

11227



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CENTRO MEDICO
NACIONAL LA RAZA.

**“FRECUENCIA DE DISLIPIDEMIA EN
PACIENTES CON VIH/SIDA Y TRATAMIENTO
CON ESQUEMAS COMBINADOS DE
ANTIRETROVIRALES”.**

TESIS DE POSTGRADO

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA

PRESENTA:

JUAN FRANCISCO ARREGUIN PORRAS

ASESORES:

**DR. FELIPE INIESTRA FLORES
DR. JOSE LUIS ESTRADA AGUILAR
DR. CUAUHEMOC RAUL ARIZA ANDRACA**



IMSS

MEXICO, D. F.

2004

REG. No. 20043501075



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

Universidad Nacional Autónoma de México
Instituto Mexicano del Seguro Social
Hospital de especialidades Centro Médico Nacional La Raza.

FRECUENCIA DE DISLIPIDEMIA EN PACIENTES CON VIH/SIDA Y TRATAMIENTO CON
ESQUEMAS COMBINADOS DE ANTIRETROVIRALES”.

ALUMNO: JUAN FRANCISCO ARREGUIN PORRAS
MEDICO RESIDENTE DE CUARTO AÑO DE LA ESPECIALIDAD DE MEDICINA
INTERNA
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES C. M. N. LA RAZA. IMSS.

COMITÉ TUTORIAL:
DR. FELIPE INIESTRA FLORES¹
DR. JOSE LUIS ESTRADA AGUILAR²

COLABORADORES:
DR. CUAUHTEMOC RAUL ARIZA ANDRACA

- 1) Departamento de Medicina Interna Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional La Raza
- 2) Departamento de Medicina Interna Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional La Raza.
- 3) Departamento de Medicina Interna Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional La Raza.

INDICE:

1) Marco Teórico.....	5
2) Planteamiento del problema:	8
3) Objetivos.....	9
4) Tipo de estudio.....	9
5) Variables:.....	9
6) Definición de las Variables.....	10
7) Universo de Trabajo:.....	12
9) Descripción del Estudio:.....	12
10) Recursos y Factibilidad.....	13
11) Aspectos Eticos:.....	13
12) Cronograma:.....	13
13) Anexo 1: Criterios de Calificación y Estadio Revisados por la CDC.....	14
14) Anexo 2: Medicamentos Antiretrovirales.....	16
15) Anexo 3: Hoja de Recolección de Datos.....	17
16) Anexo 4: Declaración de Helsinki.....	18
17) Bibliografía:.....	20

RESUMEN:

AUTORES: Iniestra F; Estrada J; Arreguín F.
TITULO: "FRECUENCIA DE DISLIPIDEMIA EN PACIENTES CON VIH/SIDA Y TRATAMIENTO CON ESQUEMAS COMBINADOS DE ANTIRETROVIRALES"

OBJETIVO: Determinar en pacientes con VIH/SIDA la frecuencia de dislipidemia cuando se les ha administrado tratamiento con esquemas combinados de antiretrovirales.
METODOS Se revisaron las últimas cifras de colesterol sérico de los expedientes de 40 pacientes: 21 con esquema combinado de inhibidores de la proteasa (IP) con análogos no nucleótidos de la transcriptasa reversa (ITRANN) (ritonavir/indavir con efavirenz/nevirapina) y 19 con esquema combinado de inhibidores de la proteasa (IP) con análogos nucleósidos inhibidores de la transcriptasa reversa (ITRAN) (ritonavir/indinavir con zalcitabina /didanosina.

RESULTADOS:

Tomando en cuenta un intervalo de confianza del 95% se realizó la comparación de medias entre los 2 grupos utilizando la prueba t para muestras independientes, encontrando una diferencia muy discreta de 11 mg/dl para el colesterol sérico, mientras que para las cifras de triglicéridos la diferencia entre los 2 grupos fue de 79.5 mg/dl, siendo mayor en el grupo 2.

CONCLUSIONES: Las cifras de colesterol sérico no difieren entre los 2 tipos de esquemas de tratamiento antiretroviral, sin embargo sí hay diferencia en el caso de triglicéridos, obteniendo mayores cifras cuando se utilizó el tratamiento combinado de IP + ITRANN respecto a IP + ITRAN. Sin embargo, será necesario la realización de estudios de tipo prospectivo para el apoyo de los resultados obtenidos en el presente estudio.

En el caso de elegir algunas de las 2 opciones de esquemas de tratamiento abordados en el presente trabajo, es preferible utilizar IP + ITRAN, ya que conlleva menos dislipidemia que los esquemas de IP + ITRANN.

Palabras clave: VIH/ SIDA, antiretrovirales, inhibidores de la transcriptasa reversa, inhibidores de la proteasa, dislipidemia, terapia combinada.

ABSTRACT:

AUTHORS: Iniestra F; Estrada J; Arreguín F.
FREQUENCY OF DYSLIPIDEMIA IN PATIENTS WITH HIV/AIDS AND REGIMENS OF ANTIRETROVIRAL COMBINED THERAPY"

OBJECTIVES: The objectives of the study were to search the frequency and compare in patients with HIV/AIDS the dyslipidemia when they was administred distintas regimens of antiretroviral combined therapy"

METHODS: In this comparative transversal study , the date was collected of clinic report of 40 patients: 21 in combination therapy with protease inhibitors + nucleoside reverse-transcriptase inhibitors (NRTI) (ritonavir/indavir -efavirenz/nevirapina) and 19 with protease inhibitors and no nucleoside reverse-transcriptase inhibitors (NNRTI) (ritonavir/indinavir - zalcitabin /didanosin)

RESULTS:

Was compared the mean of levels of seric tryglicerides and cholesterol among two groups employed t test (CI 95%) The difference in the levels of seric cholesterol was 11 mg/dl, wether the mean difference was 79.5 for tryglicerides.

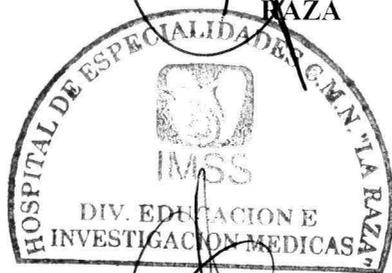
CONCLUSIONS: The levels of seric colesterol not differ among two gropus. Among the patients who has received combination therapy with PI and NRTI the mean levels of triglicerides were 79.5 mg/dl shorter in comparision with other group.

Our results suggesting with the combination therapy with PI and NRTI to reduce the levels of tryglicerides and colesterol.

Further prospective research is needed to confirm this results.

Key board: HIV/ AIDS, antiretrovirales, nucleoside nucleoside reverse transcriptase inhibitors, protease inhibitors, dyslipidemia, combyned therapy.

DR. JESÚS ARENAS OSUNA
JEFE DE ENSEÑANZA
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CENTRO MEDICO NACIONAL LA
RAZA



DR. CUAUHTÉMOC RAUL ARIZA ANDRACA
JEFE DEL SERVICIO DE MEDICINA INTERNA
TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIDAD EN MEDICINA INTERNA
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DEL CENTRO MEDICO NACIONAL
LA RAZA

A handwritten signature in black ink, appearing to read "Felipe Iniestra Flores", written over a horizontal line.

DR. FELIPE INIESTRA FLORES
ASESOR DE TESIS, MEDIO ADSCRITO AL DEPARTAMENTO DE
MEDICINA INTERNA.
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CENTRO MEDICO NACIONAL LA
RAZA

A large, stylized handwritten signature in black ink, consisting of several loops and a long horizontal stroke.

MARCO TEORICO:

INTRODUCCIÓN:

En México, al igual que en el resto de países del mundo, el SIDA se ha convertido en un problema de salud pública complejo, con múltiples repercusiones psicológicas, éticas, económicas y políticas, que rebasan el ámbito de la salud. Desde el comienzo de la epidemia hasta el 30 de diciembre del año 2000, en México se registraron 47,617 casos acumulados de SIDA (1). Sin embargo, debido a los fenómenos de retraso en la notificación y el sub-registro, se considera que en realidad pueden existir alrededor de 64,000 casos. Así también se calcula que existen entre 116 y 117 mil personas infectadas por el VIH (2). Aunque las nuevas opciones terapéuticas han logrado un aumento en la supervivencia y un retraso en el progreso de la enfermedad, el tratamiento de los pacientes con VIH/ SIDA sigue siendo uno de los aspectos más complejos y controvertidos de la terapéutica médica actual.

VIH-SIDA Y TRATAMIENTO ANTIRETROVIRAL:

El tratamiento antiretroviral es aquél que se administra con medicamentos diseñados para inhibir el proceso de replicación viral. Los medicamentos con los que actualmente se cuentan son los inhibidores de la transcriptasa reversa, mismos que se subdividen en 2 grupos: los análogos nucleótidos y los análogos no nucleótidos, un tercer grupo son los inhibidores de la proteasa. Actualmente se investigan nuevos fármacos tal como los inhibidores de la fusión viral a la membrana celular (T20), inhibidores de la integrasa (zintevir) así como inmuno-moduladores (IFN-2). (1). De acuerdo a la Organización Mundial de la Salud, la decisión de comenzar el tratamiento debe efectuarse de acuerdo al conteo de linfocitos CD4+ y al estadio clínico de la enfermedad. Si se dispone de conteo de linfocitos de CD4, se comienza el tratamiento antirretroviral cuando es $< 200/\text{mm}^3$. Si no se dispone de conteo de CD4+, se comienza el tratamiento cuando el conteo de linfocitos totales es menor de $1000/\text{mm}^3$, o bien cuando el paciente se encuentra en estadio clínico IV.

Los medicamentos utilizados para este tratamiento que están disponibles en México se enlistan en la tabla 1. Los esquemas de tratamiento antiretroviral son los siguientes: 1) Esquema de Inhibidores de la Proteasa; 2) Esquemas de Inhibidores no nucleósidos de la Transcriptasa Reversa; 4) Combinaciones de Inhibidores de la Proteasa con Inhibidores Nucleósidos de la Transcriptasa Reversa 5) Combinaciones de Inhibidores de la Proteasa con Inhibidores Nucleósidos de la Transcriptasa Reversa y con Inhibidores No Nucleósidos de la Transcriptasa Reversa.

Tabla 1: Medicamentos Antiretrovirales disponibles en México.

Inhibidores Nucleósidos de la Transcriptasa Reversa	Inhibidores Nucleósidos de la Transcriptasa Reversa		Inhibidores de la Proteasa	
Zidovudina	Stavudina	Nevirapina	Saquinavir	Nelfinavir
Didanosina	Lamivudina	Delavirdina	Ritonavir	Amprenavir
Zalcitabina	Abacavir	Efavirenz	Indinavir	Lopinavir

Fuente: Asociación Mexicana de VIH.SIDA. Guía para el Uso de Medicamentos Antiirretrovirales en pacientes con Infección por el VIH-SIDA. 2002.

Los esquemas que son utilizados en el Hospital de Infectología del Centro Medico Nacional La Raza son:

1) Inhibidores de la Proteasa:

- Saquinavir/Ritonavir ó Nelfinavir
- Indinavir/Nelfinavir ó Ritonavir

2) Inhibidores de la Proteasa con Inhibidores Nucleósidos de la Transcriptasa reversa:

- didanosina + zidovudina + Inhibidores de la Proteasa
- Zidovudina + Inhibidores de la Proteasa

EFFECTOS ADVERSOS DEL TRATAMIENTO ANTIRETROVIRAL

Las complicaciones metabólicas a largo plazo son comunes en la actualidad, además de la falla virológica a pesar del tratamiento combinado. La mayoría de los estudios informan de la aparición de efectos adversos entre los 4 y 6 meses después del comienzo del tratamiento, los principales se enuncian a continuación ⁽³⁾:

1) **Inhibidores de la Proteasa:** (saquinavir, ritonavir, nelfinavir e indinavir), intolerancia gastrointestinal, transaminasemia, hiperglucemia, lipodistrofia, dislipidemia, incremento en los episodios de hemorragia en pacientes con hemofilia.

2) **Inhibidores de la transcriptasa reversa. Análogos nucleotidos :**

Supresión de la médula ósea, intolerancia gástrica, insomnio, acidosis láctica, esteatosis, pancreatitis y neuropatía periférica.

3) **Inhibidores de la transcriptasa reversa. Análogos no nucleotidos:**

Rash, transaminasemia, hepatitis, síntomas de Sistema Nervioso Central, teratogenicidad en primates.

A continuación se describen aspectos particulares de algunos de los efectos adversos:

a) *Acidosis Láctica.* Se presenta durante el tratamiento con inhibidores análogos nucleósidos de la transcriptasa reversa, al parecer asociado a daño estructural en el sistema enzimático de la síntesis de DNA mitocondrial ⁽⁴⁾. La incidencia es de 1.3 casos por 2000 personas año, con una alta mortalidad. Los factores de riesgo incluyen sexo, obesidad, y el uso prolongado de estos medicamentos. ⁽⁵⁾

b) *Hepatotoxicidad:* Definida como el aumento de tres a cinco veces de las transaminasas, se ha observado en el tratamiento con inhibidores análogos no nucleósidos de la transcriptasa reversa.

⁽⁶⁾.

c) *Hiperglucemia.* La hiperglucemia con o sin diabetes ha sido reportada en un 3-17% de pacientes con infección por VIH en varios estudios retrospectivos. La incidencia de hiperglucemia asociada al uso de inhibidores de la proteasa se describió en el 5% de 221 pacientes infectados por VIH ⁽⁷⁾

d) *Hiperlipidemia.* El consumo de los inhibidores de la proteasa puede causar dislipidemia, aumentando las concentraciones de triglicéridos, y partículas de lipoproteínas, como la VLDL. Los cambios en los triglicéridos pueden ocurrir con o sin hallazgos de lipodistrofia durante el primer mes de tratamiento. Lo anterior puede estar acompañado de hiperinsulinemia y resistencia a la insulina, no obstante el mecanismo por el cual esto se lleva a cabo no está aún definido. ^(8,9,10,11,). Se cuenta con estudios clínicos en los que han sido involucrados todos los inhibidores de la proteasa, pero se ha descrito un efecto mas notable con el uso de ritonavir, y sin embargo solo se han obtenido de algunos datos de estudios retrospectivos de un probable efecto

de disminución en los lípidos séricos con la ingesta de los análogos nucleótidos inhibidores de la transcriptasa reversa, específicamente zalcitabina y didanosina sin haber estudios de tipo comparativo con otros esquemas de tratamiento antiretroviral⁽¹⁰⁾.

Lo anterior puede ser incrementado en conjunción con otros factores que intervienen en dislipidemia tal como Diabetes Mellitus y Resistencia a la Insulina, Hipotiroidismo o efectos secundarios de fármacos, así como tabaquismo.^(12,13,14,15,16,17,18,19) De manera menos frecuente se documentan deficiencias enzimáticas de tipo congénito. Una dieta rica en lípidos se correlaciona con el incremento de lípidos séricos. De acuerdo a Waggemans y col ⁽⁴¹⁾ a partir de una ingesta de 200 mg de colesterol en la dieta, le corresponde una cifra sérica de colesterol de 156 mg/dl. A partir de estas cifras, por cada 100 mg de colesterol que se aumente a la dieta, le corresponderá un cambio de 2.2 a 2.3 mg/dl.

VASCULOPATIA, ANTIRRETROVIRALES E INFECCION POR EL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA ADQUIRIDA

La vasculopatía y los factores de riesgo relacionados a esta entidad se han descrito relacionados a los inhibidores de la región catalítica de la proteasa del HIV-1. Esta región es homóloga con 2 proteínas humanas que regulan el metabolismo de los lípidos: la proteína de fijación el ácido retinoico y la proteína relacionada al receptor de las lipoproteínas. De acuerdo a lo anterior se ha hipotetizado que esta homología conlleva a la interferencia de los inhibidores de la proteasa con estas moléculas, iniciando así las alteraciones metabólicas relacionada al consumo de estos medicamentos. Un mecanismo alterno describe la expresión del receptor CD36 en macrófagos relacionado a la acumulación intracelular de ésteres de colesterol, independientemente de la dislipidemia, formando células espumosas en el proceso de aterosclerosis.^(22,23) Así también la disfunción endotelial se asocia con el consumo de los inhibidores de la proteasa, reforzando la idea del incremento del riesgo coronario y de enfermedad vascular carotídea en estos pacientes ^(24,25,26,27).

JUSTIFICACIÓN

Las complicaciones secundarias a los antiretrovirales de tipo metabólico incluyen a la hiperglucemia y a la dislipidemia, principalmente asociados a los inhibidores de la proteasa, sin embargo no se ha descrito de manera dicha complicación en esquemas combinados con antiretrovirales,

Los efectos secundarios disminuyen aún más su calidad de vida.

El presente documento busca explorar el riesgo de dislipidemia entre los distintos esquemas combinados de antiretrovirales. Los resultados del mismo permitirán evaluar el diseño y la realización de otros estudios longitudinales.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En pacientes con VIH/SIDA, ¿la frecuencia de dislipidemia es más frecuente en pacientes que han recibido esquemas combinado de inhibidores de la proteasa (IP) con análogos no nucleótidos de la transcriptasa reversa (ITRANN) (**ritonavir/indavir con efavirenz/nevirapina**) que con inhibidores de la transcriptasa reversa con análogos nucleósidos. (ITRAN) (**ritonavir/indivnavir con zalcitabina /didanosina**)

PREGUNTAS ESPECIFICAS:

1) En pacientes con VIH/SIDA, ¿la frecuencia de dislipidemia a expensas de hipercolesterolemia es diferente cuando se les ha administrado tratamiento prolongado con esquemas combinado con IP con análogos no nucleótidos de la transcriptasa reversa (ITRANN) (**ritonavir/indavir + efavirenz/nevirapina**) que cuando se les ha administrado tratamiento prolongado con esquema combinado de IP + ITRAN(**ritonavir/indivnavir con zalcitabina /didanosina**)

2) En pacientes con VIH/SIDA, ¿la frecuencia de dislipidemia a expensas de hipertrigliceridemia es diferente cuando se les ha administrado tratamiento prolongado con esquemas combinado con inhibidores de la proteasa con análogos no nucleótidos de la transcriptasa reversa (**ritonavir/indavir con efavirenz/nevirapina**) que cuando se les ha administrado tratamiento prolongado con esquema combinado de IP + ITRAN(**ritonavir/indivnavir con zalcitabina /didanosina**)

HIPÓTESIS GENERAL:

En pacientes con VIH/SIDA, la frecuencia de dislipidemia a expensas de hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia es mayor en un 30%₍₃₈₎ cuando se les ha administrado tratamiento prolongado con esquemas combinados de IP+ ITRANN (**ritonavir/indavir con efavirenz/nevirapina**) que cuando se ha administrado tratamiento prolongado con esquemas combinados de IP + ITRAN. (**ritonavir/indivnavir con zalcitabina /didanosina**)

En pacientes con VIH/SIDA, la frecuencia de dislipidemia a expensas de hipercolesterolemia es mayor en un 30%₍₃₈₎ cuando se les ha administrado tratamiento prolongado con esquemas combinados de IP + ITRAN (**ritonavir/indavir con efavirenz/nevirapina**) que cuando se ha administrado tratamiento prolongado con esquemas combinados de IP + ITRAN. (**ritonavir/indivnavir con zalcitabina /didanosina**)

En pacientes con VIH/SIDA, la frecuencia de dislipidemia a expensas de hipertrigliceridemia es mayor en un 30%₍₃₈₎ cuando se les ha administrado tratamiento prolongado con esquemas combinados de IP + ITRANN (**ritonavir/indavir con efavirenz/nevirapina**) que cuando se ha administrado tratamiento prolongado con esquemas combinados de IP + ITRAN. (**ritonavir/indivnavir con zalcitabina /didanosina**)

OBJETIVOS:

GENERAL:

Determinar en pacientes con VIH/SIDA la frecuencia de dislipidemia a expensas de hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia cuando se les ha administrado tratamiento prolongado con esquemas combinados de inhibidores de la proteasa con análogos no nucleotídicos de la transcriptasa reversa (**ritonavir/indavir con efavirenz/nevirapina**) con análogos nucleotídicos inhibidores de la transcriptasa reversa. (**ritonavir/indivnavir con zalcitabina /didanosina**)

ESPECIFICOS:

1) Determinar en pacientes con VIH/SIDA la frecuencia de dislipidemia a expensas de hipertrigliceridemia cuando se les ha administrado tratamiento prolongado con esquemas combinados de inhibidores de la proteasa antiretroviral combinado:

(**ritonavir/indavir con efavirenz/nevirapina**) y cuando se les ha administrado tratamiento prolongado con esquemas combinados de inhibidores de la transcriptasa reversa con análogos nucleotídicos e inhibidores de la proteasa. (**ritonavir/indivnavir con zalcitabina /didanosina**)

2) Determinar en pacientes con VIH/SIDA la frecuencia de dislipidemia a expensas de hipertrigliceridemia cuando se les ha administrado tratamiento prolongado con esquemas combinados de IP + ITRANN(**ritonavir/indavir con efavirenz/nevirapina**) y cuando se les ha administrado tratamiento prolongado con esquemas combinados de IP + ITRAN(**ritonavir/indivnavir con zalcitabina /didanosina**)

TIPO DE ESTUDIO:

Clínico, observacional,, transversal y comparativo.

VARIABLES:

VARIABLE INDEPENDIENTE:

Tratamiento antiretroviral combinado:

- 1) **ritonavir/indavir – efavirenz/nevirapina**
- 2) **ritonavir/indivnavir con zalcitabina /didanosina**

VARIABLE DEPENDIENTE:

Dislipidemia a expensas de:

- a) Hipercolesterolemia de baja densidad
- b) Hipertrigliceridemia

VARIABLE CONFUSORA:

COVARIABLES:

Tabaquismo.

CO-VARIABLES:

2) Estadio Clínico.

VARIABLES DEMOGRAFICAS

1) Edad

2) Sexo

DEFINICION DE LAS VARIABLES:

VARIABLE INDEPENDIENTE:

TRATAMIENTO ANTIRETROVIRAL COMBINADO

Definición conceptual:

Tratamiento con medicamentos destinado a prevenir la replicación del virus de inmunodeficiencia humana en personas infectadas, al menos mayor a 6 meses⁽³¹⁾.

Definición operacional:

El tratamiento administrado con los inhibidores de la proteasa y /o inhibidores de la transcriptasa reversa con análogos nucleótidos y no nucleótidos. Se considerará como esquemas de tratamiento antiretroviral combinado los siguientes:

1) ritonavir/nelfinavir + efavirenz/nevirapina

2) ritonavir-indinavir/zalcitabina -didanosina

Indicadores:

Se corroborará con la tarjeta oficial de la Institución de control del tratamiento, en donde se especifica la indicación, dosificación y medicamento que se le administra al paciente.

También se registrarán las características del tratamiento, medicamento, dosis y duración.

Escala de Medición: Cualitativa dicotómica.

VARIABLE DEPENDIENTE:

1) DISLIPIDEMIA

Caracterizada por hipertrigliceridemia, niveles reducidos de lipoproteínas de alta densidad (HDL), así como incremento de las lipoproteínas de baja densidad. (LDL) ^(27,28)

Definición operacional:

Se diagnostica de forma analítica la dislipidemia en 2 ocasiones distintas de triglicéridos y colesterol total, lipoproteínas de alta y baja densidad con los siguientes valores*:

Triglicéridos: > 250 mg/dl.

Colesterol total:>240 mg/dl.

Indicadores: De acuerdo a los puntos de corte arriba señalados se identificará la presencia o no de dislipidemia.

Escala de Medición: Cuantitativa discreta

CO-VARIABLES:

1) ESTADIO CLINICO:

Definición conceptual:

Es la categoría clínica en la que se encuentra el paciente con infección del Virus de la Inmunodeficiencia Humana, implicando la afectación del sistema linfocitario y la inmunodepresión del huésped ⁽³¹⁾.

Definición operacional:

De acuerdo con los criterios de la CDC, el estadio se determina con el conteo de linfocitos CD4+, en forma conjunta con la evaluación clínica del paciente. Se determinan 3 categorías clínicas. (anexo 1).

Indicadores:

Se corroborará mediante el registro en el expediente de la determinación sérica de linfocitos CD4+ , así como la evaluación clínica.

Escala de Medición:

Cualitativa ordinal

TABAQUISMO:

Definición conceptual: ^(29,30)

Entidad caracterizada por la adicción y consumo al tabaco.

Definición operacional:

Antecedentes de tabaquismo en la actualidad y por lo menos durante el último año.

Indicadores: El registro de dicho rubro en los antecedentes personales no patológicos de la Historia Clínica

Escala de Medición: Cualitativa nominal

VARIABLES DEMOGRAFICAS:

EDAD

Definición conceptual:

El diccionario de la lengua española la define como El tiempo que una persona ha vivido, a contar desde que nació ⁽³²⁾

Definición operacional:

El tiempo en que la persona refiere que ha vivido, identificado por entrevista directa y corroborado con el número de afiliación al Instituto Mexicano del Seguro Social.

Indicadores:

Numero de años.

Escala de Medición:

Cuantitativa discreta.

SEXO:

Definición conceptual:

Condición orgánica que distingue a ciertos individuos de la misma especie con relación a su forma de intervenir en los procesos reproductivos, diferencia que permite clasificarlos como hombre o mujer (32)

Definición operacional:

El fenotipo del paciente e Historia Clínica registrada en el expediente.

Indicadores:

Fenotipo masculino o femenino.

Escala de Medición: Cualitativa dicotómica.

METODOS:

UNIVERSO DE TRABAJO

Se captará en el Hospital de Infectología, la información de expedientes de pacientes con diagnóstico VIH/SIDA con utilización de los criterios de Clasificación y estadio de la CDC. (1993). Se seleccionarán a 42 pacientes en quienes se les haya administrado esquema de tratamiento antiretroviral combinado.

21 con ritonavir/indinavir / efavirenz/nevirapina

21 con ritonavir-indinavir/ zalcitabina -didanosina

SELECCION DE LOS PACIENTES:

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

1) Expedientes de pacientes Adultos jóvenes de edad 21 a 45 años, hombres y mujeres con diagnóstico de VIH/SIDA con Tratamiento antiretroviral

CRITERIOS DE NO INCLUSION

Antecedentes de: 1) Hipertensión arterial sistémica. 2) Diabetes Mellitus. 3) Hipotiroidismo. 7) Tratamiento con otros medicamentos que afecten el metabolismo lipídico (diuréticos tiazídicos, hormonas sexuales, esteroides y beta bloqueadores)

*El cálculo del tamaño de muestra se identifica en los aspectos estadísticos.

DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO.

En orden consecutivo se harán las siguientes actividades:

1) Identificación de los expedientes clínicos de pacientes con diagnóstico de VIH/SIDA y Tratamiento con Antiretrovirales de los cuales se obtendrán los siguientes datos:

- 1) Esquemas de tratamiento antiretroviral combinado prolongado administrado
- 2) Última cifra colesterol y triglicéridos séricos obtenidos.

3) Una vez registrada la información en la hoja de recolección de datos (anexo 11), se concentrará la información en una base de datos digitalizada en el programa SPSS 12.0

ASPECTOS ESTADÍSTICOS:

1) Fórmula para calcular tamaño de muestra:

El tamaño de muestra se calculó con la fórmula para estimar diferencia de proporciones del 0.30 con un valor de π_1 de 0.10, δ de 0.3, α bilateral de 0.05 y β de 0.80, adicionando un 20% de probables pérdidas. La información de π_1 y π_2 se obtuvo del estudio de Maggi y colaboradores⁽²⁶⁾.

2) Análisis:

En el caso de las variables cuantitativas, se identificará la distribución similar o no a la curva normal con la prueba de Kolmogorov Smirnof. Considerando este resultado se aplicará estadística paramétrica o no paramétrica tanto para calcular las medidas de tendencia central y de dispersión. Se efectuara análisis bi-variado. La comparación entre los dos grupos de las variables cuantitativas se efectuara utilizando la prueba de t student y de para la variables cualitativas.

RECURSOS Y FACTIBILIDAD:

HUMANOS:

Investigadores, colaboradores y personal habitualmente involucrado en la atención de los pacientes para la obtención de los datos en los expedientes clínicos: Médicos, Enfermeras, Personal de Dietología y de Laboratorio Clínico.

FACTIBILIDAD:

Se considera factible porque se cuenta con los recursos anteriormente mencionados.

CONSIDERACIONES ETICAS:

4) Se respetaran las normas internacionales para la investigación en seres humanos (anexo 12)

5) Se informará al Médico Tratante de cualquier hallazgo del estudio del paciente que pueda ser de relevancia. El mismo será quien evalúe la pertinencia de cualquier otro procedimiento diagnóstico o terapéutico oportuno, y si se requiere, la derivación del enfermo para su adecuada atención.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

1) Revisión y corrección del protocolo: 1 mes

3) Recolección de los datos: 1 mes

4) Concentración, análisis y escritura de los resultados: 1 mes

TOTAL: 3 meses

RESULTADOS

Se revisaron los datos de 40 expedientes de pacientes con VIH y Tratamiento con Esquemas combinados de Tratamiento antiretroviral:

19 expedientes de pacientes con esquema combinado de inhibidores de la proteasa (IP) con análogos no nucleótidos de la transcriptasa reversa (ITRANN) (**ritonavir/indavir con efavirenz/nevirapina**) (grupo 1) y 20 expedientes de pacientes con esquema combinado de inhibidores de la proteasa (IP) con análogos nucleósidos inhibidores de la transcriptasa reversa (ITRAN) (**ritonavir/indivnavir con zalcitabina /didanosina**) (grupo 2)

Tabla 1:
Distribución de los pacientes por sexo

		tipo de esquema antiretroviral		Total
		1.00*	2.00**	
sexo del paciente	masculino	15	12	27
	femenino	4	9	13
Total		19	21	40

Tabla 2:
Distribución de los pacientes por esquema De tratamiento antiretroviral

		Frecuencia	Percent	Porcentaje
Valid	1.00*	19	47.5	47.5
	2.00*	21	52.5	52.5
Total		40	100.0	100.0

Tabla 3:
Distribución de los pacientes de acuerdo al estadio clínico.

		estadio clínico							Total	
		A1	A2	B1	B2	B3	C1	C2		C3
tipo de esquema antiretroviral	1.00	1	0	0	3	2	0	8	5	19
	2.00	1	2	2	0	2	2	7	5	21
Total		2	2	2	3	4	2	15	10	40

El promedio de edad en el grupo con IP + ITRANN fue de 37 años mientras que en el segundo fue de 35; el promedio de conteo de células CD4+ fue de 298 y 391 respectivamente. De los 40 casos solo el 7% presentaba antecedente de tabaquismo siendo éste de manera ocasional.

De acuerdo al párrafo anterior no había diferencia en las características de los 2 grupos en dichos rubros

En cuanto al estadio clínico, predominó el estadio C2 y C3 en los 2 grupos..

(Tablas 1-3)

*1=Pacientes con esquema combinado de inhibidores de la proteasa (IP) con análogos no nucleótidos de la transcriptasa reversa (ITRANN) (**ritonavir/indavir con efavirenz/nevirapina**)

2=Pacientes con esquema combinado de inhibidores de la proteasa (IP) con análogos nucleósidos inhibidores de la transcriptasa reversa (ITRAN) (ritonavir/indivnavir con zalcitabina /didanosina**).

Figura 1

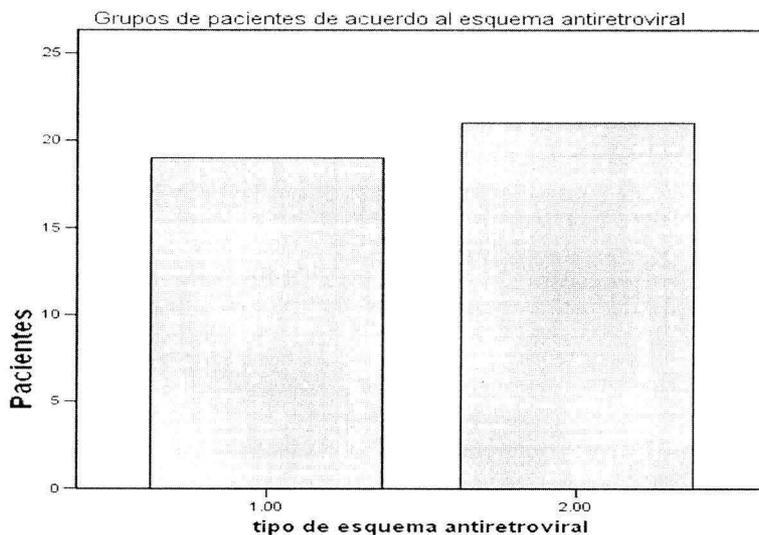


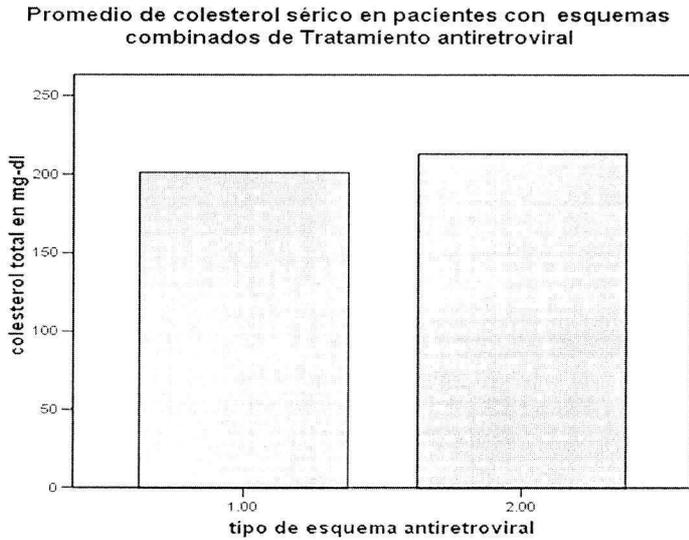
Tabla 3: Promedios de CD4, edad del pacientes, colesterol y triglicéridos en los pacientes con VIH/SIDA y En ambos grupos

tipo de esquema antiretroviral		cuenta total de células CD4	edad del paciente	colesterol total en mg-dl	trigliceridos en mg-dl
1.00*	Media	298.947	37.00	201.05	246.26
	N	19	19	19	19
	Desviación Estándar	173.5209	5.859	71.521	167.369
2.00**	Mean	391.619	35.19	212.95	325.71
	N	21	21	21	21
	Desviación Estándar	212.8228	5.636	58.597	259.401
Total	Media	347.600	36.05	207.30	287.97
	N	40	40	40	40
	Desviación Estándar	198.2945	5.742	64.482	221.473

*1=Pacientes con esquema combinado de inhibidores de la proteasa (IP) con análogos no nucleótidos de la transcriptasa reversa (ITRANN) (**ritonavir/indavir con efavirenz/nevirapina**)

2=Pacientes con esquema combinado de inhibidores de la proteasa (IP) con análogos nucleósidos inhibidores de la transcriptasa reversa (ITRAN) (ritonavir/indivnavir con zalcitabina /didanosina**).

Figura 2



El promedio de colesterol y triglicéridos en el primer grupo fue de 201 mg/dl y 246 mg/dl, mientras que en el segundo grupo se registraron 212 mg/dl y 325 mg/dl respectivamente. (Fig 2 y 3)

Figura 3

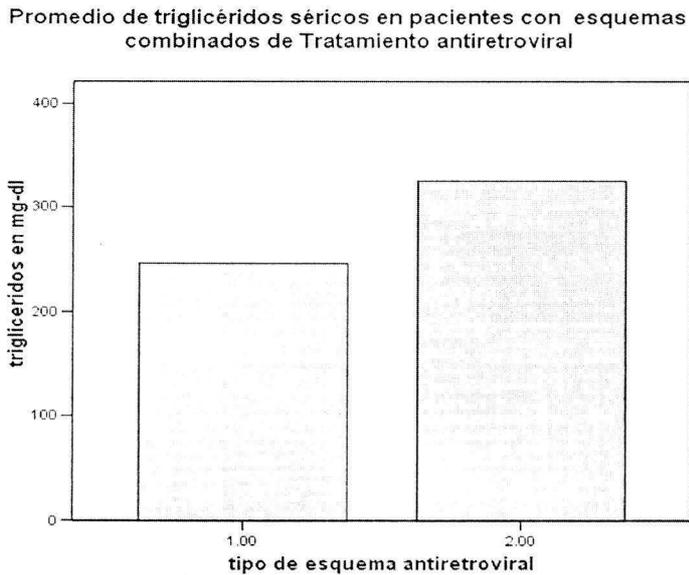


Tabla 4

		Prueba de Levin Para igualdad de Varianzas		Prueba t para Igualar Medias						
		F	Sig.	T	Df	Sig. (2-colas)	Diferencia de Medias	Diferencia. Error Estándar	Intervalo de Confianza (95%)	
									Inferior	Upper
Colesterol total en mg-dl	Variancias Iguales asumidas	1.020	.319	-.578	38	.05	11.900	20.593	-53.5	29.78
Triglicéridos En mg-dl	Variancias Iguales asumidas	4.842	.034	-1.137	38	.05	79.451	69.861	-220.8	61.97

Tomando en cuenta un intervalo de confianza del 95% se realizó la comparación de medias entre los 2 grupos utilizando la prueba t para muestras independientes, encontrando una diferencia muy discreta de 11 mg/dl para el colesterol sérico, mientras que para las cifras de triglicéridos la diferencia entre los 2 grupos fue de 79.5 mg/dl, siendo mayor en el grupo 2.

DISCUSIÓN:

Ya se ha documentado anteriormente el papel importante de los inhibidores de la proteasa en la dislipidemia en paciente con VIH/SIDA. Actualmente se han descrito a su vez complicaciones secundarias en edades tempranas (<45 años) tales como vasculopatía arterial de tipo aterocelrótica coronaria y carotídea. Actualmente se investiga su papel en la vasculopatía intracraneal de dichos pacientes.

En la literatura se hace mención de un probable efecto protector y disminución de la dislipidemia provocada por los IP, al incluir en el esquema de tratamiento antiretroviral con los inhibidores de la transcriptasa reversa, por lo que se realizó el presente estudio.

Los resultados refieren que la hipercolesterolemia es similar en ambos grupos, siendo indistinta la inclusión de ITRAN como ITRANN en el esquema combinado con los IP.

No obstante, sí hay diferencia en la hipertrigliceridemia resultante, siendo las cifras mayores en los pacientes que ingerían el esquema combinado con ITRAN + IP, mientras que los pacientes que llevan a cabo el esquema alterno en el presente documento (ITRANN + IP) presentan menores cifras de triglicéridos séricos, sugiriendo un probable efecto de interacción “protectora” en este rubro.

CONCLUSIONES:

Las cifras de colesterol sérico no difieren entre los 2 tipos de esquemas de tratamiento antiretroviral, sin embargo sí hay diferencia en el caso de triglicéridos, obteniendo mayores cifras cuando se utilizó el tratamiento combinado de IP + ITRANN respecto a IP + ITRAN

Sin embargo, será necesario la realización de estudios de tipo prospectivo para el apoyo de los resultados obtenidos en el presente estudio.

Por el momento las complicaciones secundarias de tipo metabólico, principalmente la dislipidemia, continúan correlacionándose con patología vascular principalmente de tipo arterial con aterosclerosis acelerada, ya documentada en la cardiopatía isquémica en pacientes con VIH y tratamiento antiretroviral prolongado sobre todo con los inhibidores d de la proteasa.

Sin embargo no es posible la sustitución de dichos fármacos en los esquemas de tratamiento antiretroviral, ya que éstos son los que se asocian con mayor disminución en la cuenta viral y la recuperación de células CD4+, así como menor resistencia en comparación con inhibidores de la transcriptasa reversa, tanto análogos nucleótidos como no nucleótidos.

En el caso de elegir algunas de las 2 opciones de esquemas de tratamiento abordados en el presente trabajo, es preferible utilizar IP + ITRANN en atención a disminuir la dislipidemia debida a los inhibidores de la proteasa.

Sin embargo, sigue siendo necesario el uso frecuente de bezafibrato para el tratamiento de la hipertrigliceridemia en estos pacientes, con objeto de disminuir las complicaciones secundarias a mediano y largo plazo debido a este rubro.

CATEGORÍAS CLÍNICAS DE VIH SIDA REVISADOS POR LA CDC*

CATEGORÍA A: Uno o varios de los cuadros enumerados a continuación en un adolescente o un adulto (>13 años). con infección por el VIH comprobada. No deben haberse producido cuadros pertenecientes a las categorías B o C.

Infección asintomática por el VIH.

Linfadenopatía generalizada persistente.

Infección aguda (primaria) por el VIH con enfermedad acompañante o antecedentes de infección aguda por el VIH.

CATEGORÍA B: aparición, en un adolescente o adulto con infección por el VIH, de cuadros sintomáticos que no están incluidos en los cuadros recogidos en la categoría C y que cumplen al menos uno de los siguientes criterios: 1) cuadros atribuidos a la infección por el VIH o que indican un defecto de la inmunidad celular o 2) cuadros cuya evolución clínica o sus necesidades terapéuticas están complicadas por la infección por VIH, en opinión del médico. Entre los ejemplos posibles se encuentran (aunque no se limitan a ellos) los siguientes:

Angiomatosis bacilar

Candidiasis bucofaríngea (muguet)

Candidiasis vulvovaginal; persistente, frecuente o que responde mal al tratamiento

Displasia cervical (moderada o intensa)/carcinoma in situ.

Síntomas consuntivos, como fiebre, (38.5oC) o diarrea de más de 1 mes de duración.

Leucoplasia vellosa bucal.

Herpes zóster con al menos dos episodios distintos, o que afecta a más de un dermatoma.

Púrpura trombocitopénica idiopática.

Listeriosis

Enfermedad inflamatoria pélvica, sobre todo complicada con abscesos tuboováricos.

Neuropatía periférica

CATEGORÍA C: Cuadros recogidos en la definición de caso de vigilancia del SIDA.

Candidiasis de bronquios, tráquea o pulmones.

Candidiasis esofágica.

Cáncer cervical invasor.

Coccidioidomicosis, diseminada o extrapulmonar.

Criptococosis extrapulmonar

Criptosporidiosis intestinal crónica (>1 mes de duración)

Enfermedad por citomegalovirus (no hepática, esplénica o ganglionar) Rinitis por citomegalovirus (con pérdida de la visión).

Encefalopatía relacionada con el VIH.

Herpes Simple: Ulceras crónicas (> 1 mes de duración) o bronquitis, neumonía o esofagitis.

Histoplasmosis diseminada o extrapulmonar.

Isosporiasis intestinal crónica (> 1 mes de duración).

Sarcoma de Kaposi.

Linfoma de Burkitt (o término equivalente).

Linfoma cerebral primario.

Complejo mycobacterium avium o M. Kanasii sistémico o extrapulmonar.

Mycobacterium tuberculosis de cualquier localización (pulmonar o extrapulmonar).

Otras especies de Mycobacterium o especies no identificadas, m diseminada o extrapulmonar.
 Neumonía por Neumocistis Carinii
 Neumonía de repetición
 Leucoencefalopatía multifocal progresiva
 Septicemia recidivante por Salmonella
 Toxoplasmosis cerebral.
 Síndrome de emaciación debido al VIH.

TABLA 1: ESTADIOS CLINICOS REVISADOS POR LA CDC (1993)

Categorías Clínicas			
Celulas TCD4	A	B	C
	Asintomático	Sintomático	Cuadros definitorios
	aguda (primaria)	Cuadros no A ni C*	de SIDA*
>500/ul	A1	B1	C1
200-499/ul	A2	B2	C2
<200/ul	A3	B3	C3

Las áreas sombreadas indican la definición de caso de vigilancia extendida del SIDA

*Centres for Disease Control and Prevention. 1993

TRATAMIENTO ANTIRETROVIRAL

Nombre Genérico	Indinavir	Ritonavir	Nelfinavir	Saquinavir
Presentación	Cápsulas:200,333,400 mg	Cápsulas:100 mg	Tabletas:250 mg Solución:600 mg/7.5 ml	Capsulas de 200 mg
Dosis	800 mg c/8 hrs Dosis separada con DDI por 1 hora Tomar 1 hra antes o 2 después De los alimentos.	600 mg c-12 hrs Dosis separadas Con DDI por 2 hrs Ingerir con las comidas	750 mg tid Ingerir con las comidas	400 mg/día con ritonavir Ingerir con las comidas
Vida media en suero	1.5-2 hrs	3.5 hrs	3.5-5 hrs	1-2 hrs
Via de Metabolismo	Citocromo P450, Inhibidor 3A4	Citocromo P450, Inhibidor 3A4	Citocromo P450, Inhibidor 3 ^a 4	Citocromo P450, Inhibidor 3A4
Almacenamiento	Temperatura ambiente	Refrigerar, excepto sol. Oral	Temperatura ambiente	Temperatura ambiente
Efectos Adversos	Nefrolitiasis Intolerancia GI, náusea Lab: Incrementa Bil. Ind. Cefalalgia, astenia, visión borrosa, rash, trombocitopenia Alopecia Hiperglucemia Redistribución grasa y anormalidades de lípidos Posiblemente incrementa episodios de hemorragia en pacientes con hemofilia	intolerancia GI, náusea Parestesias Hepatitis Pancreatitis Astenia Lab: hipertrigliceridemia transaminasemia, incrementa CPK y acido urico Hiperglucemia Reistribución grasa y alteraciones lipídicas Posiblemente incrementa los episodios de hemorragia en pacientes con hemofilia	Diarrea Hiperglucemia Redistribución grasa y anormalidades lipídicas Posiblemente incrementa episodios de hemorragia en pacientes con hemofilia	Intolerancia gastrointestinal Diarrea, cefalea, transamina Semia, hiperglucemia, lipo- distrofia y dislipidemia. Posi Clemente incrementa los e- pisodios de hemorragia en pacientes con hemofilia.

ANEXO 3:

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS:

México D. F. a de de 200

NOMBRE DEL PACIENTE	
EDAD:	SEXO:
AFILIACION	
CAMA:	
SERVICIO:	
DIAGNOSTICO:	
ESTADIO CLINICO:	
INDICE DE MASA CORPORAL:	

CARACTERÍSTICAS Y ANTECEDENTES CLINICOS:

ANTECEDENTES HEREDOFAMILIARES:			
Hipertensión arterial sistémica	Diabetes Mellitus	Neoplásicos.	
ANTECEDENTES PERSONALES PATOLOGICOS.			
Diabetes:	Toxemia:		
Cardiopatías	Cáncer:		
Obesidad:	Neuropatías	Infecciones:	Otros:
Hipertensión			
Quirúrgicos	Alérgicos	Transfusionales	
ANTECEDENTES PERSONALES NO PATOLOGICOS:			
Tabaquismo: tiempo de consumo y número de cigarrillos diarios.			
Alcoholismo		Sedentarismo.	
CONTEO SERICO DE CD4+:			
Uso previo de antirretrovirales:		SI	NO

Inhibidores de la Proteasa:	
Tiempo de Administración (en meses):	
Indinavir:	Ritonavir:
Saquinavir:	

Inhiibidores de la Transcriptasa Reversa: Análogos Nucleótidos y No Nucleótidos
 Nombre y tiempo de Administración : _____

ANEXO 4:DECLARACION DE HELSINKI.

Recomendaciones para guiar a los médicos en la Investigación biomédica que involucre seres humanos.

Adaptado a la 18ª Asamblea Médica Mundial. Helsinki., Finlandia, 1964 y revisado por la 29ª Asamblea Médica Mundial, Tokio Japón 1975

INTRODUCCION:

Es la misión del médico velar por la salud de las personas. Su conocimiento y conciencia debe de estar completamente dedicada a cumplir esta misión.

La Declaración de Génova de la Asociación Médica Mundial une al médico con las palabras: “La salud de mi paciente será mi primera consideración y el Código Internacional de Ética Médica declarará que “Cualquier acto o consejo que pudiera debilitar la resistencia física y mental de un ser humano debe de ser usada únicamente en su propio beneficio”.

El propósito de la investigación biomédica que involucra a seres humanos debe ser el mejorar los procedimientos diagnósticos, terapéuticos y profilácticos y el entendimiento de la etiología y patogénesis de la enfermedad.

En la práctica médica diaria, la mayoría de los procedimientos diagnósticos, terapéuticos y profilácticos involucran riesgos. Esto también se aplica a fortiori a la investigación biomédica.

El progreso médico está basado en la investigación que en última instancia debe descansar en parte en la experimentación que involucra a seres humanos. En el campo de la investigación biomédica debe reconocerse una diferencia fundamental entre la investigación médica donde la meta principal es el diagnóstico o la terapéutica y aquella donde el objetivo esencial es puramente científico y sin ninguna implicación diagnóstica y terapéutica en la persona que está siendo investigada.

Debe ponerse especial cuidado en la realización de una investigación que pueda afectar el medio ambiente y debe ser respetado el bienestar de los animales que son utilizados en la investigación.

Debido a que es fundamental que los resultados de experimentos de laboratorio sean aplicados a seres humanos para incrementar el conocimiento científico y ayudar al sufrimiento de la humanidad, la Asociación Médica Mundial ha preparado las siguientes recomendaciones como guía para cualquier médico en investigación Biomédica que involucre a seres humanos. Estas recomendaciones deberán ser sujetas a revisiones en el futuro.

Debe señalarse que los lineamientos aquí mencionados son únicamente una guía para los médicos no son excluidos de responsabilidades criminales civiles y éticas bajo las leyes de su propio país.

PRINCIPIOS BASICOS:

1) La investigación biomédica que involucra seres humanos debe sujetarse a los principios científicos generalmente aceptados y debería estar basada en experimentaciones adecuadas de laboratorio y animales, así como en el conocimiento de la literatura médica

2) El diseño y ejecución de cada procedimiento experimental que involucra seres humanos debería estar claramente formulado en un protocolo experimental, el cual será enviado a un comité independiente para su consideración, comentarios y guía.

3) La investigación biomédica que involucre seres humanos debe ser conducida solo por personas científicamente calificadas y bajo la supervisión de un médico clínico competente. La responsabilidad para los sujetos humanos deberá siempre descansar sobre una persona médicamente calificada y no en el sujeto de experimentación aún cuando el sujeto haya dado su consentimiento.

- 4) La investigación biomédica que involucre seres humanos, no puede legítimamente ser llevada a cabo, a menos que la importancia del objetivo esté en proporción a los riesgos inherentes al sujeto.
- 5) Todo proyecto de investigación biomédica que involucre seres humanos debe ser precedido de una cuidadosa evaluación de los riesgos predecibles en comparación con los posibles beneficios al sujeto o a otros seres humanos. En lo que concierne para los derechos del sujeto, éstos deben siempre prevalecer sobre el interés de la ciencia y de la sociedad.
- 6) Debe de ser siempre respetado el derecho de cada sujeto a salvaguardar su integridad. Debe tomarse todas las precauciones para respetar la privacidad y minimizar el impacto del estudio en la integridad física y mental y en la personalidad del sujeto.
- 7) Los médicos deben de abstenerse de comprometerse en proyectos de investigación donde participen seres humanos, a menos de que los riesgos involucrados sean previsibles. Los médicos deben cesar cualquier investigación si los peligros encontrados sobrepasan los beneficios potenciales.
- 8) En la publicación de los resultados, el médico está obligado a preservar la veracidad de los mismos. Los reportes de la experimentación que no estén de acuerdo con los principios estipulados en esta declaración no deben ser aceptados para publicación.
- 9) En cualquier experimento con seres humanos, cada sujeto potencial debe ser informado de los objetivos, métodos, beneficios anticipados, peligrosos potenciales y molestias que el estudio puede provocar. El individuo debe conocer la libertad que tiene para abstenerse de participar o retirarse del mismo si así lo desea. El médico debe obtener el consentimiento informado de preferencia por escrito.
- 10) Cuando se tenga el consentimiento informado para el proyecto de investigación, el médico debe ser precavido si el sujeto está en una relación independiente ya que puede consentir bajo cohesión. En ese caso, el consentimiento informado deberá ser obtenido por un médico que no participe en la investigación y que completamente independiente de esta relación.
- 11) En caso de la incompetencia legal, el consentimiento informado debe de ser obtenido del guardián legal de acuerdo con la legislación nacional. En caso de que la incapacidad físico mental impidan obtener consentimiento informado o cuando el sujeto se in menor, el permiso del familiar responsable reemplaza al del sujeto de acuerdo con la legislación nacional.
- 12) El protocolo de investigación debe contener siempre las consideraciones éticas involucradas y debe contener los postulados de la presente declaración.

INVESTIGACION MEDICA EN COMBINACION CON LA ASISTENCIA CLINICA:

- 1) El tratamiento de las personas enfermas, el médico debe ser libre de usar un nuevo diagnóstico y una medida terapéutica, si en su juicio ofrece la esperanza de salvar una vida, reestableciendo la salud o aliviando el sufrimiento.
- 2) Los beneficios potenciales, riesgos y molestias de un nuevo método, deberán ser ponderadas con las ventajas de la mejor prueba diagnóstica actual y métodos terapéuticos.
- 3) En cualquier estudio médico, cada paciente incluyendo aquéllos del grupo control si existe, deberá ser informado del mejor método diagnóstico y lo terapéutico.
- 4) El rechazo del paciente a participar en el estudio nunca debe de intervenir con la relación médico paciente.

5) Si el médico considera que es esencial no obtener consentimiento informado, las razones específicas de ello deberán ser escritas en el protocolo experimental de investigación, para que así sean transmitidas a un comité independiente.

6) El médico puede combinar la investigación médica con la asistencia siendo el objetivo de ello, la adquisición de nuevos conocimientos médicos.. Solo en la medida que la investigación médica esté justificada por su posible valor diagnóstico y terapéutico para el paciente.

III INVESTIGACION BIOMEDICA NO TERAPEUTICA QUE INVOLUCRE SUJETOS HUMANOS (INVESTIGACION BIOMEDICA NO CLINICA)

1) En la sola aplicación científica de la investigación biomédica llevada sobre seres humanos, es el deber del médico permanecer como el protector de la vida y la salud de esa persona o sobre quien esté siendo llevada a la investigación.

2) Los sujetos deberán ser voluntarios ya sea personas sanas o pacientes para quienes el diseño experimental no esté relacionado con la enfermedad del mismo.

3) El investigador o grupo de investigadores deberán discontinuar la investigación si en su juicio, ésta pudiera continuarse y ser dañada al individuo.

4) En la investigación humana el interés de la ciencia y la sociedad nunca deberá tomar primacía sobre las consideraciones relacionadas al bienestar de los sujetos.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Jáuregui M, Santoscopy M, Muñoz, et al. Guía para el Uso Crónico de Medicamentos antiretrovirales en pacientes con Infección por VIH SIDA. México, D.F: Asociación Médica Mexicana de VIH/SIDA. A. C; 2002: 21-42.
- 2) El SIDA en México, CONASIDA; Notificación Inmediata de casos de SIDA hasta el primer trimestre del 2002. Hipervínculo:<http://www.ssa.gob.ms/conasida/estadis/2002/trim-1/0203-01.html>.
- 3) Carpenter C, Cooper A, Gattell B, et al. antiretroviral therapy in adults: updated recommendations of the International AIDS Society-USA Panel. JAMA 2001; 283: 381-390.
- 4) Kakuda T. Pharmacology of nucleoside and nucleotide reverse transcriptase inhibitor induced mitochondrial toxicity is a key factor in the pathogenesis of ant. Clin Ther 2000; 22: 685-708.
- 5) Boubaker K, Sudre P, Flepp M, et al. Hyperlactaemia and antiretroviral therapy in the Swiss HIV Cohort Study. 7th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. San Francisco. Ca. 2000.
- 6) Den Brinker M, Wit F, Wertheim Van D, et al. Hepatitis B and C virus co-infection and the risk for hepatotoxicity of highly active antiretroviral therapy in HIV-1 infection. AIDS 2000 14: 2895-2902.
- 7) Tsiordas S, Mantzoros C, Hammer S, et al. Effects of protease inhibitors on hyperglucemia, hyperlipidaemia, and lipodystrophy; a 5 year-cohort study. Arch Intern Med 2000; 160: 2050-2056.
- 8) Behrens G, Dejam A, Schmidt et al. Impaired glucose tolerance, beta cell function and lipid metabolism in HIV patients under treatment with protease inhibitors. AIDS 1999; 13: F63-F70.
- 9) Carr A, Samaras K, Burton S, et al. A Syndrome of peripheral lipodystrophy, hyperlipidemia and insulin resistance in patients receiving HIV protease inhibitors. AIDS 1998, 12: F51-F58.
- 10) Périard D, Talenti A, Sudre P, et al. Atherogenic dyslipidemia in HIV-Infected Individuals Treated with Protease Inhibitors. Circulation 1999; 100: 700-705.
- 11) Viraben A, Aquilina R. Indinavir associated lipodystrophy. AIDS 1998; 12: F37-F39.
- 12) Cotran, Kumar, Robbins. Patología Humana. Philadelphia; Mac Graw Hill; 2001: 307-337.
- 13) American Heart Association Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis: A definition of advanced types of atherosclerosis lesions and a Histological classification of atherosclerosis. Circulation 1995 92: 1355- 1374.
- 14) Howard G, Wagenknecht D, Burke G. Cigarette Smoking and Progression of Atherosclerosis. JAMA 1998; 279: 119-123.
- 15) Nathan D. Long-term complications of Diabetes Mellitus. New England Journal of Medicine 1993; 326: 1676-1685.
- 16) Wautier J, Guillausseau P. Diabetes, advanced glycation endproducts and vascular disease. Vasc Med. 1998; 3: 131-137.
- 17) Welch G, Loscalzo J. Homocysteine and atherothrombosis. N Engl J Med 1998; 338: 1042-1050.
- 18) Rexrode K, Carey V, Hennekens C, et al. Abdominal adiposity and coronary heart disease in women. JAMA 1998; 280: 1843-1848.
- 19) Libby P. The Vascular Biology of Atherosclerosis. In: Branwald, Zipes, Libby; Heart Disease, Philadelphia: PA: Saunders; 2001: 99-108.
- 20) Carr Samaras K, Chisholm DJ, et al. Pathogenesis of HIV-1 protease inhibitor associated peripheral lipodystrophy, hiperlipidaemia and insulin resistance. Lancet 1998; 351: 1881-1883.
- 21) Dressman J, Kincer J, Malycev S, et al, HIV protease inhibitors promote atherosclerotic lesion formation independent of dyslipidemia by increasing CD36 dependent cholesteryl ester accumulation in macrophages. J. Clin. Invest 2003; 111: 389-397

- 22) Stein J, Klein M, Bellehumeur J et al. Use of Human Immunodeficiency Virus-1 Protease Inhibitors Associated with Atherogenic Lipoprotein Changes and Endothelial Dysfunction. *Circulation* 2001; 104: 257-262.
 - 23) Ricketts V, Brodt H, Staszewski S, et al. Incidence of myocardial infarctions in HIV-Infected patients between 1983 y 1998: the Frankfurt HIV-cohort study-Eur J. Med. Res. 2000; 4:329-333.
 - 24) Tabib A, Grennland T, Mercier I. Coronary lesions in young HIV-positive subjects at necropsy. *Lancet* 1992; 340:1049-1050.
 - 25) Henry K, Melroe H., Huesbach J et al: Severe premature coronary artery disease with protease inhibitors. *Lancet* 1998; 351:1328-1329.
 - 26) Maggi P, Serio G, Epifani G et al. Premature lesions of the carotid vessels in HIV-1 infected patients treated with portease inhibitors *AIDS* 2000; 14: 123-128
 - 27) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Resumen definitivo del Tercer Informe del National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 10: 484-497.
 - 28) Gerber A. Treatment of Dyslipidemia in Diabetes. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*. 2001; 30: 999-1110.
 - 29) The American Psychiatric Association. *Diagnosis and statistical manual disorders DSM-IV*. Washington D.C: American Psychiatric Association. 1994: 173-191.
 - 30) Sansore RH, Espinosa A . Programa Cognitivo-Conductual de la Clínica para dejar de fumar. México D.F: Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias, 1999.
 - 31) Anderson T, Atkins D., Baker C. Revised Guidelines for HIV Counseling, Testing, and Referral. *Morbidity and Mortality Weekly Report*. 2001; 50: 1-58.
 - 32) Quillet, *Diccionario de la Lengua Española*, Tomo III; México D.F; Cumbres; 1979: 370.
 - 33) Guzmán V, Antuñano F. Fumadores involuntarios: Exposición pasiva al humo de tabaco en el ambiente. *Rev Inst Nal Enf Resp Mex* 2000; 13: 233-239
- Weggemans R, Zock P, Katan M. Dietary cholesterol from eggs increases the ratio of total cholesterol to high-density lipoprotein cholesterol in humans .A meta analysis. *Journal of Clinical*