados por la aparición de efectos adversos del tratamiento ARV de largo plazo. Todos los medicamentos ARV pueden producir diversos efectos adversos en algún grado. Uno de los efectos adversos relacionados con el tratamiento ARV es la presencia del denominado síndrome metabólico (SM) el cual se compone de una serie de factores que incrementan el riesgo de presentar enfermedades cardíacas. En México un gran número de personas presenta este síndrome, pero no se conoce la frecuencia de SM en personas que viven con el VIH y que toman TARAA.

El objetivo de este estudio es determinar la frecuencia con la que los pacientes de la clínica de SIDA del Hospital General Regional No. 1 presentan SM, para ello se realizarán mediciones de cintura, cadera, peso, talla, tensión arterial, así como una encuesta para conocer sus hábitos de ejercicio, tabaquismo y dieta. Los datos que se obtengan en este estudio se manejarán en forma estrictamente confidencial.

El que usted decida no participar en este estudio no afectará su atención en la clínica en ninguna forma.

Afirmo que el El Dr: _____, que labora en el Hospital: _____, con domicilio: _____ y a quien puedo localizar en el teléfono: _____ me ha explicado a satisfacción los objetivos del estudio y que mi participación es voluntaria y que consistirá en contestar dos cuestionarios, y que se me realicen mediciones de peso, talla, tensión arterial, cintura y cadera. Entiendo que si es necesario, se me solicitarán estudios de laboratorio complementarios. Entiendo también que la información que se obtenga con este estudio será tratada de forma confidencial, y que no obtendré beneficio económico alguno de mi participación, aunque la información que se obtenga puede ayudar a diseñar estrategias para disminuir el riesgo de enfermedades cardiacas en pacientes con infección por el VIH:

Nombre del paciente:

Firma y fecha:

Nombre del testigo:

Firma y fecha:

Nombre del Investigador:

Firma y fecha:

17.6 Anexo 6

TABLA 1. VARIABLES SOCIODEMOGRÁFICAS Y RELACIONADAS A LA INFECCIÓN POR VIH

n=281 pacientes

Variable

Sexo masculino (n/%)	270/96.1
Edad (años, X)	44.35±9.55 (22-81)
Tabaquismo (n/%)	132/47
Ejercicio (n/%)	137/48.8
Tiempo de evolución de diagnóstico VIH (meses, X)	153.25±60.7 (25-319)

Clasificación CDC

A1(n/%)	4/1.4
A2(n/%)	41/14.6
A3(n/%)	27/9.6
B1(n/%)	1/4
B2(n/%)	22/7.8
B3(n/%)	48/17.1
C1(n/%)	8/2.8
C2(n/%)	33/11.7
C3(n/%)	97/34.5
Recuento CD4(cel/ml, X)	530.84±288.02(20-2053)
Carga viral (copias/ml,X)	8,135.34±48598.89(0-652,000)
Otro tratamiento no relacionado con VIH (n/%)	163/58

CDC: Centro de control de enfermedades, Estados Unidos de América.

17.7 Anexo 7.

TABLA 2. VARIABLES RELACIONADAS A TARA

n=281 pacientes

Medicamentos		N/%
ITRAN+ITRNAN+IP		9/3.2
ITRAN+IP		110/39.1
ITRNAN+IP		7/2.5
ITRAN+ITRNAN		117/41.6
Solo IP		38/13.2
Número de medicamentos		
2 medicamentos		38/13.5
3 medicamentos		228/81.1
4 medicamentos		15/5.3
Tercer agente activo		
ITRNAN		120/49.4
IP		114/46.9
ITRNAN/IP		9/3.7
Exposición por grupos de fármacos		
ITRAN	3TC	227/80.8
	AZT	203/72.2
ITRNAN	EFV	157/55.9
	NVP	73/26
IP	LPV/r	96/34.2
	ATV/r	90/32.1

ITRAN: Inhibidor de la transcriptasa reversa análogo de nucleósido, ITRNAN: Inhibidor de la transcriptasa reversa no análogo de nucleósido, IP: Inhibidor de proteasa, 3TC:lamivudina, AZT:zidovudina, EFV:efavirenz, NVP:nevirapina, LPV/r:lopinavir reforzado con ritonavir, ATV/r:atazanavir reforzado con ritonavir.

17.8 Anexo 8

TABLA 3. VARIABLES CARDIOMETABÓLICAS

n=281pacientes

Somatometría

IMC (kg/m ² , X)	24.34±3.34(13.54-35.4)
Perímetro abdominal (cm, X)	88.58±9.43(68-120)
Tensión arterial sistólica (mmHg, X)	121.48±14.38(90-200)
Tensión arterial diastólica (mmHg), X)	90.45±10.40(60.120)
Autopercepción de cambios en distribución de grasa corporal (N/%)	118/42

Resultados de laboratorio

Glucemia en ayuno (mg/dL, X)	103.64±23.8(66.304)
Triglicéridos (mg/dL, X)	247.09±101.59(47-1041)
HDL-C (mg/dL, X)	35.28±12.23(2.9-90.7)
Colesterol total (mg/dL, X)	201.12±47.89(97-448)
LDL-C (mg/dL, X)	116.98±36.58(23-282)

IMC: Índice de masa corporal, HDL: lipoproteína de alta densidad, LDL: lipoproteína de baja densidad.

17.9 Anexo 9

TABLA 4. VARIABLES RELACIONADAS A SÍNDROME METABÓLICO E ÍNDICES ATEROGÉNICOS

n=281 pacientes

Criterios diagnósticos de SM	N/%
Perímetro abdominal	33/11.7
Tensión arterial	85/30.2
Glucemia	46/16.4
Trigliceridemia	201/71.5
HDL	200/71.2
Síndrome Metabólico	87/31
CT/HDL	181/64.4
LDL/HDL	43/15.3

SM: Síndrome metabólico, HDL: lipoproteína de alta densidad, LDL: lipoproteína de baja densidad, CT: colesterol total.

17.10 Anexo 10

TABLA 5. RELACIÓN DEL SÍNDROME METABÓLICO E ÍNDICES ATEROGÉNICOS CON VARIABLES RELACIONADAS A LA INFECCIÓN POR EL VIH

n=281

Variables	X	SM	LDL/HDL	CT/HDL
		p	p	p
Edad (años)	44.35±9.55	0.086	0.347	0.555
Tiempo de Evolución VIH (meses)	153.25±60.70	0.485	0.593	0.006
CD4 basal(cel/ml)	209.17±196.13	0.067	0.419	0.812
CV basal (cel/ml)	190178.17±266858.17	0.048	0.373	0.436
Tiempo de ITRAN(meses)	79.53±41.5	0.887	0.522	0.050

SM: Síndrome metabólico, HDL: lipoproteína de alta densidad, LDL: lipoproteína de baja densidad, CT: colesterol total, ITRAN: Inhibidor de la transcriptasa reversa análogo de nucleósido.