



UPAO

UNIVERSIDAD PRIVADA ANTEÑOR ORREGO

FACULTAD DE MEDICINA

ESCUELA PROFESIONAL DE MEDICINA HUMANA

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE MÉDICO CIRUJANO

“NIVELES DE PERFIL LIPÍDICO EN PACIENTES CON VIH-SIDA EN
TRATAMIENTO CON EFAVIRENZ Y ATAZANAVIR. ESSALUD. LA
LIBERTAD. 2005 - 2016”

AUTOR: GELDRES MOLINA, FERNANDO

ASESOR: DR. CASTAÑEDA SABOGAL, ALEX

Trujillo – Perú

2017

Dr. Castañeda Sabogal, Alex

ASESOR

Dr. Cilliani Aguirre, Orlando
Presidente

Dr. Sánchez Rodrigo, Paul
Secretario

Dr. Segura Plasencia, Niler
Vocal

DEDICATORIA

A mi familia por su apoyo durante todo mi tiempo de estudio

AGRADECIMIENTO

A mi familia por su gran apoyo en todo momento.

A mi asesor por el tiempo brindado y su disposición a ayudarme siempre.

RESUMEN

Introducción

El tratamiento antirretroviral ha conseguido mejorar enormemente la esperanza de vida de los pacientes con VIH SIDA, sin embargo estos medicamentos a largo plazo pueden producir efectos adversos sobre el perfil lipídico aumentando la morbimortalidad cardiovascular. Este estudio busca comparar los efectos sobre los lípidos de dos de los principales medicamentos usados en nuestro país.

Métodos

Se realizó un estudio de cohorte retrospectiva, en el cual se comparó el perfil lipídico de pacientes recibiendo efavirenz (EFV) versus atazanavir (ATV) con un esqueleto de base de zidovudina y lamivudina durante un periodo de seguimiento de 36 meses. Usamos la prueba t de student para determinar diferencias en las medias del perfil lipídico en pacientes recibiendo los diferentes esquemas.

Resultados

Se incluyeron 212 pacientes que recibieron tratamiento antirretroviral entre 2005 y 2016, de los cuales 135 estaban recibiendo EFV y 74, ATV. La edad promedio fue 39.97 años. La prevalencia basal de dislipidemia fue 72% y el hallazgo patológico más frecuente fue elevación del LDL. El incremento medio de HDL del basal a los 36 meses fue significativamente diferente entre ambos grupos, teniendo un incremento mayor los pacientes que recibieron ATV en comparación a EFV (8.33 vs. 4.26, respectivamente $p<0.01$). Se encontró una diferencia importante en el cambio de los TG desde el basal a los 36 meses comparando ATV con EFV, con una disminución de 19.06 en los pacientes con ATV y un aumento de 40.62, con EFV. ($p<0.001$). La diferencia de medias en el cambio de CT y LDL fue no significativa entre ambos esquemas de tratamiento. ($p=0.32$ y $p=0.95$, respectivamente.)

Conclusiones

La prevalencia de dislipidemia en pacientes con VIH SIDA que iniciaron tratamiento fue de 72%. Se observaron cambios más favorables en el perfil lipídico en los pacientes que usaron ATV en comparación a EFV a nivel de TG y HDL no observándose diferencias en el CT y LDL. Este beneficio podría asociarse a una disminución del riesgo cardiovascular a largo plazo, lo cual amerita estudios posteriores.

Palabras clave: Terapia antirretroviral, Lípidos, VIH

ABSTRACT

Background

Antiretroviral treatment has greatly improved the life expectancy of patients with AIDS, however, these drugs can produce long term adverse effects, especially disturbances in blood lipids which increase cardiovascular morbidity and mortality. This study seeks to compare the effects on lipids of two of the main antiretrovirals used in our country.

Methods

A retrospective cohort study was conducted in which the lipid profile of patients receiving efavirenz (EFV) versus atazanavir (ATV) was compared with a zidovudine + lamivudine backbone during a 36-month follow-up period. We use the t student test to determine differences in the lipid profile means in patients receiving the different schemes.

Results

We included 212 patients who received antiretroviral treatment between 2005 and 2016, of which 135 were receiving EFV and 74, ATV. Their median age was 39.97. The baseline prevalence of dyslipidemia was 72% and the most frequent pathological finding was the elevation of LDL. The mean HDL increase of the baseline at 36 months was different between the groups with EFV and ATV, with the group of patients in treatment with ATV having a greater increase compared with EFV (8.33 vs. 4.26, respectively $p < 0.01$). An important difference was found in the change of TG from baseline to 36 months comparing ATV with EFV, with a decrease of 19.06 in patients with ATV and an increase of 40.62 in those who received EFV. ($p < 0.001$). The mean difference in the change of CT and LDL between both treatments was insignificant ($p=0.32$ and $p=0.95$, respectively).

Conclusions

The overall prevalence of dyslipidemia in patients with HIV AIDS who started treatment was 72%. EFV-containing regimens were associated with more favorable changes in levels of TC and HDL than ATV-containing regimens. This benefit could be associated with a reduction in long-term cardiovascular risk, which warrants further studies.

Keywords: Antiretroviral Therapy, Highly Active, Lipids, HIV

ÍNDICE

DEDICATORIA.....	iii
AGRADECIMIENTOS.....	iv
RESUMEN.....	v
ABSTRACT.....	vi
I. INTRODUCCIÓN.....	1
1.1. Marco teórico.....	3
1.2. Antecedentes.....	8
1.3. Justificación.....	10
1.4. Problema.....	11
1.5. Hipótesis.....	12
1.6. Objetivos.....	12
II. MATERIAL Y MÉTODOS.....	13
2.1. Población de estudio.....	13
2.2. Criterios de selección.....	13
2.3. Muestra.....	13
2.4. Diseño del estudio.....	14
2.5. Variables.....	14
2.6. Procedimiento.....	16
2.7. Técnica e instrumento de recolección.....	16
2.8. Procesamiento y análisis estadístico.....	17
2.9. Consideraciones éticas.....	17
III. RESULTADOS.....	18
IV. DISCUSIÓN.....	30
V. CONCLUSIONES.....	35
VI. RECOMENDACIONES.....	36
VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	37
VIII. ANEXOS.....	41

I. INTRODUCCIÓN

El VIH/SIDA es una de las enfermedades más destructivas que ha enfrentado la humanidad. Desde los primeros casos reportados en 1981 han muerto 34 millones de personas debido a esta enfermedad. A nivel mundial existen cerca de 35 millones de personas infectadas y en el Perú alrededor de 60 000 casos.

En la historia natural de la infección por VIH se produce una depleción progresiva de los linfocitos T CD4 llevando a un deterioro inmune severo y aparición de infecciones oportunistas que terminaban en la muerte. La introducción del tratamiento antirretroviral produjo un cambio en la evolución de la enfermedad, transformándola en una enfermedad terapéuticamente contenible y llevando a un aumento en la esperanza de vida en los pacientes con VIH, sin embargo, el uso de estos fármacos se ha asociado a una gran cantidad de efectos adversos entre los que destaca la dislipidemia, la cual se asocia al desarrollo de aterosclerosis y riesgo de muerte por enfermedad cardiovascular. Las alteraciones lipídicas son producidas tanto por el propio virus debido al proceso inflamatorio crónico que desencadena, así como por un efecto de todos los antirretrovirales los cuales producen un aumento del estrés oxidativo. El impacto de estos cambios lipídicos es muy grande, de tal manera que han convertido a la enfermedad cardiovascular en una causa importante de muerte entre estos pacientes.

Los esquemas actuales de tratamiento para VIH/SIDA recomiendan una combinación de tres fármacos antirretrovirales conocida como Terapia Antirretroviral de gran actividad (TARGA) que consiste en una combinación de dos inhibidores no nucleósidos de transcriptasa inversa con un inhibidor nucleósido de transcriptasa inversa, un inhibidor de proteasa o un inhibidor de la integrasa. Con un amplio abanico de fármacos antirretrovirales disponibles, el tratamiento actual del VIH debe procurar mantener la salud integral de los pacientes, considerando los problemas metabólicos y cardiovasculares que cada vez van cobrando mayor importancia en estos pacientes. Seleccionar un fármaco con un perfil favorable a nivel lipídico es una medida muy importante para la disminución del riesgo cardiovascular.

El gran éxito que vienen teniendo los antirretrovirales podría opacarse en cierta forma por su repercusión en el perfil lipídico a largo plazo. La información disponible actualmente no permite, sin embargo, establecer conclusiones claras sobre las diferencias en los efectos sobre los lípidos de los distintos antirretrovirales y más aún, los estudios existentes han sido realizados en poblaciones muy diferentes a la nuestra.

El objetivo del presente estudio fue comparar dos de los fármacos más importantes del TARGA en Perú: efavirenz y atazanavir con respecto a los cambios que producen en el perfil lipídico durante un periodo de seguimiento de 36 meses ambos en asociación zidovudina y lamivudina.

1.1. MARCO TEÓRICO

1.1.1. Epidemiología del VIH/SIDA

El VIH/SIDA es una de las enfermedades más destructivas que ha enfrentado la humanidad. Los primeros casos fueron reportados en 1981 y desde entonces se inició una pandemia hace más de tres décadas atrás. Hasta la actualidad, más de 30 millones de personas han muerto debida a esta enfermedad (1).

La prevalencia global de VIH ha aumentado de 31 millones en 2002 hasta 35.3 en 2012, porque las personas que reciben terapia antirretroviral viven cada vez más (2), mientras que la incidencia global ha disminuido de 3.3 millones en 2012 a 2.3 millones (3).

La mayoría de los pacientes diagnosticados habitan en países subdesarrollados. África presenta más de 22.5 millones de casos. Asia Meridional y Sur Oriental presentan 4.1 millones, Europa Oriental y Asia Central 1.4 millones, América del Norte y América Latina presentan 3.4 millones (4).

El VIH es una causa principal de muerte a nivel mundial. En el 2010, fue la principal causa de discapacidad ajustada a años de vida a nivel mundial para las personas de 20 a 44 años. Las muertes globales debido al SIDA tuvieron un pico de 2.3 millones en 2005 y disminuyeron a 1.6 millones en 2012 (5).

En el Perú, en el boletín sobre VIH/SIDA publicado por el Ministerio de Salud en febrero de 2017, existen 34243 casos de SIDA y 61142 casos de VIH notificados.

1.1.2. Patogénesis de la infección por el VIH

El VIH pertenece a la familia de los lentivirus y se clasifica en dos tipos: VIH-1 y VIH-2 que tienen un 40-50% de homología genética y una organización genómica similar. El VIH-1 es el causante de la pandemia mundial de SIDA mientras que el VIH-2, aunque también puede producir SIDA, se considera menos patogénico y menos transmisible (6).

El objetivo principal del VIH en el organismo son los linfocitos T CD4 activados, la infección se produce por medio de interacciones entre los linfocitos y los receptores de quimiocinas CCR5 y CXCR4 con las proteínas gp120 y gp40 del virus. Otras células como monocitos, macrófagos y células dendríticas también pueden ser infectadas (7).

Lo más resaltante de la infección por VIH es que produce una depleción progresiva de las células T CD4. En la infección temprana se produce una reducción transitoria de los CD4 circulantes seguido de una recuperación a casi niveles normales, pero luego va disminuyendo lentamente hasta casi 50-100 células por μL . Es este deterioro en la infección inmune lo que lleva a presentar una serie de infecciones oportunistas y neoplasias que producen gran morbimortalidad (8).

Esta infección crónica del sistema inmune, antes de causar el SIDA, induce realmente una inflamación crónica en todo el organismo, cuyas consecuencias causarán un envejecimiento acelerado del sistema inmune, así como complicaciones cardiovasculares, óseas, neurológicas, favoreciendo la aparición de cáncer, independientemente del déficit inmunitario. Existe una marcada activación inmune, que incluye tanto inmunidad innata como adaptativa (especialmente, incremento de IL-6 y TNF) y anomalías en la coagulación (9).

1.1.3. Perfil lipídico en el VIH/SIDA

Se han reportado alteraciones en los lípidos en pacientes con VIH/SIDA causadas por la propia infección antes de la implementación de la terapia antirretroviral de gran actividad. Los niveles de triglicéridos son mayores y los niveles de HDL menores en pacientes VIH positivos que nunca han sido tratado (10). Los factores que contribuyen a la dislipidemia en la infección por VIH están relacionados a los cambios en las citoquinas, disminución de recambio lipídico y aumento de síntesis hepática de VLDL (11).

En la infección por VIH/SIDA las citoquinas como factor de necrosis tumoral (TNF) e interleukina 6 (IL-6) aparentemente promueven la peroxidación de lípidos a partir de la activación endotelial y de plaquetas y la producción de especies reactivas de oxígeno (12). Se observa un aumento en los niveles de especies reactivas de oxígeno y

sustancias que pueden lesionar el endotelio posiblemente debido a un aumento de citoquinas inflamatorias y hormonas esteroideas (13,14,15).

Con lo mencionado anteriormente es claro que la inflamación juega un rol muy importante en la alteración en los niveles de lípidos, los pacientes con dislipidemia presentan niveles más altos de varios marcadores inflamatorios como PCR sVCAM, FLPA2, Mieloperoxidasa en comparación con pacientes sanos (16)

1.1.4. Terapia antirretroviral

Después de seis años de la aparición de los primeros casos de sida, se aprobó el uso clínico de zidovudina para el tratamiento de la infección por el VIH. A este primer fármaco le siguieron otros inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa que fueron utilizados primero en monoterapia y más tarde en combinaciones dobles. No obstante, ambas estrategias terapéuticas fracasaron debido al rápido desarrollo de mutaciones de resistencia y no fue hasta 1996 cuando con la adición de un inhibidor de la proteasa a una pareja de inhibidores no nucleósidos, se logró suprimir de forma eficaz y duradera la replicación del VIH. Por ello, a esta combinación y poco después a la formada por dos inhibidores nucleósidos y un inhibidor no nucleósido de la transcriptasa inversa se les denominó “tratamiento antirretroviral de gran eficacia” (TARGA). La ventaja de la combinación reside, justamente, en que no se ataca al virus en un solo lugar, sino que se atacan varios sitios. (17,18,19)

En nuestro país, en la década del 90 se inició el tratamiento antirretroviral en EsSalud usando como primer medicamento la zidovudina en monoterapia, lo cual ha evolucionado con el paso del tiempo, y actualmente, según la norma técnica de atención a pacientes con VIH del MINSA, el tratamiento de elección consta de los siguientes fármacos: Tenofovir, Emtricitabina y Efavirenz. Está indicado el inicio del tratamiento cuando se cumplan los siguientes criterios: a) Infección con VIH que presente síntomas relacionados a inmunosupresión, b) infección con VIH con recuento de CD4 < 500 células/ul y c) infección con VIH que presenta condiciones especiales (nefropatía relacionada, deterioro neurocognitivo, neoplasias no relacionadas, coinfección con Hepatitis B o C, gestación) (20).

El objetivo del TARGA es lograr niveles indetectables de carga viral y esto se logra en aproximadamente 80% de los infectados con VIH/SIDA sin exposición previa a

anti-retrovirales ("naive") luego de 48 semanas de iniciado el tratamiento. Aquellos que no alcanzan este objetivo tienen riesgo de desarrollar resistencia a anti-retrovirales, lo que puede conducir a falla virológica y aparición de enfermedades oportunistas (21). El valor y el momento de medición de la carga viral con los que se define falla virológica según el MINSA es un valor superior de 40 copias/ml luego de 24 ó 48 semanas de TARGA, respectivamente.

Recientemente, la Organización Mundial de la Salud comenzó a promover que todo paciente, una vez diagnosticado, inicie tratamiento, apoyado en la evidencia dada por estudios de asignación aleatoria y controlados, que demuestran una menor morbimortalidad en quienes inician su terapia a mayores recuentos de linfocitos T CD4 comenzando así, terapia anti-retroviral en forma precoz (22,23).

1.1.5. TARGA y perfil lipídico

La prevalencia de enfermedad coronaria ha ido en aumento junto con la mejor sobrevida y al mismo tiempo, las alteraciones metabólicas producto de la terapia antirretroviral (24). El riesgo de desarrollo de enfermedad cardiovascular es dos veces mayor en pacientes con VIH/SIDA que en la población general. La mayor prevalencia de factores de riesgo cardiovascular, el propio virus, otros patógenos, y el TARGA con sus complicaciones como la dislipidemia principalmente, se han implicado entre los principales responsables del incremento del riesgo (25,26). La dislipidemia asociada al TARGA en VIH se caracteriza por una elevación en la concentración plasmática de triglicéridos y descenso de HDL-colesterol, pudiendo observarse un aumento del colesterol total y de LDL-colesterol. Este patrón de HDL-colesterol bajo y TG elevados ha sido denominado dislipemia aterogénica (27,28)

Mata et al. en una cohorte prospectiva con un grupo recibiendo efavirenz o lopinavir/ritonavir, ambos en combinación con lamivudina y zidovudina encontraron después de 12 semanas de tratamiento una disminución de marcadores inflamatorios, asociados a la presencia de alteraciones en los lípidos (sVCAM-1 y sICAM-1) en comparación con el grupo que no recibió tratamiento (29).

Puppo D. et al, evaluaron el efecto del tratamiento antirretroviral en pacientes con VIH, comparando el perfil lipídico antes y después de iniciar el tratamiento estando la mayoría de pacientes recibiendo esquemas con IP, específicamente lopinavir..

Encontraron que en los pacientes VIH positivos que no recibían TARGA el nivel medio de colesterol total y LDL fue menor en comparación a los tratados, mientras que los TG fueron superiores al de la población VIH negativa. La introducción del tratamiento antirretroviral cambia este perfil lipídico al aumentar los niveles medios de colesterol total, LDL y TG, que incluso llegan a superar a los de la población control (30).

Soto et al. encontraron que las alteraciones del perfil lipídico luego de tres meses de tratamiento antirretroviral fueron: TG elevados 52,0%, colesterol elevado 32% y LDL elevado 14%. No hubo diferencia significativa de estas variables cuando se compararon el sexo femenino y el masculino. Cuando se determina el cambio porcentual en el perfil lipídico, se evidencia un aumento del Colesterol total del 13,3%; Triglicéridos del 36,6% y LDL-c del 25,82% ($p < 0.05$) (31).

Lister-Del Pino P et al., en una población de 111 pacientes que recibieron tratamiento antirretroviral contra VIH encontró una frecuencia absoluta de 85 pacientes (76,6%) con dislipidemia. De ellos 81,2% presentaron colesterol total ≥ 200 mg/del, 69,4% triglicéridos ≥ 200 mg/dL y 44,7% LDL ≥ 160 mg/Dl (32).

En una población de pacientes infectados con VIH recibiendo TARGA en Camerún la prevalencia de dislipidemia, hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia fue 70.2%, 29,8% y 51,8% respectivamente. Se encontró también que los pacientes en tratamiento con efavirenz tuvieron menores cambios en el perfil lipídico que los que recibieron nevirapina. En el análisis multivariante se encontró evidencia de que estar en dos a cuatro años de terapia se asocia a niveles más elevados de LDL. El tabaquismo, alcoholismo y condiciones metabólicas previas se vinculó a niveles muy elevados de LDL, TG y colesterol total (33).

1.2. ANTECEDENTES

El estudio **SWAN (Switch to another protease inhibitor)**, fue un ensayo clínico abierto con 419 pacientes recibiendo un esquema basado en un IP en el que se creó aleatoriamente dos grupos: uno, que siguió con el mismo esquema y el otro, que cambió a atazanavir. Se realizó un seguimiento de 48 semanas, en el que la principal variable de estudio fue la proporción de pacientes que experimentaron falla viral. Se encontró que en los pacientes que recibieron el esquema con atazanavir esta fue significativamente menor (7% vs. 16%). Además, los pacientes que cambiaron a tratamiento con atazanavir presentaron valores significativamente más bajos de colesterol, triglicéridos y colesterol no HDL en comparación al grupo que continuaba con otro inhibidor de proteasa ($p < 0.001$) (34).

Gyalrong-steur et al., en una cohorte de 124 pacientes en Alemania comparó los cambios metabólicos producidos por tres IP: atazanavir, fosamprenavir y saquinavir. Después de seis meses de tratamiento la media del colesterol sérico en el grupo con atazanavir se redujo de 204 mg/dl a 186 mg/dl, mientras que los otros dos fármacos presentaron incrementos de 179 mg/dl a 204 mg/dl y de 173 a 209 mg/dl respectivamente (35).

En el estudio **ARTEN**, un estudio multicéntrico, randomizado con 569 pacientes, se encontró tras 48 semanas de tratamiento antirretroviral que el esquema antirretroviral basado en atazanavir produjo cambios significativamente menores en las medias de colesterol total, HDL, LDL comparado con el tratamiento basado en nevirapina. Sin embargo, se asoció a mayores incrementos en los triglicéridos (36).

Ganesan et al., en Estados Unidos es una cohorte prospectiva con 380 pacientes recibiendo efavirenz y 281 con atazanavir encontró que ambas cohortes presentaron aumentos en el HDL y disminución en ratio CT/HDL. En comparación a los pacientes que recibieron tratamiento con efavirenz, los que reciben atazanavir tuvieron en promedio menor colesterol no HDL (-5.75 mg/dl, $p < 0.01$) (37).

Darr et al. en un ensayo clínico con 1857 pacientes con VIH/SIDA en el que se evaluó la efectividad de efavirenz y atazanavir con un esqueleto de base (backbone) de tenofovir y emtricitabina, encontró que esta era similar con ambos esquemas. La media de cambios en los lípidos fue significativamente menor en los pacientes que recibieron

atazanavir (colesterol 10 mg/dl vs. 22 mg/dl, LDL 2 mg/dl vs. 10 mg/dl, HDL 5 mg/dl vs. 8 mg/dl) ($p < 0.001$), mientras que con respecto a los triglicéridos fue 14 mg/dl con atazanavir y 13 mg/dl con efavirenz, pero con un valor de $p = 0.26$ (38).

Squires et al., en un ensayo clínico controlado doble ciego con 805 pacientes recibiendo efavirenz o atazanavir ambos en combinación con zidovudina y lamivudina, luego de un seguimiento de 48 semanas encontró que el grupo tratado con atazanavir se asoció a un perfil lipídico más favorable que el otro fármaco mostrando diferencias significativas en el colesterol total, LDL y triglicéridos ($p < 0.0001$) (39).

Desde la introducción del tratamiento antirretroviral contra el VIH/ SIDA, se produjo un cambio en la evolución de la enfermedad, transformándose en una entidad crónica y terapéuticamente contenible, con cada vez más personas viviendo libre de SIDA (40), sin embargo, el precio de este éxito ha producido que estas personas estén expuestas a enfermedades similares a la población general (41). Aunque en los países en vías de desarrollo, la tuberculosis continúa siendo la principal causa de morbilidad (42), en los países desarrollados cerca del 50% de todas las muertes no son debidas a la propia enfermedad, sino debidas a cáncer (23.5%) y enfermedad cardiovascular (15.7%) (43).

Tanto la propia infección por VIH así como el tratamiento antirretroviral están asociados con un aumento del riesgo de enfermedad cardiovascular (44). En el estudio D:A:D (Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs) se propone un rol importante de la terapia antirretroviral en el aumento del riesgo cardiovascular, en especial con los inhibidores de proteasa por los nocivos cambios metabólicos que producen en especial la dislipidemia caracterizada por incrementos en los niveles de TG, LDL y CT (45); sin embargo, el estudio SMART (Strategies for the Management of Antiretroviral Therapy) claramente muestra que los beneficios de la terapia antirretroviral sobrepasan estos posibles riesgos (46).

Los esquemas actuales de tratamiento para el VIH/SIDA recomiendan una combinación de tres fármacos antirretrovirales conocida en nuestro país como Terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA). Este esquema consiste en la combinación de dos inhibidores nucleósidos de transcriptasa reversa (INTR), que forman la denominada columna vertebral o “backbone” del tratamiento. A estos dos fármacos se

agrega un inhibidor no nucleósido de transcriptasa reversa (INNTR), siendo efavirenz el más usado, o un inhibidor de proteasa (IP) como atazanavir (47). El aumento en el riesgo cardiovascular asociado a los cambios en el perfil lipídico son un importante motivo para estudiar los efectos de los dos principales antirretrovirales usados en nuestra localidad.

1.3. JUSTIFICACIÓN

El VIH/SIDA es una enfermedad relativamente nueva, y si bien en sus inicios fue fatal para la humanidad, el uso de fármacos antirretrovirales permitió mejorar increíblemente su evolución; sin embargo, casi 20 años después del primer uso de antirretrovirales, los efectos adversos producidos por estos fármacos se están haciendo cada vez más notorios, siendo objetos de estudios a nivel mundial especialmente en países desarrollados. Dentro de estos efectos se encuentra la dislipidemia.

A nivel mundial, las principales causas de muerte por VIH/SIDA hace varios años eran las infecciones oportunistas, pero ahora con el uso de fármacos antirretrovirales estas han empezado a cambiar, tomando mucha importancia la enfermedad cardiovascular. Pensamos que, teniendo un conocimiento un poco más profundo sobre los efectos de los antirretrovirales sobre los lípidos en estos pacientes, podrían tomarse medidas para controlar y disminuir el riesgo de enfermedad cardiovascular, contribuyendo así a una mejora en la esperanza de vida de los pacientes con VIH/SIDA.

Esta investigación va a contribuir con datos sobre los niveles del perfil lipídico relacionado con el tratamiento con dos de los principales antirretrovirales recomendados por el Ministerio de Salud y tiene especial valor debido a que, en nuestra ciudad, y en general en nuestro país, el VIH/SIDA es una enfermedad poco estudiada y la mayoría de datos que disponemos viene de estudios realizados en otros países.

1.4. PROBLEMA

Se estudian los niveles del perfil lipídico en pacientes recibiendo dos de los más importantes antirretrovirales en el tratamiento de VIH/SIDA en nuestro medio: efavirenz y atazanavir.

¿Existen diferencias durante un periodo observación de 36 meses en los niveles del perfil lipídico en pacientes con VIH/SIDA que reciben tratamiento antirretroviral con atazanavir en comparación con efavirenz?

Alcances

La importancia de esta investigación radica en que permite tener un conocimiento claro acerca de la diferencia en los niveles del perfil lipídico en pacientes con SIDA recibiendo distintos esquemas de tratamiento, datos que no han sido analizados en nuestra ciudad. Estos datos podrán ser usados para elegir uno u otro esquema considerando previamente el perfil lipídico de los pacientes.

Limitaciones

Como es un estudio retrospectivo, la recolección de datos se realizó a partir de información registrada previamente en las historias clínicas o registros computarizados, por lo cual los resultados están basados en la calidad de las historias y resultados de pruebas de laboratorio.

1.5. HIPÓTESIS

Ho: No existen diferencias en los niveles del perfil lipídico durante un periodo observación de 36 meses en pacientes con VIH/SIDA que reciben tratamiento antirretroviral con atazanavir en comparación con efavirenz.

H1: Existen diferencias en los niveles del perfil lipídico durante un periodo de observación de 36 meses en pacientes con VIH/SIDA que reciben tratamiento antirretroviral con atazanavir en comparación con efavirenz.

1.6. OBJETIVOS

1.6.1. Objetivo general

- i) Analizar los cambios en el perfil lipídico en pacientes con VIH SIDA recibiendo distintos esquemas de tratamiento antirretroviral.

1.6.2. Objetivos específicos

- i) Describir características clínico epidemiológicas en pacientes con VIH SIDA que reciben tratamiento antirretroviral.
- ii) Calcular la prevalencia de alteraciones lipídicas en pacientes con VIH SIDA al momento de inicio del tratamiento antirretroviral.
- iii) Determinar la existencia de cambios significativos en el perfil lipídico y su momento de presentación en pacientes recibiendo ambos esquemas de tratamiento antirretroviral.
- iv) Comparar la media de cambios en el perfil lipídico producidos entre los distintos esquemas antirretrovirales.

II. MATERIAL Y MÉTODOS

2.1. POBLACIÓN DE ESTUDIO

Pacientes que forman parte del programa de Prevención y Control de ETS/ VIH-SIDA de EsSalud Red Asistencial La Libertad (RALL) que recibieron tratamiento antirretroviral durante el periodo 2005-2016.

2.2. CRITERIOS DE SELECCIÓN

Se consideraron elegibles para la cohorte I los pacientes mayores de 18 años que iniciaron tratamiento durante el periodo 2005-2016 que recibieron el siguiente esquema antirretroviral: efavirenz en combinación con zidovudine y lamivudina como backbone, y que además contaban con registros del perfil lipídico durante 3 años, al menos una medición al año. Para la cohorte II se tuvo en cuenta las mismas consideraciones excepto que con otro esquema antirretroviral: atazanavir en combinación con zidovudina y lamivudina como backbone.

Se excluyeron a los pacientes con IRC estadio 3, Diabetes Mellitus tipo 1 o 2, obesidad y tratamiento con hipolipemiantes por un periodo mayor de 6 meses.

2.3. MUESTRA

- Unidad de Análisis: paciente con VIH/SIDA que recibe TARGA
- Unidad de Muestreo: resultados de laboratorio e historias clínicas
- Tamaño muestral: Un total de 352 pacientes forman parte Prevención y Control de ETS/ VIH-SIDA de EsSalud RALL recibieron tratamiento antirretroviral durante el periodo de estudio. De estos cumplieron criterios de inclusión y selección: 135 pacientes que estaban recibiendo tratamiento con la combinación Zidovudina + Lamivudina + Efavirenz y 74 Zidovudina + Lamivudina + Atazanavir. El tamaño muestral mínimo (64) fue calculado usando una fórmula para comparación de medias, considerando un nivel de confianza de 95%, un poder estadístico de 80%, una diferencia hipotética de 15 y una varianza de 658 tomando en cuenta el valor de colesterol total.

2.4. DISEÑO DEL ESTUDIO

Se realizó un estudio de observacional, analítico, de cohorte retrospectiva, en el cual se comparó el perfil lipídico de pacientes recibiendo efavirenz (EFV) versus atazanavir (ATV) con un backbone de zidovudina y lamivudina durante un periodo de seguimiento de 36 meses.

2.5. VARIABLES

Las variables principales de estudio fueron: a) variable de exposición: el esquema antirretroviral recibido y b) variable de respuesta: el perfil lipídico. Con respecto al esquema antirretroviral recibido, es una variable dicotómica pudiendo tomar dos valores: atazanavir o efavirenz ambos en combinación de zidovudina y lamivudina. El perfil lipídico corresponde a un conjunto de variables continuas discretas, donde se incluyen el colesterol total, colesterol LDL, colesterol HDL y triglicéridos. Estos valores fueron medidos previamente al estudio como parte de la práctica clínica en controles de los pacientes. Se consideró también para el análisis los cambios porcentuales del perfil lipídico entre el valor basal y el correspondiente a los 3 años.

Se registraron retrospectivamente los valores basales y los valores durante un periodo 3 años después de iniciado. Se promediaron los valores de los pacientes que poseían más de dos mediciones al año.

Definiciones operacionales

Variable	Tipo	Definición operacional	Indicador	Índices
Independiente: Esquema antirretroviral	Cualitativa, nominal, dicotómica	Combinación de tres fármacos con efectividad para reducir la carga viral en pacientes con VIH	Esquema que recibe el paciente registrado historia clínica.	Basado en ATV Basado en EFV
Dependiente: Niveles del perfil lipídico	Cuantitativa discreta	Niveles de colesterol y triglicéridos sanguíneos medidos a lo largo del tiempo	Nivel de colesterol y triglicéridos en sangre en mg/dl al inicio del tratamiento y al año registrados en historia clínica.	mg/dl
Interviniente: Duración del tratamiento	Cualitativa, nominal	Tiempo transcurrido desde que el paciente ha recibido algún tratamiento antirretroviral	Tiempo en meses que el paciente está recibiendo el esquema actual registrado en historia clínica.	< 2 años >2 años

2.6. PROCEDIMIENTO

- Se realizó una carta a EsSalud RALL explicando nuestra investigación y solicitando autorización para poder realizarla en esa institución y acceder a las historias clínicas y registros computarizados de los pacientes.
- Se realizaron las respectivas coordinaciones con el personal encargado del programa de Prevención y control de ETS/VIH-SIDA EsSalud de la Red Asistencial La Libertad para poder acceder a la información solicitada.
- La recolección de datos fue realizada por el médico tratante quien registró la información considerando los criterios de inclusión y exclusión sin incluir los nombres de los pacientes en un instrumento de recolección.
- El instrumento de recolección de datos (ANEXO 1) constó de 3 partes: a) datos de filiación, dentro del cual se asignó a los pacientes un número en orden ascendente comenzando desde el 1, también se registró la edad y sexo. b) datos relacionados a VIH/SIDA en el cual se seleccionó el tratamiento recibido por el paciente así como la carga viral y el conteo de CD4 en los pacientes que posean estos dos últimos resultados. C) datos relacionados al perfil lipídico: consiste en 4 tablas que corresponden al colesterol total, colesterol LDL, colesterol HDL y triglicéridos en las cuales se introdujo el valor basal y los valores a los 6, 12, 18, 24, 30 y 36 meses.
- Los datos recolectados fueron trasladados a una base de datos en Excel a partir de la cual se realizó el análisis estadístico.

2.7. TÉCNICA E INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS

La recolección de los datos se realizó a partir de historias clínicas y resultados de laboratorio registrados en el sistema de gestión hospitalaria, usando como instrumento para registro el presentado en Anexo 1. Se registraron características sociodemográficas como edad y género. Lamentablemente no pudimos contar con los valores de CD4 y carga viral debido al poco número de pacientes a los que se les había realizado estas mediciones.

2.8. PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los datos fueron procesados empleando el programa SPSS- versión 23. para Windows previa elaboración de la base de datos en el programa Excel de Windows

Las variables cualitativas se reportaron como frecuencias y porcentajes. Para las variables cuantitativas se calculó promedio, mediana, moda, varianza y desviación estándar.

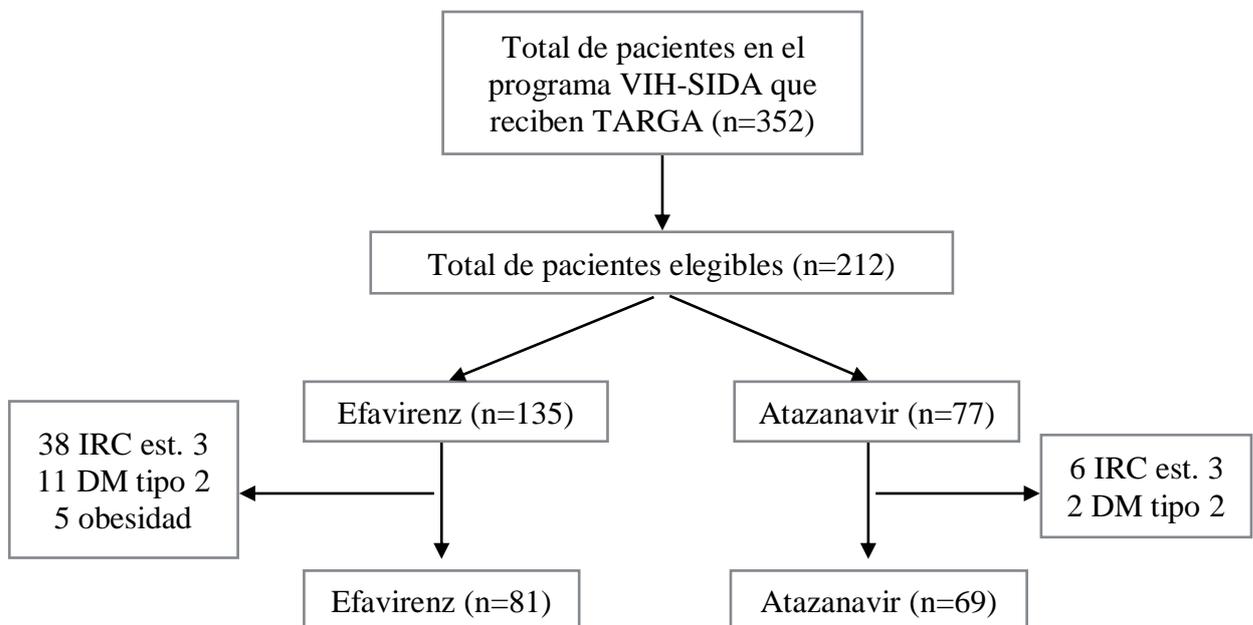
Usamos la prueba t de student para muestras dependientes para determinar el momento en que se presentó el cambio en cada componente del perfil lipídico y la diferencia entre el basal y la última medición. Asimismo usamos la t de student para muestras independientes para comparar los cambios producidos en los componentes del perfil lipídico entre ambos esquemas de tratamiento. Se consideró significativo un valor de $p < 0.05$.

2.9. CONSIDERACIONES ÉTICAS

Se obtuvo aprobación del Comité de Investigación de la Universidad Privada Antenor Orrego, así como la aprobación de la Oficina de Capacitación e Investigación de EsSalud La Libertad para la realización de la investigación. A fin de mantener la confidencialidad de los pacientes, se asignó un código numérico a cada caso y control de tal manera que no se pueda identificar el nombre de los pacientes. La base de datos construída para efectos del estudio fue resguardada con contraseña de ingreso la cual solo fue conocida por el investigador.

III. RESULTADOS

De los 352 pacientes en el programa VIH-SIDA que reciben TARGA al momento de la ejecución del estudio solo 212 cumplieron los criterios de inclusión, 135 con efavirenz (EFV) y 77 con atazanavir (ATV). En el grupo con efavirenz se encontraron 38 pacientes en IRC estadio 3, 11 con Diabetes mellitus tipo 2 y 5 con obesidad que fueron excluidos, de los pacientes con atazanavir se excluyeron 6 pacientes con IRC estadio 3 o mayor y 2 por diabetes mellitus tipo 2.



Las características de la población estudiada se presentan en la tabla 1. La edad media de los pacientes fue 39.97 +- 10.92 años. No se encontraron diferencias significativas en las edades y sexo de los pacientes entre ambos grupos.

Tabla 1. Características clínico epidemiológicas de pacientes con VIH SIDA

		Población total	EFV	ATV	Valor de p
Pacientes n (%)		150	81 (54)	69 (4)	
Edad (media ± DS) años		39.97 (10.92)	39.11 (10.89)	40.99 (10.73)	0.292
>40 años		73	37 (50)	36 (50)	0.428
< 40 años		77	44 (57.3)	33 (42.7)	
Sexo	Masculino	116	65 (56.0)	51 (44.0)	0.35
	Femenino	34	16 (47.0)	18 (53.0)	
Hispano/latino		150	81 (54)	69 (46)	

Los valores basales del colesterol total (CT), colesterol LDL, colesterol HDL y triglicéridos (TG) correspondientes a los pacientes recibiendo EFV y ATV se presentan en la tabla 2. Los niveles de CT, LDL fueron significativamente mayores en los pacientes con EFV en comparación con ATV: 15.40 mg/dl, 11.43 mg/dl ($p < 0.05$). Los niveles de TG fueron significativamente mayores en los pacientes con ATV (200.52 vs. 163.23, $p < 0.05$). No existen diferencias importantes en el LDL

Tabla 2. Comparación de perfil lipídico basal en pacientes con efavirenz y atazanavir

Parámetro	Promedio del perfil lipídico basal			
	Efavirenz (n=81)	Atazanavir (n=69)	Diferencia de medias	Significancia estadística (p)
CT (mg/dl)	195.77 +- 24.04	180.37 +- 26.29	15.40	<0.01
LDL (mg/dl)	107.60 +- 31.88	96.17 +- 37.57	11.43	<0.05
HDL (mg/dl)	41.46 +- 14.23	37.71 +- 10.53	3.74	0.73
TG (mg/dl)	163.23 +- 82.45	200.52 +- 120.55	-37.28	<0.05

La prevalencia de dislipidemia considerando los distintos componentes del perfil lipídico se muestra en la Tabla 3. La alteración lipídica encontrada más común fue el aumento del colesterol LDL (66.7%), siendo este mucho más frecuente en los pacientes que recibieron EFV. El 49.33% de pacientes tuvo hipertrigliceridemia, siendo esta mayor en pacientes con ATV. Se encontraron niveles bajos de HDL en el 62.67% de pacientes siendo más prevalente en los pacientes con EFV.

Tabla 3. Prevalencia de dislipidemia en pacientes con VIH- SIDA

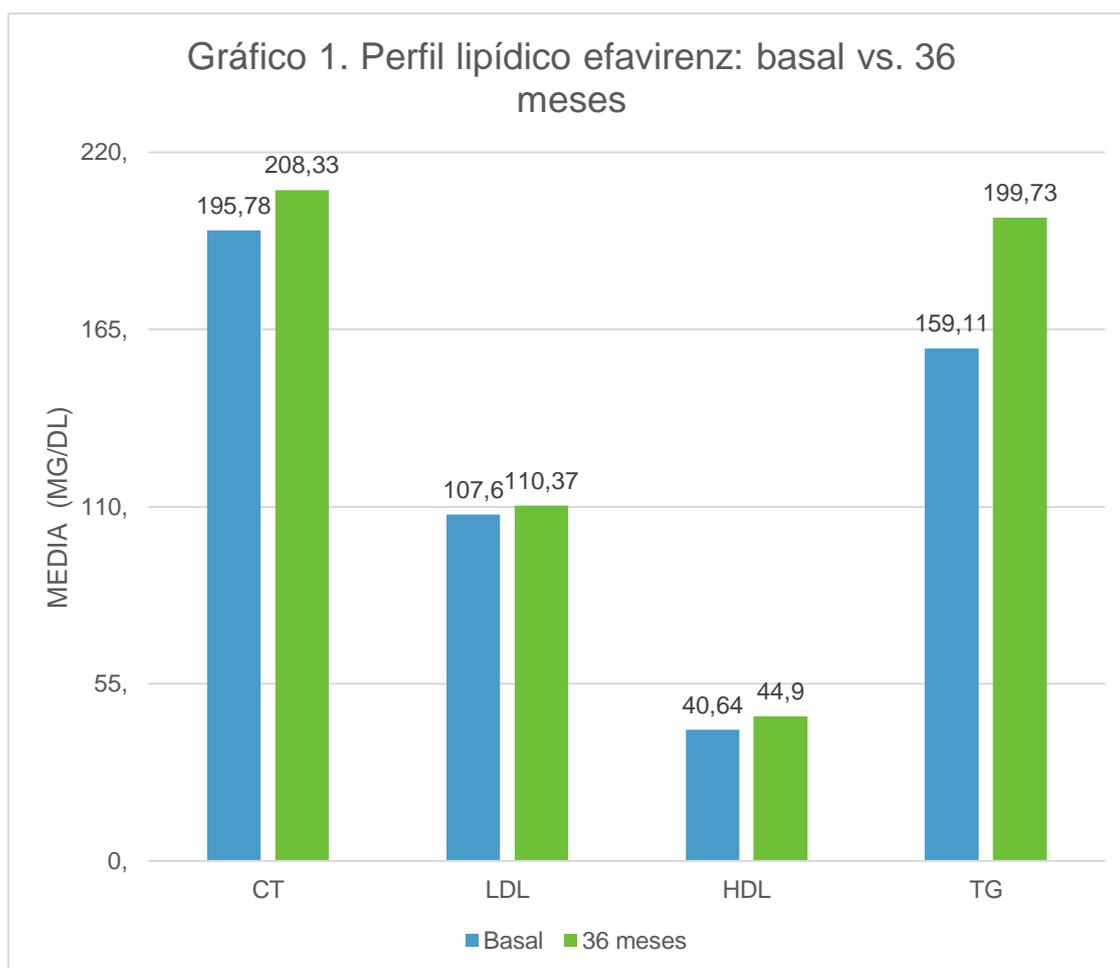
		Total de pacientes		Efavirenz		Atazanavir		Valor de p
Colesterol total	> 200 mg/dl	48	32.00%	34	70.83%	14	29.17%	<0.01
	< 200 mg/dl	102	68.00%	47	46.08%	55	53.92%	
Triglicéridos	> 150 mg/dl	74	49.33%	33	44.59%	41	55.41%	<0.05
	< 150 mg/dl	76	50.67%	48	63.16%	28	36.84%	
Colesterol HDL	> 40 mg/dl	56	37.33%	30	53.57%	26	46.42%	0.93
	< 40 mg/dl	94	62.67%	51	54.26%	43	45.74%	
Colesterol LDL	>100 mg/dl	100	66.67%	63	63.00%	37	18.00%	<0.01
	<100 mg/dl	50	33.33%	18	36.00%	32	64.00%	

En la Tabla 4 se presentan los valores de perfil lipídico basales y durante todo el periodo de observación.

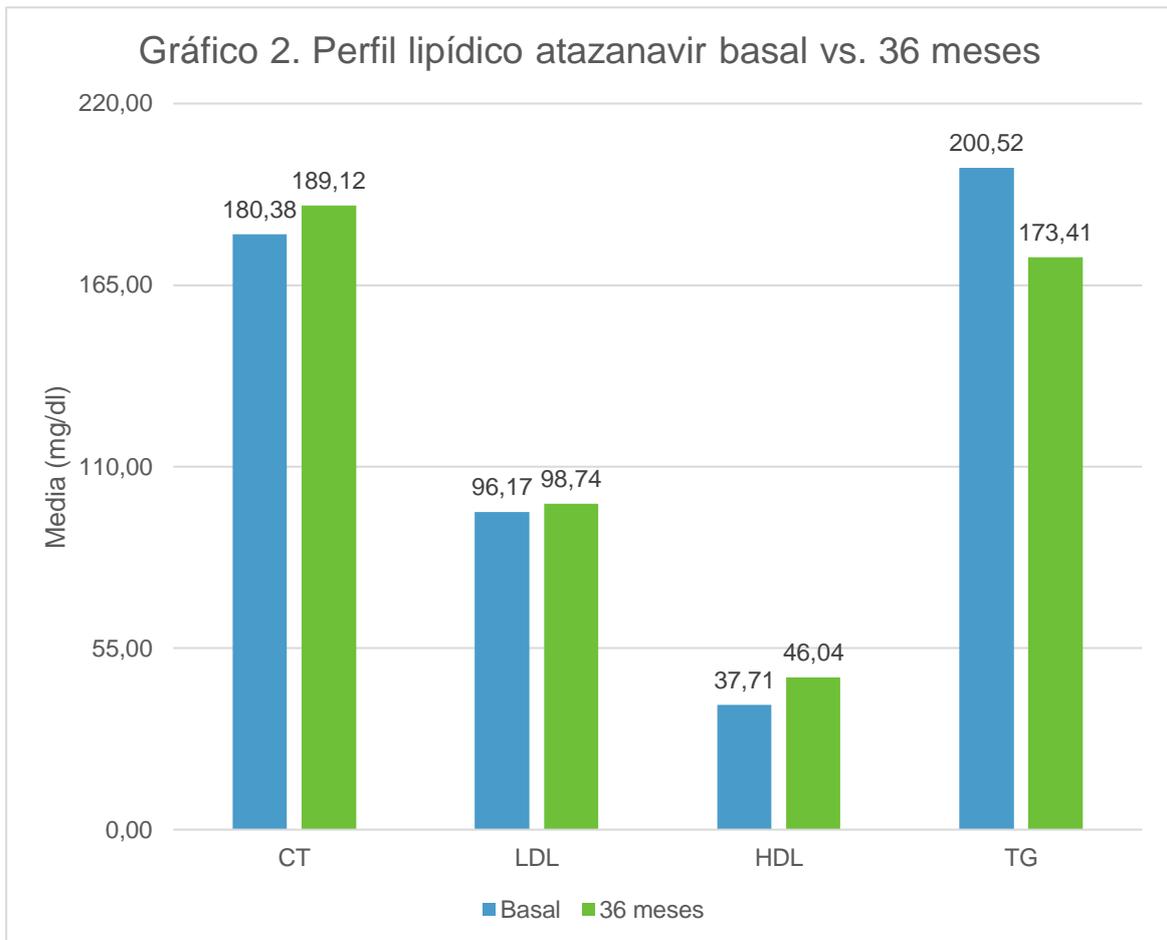
Tabla 4. Promedio de perfil lipídico basal, a los 36 meses y cambio a lo largo del periodo de observación

Parámetro	Promedio perfil lipídico basal		Promedio perfil lipídico a los 12 meses		Promedio perfil lipídico a los 24 meses		Promedio perfil lipídico a los 36 meses	
	EFV (n=81)	ATV (n=69)	EFV (n=81)	ATV (n=69)	EFV (n=81)	ATV (n=69)	EFV (n=81)	ATV (n=69)
CT (mg/dl)	195. 77	180.3 7	193.5 9	182.5 0	200.3 7	189.8 6	208.3 3	189.1 1
LDL (mg/dl)	107. 60	96.17	103.9 7	95.98	106.8 6	97.75	110.3 7	98.73
HDL (mg/dl)	41.4 5	37.71	42.95	41.75	43.13	43.02	45.77	46.04
TG (mg/dl)	163. 23	200.5 2	168.1 6	187.2 8	180.8 7	180.0 8	186.6 9	173.4 0

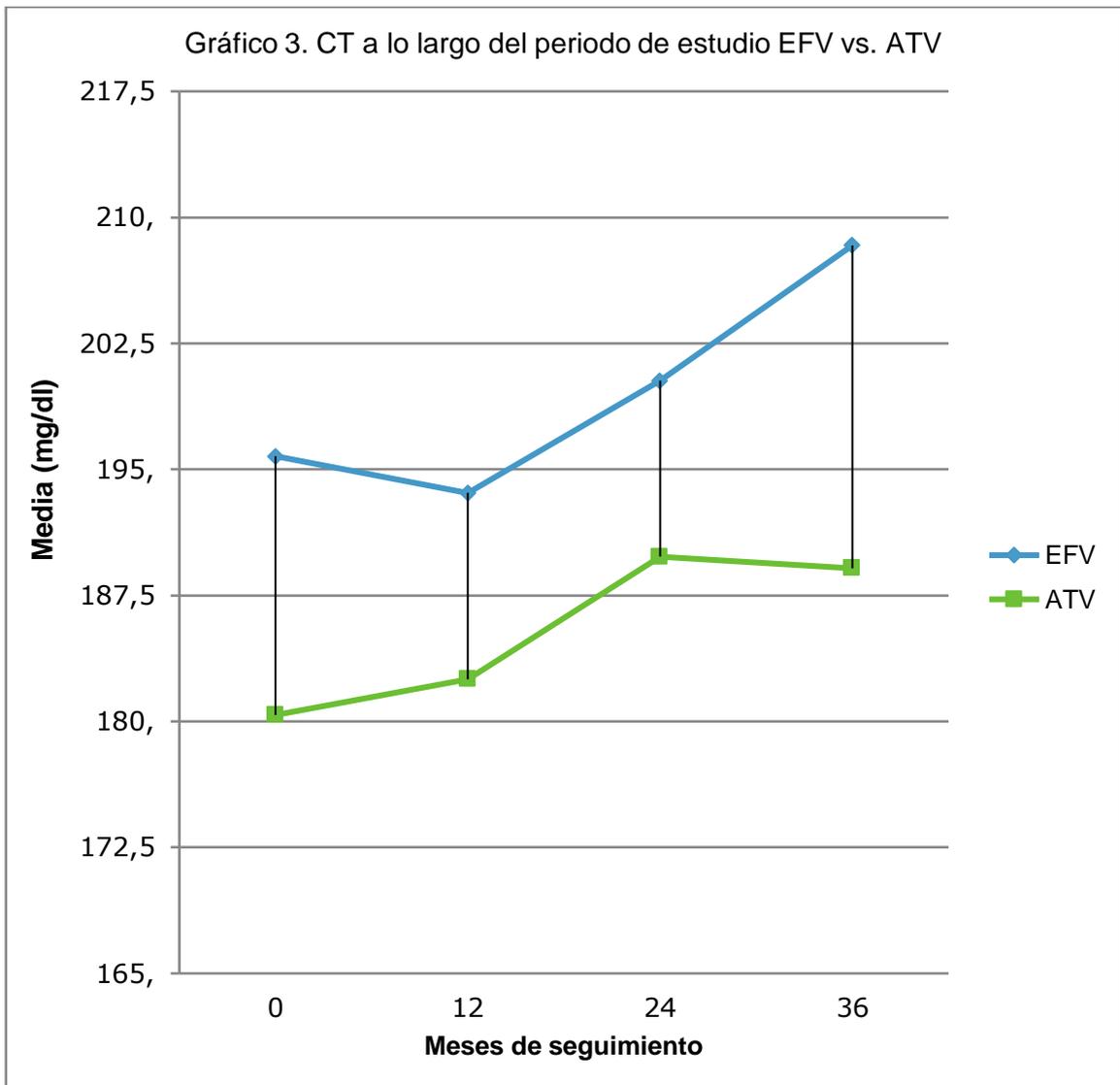
El promedio de perfil lipídico basal y a los 36 meses correspondientes al grupo con EFV se presenta en el gráfico 1. Se encontraron diferencias significativas durante el tiempo de observación a nivel del CT, HDL y TG (+12.56 mg/dl , +4.26 mg/dl y +40.11 mg/dl respectivamente, $p < 0.01$), mientras que la diferencia no fue significativa con respecto al colesterol LDL (+2.76. $p = 0.246$).



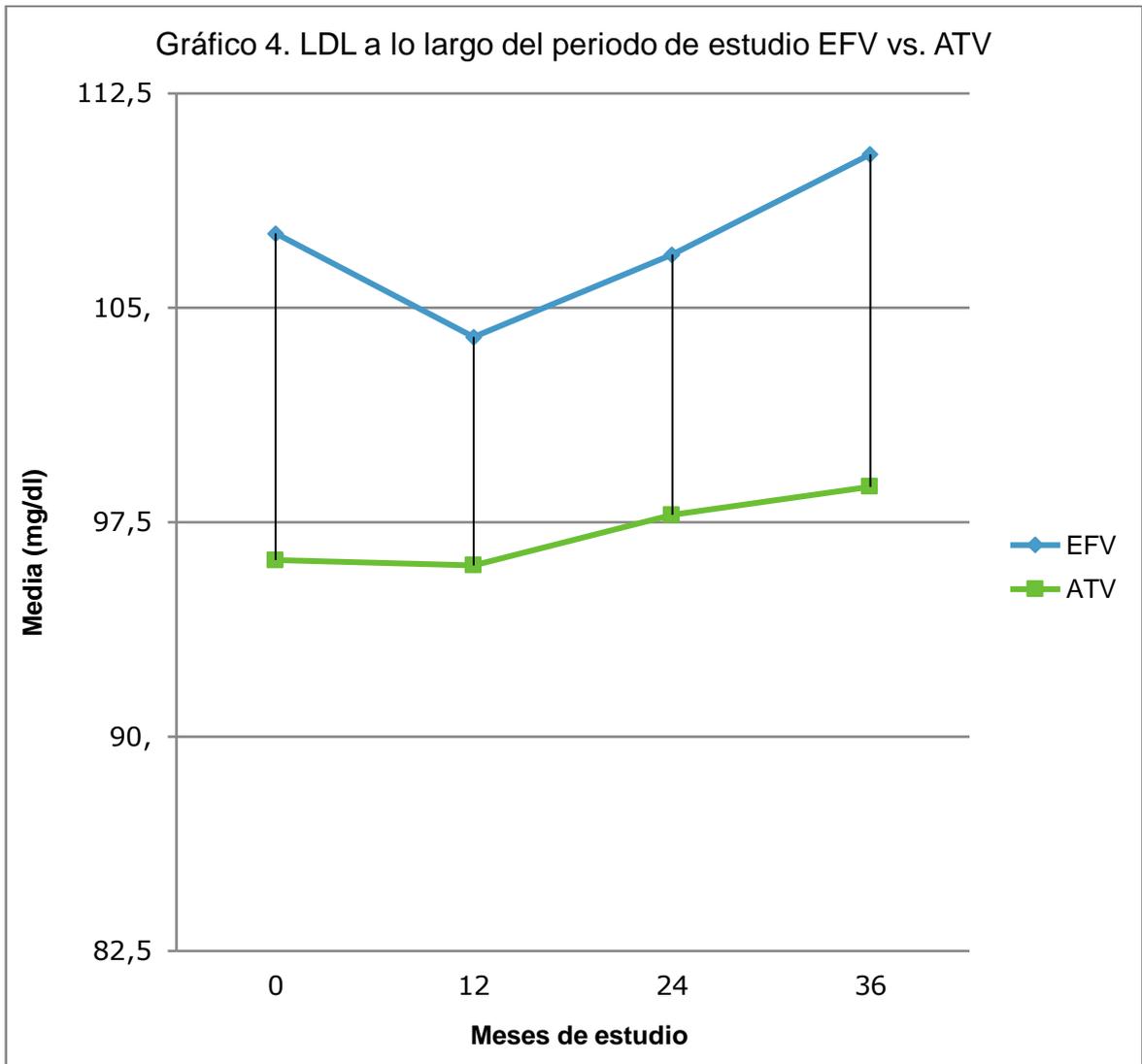
El promedio del perfil lipídico basal y a los 36 meses correspondientes al grupo con ATV se presenta en el siguiente gráfico. Se encontraron cambios significativos durante el periodo de observación en los valores séricos del CT, HDL y TG (+8.74 mg/dl, +8.33 mg/dl y -27.11 mg/dl respectivamente, $p < 0.01$), mientras que no hubieron cambios significativos en el colesterol LDL (+2.57 mg/dl, $p = 0.322$).



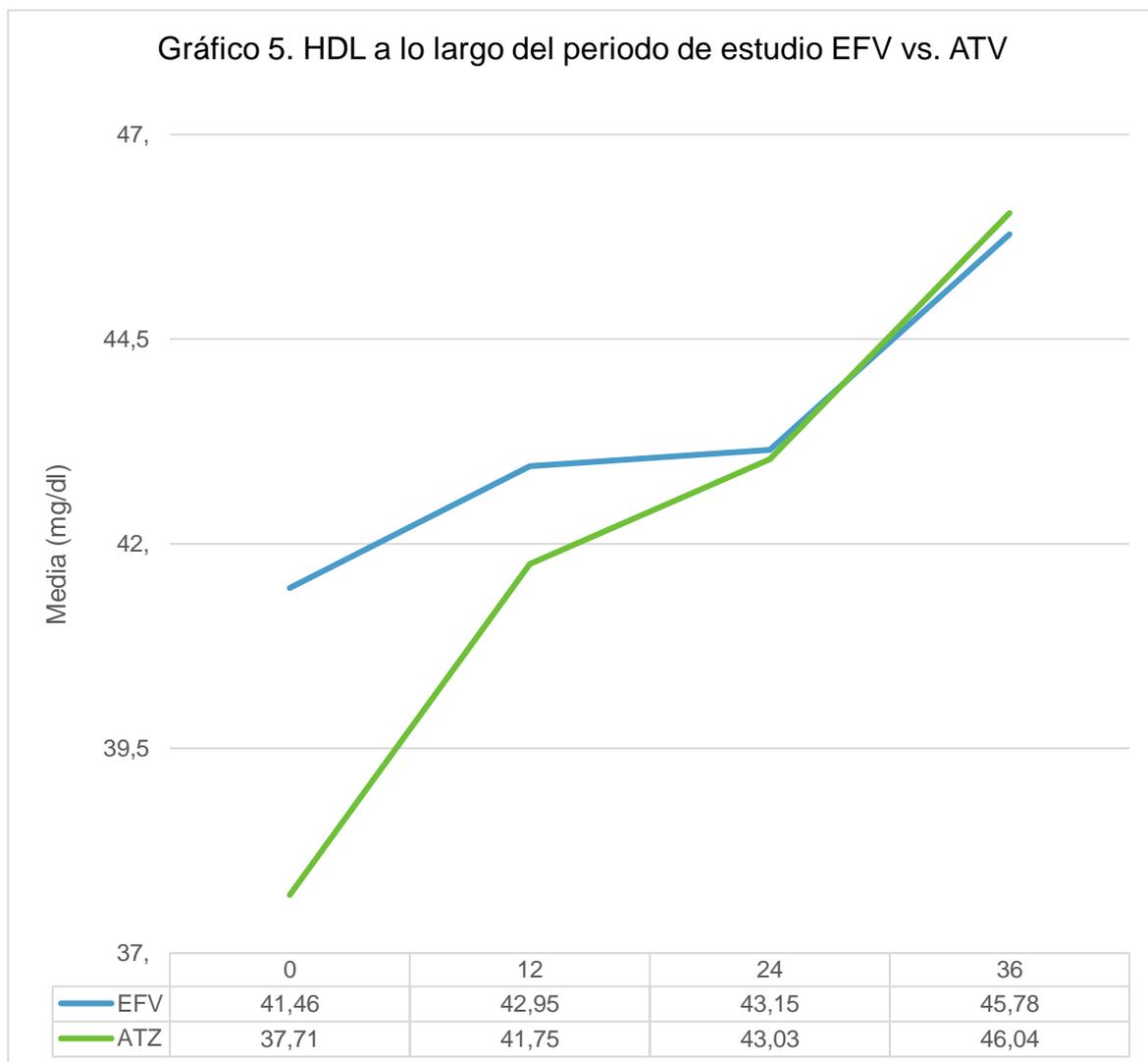
En los pacientes que recibieron ATV, el colesterol total presentó un cambio significativo a los 24 meses (+9.49 mg/dl, $p < 0.01$), mientras que en los pacientes con EFV el colesterol total presentó un aumento significativo recién a los 36 meses (+12.56 mg/dl, $p < 0.01$).



Los valores de LDL no presentaron cambios significativos a lo largo de todo el periodo de observación en ambos grupos de tratamiento.

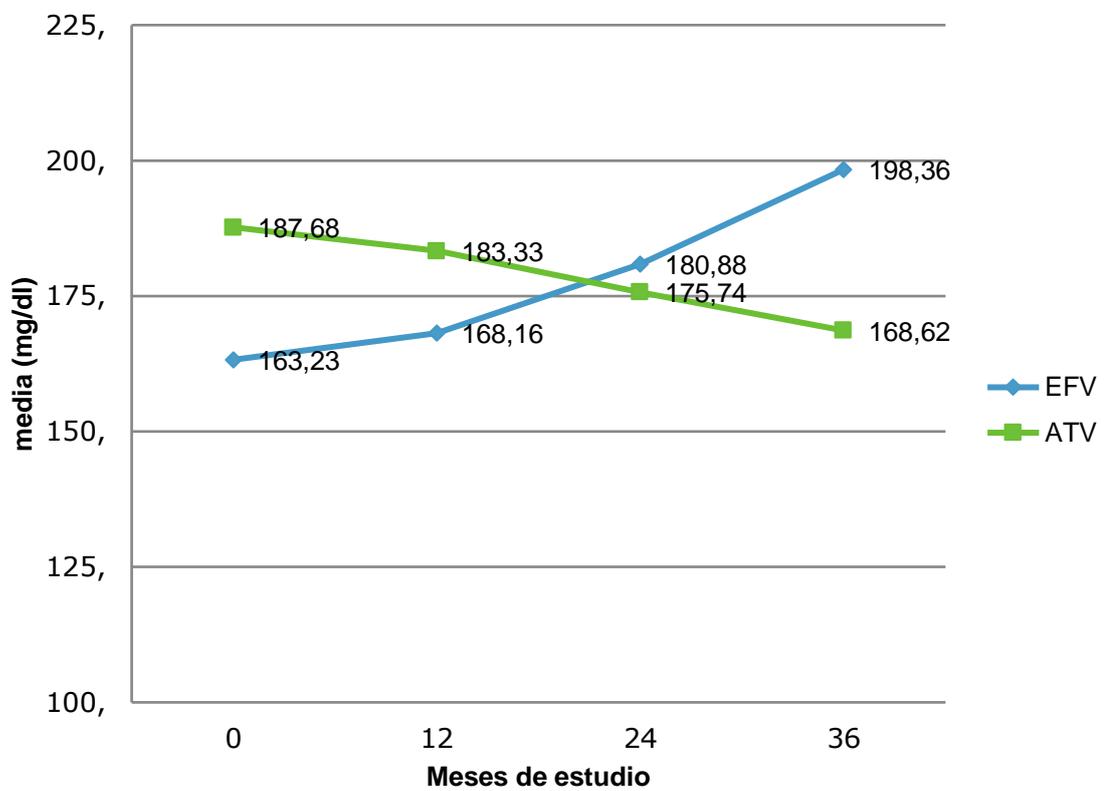


En los pacientes con EFV el HDL presentó un aumento significativo de 1.68 mg/dl a los 24 meses ($p < 0.01$), en tanto que en el grupo de ATV, hubo un cambio significativo del HDL a los 12 meses. (+4,04 mg/dl, $p < 0.01$).



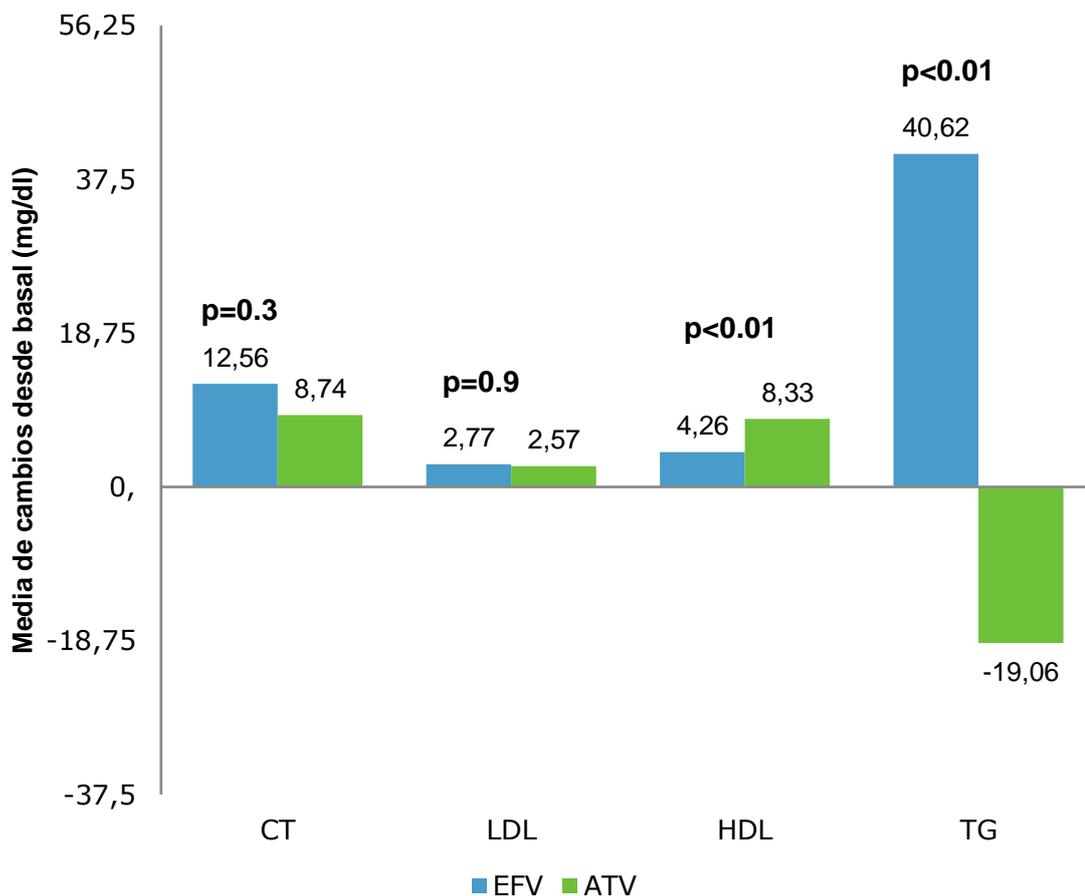
En los pacientes con efavirenz los TG presentaron un aumento significativo a los 12 meses (+4.93 mg/dl, $p < 0.01$). Por el contrario, los pacientes en el grupo de atazanavir mostraron un descenso significativo a los 24 meses (-11,94 mg/dl, $p < 0.05$).

Gráfico 6. TG a lo largo del periodo de estudio EFV vs. ATV



El incremento medio de HDL del basal a los 36 meses fue significativamente diferente entre los grupos con EFV y ATV, con el grupo de pacientes en tratamiento con atazanavir teniendo un incremento mayor comparado a EFV (8.33 vs. 4.26, respectivamente $p < 0.01$). Se encontró además una diferencia muy importante en el cambio de los TG desde el basal a los 36 meses comparando ATV con EFV, con una disminución de 19.06 en los pacientes con ATV mientras que un aumento de 40.62 en los que recibieron EFV. ($p < 0.001$). La diferencia de medias en el cambio de CT y LDL fue no significativa entre los pacientes que recibieron EFV y ATV ($p = 0.321$ y $p = 0.954$, respectivamente.)

Gráfico 7. Cambios en la media de perfil lipídico a los 36 meses: EFV vs. ATV



IV. DISCUSIÓN

El objetivo de este estudio de cohortes retrospectiva fue comparar los cambios en el perfil lipídico producidos por dos de los principales esquemas antirretrovirales usados en nuestro medio a lo largo de un periodo de seguimiento de 36 meses. Nuestros hallazgos sugieren que los esquemas que contienen ATV producen cambios más favorables a largo plazo sobre los lípidos en comparación a EFV.

La evolución del tratamiento antirretroviral ha significado que la esperanza de vida en pacientes con VIH/SIDA sea casi similar a la de la población general. Sin embargo, es conocido el mayor riesgo cardiovascular comparado con personas sanas, con un aumento significativo de la tasa de mortalidad asociada a eventos cardiovasculares como infarto de miocardio o EVC.

Es conocido que en la patogénesis de la dislipidemia asociada a VIH intervienen citoquinas como el factor de necrosis tumoral (TNF) e interleukina 6 (IL-6) producidos por un estado inflamatorio crónico, las cuales aparentemente promueven la peroxidación de lípidos a partir de la activación endotelial y la producción de especies reactivas de oxígeno (48). El uso de algunos antirretrovirales, en especial los IP se ha relacionado con la producción de disfunción endotelial, mitocondrial y celular, así como el aumento de TNF- α , IL-1 e IL-6 favoreciendo aún más el estado lipídico (49). El estudio de nuevos fármacos con un impacto más favorable sobre los lípidos representa un gran avance para la disminución de la morbimortalidad a largo plazo en pacientes con VIH.

Como comentario para discutir, la prevalencia de dislipidemia en pacientes VIH en nuestra serie es semejante a la encontrada en otro estudio realizado en Perú, donde Rondan et al en un modelo transversal con 411 pacientes halló una prevalencia de 74.7% (49). Asimismo, en un estudio que incluyó a más de 4000 pacientes de siete países latinoamericanos, se encontró un 80,2% de dislipidemia general y 67,9% de dislipidemia en pacientes peruanos (50). En el estudio D:A:D (Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs) en una cohorte internacional de 23,468 pacientes con VIH se encontró una prevalencia de 45.9% de dislipidemia, mucho menor a lo que hemos encontrado, estas diferencias podrían deberse a la edad promedio elevada de los pacientes incluidos en el presente estudio, siendo bien conocida la relación directamente

proporcional entre dislipidemia y edad. Debido a que se excluyó del estudio a pacientes con diversas enfermedades sistémicas crónicas que pueden tener impacto sobre el perfil lipídico como enfermedad renal crónica, Diabetes Mellitus tipo 2 y obesidad, es de inferir que la prevalencia de dislipidemia sea mayor.

Los pacientes que recibieron ATV tuvieron disminución favorable de los triglicéridos que se presentó tempranamente a los 12 meses de tratamiento y que fue más marcada a los 36 meses de tratamiento. El colesterol HDL tuvo un aumento importante que comenzó a los 12 meses de tratamiento y se fue incrementando más hacia el periodo final de observación. Por otro lado encontramos un cambio desfavorable en el colesterol total con un aumento leve, pero significativo. Estos resultados son comparables con el estudio realizado por Carey et al. Que usó ATV con un backbone de AZT+3TC, observándose además los mismos cambios favorables en el HDL aún con el uso de otros backbones. Los pacientes en el estudio mencionado previamente usaron ATV solo o boosteado con ritonavir, y se demostró que el uso de este último no influye en los niveles de LDL, HDL o TG (52), lo cual lo cual soporta nuestra decisión de haber considerado en nuestro estudio a pacientes con ATV solo y boosteado sin hacer diferencias entre estos.

Los pacientes con EFV presentaron cambios perjudiciales en el colesterol total a los 24 meses de tratamiento y en los triglicéridos desde los 12 meses de tratamiento, llegando a un aumento de 40.62 mg/dl a los 36 meses. El HDL, por otro lado, presentó un aumento favorable. Los resultados encontrados concuerdan con Gallant et al. que en un estudio prospectivo aleatorizado multicéntrico con 517 pacientes usando EFV encontró aumentos en el CT, LDL, TG y HDL (35 mg/dl, 20 mg/dl, 9 mg/dl y 31 mg/dl, respectivamente) (53).

Nuestro estudio muestra que a los 36 meses de tratamiento los pacientes en tratamiento con ATV tuvieron cambios más favorables en el perfil lipídico en comparación con los que recibieron EFV, mostrando un importante beneficio a nivel de los triglicéridos y el colesterol HDL. Ambos grupos presentaron incrementos en el colesterol total, mayores en el grupo con EFV (+12.56 vs. 8.33 mg/dl) pero sin una diferencia significativa estadísticamente. Por otro lado, no se hallaron cambios significativos en el LDL en ninguno de los grupos.

Con respecto a los TG nuestros resultados concuerdan con Squires et al. Quien en un estudio randomizado doble ciego con 810 pacientes encontró una reducción de 9% en TG a favor del ATV usando el mismo backbone que nosotros (39), mientras que Daar et al. en un estudio randomizado con 685 pacientes comparando EFV y ATV en el que usaron backbone de tenofovir emtricitabina y abacavir-lamivudina no encontraron diferencias significativas en los TG (54).

Al igual que nosotros Jemsek et al en un estudio randomizado multicentrico con 810 pacientes encontró que el grupo con ATV solo tuvo 1% de incremento en el CT y no cambios en el LDL, en comparación a un aumento de 20% en el CT y 17% en el LDL en el grupo con EFV. Mientras que, respecto a los TG, la diferencia es aún mayor: una disminución de 6% con ATV y aumento de 16% con EFV. Los niveles de HDL aumentaron en ambos grupos 11% y 21% respectivamente (55).

Manuthu et al. en África en un estudio transversal con 295 pacientes con VIH comparando aquellos en TARGA versus no tratados, encontró una mayor prevalencia de colesterol total y LDL elevados en los primeros (39% vs. 10%, 40% vs. 11%, respectivamente), así como una menor prevalencia de HDL bajo en los pacientes recibiendo tratamiento (14.6% vs. 51.3%) (56). Este hallazgo sobre el HDL es muy importante ya que Duprez et al. encontró que el HDL es un factor de riesgo determinante en la mortalidad cardiovascular en pacientes con VIH (57). En nuestro estudio encontramos que ambos esquemas: el de EFV y ATV producen este importante cambio beneficioso sobre el HDL, con cierta ventaja para el grupo que recibió ATV.

La dislipidemia relacionada a TARGA se caracteriza por un patrón de colesterol HDL bajo y TG elevados tal como lo señalan Estrada y Portilla (58), conocido como dislipidemia aterogénica, dentro de estos cambios, los niveles bajos de HDL (<35 mg/dl) se relacionan directamente con la mortalidad por enfermedad cardiovascular (OR=22.92, P= 0.03) en pacientes con VIH (59). El hallazgo de un perfil favorable sobre el HDL con ATV en comparación con EFV podría tener importancia clínica y podría sustentar el uso de ATV en pacientes con dislipidemia o la presencia de factores de riesgo cardiovascular, Diaz et al. Ha encontrado asociación con una reducción de hasta 60% del riesgo cardiovascular en pacientes que reciben ATV (60). La relación

entre el uso de ATV y el efecto beneficioso sobre el grosor de la íntima y media de la carótida son otro dato a favor de su buen perfil cardiovascular (61).

Los resultados hallados por Estrada et al, de que el estado proinflamatorio y oxidativo (medido por las concentraciones séricas de fosfolipasa A2, mieloperoxidasa y oxldl), es menor en pacientes con esquemas basados en ATV en comparación con EFV (62,63) también podrían explicar el beneficio clínico sobre el perfil lipídico observado con ATV.

La principal fortaleza de este estudio fue su duración de 36 meses de seguimiento de los pacientes y que tenía como objetivo primario evaluar los cambios en el perfil lipídico, a diferencia de la mayoría de estudios previos, los cuales estudian al perfil lipídico como un resultado secundario. Dado que la etiopatogenia de la dislipidemia en VIH es multifactorial y está asociada también a factores étnicos, socioeconómicos y culturales, este estudio tiene mucha importancia por ser el primero de su tipo realizado en nuestro país. Con el fin de estandarizar el modelo de observación consideramos para este estudio solamente a pacientes que estuvieran recibiendo el mismo backbone: zidovudina y lamivudina, para asegurarnos de que nuestros resultados reflejen con mayor confiabilidad las diferencias reales entre ATV y EFV, ya que es conocido que los inhibidores nucleósidos de transcriptasa reversa que forman parte del backbone también producen distintos cambios en el perfil lipídico (64).

Una limitación de este estudio es que el fenómeno aterogénico puede expresarse en diferentes tiempos en función de la genética de los pacientes, y otra importante fue no haber contado con la carga viral y conteo de CD4, sin embargo, en el estudio de Kelesidis et al, la utilización de IP se encontró asociada a dislipidemia, independientemente de la carga viral, recuento de linfocitos CD4 y sexo, e incluso de otros factores de riesgo cardiovascular como el tabaquismo (65). Es conocido también que los diseños observacionales pueden tener sesgos de selección y pueden existir variables confusoras que no hayan sido consideradas. No se encontró en las historias clínicas de los pacientes incluidos en este estudio alusión al uso de hipolipemiantes, además no se pudo corroborar con una encuesta posterior si los pacientes recibieron o no estos fármacos.

La dislipidemia es una complicación a largo plazo del tratamiento antirretroviral, la severidad de esta varía dependiendo del esquema usado. Por tal motivo, el uso de IP ya se incluye como factor en algunas escalas de riesgo cardiovascular (66). En el presente estudio se usó como uno de los comparadores a un IP, atazanavir, pero los casos seleccionados para el análisis fueron aquellos en los cuales no se usó junto a ritonavir, a diferencia del estudio de Rondón quien encontró en su serie fuerte asociación entre dislipidemia y uso de IP, pero el IP usado en sus pacientes fue Lopinavir/Ritonavir y atazanavir y ritonavir. Por ello, el panel de expertos del DHHS (67), señala que todos los IP potenciados con ritonavir aumentan los niveles de colesterol HDL y LDL, así como los triglicéridos, lo que explica la diferencia con otras series que no compararon los niveles de colesterol y triglicéridos con ATV no boosteado con ritonavir, como lo realizado en el presente estudio

Para finalizar, en esta investigación se ha demostrado que ATV no boosteado produjo cambios más favorables sobre los lípidos que el EFV en la población estudiada, lo cual podría asociarse a una disminución del riesgo cardiovascular a largo plazo, por lo que amerita estudios posteriores.

V. CONCLUSIONES

- Con respecto a la población estudiada de pacientes con VIH-SIDA del programa de Prevención y control de ETS / VIH-SIDA EsSalud La Libertad la edad media fue 39.97 años y el 77 % de pacientes pertenecía al sexo masculino.
- La prevalencia de dislipidemia basal en los pacientes que iniciaron tratamiento antirretroviral fue 72%, presentando niveles elevados de colesterol total (CT) el 32%, hipertrigliceridemia el 49% y colesterol HDL disminuído el 66.7%, siendo esta última la alteración más frecuente.
- Los pacientes que recibieron ATV presentaron un aumento significativo del colesterol total a los 24 meses de tratamiento, elevación en los niveles séricos de colesterol HDL a los 12 meses de tratamiento y una disminución de los TG a los 24 meses de tratamiento. Los pacientes con esquema basado en EFV mostraron un aumento del colesterol total a los 36 meses de tratamiento, incremento del HDL a los 24 meses, así como de los TG a los 12 meses de tratamiento. En ambos grupos no se presentaron cambios significativos en los niveles séricos de colesterol LDL.
- Los pacientes que recibieron un esquema basado en ATV tuvieron dos diferencias importantes en comparación con los que recibieron EFV: a) una disminución de los TG, a diferencia del aumento observado con EFV y b) un aumento del colesterol HDL significativamente mayor que con EFV, lo cual podría asociarse a una disminución del riesgo cardiovascular a largo plazo.
- Con respecto al colesterol total y LDL, las diferencias de cambios entre ambos grupos no fueron significativas.

VI. RECOMENDACIONES

- Realizar estudios de tipo prospectivo que consideren variables como la carga viral, conteo de CD4, presión arterial, perímetro abdominal y grosor de la íntima-media carotídea que permitan una mejor valoración del riesgo cardiovascular a largo plazo en pacientes con VIH recibiendo tratamiento antirretroviral.
- Considerar el uso de atazanavir en pacientes con un perfil lipídico alterado o con presencia de factores de riesgo cardiovascular al inicio del tratamiento antirretroviral.

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Aids conference. Global Fact Sheet: HIV/AIDS. 2014
2. Zaidi J, Grapsa E, Tanser F, Newell ML, Barnighausen T. Dramatic increases in HIV prevalence after scale-up of antiretroviral treatment: a longitudinal population-based HIV surveillance study in rural kwazulu-natal. *AIDS* 2013; 27: 2301–05.
3. UNAIDS. Report on the global AIDS epidemic 2013. http://www.unaids.org/en/media/unaids/contentassets/documents/epidemiology/2013/gr2013/UNAIDS_Global_Report_2013_en.pdf
4. Uaids.Org. Ginebra Informe de ONUSIDA. Para el día mundial del sida; 2011.
5. Ortblad KF, Lozano R, Murray CJ. The burden of HIV: insights from the GBD 2010. *AIDS* 2013; 27: 2003–17.
6. Delgado Rafael. Características virológicas del VIH. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2011;29(1):58–65
7. Davidson's Principles and Practice of Medicine, 22nd edn. Walker BR, Colledge NR, Ralston SH, Penman I, eds. London, UK: Churchill Livingstone. 2014
8. Cooper A, Garcia M, Petrovas C, Yamamoto T, Koup RA, Nabel GJ. HIV-1 causes CD4 cell death through DNA-dependent proteinkinase during viral integration. *Nature* 2013; 498: 376–79.
9. Lichtfuss GF, Hoy J, Rajasuriar R, Kramski M, Crowe SM, Lewin SR. Biomarkers of immune dysfunction following combination antiretroviral therapy for HIV infection. *Biomarkers Med* 2011; 5: 171–86.
10. Fourie CM, Van Rooyen JM, Kruger A, Schutte AE. Lipid abnormalities in a never-treated HIV-1 subtype C-infected African population. *Lipids.* 2010;45:73-80.
11. Shalini Duggal et al. HIV and Malnutrition: Effects on Immune System. *Clinical and Developmental Immunology.* 2012
12. Suelen Jorge Souza. Lipid profile of HIV-infected patients in relation to antiretroviral therapy: a review. *Rev. Assoc. Med. Bras.* vol.59 no.2 São Paulo Mar./Apr. 2013
13. Uma Sinha et al. Human immunodeficiency virus endocrinopathy. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*, Vol. 15, No. 4. 2011, pp. 251-260
14. Troll JG. Approach to dyslipidemia, lipodystrophy, and cardiovascular risk in patients with HIV infection. *Curr Atheroscler Rep.* 2011;13:51-6.
15. Elías-Calles LC, Calero TMG. Dislipidemia y virus de inmunodeficiencia adquirida/SIDA. *Rev Cuba Endocrinol.* 2010;21:202-22.
16. Davidson M, Ballantyne C, Jacobson T, Bittner V, Braun L et al. Clinical utility of inflammatory markers and advanced lipoprotein testing: Advice from an expert panel of lipid specialists. *Journal of Clinical Lipidology* (2011) 5, 338–367
17. Lozano Fernando, Domingo Pere. Tratamiento antirretroviral de la infección por el VIH. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2011;29(6):455–465
18. Carvalho Ana et al. Evolution of patients with AIDS after cart: clinical and laboratory evolution of patients with aids after 48 weeks of antiretroviral treatment. *Rev. Inst. Med. Trop. Sao Paulo* 55(4):267-273, July-August, 2013
19. DHHS Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. Department of Human Health Service, January 10, 2011;1–166.
20. Perú, Ministerio de Salud. "NORMA TÉCNICA DE SALUD DE ATENCIÓN INTEGRAL DEL ADULTO CON INFECCIÓN POR EL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA. Lima: MINSa; 2014. NT N° 097 MINSa/DGSP-V.02

21. Writing Group, Williams I, Churchill D, Anderson J, Boffito M, Bower M, et al. British HIV Association guidelines for the treatment of HIV-1-positive adults with antiretroviral therapy 2012. *HIV Med* 2012; 13 Suppl 2: 1-6.
22. WHO. HIV and Hepatitis Update - September 2015. http://www.who.int/hiv/pub/newsletter/hiv-hep_newsletter_sep2015/en/
23. INSIGHT START Study Group. Initiation of antiretroviral therapy in early asymptomatic HIV infection. *N Engl J Med* 2015 Aug 27; 373 (9): 795-807
24. Zanni M, Abbara S, Lo J, et al. Increased coronary atherosclerotic plaque vulnerability by coronary computed tomography angiography in HIV-infected men. *AIDS*. 2013;27:1263-72.
25. Masiá M, Robledano C, López N, Escolano C, Gutiérrez F. Treatment for hepatitis C virus with pegylated interferon- α plus ribavirin induces anti-atherogenic effects on cardiovascular risk biomarkers in HIV-infected and -uninfected patients. *J Antimicrob Chemother*. 2011;66:1861-8.
26. Felipe Dantas et al. Risk of coronary artery disease in individuals infected with human immunodeficiency virus. *Braz J Infect Dis* vol.15 no.6 Salvador Nov./Dec. 2011
27. Alain Patrick Menang et al. Patterns of cardiovascular disease in a group of HIV-infected adults in Yaoundé, Cameroon. *Cardiovasc Diagn Ther* 2015;5(6):420-427
28. Estrada V, Portilla J. Dyslipidemia Related to Antiretroviral Therapy. *AIDS Rev*.2011; 13: 49-56
29. Mata-Marin JA, Mendez-Cruz R, Arroyo-Anduiza CI, Mata-Marin LA, Gaytan-Martinez J, AsbunBojalil J. Effect of antiretroviral therapy on inflammatory markers of endothelial dysfunction in HIV treatment-naive infected patients. *J Med Virol*. 2013 Aug; 85(8):1321–6
30. Puppo D, Valiño J, Torales M, Durante S, Pandolfi M. Dislipemias en pacientes VIH. *Revista de Salud Pública*, (XVIII). 2014. 3:8-14
31. Soto I, Villalobos M, Villalobos R. Efecto de la terapia antirretroviral sobre el perfil lipídico de pacientes con Sida en Maracaibo, estado Zulia, Venezuela. *Kasmera*. 2010; 38(2): 157 - 167
32. Lister-Del Pino P, Gustavo León G, Leiva-Montejo A, Segura ER. Concordancia entre las escalas de riesgo cardiovascular PROCAM y FRAMINGHAM en varones que reciben tratamiento antirretroviral en un hospital nacional de Lima, Perú 2013. *Rev Peru Med Exp Salud Publica* 2015;32(4):731-8.
33. Cavin E, Modestine N, Leonard E, Patrick B, Basile K. The lipid profile of HIV-infected patients receiving antiretroviral therapy in a rural Cameroonian population. *BMC Public Health* 2014; 14:236
34. Gatell J et al. Efficacy and safety of atazanavir-based highly active antiretroviral therapy in patients with virologic suppression switched from a stable, boosted or unboosted protease inhibitor treatment regimen: the SWAN Study (AI424-097) 48-week results. *Clin Infect Dis*. 2007 Jun 1;44(11):1484-92.
35. M. gyalrong-steur, Bogner J, Seybold U. Changes in lipid profiles after switching to a protease inhibitor-containing cArt. *Eur J Med Res* (2011) 16: 85-92
36. Podzamczar D, Andrade-Villanueva J, Clotet B, Taylor S, Rockstroh JK, Reiss P et al. Lipid profiles for nevirapine vs. atazanavir/ritonavir, both combined with tenofovir disoproxil fumarate and emtricitabine over 48 weeks, in treatment-naive HIV-1-infected patients. *HIV Medicine* 2011. 12(6):374–382
37. Ganesan A, Benning L, Golub E, Riddle M, Cianflone N, Tasker S. Serum lipid profiles among patients initiating ritonavir-boosted atazanavir versus efavirenz-based regimens. *AIDS Research and Therapy* 2009, 6:13

38. Darr E, Tierney C, Fischl M, et al. ACTG 5202: Final results of abacavir/3TC or tenofovir/FTC with either efavirenz or atazanavir/ritonavir in treatment-naïve HIV-infected patients. In: Program and abstracts of the 17th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, 16–19 February 2010, San Francisco, U.S. Abstract 59 LB
39. Squires K, Lazzarin A, Gatell J, Powderly W, Pokrovskiy V, Delfraissy J et al. Comparison of Once-Daily Atazanavir With Efavirenz, Each in Combination With Fixed-Dose Zidovudine and Lamivudine, As Initial Therapy for Patients Infected With HIV. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2004;36:1011–1019.
40. Bekolo C. The lipid profile of HIV-infected patients receiving antiretroviral therapy in a rural Cameroonian population. *BMC Public Health* 2014;14:236
41. Obirikorang Ch, Yeboah Fr A, Quaye La. Serum Lipid Profile in Highly Active Antiretroviral Therapy-naïve HIV Positive Patients in Ghana; Any Potential Risk? *Webmed Central. Infectious diseases.* 2011;2
42. Lau B, Gange SJ, Moore RD. Risk of non-AIDS-related mortality may exceed risk of AIDS-related mortality among individuals enrolling into care with CD4+ counts greater than 200 cells/mm³. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2007 Feb 1; 44(2):179–87
43. Hasse B, Ledergerber B, Furrer H, Battegay M, Hirschel B, Cavassini M, et al. Morbidity and aging in HIV-infected persons: the Swiss HIV cohort study. *Clin Infect Dis.* 2011 Dec; 53(11):1130–9.
44. Glaziou P, Falzon D, Floyd K, Raviglione M. Global epidemiology of tuberculosis. *Semin Respir Crit Care Med* 2013; 34: 3–16.
45. Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration. Causes of death in HIV-1-infected patients treated with antiretroviral therapy, 1996–2006: collaborative analysis of 13 HIV cohort studies. *Clin Infect Dis* 2010; 50: 1387–96.
46. Grinsztejn B, Luz PM, Pacheco AG, Santos DV, Velasque L, Moreira RI, et al. Changing mortality profile among HIV-infected patients in Rio de Janeiro, Brazil: shifting from AIDS to non-AIDS related conditions in the HAART era. *PLoS One.* 2013; 8(4):e59768.
47. Group DADS, Sabin CA, Worm SW, Weber R, Reiss P, El-Sadr W, et al. Use of nucleoside reverse transcriptase inhibitors and risk of myocardial infarction in HIV-infected patients enrolled in the D:A:D study: a multi-cohort collaboration. *Lancet.* 2008 Apr 26; 371(9622):1417–26.
48. El-Sadr WM, Lundgren JD, Neaton JD, Gordin F, Abrams D, Arduino RC, et al. CD4+ count-guided interruption of antiretroviral treatment. *N Engl J Med.* 2006 Nov 30; 355(22):2283–96
49. Pacífico J. Información sobre la medicación y adherencia al tratamiento antirretroviral de gran actividad en pacientes con VIH/sida de un hospital de Lima. *Rev Peru Med Exp Salud Publica.* 2015; 32(1):66-72
50. Rondán P, Flores O, Doria N, Valencia G, Chavez V, Soria I. Elevada frecuencia de dislipidemia en pacientes infectados por VIH en un hospital público peruano. *Rev Peru Med Exp Salud Publica.* 2017;34(2):239-44..
51. Cahn P, Leite O, Rosales A, Cabello R, Alvarez CA, Seas C, et al. Metabolic profile and cardiovascular risk factors among Latin American HIV-infected patients receiving HAART. *Braz J Infect Dis.* 2010;14(2):158-66.
52. Carey D, Amin J, Boyd M, Petoumenos K, Emery S. Lipid profiles in HIV-infected adults receiving atazanavir and atazanavir/ritonavir: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials *J Antimicrob Chemother* 2010; 65: 1878–1888

53. Gallant J et al. Tenofovir DF, Emtricitabine, and Efavirenz vs. Zidovudine, Lamivudine, and Efavirenz for HIV. *N Engl J med* 2006; 354:3
54. Daar E, Tierney C, Fischl M, Sax P, Mollan K, Budhathoki C, Godfrey C, et al. Atazanavir Plus Ritonavir or Efavirenz as Part of a 3-Drug Regimen for Initial Treatment of HIV-1. *Ann Intern Med.* 2011;154:445-456.
55. Body Fat and Other Metabolic Effects of Atazanavir and Efavirenz, Each Administered in Combination with Zidovudine plus Lamivudine, in Antiretroviral-Naive HIV-Infected Patients Joseph G. Jemsek, Eduardo Arathoon, Massimo Arlotti, Carlos Perez, Nestor Sosa, Vadim Pokrovskiy, et al. *CID* 2006;42 East African Medical Journal Vol. 85 No. 1 January 2008.
56. Manuthu E, Joshi M, Lule G, Karari E. Prevalence of dyslipidemia and dysglycaemia in HIV infected patients. *East African Medical Journal* Vol. 85 (1) 2008 pp. 10-17
57. Duprez DA, Kuller LH, Tracy R, Otvos J, Cooper DA, Hoy J, Neuhaus J, Paton NI, Friis-Møller N, Lampe F, Liappis AP, Neaton JD, INSIGHT SMART Study Group. Atherosclerosis. 2009 Dec; 207(2):524-9.
58. Estrada V, Portilla J. Dyslipidemia Related to Antiretroviral Therapy. *AIDS Rev.*2011; 13: 49-56
59. N Jain, AK Tripathi, AK Vaish, SP Verma, D Himanshu, and M Gutch. Can Metabolic Factors be used Prognostically for Short-Term Mortality in HIV-Infected Patients? *Ann Med Health Sci Res.* 2012 Jul-Dec; 2(2): 124–128
60. Diaz C, Segura L, Clark J, Eskterman J, Riberio S, Moreira R et al. Traditional and HIV-specific risk factors for cardiovascular morbidity and mortality among HIV-infected adults in Brazil: a retrospective cohort study. *BMC Infectious Diseases* (2016) 16:376
61. Chow, D, Shikuma C, Ritchings C, Atazanavir and Cardiovascular Risk Among Human Immunodeficiency Virus-Infected Patients:
62. Chow D, Shikuma C, Ritchings C, Guo M . Atazanavir and Cardiovascular Risk Among Human Immunodeficiency Virus-Infected Patients: A Systematic Review. *Infect Dis Ther* (2016) 5:473–489
63. Estrada V, Monge S, Gomez D, Sobrino P, Berenguer J, Ignacio B et al. Comparison of oxidative stress markers in HIV-infected patients on efavirenz or atazanavir/ritonavir-based therapy. *Journal of the International AIDS Society* 2014, 17(Suppl 3):19544
64. Pozniak AL, Gallant JE, DeJesus E, et al. Tenofovir disoproxil fumarate, emtricitabine, and efavirenz versus fixed-dose zidovudine/lamivudine and efavirenz in antiretroviral-naive patients: virologic, immunologic, and morphologic changes—a 96-week analysis. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006;43:535-40.
65. Kelesidis T, Currier JS. Dyslipidemia and cardiovascular risk in human immunodeficiency virus infection. *Endocrinol and Metab Clin North Am.* 2014;43(3):665-84.
66. Friis-Møller N, Ryom L, Smith C, Weber R, Reiss P, Dabis F, et al. An updated prediction model of the global risk of cardiovascular disease in HIV-positive persons: The Datacollection on Adverse Effects of Anti-HIV Drugs (D:A:D) study. *Eur J Prev Cardiol.* 2016;23(2):214-23.
67. Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents. Department of Health and Human Services. 2017;1–166.

ANEXOS

ANEXO 1

Instrumento de recolección de datos

Datos de filiación

Paciente N° ___

Edad: ___ años

Sexo: ___

Datos relacionados a otras enfermedades

TFG: ___ ml/min/1.73m²

Diabetes Mellitus 1 o 2: SI NO

Obesidad (IMC>30): SI NO

Tratamiento hipolipemiate: SI NO

Datos relacionados a perfil lipídico

Colesterol total (mg/dl)	
Basal	
1 Semestre	
2 Semestre	
3 Semestre	
4 Semestre	
5 Semestre	
6 semestre	

Datos relacionados a VIH/SIDA

Esquema de tratamiento recibido:

A) 2 INTR + Efavirenz

B) 2 INTR + Atazanavir

Tiempo de tratamiento: ___ meses

Carga viral: ___ copias/ml

Conteo CD4: ___ cél/mm³

Colesterol HDL (mg/dl)	
Basal	
1 Semestre	
2 Semestre	
3 Semestre	
4 Semestre	
5 Semestre	
6 semestre	

Colesterol LDL (mg/dl)	
Basal	
1 Semestre	
2 Semestre	
3 Semestre	
4 Semestre	
5 Semestre	
6 semestre	

Triglicéridos (mg/dl)	
Basal	
1 Semestre	
2 Semestre	
3 Semestre	
4 Semestre	
5 Semestre	
6 semestre	

ANEXO 2

SOLICITO: Permiso para realizar una revisión de historias clínicas y registros computarizados de pacientes con VIH/SIDA que reciben TARGA en el programa de Prevención y control de ETS/VIH-SIDA para recolectar datos sobre el perfil lipídico y los distintos tratamientos recibidos.

Mg. Milagros Núñez Reyes

Jefe de la Oficina de Capacitación, Docencia e Investigación– ESSALUD RALL

Yo:

Geldres Molina, Fernando con DNI: 70445752

Me presento ante usted y expongo:

Que cursando la materia de TESIS 1 en la Universidad Privada Antenor Orrego, solicito a Ud. permiso para realizar un trabajo de investigación titulado: “NIVELES DE PERFIL LIPIDICO EN PACIENTES CON VIH-SIDA EN TRATAMIENTO CON EFAVIRENZ Y ATAZANAVIR. ESSALUD. LA LIBERTAD. 2005 - 2016” en la institución a la que usted representa.

POR LO EXPUESTO

Ruego a usted acceder a mi solicitud

Trujillo, julio de 2017