

**UNIVERSIDAD PRIVADA ANTENOR ORREGO**  
**FACULTAD DE MEDICINA HUMANA**  
**PROGRAMA DE ESTUDIO DE MEDICINA HUMANA**



**TESIS PARA OPTAR EL TÍTULO PROFESIONAL DE MÉDICO CIRUJANO**

---

Comparación de los valores del perfil lipídico entre los esquemas de tratamiento con inhibidores de proteasas boosteados e inhibidores de integrasas en pacientes con VIH/SIDA

---

**Área de Investigación:**

Enfermedades Infecciosas y Tropicales

**Autor:**

Meneses Novoa, Luis Carlos

**Jurado Evaluador:**

**Presidente:** Fernández Gómez, Víctor Javier

**Secretario:** Geldres Alcántara, Tomas Fernando

**Vocal:** Sánchez Rodrigo, Paul

**Asesor:**

Castañeda Sabogal, Alex Napoleón

**Código Orcid:** <https://orcid.org/0000-0002-5182-2640>

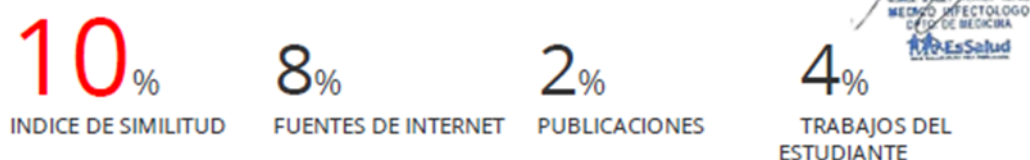
**Trujillo – Perú**

**2023**

**Fecha de sustentación:** 19/07/23

## TESIS

### INFORME DE ORIGINALIDAD



### FUENTES PRIMARIAS

1	<a href="http://repositorio.upao.edu.pe">repositorio.upao.edu.pe</a> Fuente de Internet	6%
2	Submitted to Universidad Privada Antenor Orrego Trabajo del estudiante	2%
3	<a href="http://dspace.unitru.edu.pe">dspace.unitru.edu.pe</a> Fuente de Internet	1%
4	<a href="http://hdl.handle.net">hdl.handle.net</a> Fuente de Internet	1%
5	<a href="http://www.elsevier.es">www.elsevier.es</a> Fuente de Internet	1%

Excluir citas      Activo

Excluir bibliografía      Activo

Excluir coincidencias      < 1%

### Declaración de Originalidad

Yo, Alex Napoleón Castañeda Sabogal, docente del Programa de Estudio de Medicina Humana, de la Universidad Privada Antenor Orrego, asesor de la tesis de investigación titulada "Comparación de los valores del Perfil Lipídico entre los esquemas de tratamiento con Inhibidores de Proteasa boosteados e Inhibidores de Integrasa en pacientes con VIH/SIDA", autor: Luis Carlos Meneses Novoa, dejo constancia de lo siguiente:

- El mencionado documento tiene un índice de puntuación de similitud de 11%. Así lo consigna el reporte de similitud emitido por el software Turnitin el 15/07/23.
- He revisado con detalle dicho reporte y la tesis, y no se advierte indicios de plagio.
- Las citas a otros autores y sus respectivas referencias cumplen con las normas establecidas por la Universidad.

Lugar y Fecha: Trujillo-Perú 20/07/23

Luis Meneses Novoa

Alex Castañeda Sabogal

DNI: 73448153

DNI: 17939232

ORCID: 0000-0002-5182-2640



DR. ALEX NAPOLEÓN CASTAÑEDA SABOGAL  
C.M.P. 21021 R.N.E. 13725  
MEDICO INFECTOLOGO  
D.F.T.O. DE MEDICINA  
R. O. S. Salud

Firma Asesor



Firma Autor

## **DEDICATORIA**

### ***A Dios y la Virgen:***

Por guiarme siempre y no olvidarse de mí, por cuidarme en cada momento, y por brindarme las herramientas necesarias para culminar la carrera de medicina humana.

### ***A mis papás:***

Matty y Lalo, por ser mi guía y brindarme su apoyo incondicional y no dejarme rendirme durante estos 7 años de estudio académico.

## **AGRADECIMIENTOS**

*A mi asesor Alex Castañeda Sabogal, por su dedicación y orientación en todo momento y apoyo incondicional para poder finalizar este trabajo de investigación.*

*A los residentes del servicio de enfermedades infecciosas y tropicales del HVLE por el apoyo brindado al momento de realizar el trabajo de investigación.*

*A mi familia en general por su apoyo incondicional, y no abandonarme en mis peores momentos.*

*A mis amigos del internado del Hospital de Apoyo Otuzco, por enseñarme a superarme cada día y demostrarme una amistad verdadera que perdurará por siempre.*

*A Biomedic y mis alumnos durante estos 5 años de docencia por confiar en mí y darme la oportunidad de poder brindar la asesoría académica correspondiente a cada uno de ellos.*

*A ti lucky, espero que cuando estes leyendo esto en 5 años, hayas podido lograr todas las metas que te propusiste*

## INDICE:

### Tabla de contenido

I. INTRODUCCIÓN:	9
I.1 Marco Teórico:	9
I.2 Enunciado del Problema:	15
I.3 Hipótesis:	15
I.4 Objetivos:	16
II. MATERIAL Y MÉTODOS:	17
II.1 Diseño del estudio:	17
II.2 Población, muestra y muestreo	17
II.3 Criterios de Selección:	17
II.4 Muestra:	18
II.5 Operacionalización de Variables:	21
II.6 Procedimientos y Técnicas:	23
II.6 Plan de análisis de datos	24
II.7 Aspectos éticos	25
III. RESULTADOS:	26
IV. DISCUSIÓN:	30
V. CONCLUSIONES:	34
VI. RECOMENDACIONES:	35
VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:	36
VIII. ANEXOS:	41

## RESUMEN

**Objetivo:** Este estudio tuvo como objetivo comparar los valores anuales de los componentes del perfil lipídico entre esquemas basados en inhibidores de proteasas boosteados, compuestos por atazanavir/ritonavir, lopinavir/ritonavir y darunavir/ritonavir e inhibidores de integrasas compuesto por raltegravir en pacientes con VIH/SIDA en tratamiento en la RALL-EsSalud durante Enero 2021-Diciembre 2022.

**Materiales y Métodos:** Se realizó un estudio observacional, analítico, con tipo de diseño de cohorte retrospectiva. La población del estudio fueron un total de 54 pacientes que reciben tratamiento con inhibidores de proteasa y 66 pacientes que reciben tratamiento con inhibidores de integrasa, los cuales se sometieron a mediciones anuales de perfil lipídico entre el año 2021 y el año 2022.

**Resultados:** En el estudio se presentan los promedios del perfil lipídico a las 48 semanas de tratamiento con inhibidores de proteasa e inhibidores de integrasa. En los resultados a las 48 semanas el CT, LDL y triglicéridos se observa que existe una diferencia significativa entre los dos tratamientos antirretrovirales, siendo en promedio/mediana mayor en los inhibidores de proteasa (196.55 vs 158.11, 122.41 vs 102.94, 197 vs 75). Por otro lado las diferencias en HDL y VLDL no fueron estadísticamente significativas

**Conclusiones:** El estudio pudo concluir que los inhibidores de proteasa tienen un efecto menos favorable con respecto a las mediciones de perfil lipídico luego de 48 semanas de tratamiento, mientras que se observaron valores mas gratificantes en los usuarios con inhibidores de integrasa.

### Palabras Claves:

TARGA, Perfil Lipídico, Inhibidores de proteasa boosteados, Inhibidores de integrasa

## **ABSTRACT:**

**Purpose:** This study aimed to compare the annual values of lipid profile components between regimens based on boosted protease inhibitors, as atazanavir/ritonavir, lopinavir/ritonavir and darunavir/ritonavir, and integrase inhibitors composed of raltegravir in HIV-infected patients. HIV/AIDS in treatment at RALL-EsSalud during January 2021-December 2022.

**Materials and Methods:** An observational, analytical study was carried out, with a retrospective cohort design type. The study population was a total of 54 patients receiving protease inhibitor therapy and 66 patients receiving integrase inhibitor therapy, who underwent annual lipid profile measurements between 2021 and 2022.

**Results:** The study presents the average lipid profile after 48 weeks of treatment with protease inhibitors and integrase inhibitors. In the results at 48 weeks, the TC, LDL and triglycerides show that there is a significant difference between the two antiretroviral treatments, being on average/median higher in protease inhibitors (196.55 vs 158.11, 122.41 vs 102.94, 197 vs 75). . On the other hand, the differences in HDL and VLDL were not statistically significant.

**Conclusions:** The study could conclude that protease inhibitors have a less favorable effect with respect to lipid profile measurements after 48 weeks of treatment, while more rewarding values were observed in users with integrase inhibitors.

**Key words:** HAART, Lipid profile, Boosted protease inhibitors, Integrase inhibitors.



## **I. INTRODUCCIÓN:**

### **I.1 Marco Teórico:**

Según la hoja Informativa publicado por la ONUSIDA – 2021, 37.7 millones de personas tenían el virus de Inmunodeficiencia Adquirida (VIH) a nivel mundial hasta el 2020, mientras que 6.1 millones de individuos desconocían su estado actual de VIH positivo en el mismo año, información comparada con lo publicado en la Hoja Informativa por la ONUSIDA – 2018, donde se mencionaba que existían 36.9 millones de personas que vivían con VIH. A pesar que el VIH/SIDA se encuentra controlada y actualmente se cuenta con un mejor acceso a TARGA, aún existen un número considerable de casos nuevos de VIH/SIDA.(1–5)

En nuestro país, según el boletín epidemiológico publicado en el 2021, reportó que durante los años 1983 - 2021 había 137 839 casos de infección por VIH y 45 703 casos de SIDA, comparado con lo reportado en el Boletín Epidemiológico del año 2018 donde se evidencia un aumento de 18 448 casos por VIH y de 2834 por SIDA. El 79% de los individuos con esta enfermedad están confinadas a 7 regiones del país, de los cuales el mayor número de casos de infección por VIH se encuentran en la capital con un 58% de casos a nivel nacional, seguidos por Loreto, La Libertad, Arequipa, Ucayali e Ica, los cuales hacen un total de 21% de casos con VIH.(6,7) El pilar más importante y fundamental para contener esta epidemia se inició en el año 1981, con la suministración de los antirretrovirales de gran actividad (TARGA) como tratamiento precoz y oportuno.(8)

En el Perú, el gobierno peruano tras la gran incidencia de pacientes con VIH/SIDA a través del Ministerio de Salud, decidieron incluir el uso de TARGA en el plan CONTRASIDA 2000-2005, gracias a esto en el año 2004 se aprobó la Norma Técnica de TARGA en adultos lo cual logró marcar un hito en el inicio de la terapia TARGA tanto en los Hospitales del MINSA como en EsSalud, en primera instancia usándose zidovudina como monoterapia, para posteriormente ir evolucionando con el

tiempo.(9,10) Actualmente la Red Asistencial La Libertad (RALL-EsSalud), es una unidad orgánica con diferentes establecimientos de I,II y III nivel de atención conformado por 36 establecimientos de salud, donde los centros de referencia actualmente para el tratamiento, diagnóstico y evaluación de los pacientes con VIH/SIDA son el Hospital Víctor Lazarte Echegaray y Hospital Alta Complejidad Virgen de la Puerta, los cuales cuentan con el servicio de Infectología.(11)

Por desgracia a lo largo de los años se ha visto en diferentes estudios que las principales causas del incremento de la incidencia de reacciones adversas que presentan los pacientes con VIH/SIDA se le atribuye al uso del TARGA, cabe resaltar que se ha reportado que estos fármacos pueden llegar a afectar la calidad de vida de los individuos que viven con esta condición (12). Actualmente en el Perú los esquemas de tratamiento se basan en la utilización de dos inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa, los cuales conforman la columna vertebral del tratamiento o también denominado “esquema backbone” (Tenofovir y la Emcitribina), a los cuales se les puede añadir un inhibidor no nucleósido de la transcriptasa inversa (Efavirenz) o un inhibidor de proteasa (Atazanavir) y (lopinavir/ritonavir) o también se pueden asociar a fármacos inhibidores de la integrasa (Raltegravir). (8)

Actualmente se les atribuye a los efectos endocrinológicos y/o metabólicos a la inflamación crónica producida por el VIH, por una elevación de IL-1, IL-6, PCR y TNF- $\alpha$ , sin embargo estos efectos adversos metabólicos se deben al consumo de los diferentes medicamentos del esquema TARGA, que son utilizados como tratamiento en pacientes que padecen VIH/SIDA, producto de la lipodistrofia que causan estos medicamentos, ya que estos redistribuyen la grasa corporal en los pacientes que consumen este tratamiento durante varios meses e inclusive años. Se ha visto que los inhibidores de proteasa podrían inhibir proteínas encargadas del metabolismo de los lípidos, ya que existe una similitud entre la proteasa del VIH y proteínas como la de unión del ácido

retinoico citoplasmático, las cuales causan la apoptosis de los adipocitos y una disminución en el almacenamiento de las grasas.(13–15)

**Tigabu M et al.**, realizaron una revisión sistemática y metaanálisis, la cual tuvo como objetivo evaluar el uso seguro y la eficacia de los fármacos atazanavir/ritonavir versus lopinavir/ritonavir, ambos inhibidores de proteasa bosteados, para lo cual realizaron una búsqueda exhaustiva en las bases de datos (Embase, Pubmed/Medline CENTRAL, Scopus y Web of Science) desde el 2000 hasta Octubre del 2018, donde pudieron identificar un total de 1117 artículos, de los cuales solo 9 artículos cumplieron los criterios de inclusión con un total de 1938 pacientes con VIH-1, como resultados se observó que existen elevaciones altamente significativas de colesterol total y triglicéridos en los tratamientos donde se utilizó Lopinavir/Ritonavir que en el brazo de Atazanavir o Atazanavir/Ritonavir después de 48 semanas de tratamiento antirretroviral, mientras que por otro lado existe un menor riesgo de alteraciones en el perfil lipídico y eventos adversos relacionados con el uso de Atazanavir/Ritonavir. (16)

**Cohen et al.**, realizaron un estudio experimental aleatorizado, abierto, multinacional, este estudio tuvo como objetivo principal comparar los cambios que tienen los niveles de LDLc y otros cambios en el perfil lipídico entre esquemas de tratamiento con inhibidores de proteasa sin potenciar (atazanavir) versus inhibidores de proteasa potenciados (lopinavir/ritonavir) con una duración de 48 semanas, el ensayo clínico incluyó un total de 290 pacientes (144 atazanavir y 146 lopinavir/ritonavir) en el cual se pudo observar que el atazanavir desde el inicio hasta las 48 semanas de tratamiento no produjo cambios significativos en el perfil lipídico de los pacientes, mientras que lopinavir/ritonavir resultó en aumentos de colesterol-LDL, colesterol total y los triglicéridos (>3%,>12% y >53%) con un  $p < 0.05$ .(17)

El **estudio SECOND LINE.**, es un ensayo clínico de no inferioridad, aleatorizado, abierto de una duración de 96 semanas que se dio en 37

países. Este trabajo de investigación tuvo como objetivo comparar 2 esquemas de tratamiento antirretroviral conformados por lopinavir/ritonavir y Lopinavir/ritonavir + raltegravir. En este estudio se investigó a 558 pacientes infectados por el VIH, de los cuales 541 (271 grupo control y 270 en el grupo raltegravir) fueron incluidos en el estudio, para esto se escogieron pacientes con tratamiento previo que fracasaron en la terapia de primera línea y luego fueron aleatorizados para recibir lopinavir/ritonavir más dos o tres NRTI o raltegravir + Lopinavir/ritonavir. Después de 48 semanas con el nuevo régimen, el colesterol total, LDL-colesterol y HDL-colesterol aumentaron significativamente en el grupo de raltegravir, mientras que no hubo cambios significativos en los triglicéridos.(18)

El **estudio CASTLE**, fue un ensayo clínico abierto internacional, multicéntrico de no inferioridad, de 96 semanas, donde se comparó el tratamiento con Atazanavir/ritonavir y Lopinavir/ritonavir ambos inhibidores de proteasa potenciados junto a un esquema backbone fijo de emtricitabina + tenofovir, en este ensayo clínico se incluyeron un total de 883 pacientes conformados por 440 usuarios de atazanavir/ritonavir y 443 usuarios de Lopinavir/ritonavir. En este estudio la diferencia de media de los niveles de colesterol total, LDLc y triglicéridos para la semana 96 fueron más altos en los usuarios de lopinavir/ritonavir ( $p < 0.0001$ ), por lo que sus resultados sugirieron que el uso de Atazanavir/ritonavir tuvo un rendimiento a nivel del perfil lipídico significativamente mejor comparado con el perfil de lopinavir/ritonavir.(19)

El **estudio ACTG 5260s.**, es un estudio de cohorte prospectivo donde se analizó los cambios de los niveles en sangre de las lipoproteínas oxidadas durante un periodo de 96 semanas, en este estudio se incluyeron 234 pacientes con diagnóstico de VIH, en el cual se utilizó un backbone con tenofovir + emcitabina, y a estos se combinaron un régimen de atazanavir/ritonavir, darunavir/ritonavir, ambos inhibidores de proteasa potenciados y además raltegravir, este estudio arrojó como resultado un aumento de los niveles de colesterol-HDL con el uso de lopinavir,

atazanavir y darunavir potenciados con ritonavir, mientras que por otro lado el colesterol-LDL disminuyó con el uso del raltegravir, finalmente en este estudio se pudo concluir que el raltegravir tiene efectos más favorables a nivel del perfil lipídico comparado con los inhibidores de proteasa. (20)

**Mizuchima D. et al.**, realizó un estudio transversal tipo cohorte, en pacientes Vietnamitas que estuvieran internados en el Hospital de Enfermedades Tropicales de Hanoi, analizaron a un total de 1.346 pacientes de los cuales solo 142 (10.5%) de pacientes fueron expuestos a lopinavir/ritonavir, en este estudio se pudo determinar los factores asociados a las alteraciones metabólicas que existen en los individuos con VIH/SIDA en un análisis univariado y multivariado; encontrándose que la edad (OR = 1.040; IC 95%, 1.025-1.055), el sexo femenino (OR = 0.335; IC 95% 0.264-0.424) y la exposición a lopinavir/ritonavir fueron significativamente asociados con dislipidemia, por otro lado la edad avanzada se asoció significativamente con la hiperglicemia y la hipertrigliceridemia, finalmente se observó que la exposición a lopinavir/ritonavir se asoció de manera protectora frente a la hipertensión arterial. (14)

**Funderburg N. et al.**, analizaron los resultados que se obtuvieron en 39 pacientes que nunca en su vida habían recibido tratamiento con TARGA, en este estudio solo a un grupo de pacientes se le administró raltegravir, el cual es un inhibidor de integrasa, junto con un backbone de emcitribina/tenofovir, los resultados del estudio fueron recolectados a las 12, 24 y 48 semanas, se pudo observar un incremento significativo de los niveles del colesterol total en 13 mg/dl; ( $p < 0.001$ ) y colesterol-LDL en 8 mg/dl ( $p = 0.03$ ), mientras que los niveles de colesterol-HDL aumentaron desde el inicio del estudio ( $p < 0.002$ ), alcanzando un pico máximo a las 12 semanas y terminar disminuyendo en las semanas posteriores, con lo cual se demuestra que el uso de estos fármacos como terapia antirretroviral en pacientes con VIH/SIDA generan cambios favorables a nivel del perfil lipídico. (21)

Para agregar, un estudio realizado por **Paul E et al**, estuvo enfocado en la comparación de dos esquemas backbone (abacavir+lamivudina y tenofovir+emtricitabina), donde demostraron que en el seguimiento a las 48 semanas de uso como antirretroviral, aumentaron más en los pacientes que recibieron abacavir+lamivudina comparado con los pacientes que utilizaron emtricitabina + tenofovir, 34 frente a 26 mg por decilitro,  $P < 0,001$ ; alto nivel de colesterol de lipoproteína de densidad [HDL]: 9 frente a 7 mg por decilitro,  $P = 0,05$ , y nivel de triglicéridos: 25 frente a 3 mg por decilitro,  $P = 0,001$ ) con lo cual argumentamos el seleccionar dentro del presente estudio a los pacientes que utilizan como backbone el esquema emtricitabina + tenofovir en ambos brazos de pacientes usuarios de inhibidores de proteasa e inhibidores de integrasa y de esa manera poder hacer una medición comparable de perfil lipídico en ambos esquemas de tratamiento. (22)

Existen múltiples reportes sobre los efectos secundarios a causa del consumo de TARGA; algunas de estas están relacionadas con el uso de los fármacos específicos que tiene este esquema e incluso con las enfermedades crónicas concomitantes en estos pacientes. Cabe mencionar que, en el esquema antirretrovírico se incluyen fármacos de la familia de los inhibidores de proteasa y de los inhibidores de la integrasa, donde estos se han asociado con el desarrollo de alteraciones metabólicas demostradas en las diferencias de los niveles en el perfil lipídico en los pacientes con VIH/SIDA que esta reportado en algunos estudios.(19-23).

En nuestro país, desde la instalación del TARGA hasta estos últimos años se han reportado de manera muy esporádica sobre los diferentes efectos colaterales que puede causar el uso de los fármacos antirretrovirales de gran actividad.(28) Asimismo, no se ha notificado sobre la prevalencia de los individuos con mayor riesgo de producir alteraciones metabólicas luego del consumo de tratamiento antirretroviral independientemente del esquema consumido. En la Norma Técnica de Salud de Atención Integral

del Adulto con VIH, reportan sobre la notificación de efectos colaterales, si bien la identificación y el manejo de estas son importantes, la dislipidemia no se realiza de forma general. En consecuencia, el presente estudio pretende reconocer si existe diferencias de medias en el perfil lipídico en pacientes con tratamiento con inhibidores de proteasa e inhibidores de integrasa de los principales fármacos antirretrovirales recomendados por MINSA y si son un factor asociado para producir alteraciones a nivel del perfil lipídico en pacientes con VIH/SIDA, permitiendo realizar medidas para que de esa manera se pueda controlar y hacer mínimo el efecto cardiovascular, que se obtiene al consumir fármacos antirretrovirales en los pacientes con VIH/SIDA, de esa manera con una mejor calidad de vida para estas personas.

La fortaleza de este trabajo de investigación, es que tiene como objetivo principal la medición del perfil lipídico con dos tipos de esquema distintos de TARGA comparándolos entre ellos, a diferencia de otros estudios que solo se enfocaron en un esquema y estudiaron el perfil lipídico de manera secundaria. Dada la multifactorialidad de la dislipidemia y los diversos factores asociados a esta, el presente estudio tiene importancia, ya que es el primero en su tipo en realizarse en el Perú. Otra fortaleza es la de haber seleccionado pacientes sin riesgo de trastornos metabólicos como diabetes mellitus, hipercolesterolemia familiar, hipotiroidismo, que hacen que las cohortes fuesen homogéneas respecto a la variable a medir y comparar.

### **I.2 Enunciado del Problema:**

¿Existen diferencias en los componentes del perfil lipídico en pacientes con VIH/SIDA en tratamiento con inhibidores de proteasas boosteados o integrasas del programa de prevención y control de VIH/ETS-SIDA de la RALL-ESSALUD durante el 2021 a 2022?

### **I.3 Hipótesis:**

Ho: No existen diferencias en los componentes del perfil lipídico en pacientes con VIH/SIDA en tratamiento con inhibidores de proteasa boosteados e integrasas.

H1: Si existen diferencias en los componentes del perfil lipídico pacientes con VIH/SIDA en tratamiento con inhibidores de proteasa boosteados e integrasas.

#### **I.4 Objetivos:**

##### **Objetivo General:**

Comparar los valores de los componentes del perfil lipídico entre esquemas basados en inhibidores de proteasas boosteados e inhibidores de integrasas en pacientes con VIH/SIDA en tratamiento.

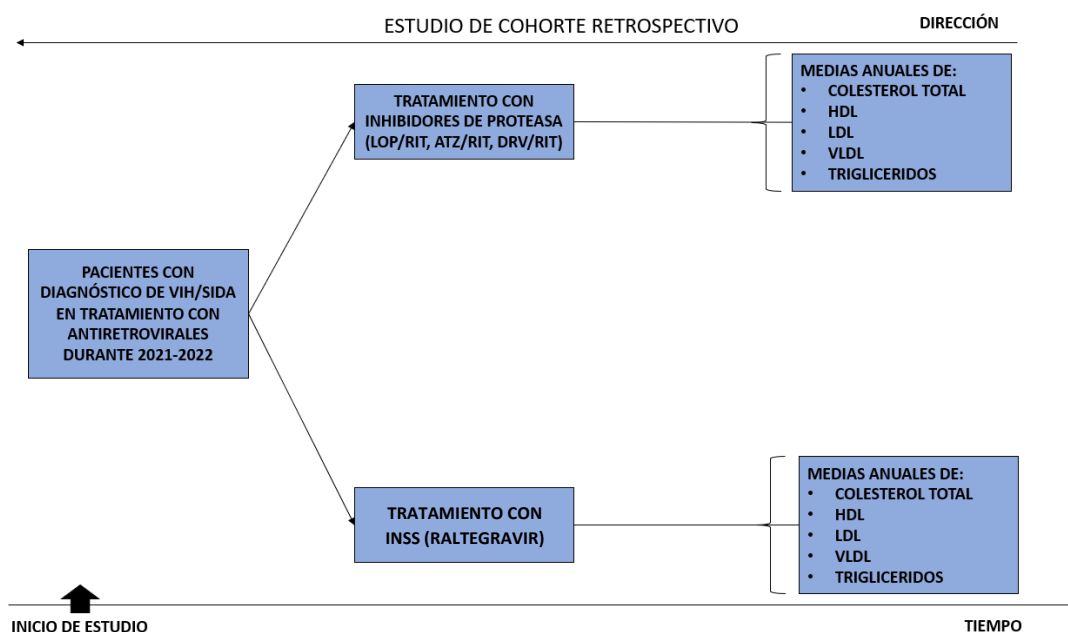
##### **Objetivos Específicos:**

- Determinar las características sociodemográficas en pacientes con VIH/SIDA que reciben tratamiento antirretroviral.
- Calcular la diferencia de media de los valores de colesterol total de los pacientes con VIH que reciben inhibidores de proteasas boosteados e inhibidores de integrasas durante el 2021 al 2022.
- Calcular la media de los valores anuales de HDL de los pacientes con VIH que reciben inhibidores de proteasas boosteados e inhibidores de integrasas durante el 2021 al 2022.
- Calcular la media de los valores anuales de triglicéridos de los pacientes con VIH que reciben inhibidores de proteasas boosteados e inhibidores de integrasas durante el 2021 al 2022.
- Calcular la media de los valores anuales de LDL de los pacientes con VIH que reciben inhibidores de proteasas boosteados e inhibidores de integrasas durante el 2021 al 2022.
- Calcular la media de los valores anuales de VLDL de los pacientes con VIH que reciben inhibidores de proteasas boosteados e inhibidores de integrasas durante el 2021 al 2022.
- Comparar la diferencia de medias en el perfil lipídico entre los pacientes con VIH tratados con inhibidores de proteasa boosteados e inhibidores de integrasa durante el 2021 al 2022.



## II. MATERIAL Y MÉTODOS:

**II.1 Diseño del estudio:** es de tipo observacional, analítico de cohorte retrospectiva.



### II.2 Población, muestra y muestreo

**Población diana o universo:** pacientes con VIH/SIDA en tratamiento con antirretrovirales.

**Población de estudio:** 334 pacientes con diagnóstico de VIH/SIDA en la RALL-ESSALUD La Libertad en tratamiento con diferentes esquemas que incluye: lopinavir, atazanavir, darunavir boosteados con ritonavir y raltegravir durante el periodo de enero 2021- diciembre 2022. De la cual se extraerá una muestra según la fórmula del tipo de estudio (29).

### II.3 Criterios de Selección:

#### Criterios de inclusión:

**Cohorte 1:** pacientes mayores de 18 años de edad con diagnóstico de VIH/SIDA en tratamiento con inhibidores de proteasas boosteados (LPV/rt, ATZ/rt, DRV/rt) con un tiempo mínimo de medicación  $\geq 24$  semanas, sin interrupción y que registren en su historia clínica exámenes de laboratorios que incluyan valores lipídicos de manera anual. La razón por la cual se seleccionó como duración de tratamiento el uso de más de

24 semanas del uso de TARGA, está basado en el hecho que para ese tiempo se ha demostrado que para ese tiempo se han establecido alteraciones en los valores del perfil lipídico en los pacientes que utilizan TARGA.(30)

**Cohorte 2:** individuos de 18 años a más de edad con diagnóstico de VIH/SIDA en tratamiento con inhibidores de integrasas (raltegravir) por un tiempo mínimo de medicación de  $\geq 24$  semanas, sin interrupción y que registren en su historia clínica exámenes de laboratorios que incluyan perfil lipídico de manera anual. Se utilizó el mismo criterio citado en la cohorte número 1.

### **Criterios de exclusión**

- Pacientes con historias clínicas incompletas.
- Pacientes con otros tratamientos antirretrovirales.
- Pacientes con cáncer.
- Mujeres embarazadas.
- Individuos con diagnóstico de patologías como enfermedad renal crónica, diabetes mellitus tipo 1 y 2, cirrosis hepática, hepatitis B o C.
- Pacientes que consumen hipolipemiantes.
- Pacientes con hipercolesterolemia familiar.
- Pacientes con diagnóstico de obesidad (IMC 30.0 o más) y/o hipotiroidismo.
- Pacientes con diagnóstico de hipertensión arterial.

### **II.4 Muestra:**

**Unidad de Análisis:** Paciente con VIH/SIDA que recibe TARGA durante  $\geq 24$  semanas.

**Unidad de muestreo:** historias clínicas que cuente con resultados de laboratorio.

**Tamaño de muestra:** En la RALL-EsSalud un total de 1318 pacientes forman parte de la unidad de prevención y control de ETS/VIH-SIDA, de los cuales 334 recibieron TARGA durante el periodo de estudio. De todos estos pacientes los que cumplieron los criterios de inclusión y selección fueron un total de 120 pacientes, de los cuales 66 utilizaron inhibidores de integrasa con el backbone emtricitabina + tenofovir y 54 pacientes utilizaron inhibidores de proteasa con el mismo backbone. El tamaño mínimo de la muestra de 119 fue calculado utilizando la fórmula para comparación de medias, en la cual se consideró como nivel de confianza el 95%, y además de un poder estadístico de 80%; para el tamaño de muestra se utilizó la fórmula para estudios prospectivos, comparativo de medias, grupos independientes (HJA., 1999). (17,24) (ANEXO 2 Y 3)

**Fórmula:**

$$n_1 = \left( \frac{z_{1-\alpha/2} + z_{1-\beta}}{d} \right)^2 \frac{(\tau + \phi) \sigma_1^2}{\phi} + \frac{(\tau^2 + \phi^3) z_{1-\alpha/2}^2}{2\phi(\tau + \phi)^2}, \text{ si las varianzas son distintas}$$

$$n_2 = \phi n_1$$

Donde:

- $\sigma_i^2$  es la varianza esperada en la población  $i$ ,  $i=1,2$ ,
- $\tau = \frac{\sigma_2^2}{\sigma_1^2}$
- $d$  es la diferencia esperada entre las dos medias,
- $\phi$  es la razón entre los dos tamaños muestrales,

- $z_{1-\alpha/2} = 1,96 =$  Coeficiente de confiabilidad del 95 %
- $z_{1-\beta} = 0,8416 =$  Coeficiente asociado a una potencia de la prueba del 80%.

**Datos:**

Varianzas: Distintas  
 Diferencia de medias a detectar: 18,000 (17)  
 Desviación estándar esperada:  
 Población 1: 36,000  
 Población 2: 32,000  
 Razón entre tamaños muestrales: 1,20  
 Nivel de confianza: 95,0%

**Resultados:**

Potencia (%)	Tamaño de la muestra		
	Población 1	Población 2	Total
80,0	54	65	119

### II.5 Operacionalización de Variables:

VARIABLE	TIPO	ESCALA DE MEDICIÓN	REGISTRO	
<b>EXPOSICIÓN</b>	Cualitativa	Nominal	Inhibidores de proteasas	1: Lop/rit 2: atz/rit 3: drv/rit
<b>Tratamiento con antirretroviral</b>			Inhibidores de integrasas	4: Raltegravir
<b>RESPUESTA</b>	Cuantitativa	Continua	Colesterol total	mg/dL
<b>Nivel de perfil lipídico</b>			Colesterol HDL	mg/dL
			Colesterol LDL	mg/dL
			VDLD - Colesterol	mg/dL
			Triglicéridos	mg/dL
<b>INTERVINIENTES</b>	Cuantitativa	Continua	Historia clínica	Años
<b>Edad</b>				
<b>Sexo</b>	Cualitativa	Nominal	Historia clínica	Masculino/ Femenino
<b>Adherencia de tratamiento</b>	Cualitativa	Nominal	Historia clínica	SI/NO

## **Definiciones operacionales:**

**Tratamiento con antirretroviral:** son un grupo de fármacos que se utilizan para tratar la infección por VIH, que se divide según la clase de medicamentos.(31) Se considerará a los pacientes que registre en su historia clínica un tratamiento mínimo de 2 años con la misma familia de fármacos de antirretrovirales.

**Perfil lipídico:** es el examen de sangre que mide las concentraciones de los tipos de lípidos en la sangre, los resultados aumentados nos indica una dislipidemia y las concentraciones bajas una hipolipidemia(32). Este debe estar lipídico registrado en la historia clínica del paciente, como niveles de colesterol, triglicéridos, LDL, HDL y VLDL.

**Edad:** son los años de vida desde el natalicio hasta la actualidad.(33)

**Sexo:** es la condición de la persona según sus caracteres sexuales, puede ser femenino o masculino.(34)

**Adherencia al tratamiento:** es la conducta del paciente ante el cumplimiento del tratamiento y el seguimiento oportuno acompañado de un cambio de los estilos de vida en beneficio del paciente.(35) Se considerará lo registrado en las historias clínicas donde el paciente indica sobre el consumo del medicamento según la orden médica y que continua seguimientos médicos frecuentes.

## **II.6 Procedimientos y Técnicas:**

El presente proyecto de investigación fue presentado ante el comité de investigación y bioética de la Universidad Privada Antenor Orrego para evaluación y aceptación. Luego se procedió a presentar los documentos correspondientes a la oficina de docencia e investigación de la RALL-EsSalud La Libertad, para autorización de la realización del proyecto de investigación en sus sedes de investigación de La Libertad (HVLE y HACVP) y de esta manera poder tener acceso a las historias clínicas y registros de su base de datos de los pacientes con cie 10 (Z21).

El investigador procedió a revisar la base de datos del programa de prevención y control de VIH de la RALL-EsSalud, para la selección de las historias clínicas de los pacientes que cumplan con los criterios de elegibilidad.

Se llenó el ANEXO 1 que consta de datos de filiación manteniéndose el anonimato, asimismo se registraron la edad, el sexo, el esquema TARGA que recibe, se registraron el tiempo de tratamiento en semanas y la adherencia al tratamiento.

Se cuantificó cuantos pacientes reciben tratamiento con: inhibidores de proteasas (lopinavir/ritonavir, atazanavir/ritonavir o darunavir/ritonavir) más el backbone (emtricitabina+tenofovir) o inhibidores de integrasa (raltegravir) más el backbone descrito anteriormente.

Los datos obtenidos del perfil lipídico como: colesterol total, HDL, LDL, VDL y triglicéridos en mg/dL se registraron en la ficha de recolección de datos. Todo paciente cuenta con exámenes de laboratorio cuando inicia el tratamiento con los esquemas antirretrovirales, estos resultados se considerarán como basales, luego se revisaron los exámenes de laboratorio que se realizan de manera anual como control en los pacientes, estos resultados de 48 semanas seguidas (basal: 24 semanas y luego a las 48 semanas) fueron registrados en la ficha.

Se compararon los cambios en el perfil lipídico entre los pacientes que reciben inhibidores de proteasas más backbone y los que consumen inhibidores de integrasa más backbone

Luego se procedió a la creación de una base de datos en una hoja del programa Excel.

Finalmente, los datos obtenidos fueron ingresados al programa IBM SPSS Statistics 26 para el procesamiento de la información, seguido de ello se analizó a detalle los resultados obtenidos y se inició la realización del informe final de tesis.

### **Técnica:**

Selección de historias clínicas para la aplicación de la ficha de recolección de datos.

## **II.6 Plan de análisis de datos**

### **Análisis y procesamiento de datos:**

Se utilizará el programa estadístico IBM SPSS Statistics 26 para procesamiento y análisis de los datos.

### **Estadística descriptiva:**

Las variables cualitativas serán expresadas en proporciones y porcentajes, las variables cuantitativas serán expresadas con media  $\pm$  estándar desviación (DE) y mediana (rango intercuartil). Se representará las variables en tablas, para el primer tipo de variable se usará gráficos de barra y para las cuantitativas se usará los histogramas de frecuencia.

### **Estadística analítica:**

A fin de contrastar la hipótesis nula se realizará una prueba t para diferencias de medias, de probarse que existe distribución de normalidad en los datos. De encontrarse que no existe normalidad de datos se usará la prueba no paramétrica U de Mann – Whitney para las variables



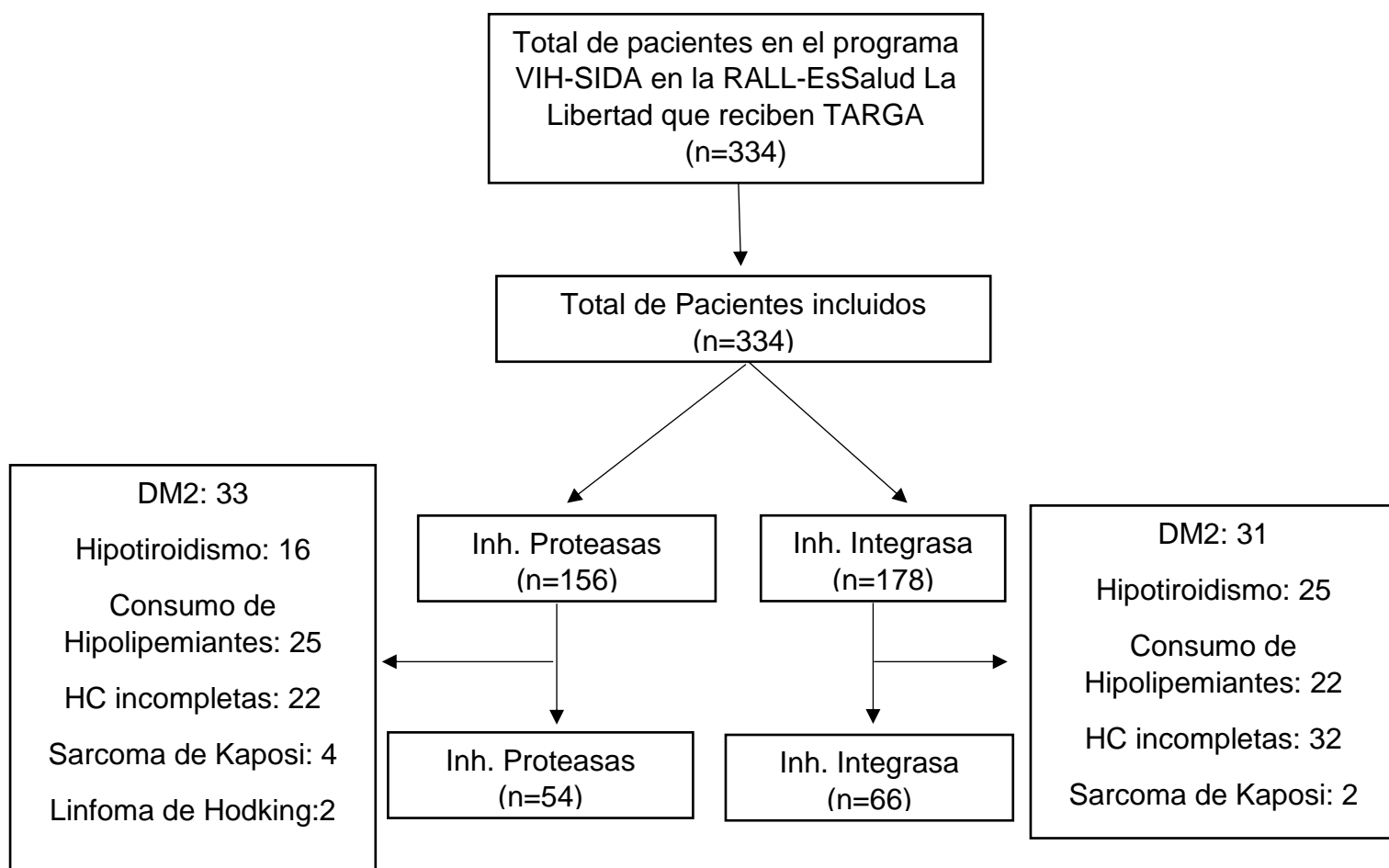
cuantitativas de dos poblaciones. Ambas pruebas tendrán un nivel de confiabilidad del 99% para  $p < 0,01$ .

### **II.7 Aspectos éticos**

Esta investigación se realizará de acuerdo a los principios éticos, considerando al comité de bioética de la Universidad Privada Antenor Orrego, y los principios que guían la investigación científica descrita en la 64ª conferencia de Helsinki en Fortaleza, Brasil, en octubre de 2013, El proyecto será realizado por personal capacitado (artículo 12) y toda la información será recopilada y procesada respetando la privacidad y sin comprometer la confidencialidad de los participantes (artículo 24). Además, el Código de Ética y Obligaciones de la Universidad de Medicina del Perú refuerza el uso de la Declaración de Helsinki (artículo 42).

### III. RESULTADOS:

La RALL-Essalud cuenta con un total de 1318 pacientes en el programa de prevención y control de ETS/VIH-SIDA que reciben TARGA, durante la ejecución del estudio solo 334 pacientes cumplieron los criterios de inclusión de la cohorte 1 y 2, 156 con inhibidores de proteasa (LOP/RIT, ATZ/RIT, DRV/RIT) y 178 con inhibidores de integrasa (Raltegravir). En el brazo de los usuarios que consumen inhibidores de proteasa se encontraron 33 pacientes con DM2, 16 con hipotiroidismo, 25 que consumen hipolipemiantes, 22 con historias clínicas incompletas, 44 con sarcoma de kaposi y 2 con linfoma de hodking los cuales fueron excluidos del estudio, por otro lado en el grupo de pacientes que consumen inhibidores de integrasa se excluyeron 31 pacientes con DM2, 25 pacientes con hipotiroidismo, 22 que consumen hipolipemiantes, 32 con historias clínicas incompletas y 2 con sarcoma de Kaposi, mientras que por otro lado no se encontraron hipertensos.



En la tabla 1, podemos encontrar que la edad promedio es mayor en los pacientes que recibieron el tratamiento con Inhibidores de proteasas en comparación de los que recibieron Inhibidores de integrasas, en este caso la edad media de usuarios de IPs fue de 46.6 ( $\pm$  12.8) y para los INSTI fue de 42.5 ( $\pm$ 12.1), por otro lado la variable sexo y la adherencia al tratamiento se asocian al tratamiento antirretroviral, hallándose valores significativos en estas tres variables (valores-p < 0,05). Además se presentan los valores basales (baseline) de los niveles del perfil lipídico correspondientes con colesterol total (CT), colesterol LDL, colesterol HDL, colesterol VLDL y triglicéridos, resultados que corresponden a los pacientes tratados con inhibidores de proteasa e inhibidores de integrasa. Se evidencia que los niveles de HDL en los resultados basales tuvieron una diferencia significativa entre los dos tratamientos antirretrovirales ( $p < 0.05$ ), siendo en promedio mayor en los pacientes que utilizan inhibidores de proteasa en comparación con los inhibidores de integrasa (39.15 vs 34.64,  $p < 0.05$ ), mientras que no existieron diferencias importantes en el CT, VLDL, LDL y triglicéridos.

**Tabla 1**

Resultados de las características demográficas y perfil lipídico al momento del inicio del tratamiento con inhibidores de proteasa boosteados e inhibidores de integrasas

Variables sociodemográficas y Perfil lipídico	Tratamiento con antirretroviral				p
	Inhibidores de proteasas (n=54)		Inhibidores de integrasas (n=66)		
	Media / Mediana	D.E. / RIC	Media / Mediana	D.E. / RIC	
<b>Edad</b>	46.6	12.8	42.5	12.1	0.037
<b>Sexo</b>					
<i>Masculino</i>	36	66.7%	57	86.4%	0.010
<i>Femenino</i>	18	33.3%	9	13.6%	
<b>Adherencia al tratamiento</b>					
<i>Si</i>	46	85.2%	64	97.0%	0.041
<i>No</i>	8	14.8%	2	3.0%	
CT basal	175.27	49.78	170.75	43.89	0.598
HDL basal	39.15	10.28	34.64	8.08	0.010
<i>VLDL basal</i>	34	24.00	32.5	22.60	0.410
LDL basal	109.85	40.05	112.97	35.41	0.651
<i>Triglicéridos basal</i>	160	95.00	159	118.00	0.361

media, D.E., T-Student, p < 0,05 significativo

n, %, X<sup>2</sup> de Pearson, Prueba Exacta de Fisher, p < 0,05 significativo

mediana, RIC (P75-P25), U de Mann-Whitney, p < 0,05 significativo

En la tabla 2 se presentan los promedios del perfil lipídico a las 48 semanas de los pacientes con tratamiento con inhibidores de proteasa (n=54) e inhibidores de integrasa (n=66). En los resultados a las 48 semanas el CT, LDL y triglicéridos se observa que existe una diferencia significativa entre los dos tratamientos antirretrovirales, siendo en promedio/mediana mayor en los inhibidores de proteasa (196.55 vs 158.11, 122.41 vs 102.94, 197 vs 75). Por otro lado las diferencias en HDL y VLDL no fueron estadísticamente significativas.

Tabla 2

Resultados del perfil lipídico a las 48 semanas del tratamiento con inhibidores de proteasas boosteados e inhibidores de integrasas

Perfil lipídico	Tratamiento con antirretroviral				p
	Inhibidores de proteasas (n=54)		Inhibidores de integrasas (n=66)		
	Media / Mediana	D.E. / RIC	Media / Mediana	D.E. / RIC	
CT 48 semanas	196.55	52.09	158.11	32.36	< 0,001
HDL 48 semanas	37.30	11.90	35.65	6.60	0.365
<i>VLDL 48 semanas</i>	35.6	24.6	30.9	14	0.120
LDL 48 semanas	122.41	44.97	102.94	29.91	0.008
<i>Triglicéridos 48 semanas</i>	197	130	142	75	0.005

media, D.E., T-Student, p < 0,05 significativo

mediana, RIC (P75-P25), U de Mann-Whitney, p < 0,05 significativo

#### IV. DISCUSIÓN:

Durante estos años la evolución en los esquemas de tratamiento antirretroviral ha sido de mucha ayuda, aumentando la esperanza de vida de los pacientes que padecen de VIH/SIDA, y esta pueda llegar a ser casi similar a la de la población general. Sin embargo, se conoce que el uso de estos medicamentos aumenta el riesgo de padecer trastornos metabólicos como DM2 e incluso hipotiroidismo lo cual podría incrementar el riesgo de padecer eventos cardiovasculares como EVC o IMA. (36)

Las alteraciones del perfil lipídico en los pacientes con VIH/SIDA no se explica del todo bien pero se piensa que es debido a la inflamación crónica producido por el virus, en el **estudio Strategies for Management of Anti-Retroviral Therapy (SMART)**, se pudo demostrar que los niveles altos de IL-6, proteína C reactiva y dimero D de la fibrinólisis, producen alteraciones inversas en los valores de HDL (37), por lo que se piensa que estos reactantes inflamatorios que se expresan de manera crónica promueven la peroxidación lipídica, ya que estos generan la activación del endotelio y de esta manera aumentan los especies reactivas de oxígeno, produciendo un daño mitocondrial (38). Por desgracia, estos pacientes necesitan de un tratamiento antirretroviral para aumentar su supervivencia, ya que se ha visto que con su uso, existe asociación con alteraciones en la concentración de los lípidos, donde se incluye la disminución de HDL y un aumento del LDL, colesterol total y triglicéridos(39). Por estos motivos es de importancia el conocimiento y el estudio del impacto que tienen los diferentes fármacos que se utilizan para el tratamiento del VIH/SIDA, para así demostrar cuales generan eventos más favorables en el perfil lipídico y de esa manera poder disminuir la mortalidad de los pacientes con VIH/SIDA.

Los pacientes con inhibidores de proteasa tuvieron cambios más perjudiciales en el colesterol total, LDL y triglicéridos a las 48 semanas de tratamiento llegando a un aumento de su media desde el inicio del estudio (baseline) de (175.27, 109.85 y 160) respectivamente llegando a (196.55, 122.41 y 197) respectivamente con diferencias significativas estadísticamente. Esto es similar con un estudio de duración de 48 semanas

realizado por **Cohen et al**, el cual compara dos inhibidores de proteasa, lopinavir boosteado con ritonavir y atazanavir sin boostear, donde pudo demostrar que en el grupo boosteado existió un aumento significativo en los valores de CT, LDL y triglicéridos (+12%, +3% y +53%) respectivamente mientras que no existieron diferencias significativas con el grupo sin boostear(17), Por otro lado **The RAPID II Study**, fue un estudio de tipo cohorte prospectivo realizado en 7 países de América Latina, en el cual buscó la asociación entre el uso de TARGA y la producción de síndrome metabólico, basándose en los criterios de ATP III, aquí los inhibidores de proteasa fueron un factor asociado a síndrome metabólico (OR: 1.33) en el análisis multivariado del estudio, donde se pudo demostrar además que los varones tuvieron una prevalencia mayor de hipertrigliceridemia que las mujeres, mientras que por otro lado las mujeres presentaron niveles más bajos de HDLc.(40)

En el presente trabajo de investigación se pudo observar que los pacientes usuarios de inhibidores de integrasa tuvieron cambios más favorables a nivel del perfil lipídico donde se pudo evidenciar una reducción de CT, LDL y triglicéridos desde la medición basal hasta las 48 semanas (170.75, 112.97 y 159 vs 158.11, 102.94 y 142) respectivamente con diferencias estadísticamente significativas, por otro lado se pudo observar un aumento del HDL de 34.64 a 35.65, mientras que el VLDL disminuyó de 32.5 a 30.9 ambos resultados sin ser estadísticamente significativos. **Gotuzzo E et al**, realizó un ensayo clínico multicéntrico, doble ciego en el que participaron países de América incluyendo Perú, este trabajo tuvo como objetivo demostrar la actividad y seguridad del Raltegravir versus el Efavirenz en el tratamiento de los pacientes infectados por HIV, en un tiempo de 48 semanas, en este estudio se demostró que para la semana 48 los niveles de colesterol total, LDLc y triglicéridos no tuvieron cambios significativos en el tiempo, mientras que por otro lado el grupo de efavirenz si aumentaron estos valores significativamente ( $p < 0.001$ ,  $p = 0.016$  y  $p = 0.07$ ), por lo que con esto pudieron concluir en su estudio que el Raltegravir tiene un efecto más neutral en el efecto de los niveles de colesterol total, LDLc y triglicéridos que el efavirenz (41). Por otro lado nuestros resultados son similares a lo realizado por

**Santinelli et al**, donde realizaron un estudio de tipo cohorte prospectivo durante 60 meses, donde obtuvieron reducciones significativas en el nivel de los triglicéridos comparados con su medición basal de 172 a 138 ( $p < 0.002$ ), mientras que los niveles de HDL aumentaron de 42 a 47 ( $p < 0.01$ ), lo cual nos puede indicar que el tiempo de uso de tratamiento puede ser un factor importante para la variación en los niveles del perfil lipídico (42). Sin embargo, el presente estudio es reflejo del efecto de los inhibidores de proteasa e inhibidores de integrasa sobre el metabolismo lipídico, sosteniendo la inferencia que de producirse en 48 semanas, se mantendrá por igual en los meses posteriores.

Al comparar ambos grupos de tratamiento conformados por los inhibidores de proteasa y los inhibidores de integrasa a las 48 semanas, se pudo demostrar que los primeros generaron una mayor alteración a nivel del perfil lipídico, produciendo un aumento de los niveles de CT, LDL, triglicéridos y disminución del HDL, mientras que por otro lado los inhibidores de integrasa produjeron una disminución de los valores anteriormente mencionado e incluso aumentando los niveles del colesterol bueno (HDL), que es comparable con el estudio (**ACTG 5260S**), en el cual compararon inhibidores de integrasa e inhibidores de proteasa con el mismo backbone utilizado en nuestro estudio y pudieron demostrar que existieron aumentos de los niveles de LDL que permanecieron elevados durante las 96 semanas de estudio, además de poder demostrar que los niveles de HDL disminuyeron con el grupo de inhibidores de proteasa, mientras que se observó una disminución modesta de los niveles de LDL con los usuarios de raltegravir (20). Por otro lado también **Pablo Randell et al**, realizó un estudio cuyo objetivo principal fue medir el efecto que tiene el raltegravir sobre la sensibilidad de la insulina y el perfil lipídico comparado con lopinavir/ritonavir, por lo que realizaron un ensayo clínico abierto de dos fases, donde obtuvieron como resultados que los niveles de del colesterol total y triglicéridos aumentaron significativamente con LPV/rit (+0.5 mmol/l,  $p=0.002$  y +0.4 mmol/l,  $p < 0.0001$ ), mientras que no se observaron cambios con el uso de Raltegravir.(43)

Una limitación de nuestro estudio, fue el tiempo de duración del estudio, ya que al momento de la recolección de datos fueron varios pacientes los que



no contaban con mediciones anuales de perfil lipídico y que no podían ser incluidos en el estudio, esto se observó con mayor frecuencia en el periodo 2019 – 2020, donde dio inicio la pandemia por COVID-19 y las consultas de los pacientes con VIH/SIDA se realizaban por teleconsulta, por lo que muchos de ellos no podían acudir a realizar sus exámenes de laboratorio correspondientes, por tal motivo no se pudo hacer una medición en 36 meses de uso de TARGA, sin embargo en el 2021 y 2022, la pandemia de COVID-19 se normalizó con la llegada de la vacuna y si se pudo recolectar la información durante este periodo. Sin embargo **Ballah A et al**, realizó un estudio donde se demostró que a los 24 meses o 48 semanas de tratamiento con antirretrovirales, existe un incremento significativo en el perfil lipídico en estos pacientes, por lo cual permitió realizar el estudio en el tiempo planteado, pero lamentablemente no se pudo observar los cambios a largo plazo (30).

Finalmente para concluir este trabajo de investigación tuvo como objetivo determinar los cambios en los valores del perfil lipídico producidos por dos esquemas antirretrovirales usados para tratar VIH/SIDA, los cuales fueron los inhibidores de proteasa e inhibidores de integrasa. Ambos tratamientos contaron con un esquema backbone de emtricitabina + tenofovir, en donde se realizó una primera toma de los valores de perfil lipídico utilizándolos como medición basal (baseline), para luego compararlos con otra toma a las 48 semanas de tratamiento. Los resultados demostraron que los esquemas que contienen inhibidores de proteasa boosteados producen cambios desfavorables en los niveles del perfil lipídico luego de 48 semanas de uso en comparación a los inhibidores de integrasa, con lo cual al utilizarlos podría disminuir el riesgo cardiovascular, por lo que se amerita realizar estudios más adelante.

## **V. CONCLUSIONES:**

- Los pacientes que recibieron inhibidores de proteasa boosteados conformados por los grupos de (ATZ/rit, LOP/rit y DRV/rit), presentaron un aumento significativo de los niveles de colesterol total, triglicéridos y LDL a las 48 semanas de estudio.
- Los pacientes que recibieron inhibidores de integrasa conformado por el grupo de raltegravir, se observó una disminución de los valores de colesterol total, LDL y triglicéridos con significancia estadística a las 48 semanas de estudio.
- Los pacientes que recibieron inhibidores de proteasa boosteados tienen un incremento más significativo en los valores de perfil lipídico comparado con los pacientes que usan inhibidores de integrasa a las 48 semanas.
- El uso de inhibidores de integrasa disminuye de manera significativa los valores de perfil lipídico, por lo cual debería ser indicado para pacientes con VIH que padezcan enfermedades que aumenten el riesgo de sufrir un evento cardiovascular, como es el caso de pacientes diabéticos, hipotiroideos y que sufren de dislipidemia.

## **VI. RECOMENDACIONES:**

Para prevenir cambios en las lipoproteínas o eventos cardiovasculares, se recomienda en todos los pacientes con VIH solicitar un perfil metabólico basal medido al momento del diagnóstico y al menos una vez al año.

Para evitar complicaciones, los pacientes con cambios en el perfil de lipídico basales o con factores de riesgo cardiovascular se recomienda el uso de inhibidores de la integrasa como raltegravir.

Se recomienda realizar un estudio comparando los 3 esquemas de Inhibidores de Proteasa Boosteados propuestos en nuestro estudio, para así poder determinar cual de ellos genera una mayor alteración en el perfil lipídico.

Se recomienda realizar estudios que incluyan otras variables para evaluar mejor el riesgo cardiovascular y metabólico en pacientes con VIH , como la circunferencia abdominal , el diámetro de la arteria carótida , la presión arterial y los puntajes de riesgo de síndrome metabólico como Framingham, REGICOR, SCORE y otros.

## VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. ONUSIDA. Hoja informativa 2021. Estadísticas mundiales sobre el VIH. [Internet]. [citado 19 de agosto de 2022]. Disponible en: [https://www.unaids.org/sites/default/files/media\\_asset/UNAIDS\\_FactSheet\\_es.pdf](https://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/UNAIDS_FactSheet_es.pdf)
2. Castilla Juan. Epidemiología de la infección por vih/sida en el mundo. [Internet]. [citado 15 de agosto de 2022]. Disponible en: <https://www.sanidad.gob.es/en/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/prevencion/inmigrantes/docs/interioresEpiSidaMundo.pdf>
3. Centers for Disease Control and Prevention. HIV Surveillance Report, 2019; vol. 32.[Citado el 16 de agosto 2022].Disponible en: <http://www.cdc.gov/hivlibrary/reports/hiv-surveillance.html>.Published May 2021.
4. Los casos nuevos de infección por el VIH aumentaron más del 20% en América Latina en la última década - OPS/OMS | Organización Panamericana de la Salud [Internet]. [citado 15 de agosto de 2022]. Disponible en: <https://www.paho.org/es/noticias/30-11-2020-casos-nuevos-infeccion-por-vih-aumentaron-mas-20-america-latina-ultima-decada>
5. Ban Ki-moon. The Gap Report. Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS). [citado 15 de agosto de 2022]. Disponible en: [https://www.unaids.org/en/resources/documents/2014/20140716\\_UNAIDS\\_gap\\_report](https://www.unaids.org/en/resources/documents/2014/20140716_UNAIDS_gap_report)
6. Centro Nacional de Epidemiología, Prevención y Control de Enfermedades. Situación Epidemiológica del VIH-SIDA en el Perú. Boletín VIH. 2021 [Internet]. [citado 15 de agosto de 2022]. Disponible en: [https://www.dge.gob.pe/portal/docs/vigilancia/vih/Boletin\\_2021/febrero.pdf](https://www.dge.gob.pe/portal/docs/vigilancia/vih/Boletin_2021/febrero.pdf)
7. Calixto RP. OPS/OMS Perú. Pan American Health Organization/World Health Organization. 2018 [Internet]. [citado 15 de agosto de 2022]. Disponible en: [https://www3.paho.org/per/index.php?option=com\\_content&view=article&id=4070:vih-sida&Itemid=0](https://www3.paho.org/per/index.php?option=com_content&view=article&id=4070:vih-sida&Itemid=0)
8. Norma Técnica de salud de atención integral del adulto con infección por el Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH). Norma Técnica de Salud N° 097-MINSA/2018/DGIESP-V.03 (R.M. 215-2018/MINSA) / Ministerio de Salud. Dirección General de intervenciones Estratégicas en Salud Pública. Dirección de Prevención y Control de VIH-SIDA, Enfermedades de Transmisión Sexual y Hepatitis - Lima: Ministerio de Salud, 2018. [Internet]. [citado 15 de agosto de 2022]. Disponible en: <http://bvs.minsa.gob.pe/local/MINSA/4479.pdf>
9. DICT\_044\_SDEPFYOTS\_DETS.pdf [Internet]. [citado 11 de julio de 2023]. Disponible en: [http://www.essalud.gob.pe/ietsi/pdfs/directivas/DICT\\_044\\_SDEPFYOTS\\_DETS.pdf](http://www.essalud.gob.pe/ietsi/pdfs/directivas/DICT_044_SDEPFYOTS_DETS.pdf)

10. 148\_ATR2,3,4.pdf [Internet]. [citado 11 de julio de 2023]. Disponible en: [http://bvs.minsa.gob.pe/local/dgsp/148\\_ATR2,3,4.pdf](http://bvs.minsa.gob.pe/local/dgsp/148_ATR2,3,4.pdf)
11. MOF\_2014\_RA\_LALIBERTAD.pdf [Internet]. [citado 11 de julio de 2023]. Disponible en: [http://www.essalud.gob.pe/transparencia/pdf/mof/MOF\\_2014\\_RA\\_LALIBERTAD.pdf](http://www.essalud.gob.pe/transparencia/pdf/mof/MOF_2014_RA_LALIBERTAD.pdf)
12. Blanco JL, Tuset M, Miró JM, Martínez-Sogues M, del Cacho E, Codina C. Características de los fármacos antirretrovirales e interacciones farmacocinéticas de relevancia clínica. *Med Integral*. 15 de mayo de 2001;37(10):443-56.
13. González Baqué I, Fortes Gutiérrez S, Arguinzoniz Valenzuela SL, Arias de la Garza E, González Saldaña N. Alteraciones metabólicas en la infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH). *Rev Latinoam Infectol Pediátrica*. 2020;33(2):84-91.
14. Mizushima D, Dung NTH, Dung NT, Matsumoto S, Tanuma J, Gatanaga H, et al. Dyslipidemia and cardiovascular disease in Vietnamese people with HIV on antiretroviral therapy. *Glob Health Med*. 29 de febrero de 2020;2(1):39-43.
15. Kolakowska A, Maresca AF, Collins IJ, Cailhol J. Update on Adverse Effects of HIV Integrase Inhibitors. *Curr Treat Options Infect Dis*. diciembre de 2019;11(4):372-87.
16. Molla Tigabu B, Doyore Agide F, Mohraz M, Nikfar S. Atazanavir / ritonavir versus Lopinavir / ritonavir-based combined antiretroviral therapy (cART) for HIV-1 infection: a systematic review and meta-analysis. *Afr Health Sci*. 20 de abril de 2020;20(1):91-101.
17. Cohen C, Nieto-Cisneros L, Zala C, Fessel WJ, Gonzalez-Garcia J, Gladysz A, et al. Comparison of atazanavir with lopinavir/ritonavir in patients with prior protease inhibitor failure: a randomized multinational trial. *Curr Med Res Opin*. octubre de 2005;21(10):1683-92.
18. Ritonavir-boosted lopinavir plus nucleoside or nucleotide reverse transcriptase inhibitors versus ritonavir-boosted lopinavir plus raltegravir for treatment of HIV-1 infection in adults with virological failure of a standard first-line ART regimen (SECOND-LINE): a randomised, open-label, non-inferiority study. *The Lancet*. junio de 2013;381(9883):2091-9.
19. Molina JM, Andrade-Villanueva J, Echevarria J, Chetchotisakd P, Corral J, David N, et al. Once-daily atazanavir/ritonavir versus twice-daily lopinavir/ritonavir, each in combination with tenofovir and emtricitabine, for management of antiretroviral-naive HIV-1-infected patients: 48 week efficacy and safety results of the CASTLE study. *The Lancet*. agosto de 2008;372(9639):646-55.
20. Kelesidis T, Tran TTT, Brown TT, Moser C, Ribaldo HJ, Dube MP, et al. Changes in Plasma Levels of Oxidized Lipoproteins and Lipoprotein Subfractions with Atazanavir-, Raltegravir-, Darunavir-Based Initial Antiviral

- Therapy and Associations with Common Carotid Artery Intima-Media Thickness: ACTG 5260s. *Antivir Ther.* 1 de febrero de 2017;22(2):113-26.
21. Funderburg NT, Xu D, Playford MP, Joshi AA, Andrade A, Kuritzkes DR, et al. Treatment of HIV Infection with a Raltegravir-Based Regimen Increases LDL Levels, but Improves HDL Cholesterol Efflux Capacity. *Antivir Ther.* 1 de enero de 2017;22(1):71-5.
  22. Sax PE, Tierney C, Collier AC, Fischl MA, Mollan K, Peeples L, et al. Abacavir–Lamivudine versus Tenofovir–Emtricitabine for Initial HIV-1 Therapy. *N Engl J Med.* 3 de diciembre de 2009;361(23):2230-40.
  23. Ang LW, Ng OT, Boudville IC, Leo YS, Wong CS. An observational study of the prevalence of metabolic syndrome in treatment-experienced people living with HIV in Singapore. *PLOS ONE.* 2 de junio de 2021;16(6):e0252320.
  24. Santiprabhob J, Tanchaweng S, Maturapat S, Maleesatharn A, Lermankul W, Sricharoenchai S, et al. Metabolic Disorders in HIV-Infected Adolescents Receiving Protease Inhibitors. *BioMed Res Int.* 2017;2017:1-14.
  25. Geldres-Molina F, Castañeda-Sabogal A, Hilario-Gómez M, Barboza J. Lipid profile levels in HIV-AIDS patients on treatment with efavirenz and atazanavir. Cohort study. *Gac Med Mex.* 26 de enero de 2022;157.
  26. Taramasso L, Tatarelli P, Ricci E, Madeddu G, Menzaghi B, Squillace N, et al. Improvement of lipid profile after switching from efavirenz or ritonavir-boosted protease inhibitors to rilpivirine or once-daily integrase inhibitors: results from a large observational cohort study (SCOLTA). *BMC Infect Dis.* 31 de julio de 2018;18(1):357.
  27. Giacomelli A, Conti F, Pezzati L, Oreni L, Ridolfo AL, Morena V, et al. Impact of switching to TAF/FTC/RPV, TAF/FTC/EVG/cobi and ABC/3TC/DTG on cardiovascular risk and lipid profile in people living with HIV: a retrospective cohort study. *BMC Infect Dis.* 22 de junio de 2021;21(1):595.
  28. Astuvilca J, Arce-Villavicencio Y, Sotelo R, Quispe J, Guillén R, Peralta L, et al. Incidencia y factores asociados con las reacciones adversas del tratamiento antirretroviral inicial en pacientes con VIH. *Rev Peru Med Exp Salud Publica.* julio de 2007;24(3):218-24.
  29. Schouten HJ. Sample size formula with a continuous outcome for unequal group sizes and unequal variances. *Stat Med.* 15 de enero de 1999;18(1):87-91.
  30. Denué BA, Alkali MB, Abjah AU, Kida IM, Ajayi B, Fate BZ. Changes in Lipid Profiles and Other Biochemical Parameters in HIV-1 Infected Patients Newly Commenced on HAART Regimen. *Infect Dis.* 6 de marzo de 2013;6:7-14.
  31. Medicamentos contra el VIH autorizados por la FDA | NIH [Internet]. [citado 7 de junio de 2023]. Disponible en: <https://hivinfo.nih.gov/es/understanding-hiv/fact-sheets/medicamentos-contra-el-vih-autorizados-por-la-fda>

32. Blasco M, Ascaso JF. Control del perfil lipídico global. *Clínica E Investig En Arterioscler.* 1 de diciembre de 2019;31:34-41.
33. ASALE R, RAE. «Diccionario de la lengua española» - Edición del Tricentenario. [citado 7 de junio de 2023]. edad | Diccionario de la lengua española. Disponible en: <https://dle.rae.es/edad>
34. ASALE R, RAE. «Diccionario de la lengua española» - Edición del Tricentenario. [citado 7 de junio de 2023]. sexo | Diccionario de la lengua española. Disponible en: <https://dle.rae.es/sexo>
35. Adherencia al tratamiento antirretroviral en pacientes VIH – Revista Multidisciplinar del Sida [Internet]. 2022 [citado 7 de junio de 2023]. Disponible en: <https://www.revistamultidisciplinardelsida.com/adherencia-al-tratamiento-antirretroviral-en-pacientes-vih/>
36. Mesfin Belay D, Alebachew Bayih W, Yeshambel Alemu A, Kefale Mekonen D, Eshetie Aynew Y, Senbeta Jimma M, et al. Diabetes mellitus among adults on highly active anti-retroviral therapy and its associated factors in Ethiopia: Systematic review and meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract.* diciembre de 2021;182:109125.
37. The Strategies for Management of Antiretroviral Therapy (SMART) Study Group. Major Clinical Outcomes in Antiretroviral Therapy (ART)–Naive Participants and in Those Not Receiving ART at Baseline in the SMART Study. *J Infect Dis.* 15 de abril de 2008;197(8):1133-44.
38. Funderburg NT, Mehta NN. Lipid Abnormalities and Inflammation in HIV infection. *Curr HIV/AIDS Rep.* agosto de 2016;13(4):218-25.
39. Bourgeois C, Gorwood J, Olivo A, Le Pelletier L, Capeau J, Lambotte O, et al. Contribution of Adipose Tissue to the Chronic Immune Activation and Inflammation Associated With HIV Infection and Its Treatment. *Front Immunol.* 2021;12:670566.
40. Metabolic syndrome in HIV-infected patients receiving antiretroviral therapy in Latin America [Internet]. [citado 12 de julio de 2023]. Disponible en: <https://www.scielo.br/j/bjid/a/rkKVVCSHFkKY6hvY8SSRwwG/?format=pdf&lang=en>
41. Markowitz M, Nguyen BY, Gotuzzo E, Mendo F, Ratanasuwan W, Kovacs C, et al. Rapid and Durable Antiretroviral Effect of the HIV-1 Integrase Inhibitor Raltegravir as Part of Combination Therapy in Treatment-Naive Patients With HIV-1 Infection: Results of a 48-Week Controlled Study. *JAIDS J Acquir Immune Defic Syndr.* 1 de octubre de 2007;46(2):125.
42. Santinelli L, Ceccarelli G, Borrazzo C, Celani L, Pavone P, Innocenti GP, et al. Real world outcomes associated with use of raltegravir in older people living with HIV: results from the 60 months follow-up of the RAL-age cohort. *Expert Rev Anti Infect Ther.* mayo de 2020;18(5):485-92.

43. Randell P, Jackson A, Milinkovic A, Boffito M, Moyle G. An open-label, randomized study of the impact on insulin sensitivity, lipid profile and vascular inflammation by treatment with lopinavir/ritonavir or raltegravir in HIV-negative male volunteers. *Antivir Ther.* 2017;22(2):145-51.



**VIII. ANEXOS:**

**ANEXO 1**

**FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS**

**PACIENTE N°** \_\_\_\_\_ **EDAD:** \_\_\_\_\_ **SEXO:** \_\_\_\_\_

**ESQUEMA DE TRATAMIENTO RECIBIDO:**

- a) LPV/rt
- b) ATZ/rt
- c) DRV/rt
- d) RALTEGRAVIR

**ADHERENCIA AL TRATAMIENTO:** a) SI                      b) NO

**PERFIL LIPÍDICO RESULTADOS:**

<b>PERFIL LIPÍDICO</b>	<b>Medición basal</b>	<b>48 semanas</b>
<b>Colesterol total (mg/dL)</b>		
<b>Colesterol HDL (mg/dL)</b>		
<b>Colesterol LDL (mg/dL)</b>		
<b>VLDL – Colesterol (mg/dL)</b>		
<b>Triglicéridos (mg/dL)</b>		

## ANEXO 2: CONSTANCIA DE ASESOR ESTADÍSTICO

Yo, CARLOS ALFONSO RISCO DÁVILA, identificado con DNI N° 18825064, con código COESPE N° 45, Estadístico de profesión, egresado de la Facultad de Ciencias Físicas y Matemáticas de la Universidad Nacional de Trujillo, hago constar mi participación como asesor estadístico en el cálculo del tamaño de la muestra y análisis estadístico del proyecto de investigación titulado. “COMPARACIÓN DE LOS VALORES DEL PERFIL LIPIDICO ENTRE LOS ESQUEMAS DE TRATAMIENTO CON INHIBIDORES DE PROTEASAS BOOSTEADOS E INHIBIDORES DE INTEGRASAS EN PACIENTES CON VIH/SIDA”. Manifiesto haber mantenido la confidencialidad de los datos brindados por el tesista y para ello se utilizó el Programa EPIDAT 4.2 y SPSS 26 respectivamente, firmo la presente constancia para los fines que estime conveniente el interesado.

Trujillo, 5 de octubre del 2022



Mg. Carlos Alfonso Risco Dávila  
COESP: 015  
COLEGIO DE ESTADÍSTICOS DEL PERÚ  
R.L. LA LIBERTAD

### ANEXO 3:

**Table 1. Baseline characteristics by randomized treatment group**

	Total (n=234)	ATV/RTV (n=68)	RAL (n=82)	DRV/RTV (n=84)
<b>Lipid panel</b>				
Total cholesterol, mg/dl	156 (136–178)	154 (135–179)	159 (137–178)	158 (135–175)
Triglycerides, mg/dl	105 (74–142)	112 (79–151)	94 (73–137)	98 (74–144)
HDL cholesterol, mg/dl	38 (32–45)	36 (32–43)	40 (34–45)	37 (32–46)
Calculated LDL cholesterol, mg/dl	92 (75–110)	93 (75–113)	92 (78–110)	89 (75–109)
Non-HDL cholesterol, mg/dl	115 (97–138)	116 (98–146)	113 (97–135)	115 (94–136)

Values are median (first–third quartiles) or n (%). ATV/RTV, atazanavir/ritonavir; CCA IMT, common carotid artery intima-media thickness; CHD, coronary heart disease; DRV/RTV, darunavir/ritonavir; HDL, high-density lipoprotein; LDL, low-density lipoprotein; RAL, raltegravir; VLDL, very low-density lipoprotein.

MEDIA1	S1	MEDIA2	S2	D
112	36	94	32	18

$\Phi = 82/68 = 1,2 =$  Razón entre los que reciben RAL versus ATV/RTV