

Universidad de San Carlos de Guatemala

Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia



Químico Farmacéutico

Guatemala, Agosto de 2016

## **JUNTA DIRECTIVA**

Dr. Rubén Dariel Velásquez Miranda	Decano
M. A. Elsa Julieta Salazar Meléndez de Ariza	Secretaria
MSc. Miriam Carolina Guzmán Quilo	Vocal I
Dr. Juan Francisco Pérez Sabino	Vocal II
Lic. Carlos Manuel Maldonado Aguilera	Vocal III
Br. Andreina Delia Irene López Hernández	Vocal IV
Br. Carol Andrea Betancourt Herrera	Vocal V

## **AGRADECIMIENTOS**

A la Gloriosa Universidad de San Carlos, por abrirme las puertas y tener el honor de ser uno de sus egresados y poner su nombre en alto.

A la Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia, por brindarme estos años las herramientas para convertirme en un profesional de éxito.

A todos mis catedráticos, cuya paciencia, dedicación y conocimientos me permitieron finalizar esta etapa.

A la Licda. Alejandra Ruiz, por cada uno de sus consejos y confianza brindada durante la realización del trabajo de tesis y la carrera. Gracias por ser no solo un profesional sino una persona digna de admirar.

Al personal de la Clínica de Enfermedades Infecciosas por todos sus conocimientos, cariño y amistad brindada durante mi EPS, especialmente al área de Farmacia. Al Dr. Carlos Mejía por su orientación, apoyo y confianza durante mi EPS y el trabajo de tesis.

## **DEDICATORIA**

A LA VIDA, por permitirme la oportunidad de hacer lo que más me gusta y culminar con éxito esta etapa.

A MI MOTOR, mi mamá. Este éxito es tan tuyo como mío, gracias por enseñarme el valor del trabajo, de la excelencia y a nunca darse por vencido. Te admiro y te amo más que a nadie en el mundo.

A MI ABUELITO, cuyo ejemplo de amor, conocimiento y felicidad llevaré en mi memoria. A MI PAPA, cuya presencia llevaré para toda mi vida. Los amo y aunque ausentes en cuerpo los llevo conmigo en mi corazón.

A MIS HERMANOS, Carlos, Sofía y Martha. Mil gracias por su apoyo, comprensión y palabras de aliento en cada etapa de mi vida, los amo.

A MIS SOBRINOS, Andrea, Mariajimena y Sebastián. Por sus incontables muestras de cariño conmigo, ustedes son mi motivo para cada día tratar de ser mejor. Los quiero mucho.

A MI FAMILIA. A todos quienes estuvieron en los buenos y malos momentos. Gracias por sus muestras de apoyo y cariño incondicional.

A MIS AMIGOS. A mis almidones, Evis, Vera, Ire, Nancy, a Ligia, Mafer y Andy, y a demás amigos y compañeros de Universidad, gracias por construir increíbles recuerdos para toda la vida. Alejandra, tu amistad vale oro, gracias por ser como sos.

A MIS AMIGOS DE VIDA. Rubén, Gilmar, Javier, Leslie, Kristy. Gracias por apoyarme en cada etapa de este viaje y en convertirse en mi familia, ¡Lo que nos queda por vivir juntos!

## ÍNDICE DE SIGLAS

VIH	Virus de Inmunodeficiencia Humana
SIDA	Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida
IP	Inhibidores de Proteasa
ITRN	Inhibidores de Transcriptasa Reversa Nucleósidos/Nucleótido
ITRNN	Inhibidores de Transcriptasa Reversa No Nucleósidos
II	Inhibidores de Integrasa
TARGA/TARV	Terapia Antirretroviral de Gran Actividad/ Tratamiento Antirretroviral
ARV	Antirretroviral
CV	Carga Viral
OMS	Organización Mundial de la Salud
CDC	Center for Disease Control and Prevention
FDA	U.S. Food and Drug Administration
MSPAS	Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social
VIS	Virus de Inmunodeficiencia de los Simios
ADN	Ácido Desoxirribonucleico
ARN	Ácido Ribonucleico
ARNm	ARN mensajero
AUC	Área Bajo la Curva
ABC	Abacavir
DDI	Didanosina
AZT	Zidovudina
D4T	Estavudina
TDF	Tenofovir
FTC	Emtricitabina
EFV	Efavirenz
NVP	Nevirapina
DLV	Delavirdina
LPV	Lopinavir

RTV	Ritonavir
SQV	Saquinavir
IDV	Indinavir
NFV	Nelfinavir
APV	Amprenavir
ATV	Atazanavir
TPV	Tipranavir
DRV	Darunavir
MDR	Multidrogorresistente
TG	Triglicéridos
CT	Colesterol Total
HDL-c	Colesterol de Alta Densidad
LDL-c	Colesterol de Baja Densidad
VLDL-c	Colesterol de Muy Baja Densidad
HbA <sub>c1</sub>	Hemoglobina Glicosilada
AGL	Ácidos Grasos Libres
DM	Diabetes Mellitus
SM	Síndrome Metabólico
ECV	Enfermedad Cardiovascular
IG	Intolerancia a la Glucosa
HTG	Hipertrigliceridemia
HCT	Hipercolesterolemia
DS MX	Dislipidemia Mixta

## ÍNDICE

1. Resumen	7
2. Introducción	9
3. Antecedentes	11
1. Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH)	11
1.1 Origen y Clasificación	11
1.2 Estructura y Genoma	11
1.2.1 Estructura	11
1.2.2 Organización Genética	12
1.2.3 Ciclo de Replicación del VIH	13
1.3 Monitoreo y Seguimiento de la Infección por VIH	15
2. Tratamiento Antirretroviral	16
2.1 Fármacos Antirretrovirales	16
2.1.1 Inhibidores de la Transcriptasa Reversa Análogos de Nucleósidos (INTR)	18
2.1.2 Inhibidores de la Transcriptasa Reversa No Análogos de Nucleósidos (INNTR)	19
2.1.3 Inhibidores de Integrasa	20
2.1.4 Inhibidores de Entrada	21
2.2 Criterios de Inicio de la TAR	21
2.3 Esquemas de Terapia Antirretroviral	22
2.3.1 Esquemas de Primera Línea	22
2.3.2 Esquemas de Segunda Línea	23
3. Antirretrovirales Inhibidores de Proteasa	23
3.1 Proteasa del VIH	23
3.2 Desarrollo de Inhibidores de Proteasa	24
3.3 Fármacos Inhibidores de Proteasa	26
3.3.1 Primera Generación de Inhibidores de Proteasa	27
3.3.2 Segunda Generación de Inhibidores de Proteasa	31

4. Efectos Adversos Metabólicos Asociados al uso de IP	34
4.1 Dislipidemia	37
4.1.1 Generalidades	37
4.1.2 Fisiopatología	37
4.1.3 Clasificación	44
4.1.4 Diagnóstico	45
4.1.5 Complicaciones	47
4.2 Lipodistrofia	47
4.2.1 Generalidades	47
4.2.2 Fisiopatología	47
4.2.3 Cuadro Clínico	48
4.2.4 Diagnóstico	50
4.2.6 Complicaciones	50
4.3 Resistencia a la Insulina y Diabetes Mellitus	51
4.3.1 Definición	51
4.3.2 Fisiopatología	51
4.3.3 Cuadro Clínico	52
4.3.4 DM asociada al uso de IP	53
4.3.5 Diagnóstico	54
4.3.5 Interacciones Farmacológicas	55
5. Resistencia del VIH	56
5.1 Variación Genética del VIH	56
5.2 Resistencia del VIH al TAR	57
5.3 Mutaciones Asociadas con la Resistencia	58
5.3.1 Nomenclatura de las Mutaciones	59
5.3.2 Resistencia a Fármacos Antirretrovirales	59
5.4 Pruebas de Resistencia Viral	61
5.4.1 Pruebas Genotípicas	61
5.4.2 Pruebas Fenotípicas	61
5.5 Resistencia en Guatemala	62

6. Estudios Previos	63
4. Justificación	67
5. Objetivos	69
6. Materiales y Métodos	70
7. Resultados	73
8. Discusión de Resultados	89
9. Conclusiones	102
10. Recomendaciones	104
8. Referencias Bibliográficas	105
9. Anexos	110

## 1. RESUMEN

El objetivo principal de esta investigación consistió en la determinación de la prevalencia de complicaciones metabólicas en pacientes VIH positivos que asisten a la Clínica de Enfermedades Infecciosas del Hospital Roosevelt y cuyo tratamiento antirretroviral incluye fármacos inhibidores de proteasa (IP). Hoy en día, los tratamientos de primera línea no contemplan los IP como parte de sus esquemas, sin embargo debido a la facilidad de mutación del VIH, se han producido cambios en la resistencia del virus a los fármacos de primera línea. Debido a esto los fármacos IP constituyen una opción adecuada en aquellos pacientes resistentes a los INNTR, sin embargo la seguridad a largo plazo de los IP ha sido estudiada en diferentes poblaciones, observándose el aumento en la incidencia de problemas metabólicos como lipodistrofias, hipertrigliceridemias, hipercolesterolemias y diabetes mellitus, lo que obliga a analizar el riesgo – beneficio de estos medicamentos.

En este estudio un total de 90 pacientes *naive* (quienes nunca antes han tomado TARV) iniciaron tratamiento con inhibidores de proteasa, a los cuales se les monitoreó niveles de CD4, carga viral, glucosa, creatinina, triglicéridos, colesterol total, HDL y LDL en forma basal y a los 6, 12 y 24 meses. A partir de estos valores se determinó la prevalencia de complicaciones metabólicas relacionadas con el fármaco, así como con factores adicionales como niveles de CD4, carga viral y factores de riesgo. Se utilizó la historia clínica de los pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión para recolectar los datos con el uso de una ficha. Posteriormente se analizaron estadísticamente los datos mediante el programa SPSS® y se tabularon y graficaron los resultados con el uso del programa Excel®.

El estado inmunológico y virológico de los pacientes mejoró en correspondencia con el tiempo de tratamiento antirretroviral con IP, alcanzándose casi un 50% de pacientes con estado inmunológico 3 (CD4 >500) y carga viral < 1000 copias/mm<sup>3</sup> luego de 24 meses con tratamiento. Se estudiaron también comorbilidades que pudieran estar implicadas en el desarrollo de complicaciones metabólicas, determinándose el alcoholismo y tabaquismo

como aquellas con mayor porcentaje en los pacientes. La mayoría de factores de riesgo se encontraron en el sexo masculino (67.6%).

A partir de los valores de química sanguínea se determinó que existe una diferencia significativa en los valores de triglicéridos, colesterol total y colesterol LDL y HDL a los 24 meses de tratamiento antirretroviral. Se clasificó la gravedad de estas complicaciones metabólicas y se comparó con los valores basales, determinándose un aumento en el porcentaje de pacientes con triglicéridos y colesterol clasificados como “alto” y “muy alto” a los 24 meses de tratamiento con IP. El colesterol HDL demostró datos no concluyentes, debido a que se observó un aumento en sus valores a lo largo del tiempo, contrario a la disminución que reporta la literatura.

La prevalencia de complicaciones metabólicas se determinó con base en los valores de laboratorio, observándose un aumento significativo en la prevalencia de hipertrigliceridemia (75.4%), hipercolesterolemia (47.7%) y dislipidemia mixta (33.9%), luego de 24 meses de tratamiento antirretroviral. También se concluyó mayor prevalencia de las complicaciones metabólicas en el sexo masculino, observándose mayores porcentajes a los 24 meses. Se determinó que un 59.8% de las complicaciones metabólicas están relacionadas de manera “probable” con los fármacos inhibidores de proteasa, a partir de un análisis de causalidad realizado con el algoritmo de Karch y Lasagna.

Los datos de este estudio permiten observar la relación que existe entre el uso de fármacos inhibidores de proteasa y el desarrollo de complicaciones metabólicas relacionadas con los triglicéridos y colesterol. El seguimiento de estos pacientes es necesario para evitar complicaciones metabólicas posteriores o enfermedades cardiovasculares que afecten la calidad de vida del paciente, constituyendo un problema de salud pública.

## 2. INTRODUCCIÓN

Muchos de los efectos adversos asociados al tratamiento antirretroviral usualmente se reportan en la literatura médica y científica con base a los estudios previos a la aprobación y comercialización de los medicamentos. Sin embargo, la variabilidad entre poblaciones y razas, aspectos genéticos, estado nutricional del paciente, la adherencia al tratamiento y la calidad y eficacia de la formulación farmacéutica, son factores que en un momento dado pueden llegar a dar lugar y facilitar la aparición de efectos adversos.

En Guatemala, las clínicas de atención integral a lo largo del país brindan atención médica a pacientes VIH positivos, siendo una de las de mayor alcance, la Clínica de Enfermedades Infecciosas del Hospital Roosevelt. Por esta razón, la clínica se ha enfocado en la atención integral a los pacientes desde el punto de vista médico, farmacéutico, nutricional y psicológico, entre otros.

La introducción de los antirretrovirales del grupo de los inhibidores de proteasa (IP), amplía la capacidad de brindar tratamiento a pacientes resistentes a fármacos del grupo de los inhibidores no nucleótidos de la transcriptasa reversa (INNTR) mejorando la expectativa y calidad de vida. Sin embargo, desde la introducción en el mercado de este grupo de fármacos se han detectado efectos adversos tanto a corto como a largo plazo, principalmente a nivel metabólico, como lipodistrofias, hipertrigliceridemias, hipercolesterolemias y diabetes mellitus tipo II. También complicaciones derivadas de estos, como obesidad, hipertensión arterial, síndrome metabólico y accidente cerebrovascular, principalmente por su uso a largo plazo.

Actualmente la Clínica de Enfermedades Infecciosas cuenta con tres fármacos antirretrovirales inhibidores de proteasa: lopinavir, ritonavir y saquinavir, los cuales forman parte del esquema de primera elección en pacientes VIH positivos de nuevo diagnóstico en casos donde se presenten mujeres embarazadas (debido a la teratogenicidad de otros

fármacos antirretrovirales), hipersensibilidad a un INNTR o un genotipo previo donde se determine la mutación viral y por tanto, la resistencia a un INNTR.

Debido a la reciente implementación en la clínica de estudios de genotipo de forma sistematizada, se ha observado un crecimiento en la población de pacientes que inician terapia antirretroviral con IP y por ello, se presenta la necesidad de determinar los efectos adversos no solo a corto plazo, si no a largo plazo asociados a este grupo de fármacos, mediante las mediciones de valores séricos de triglicéridos, colesterol, glucosa y antecedentes médicos familiares en estos pacientes. A partir de estos datos, se pretende brindar nuevas opciones terapéuticas con fármacos IP más seguros o bien cambios de esquema a fármacos de reciente introducción en el mercado como inhibidores de integrasa, así como brindar seguimiento a los pacientes que ya han desarrollado alguna complicación metabólica debido a la terapia actual.

### 3. ANTECEDENTES

#### 1. VIRUS DE INMUNODEFICIENCIA HUMANA (VIH)

##### 1.1 ORIGEN Y CLASIFICACIÓN

En la actualidad se sabe que las infecciones retrovirales humanas se originaron como zoonosis, a partir de fenómenos de salto entre especies de primates al ser humano. En el caso del VIH-1 y del VIH-2, esto se produjo en África Central y Occidental. El virus de la inmunodeficiencia de los simios que afecta a los chimpancés (VIS), es el precursor inmediato del VIH-1. Los retrovirus conocidos hoy en día incluyen los lentivirus (VIH-1 y 2) y los oncovirus (HTLV-I y II). Como estrategia de replicación, los retrovirus utilizan la transcripción inversa del ARN viral a un ADN lineal bicatenario, con la integración posterior en el genoma del huésped. La enzima característica empleada para este proceso, una ADN polimerasa dependiente de ARN que invierte el flujo de la información genética, se denomina transcriptasa reversa (Mandell, 2012).

La familia de los retrovirus está dividida en varias subfamilias: *oncoviridae*, *espumaviridae* y los *lentiviridae*, los cuales tienen desde el punto de vista de sus acciones biológicas, diferentes características. El virus del VIH-1 tiene varios serotipos y se clasifican en 3 grandes grupos: M (main), O (outlier) y N (New, No M, No O). El grupo M causa la mayoría de las infecciones registradas a escala mundial y se conocen los serotipos siguientes: A, B, C, D, E, F, G, H, J, K. D. Por su parte, el VIH-2, por ser de menor circulación mundial, tiene pocos serotipos: A, B, C y E (Lamotte, J., 2014).

##### 1.2 ESTRUCTURA Y GENOMA

###### 1.2.1 ESTRUCTURA

El VIH sale por gemación de la membrana celular formando una esfera con una bicapa lipídica externa y una nucleocápside con un núcleo denso, en forma de cono. El núcleo puede encontrarse anclado a la envoltura viral externa en su extremo más estrecho. La membrana externa contiene hasta 72 protuberancias espiculadas, que se encuentran ensambladas como

trímeros de la proteína externa de la envoltura gp120 unida a la porción transmembrana gp41. (Ver Figura 1). La membrana viral es rica en colesterol y contiene proteínas celulares (Mandell, 2012).

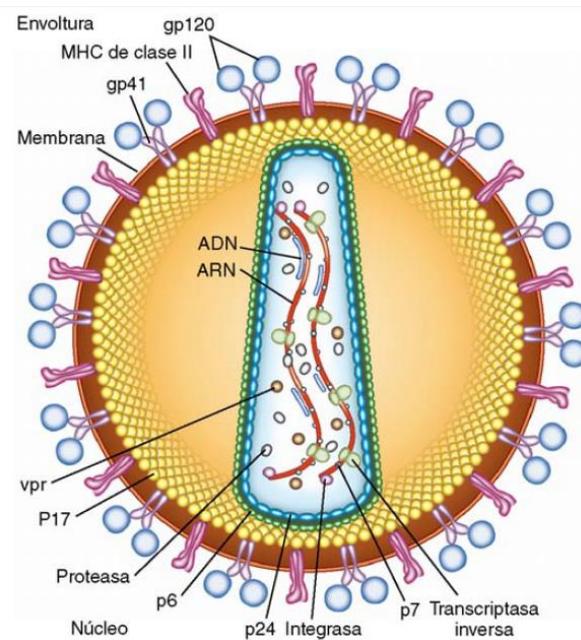
Cada virión maduro se compone de dos moléculas de ARN monocatenario, rodeadas por tres productos de escisión del gen gag: la proteína de matriz p17; la proteína principal de la cápside p24, que forma la cubierta de la cápside y la nucleoproteína p7, que se une estrechamente con el ARN viral. La matriz contiene la proteína miristoilada de matriz p17, que es fundamental para la formación del virión y que se localiza entre la proteína p24 de la cápside del núcleo y la envoltura viral. La proteína p7 se une a las dos copias de cadena positiva de ARN viral completo ancladas en el punto de empaquetamiento y también se une a p24. Al virión se incorporan otras proteínas virales necesarias para las fases tempranas de la infección: la proteasa, que es esencial para el ensamblaje viral, la transcriptasa reversa e integrasa, que son necesarias tras la entrada para la síntesis de ADN viral y para la integración; el ARN<sup>t<sup>lys</sup></sup> en el extremo 5' del ARN, que actúa como cebador para iniciar la síntesis de ADN de la cadena con sentido negativo y Vpr. Esta última es una pequeña proteína que contiene una señal de localización nuclear y se incorpora a la nucleocápside en grandes cantidades. El virus codifica al menos otros cinco genes reguladores y/o accesorios con funciones diversas (Mandell, 2012).

### **1.2.2 ORGANIZACIÓN GENÉTICA**

El ADN proviral del VIH-1 integrado en la célula huésped tiene 9 Kb de longitud y se ajusta a la estructura genómica básica común a la mayoría de los retrovirus: genes gag-pol-env flanqueados por dos LTR virales completos. El provirus se encuentra flanqueado de forma simétrica en sus extremos por los LTR virales y por secuencias celulares que representan el lugar de integración. Estos LTR contienen secuencias reguladoras transcripcionales, señales de procesamiento del ARN, sitios de empaquetamiento y sitios de integración. El extremo 5' comienza por el gen gag, que codifica las proteínas del núcleo y de la matriz. El gen pol, que comienza en un marco solapante que codifica la proteasa viral, la transcriptasa reversa y la integrasa; y luego el gen env, que codifica las proteínas externas y transmembrana de la

envoltura. Otros genes presentes, que codifican una serie de proteínas diferentes, son el vpr, vif, tat, rev, vpu, nef y vpx (Mandell, 2012).

Figura 1. Estructura del VIH



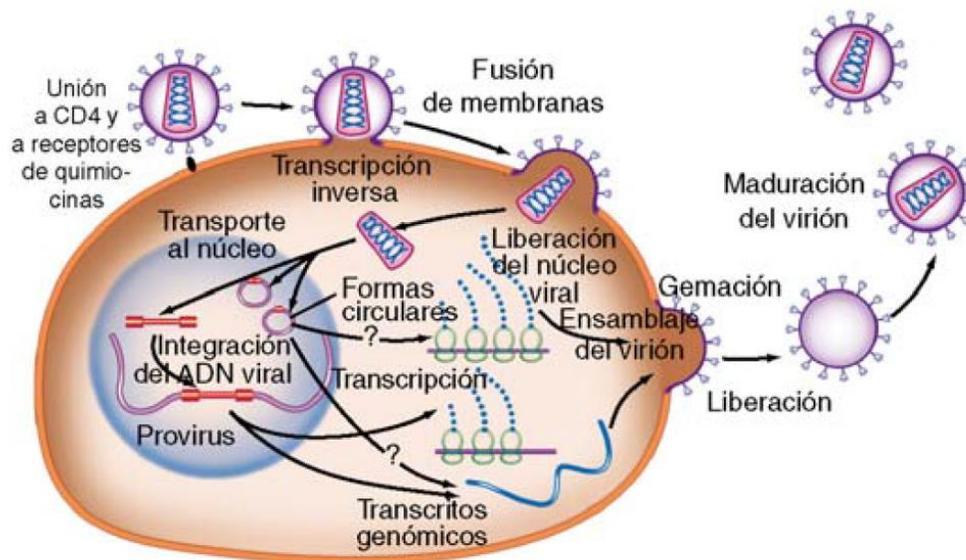
Fuente: Mandell, 2012.

### 1.2.3 CICLO DE REPLICACIÓN DEL VIH

- **Enlace y Fusión:** El VIH empieza su ciclo de vida cuando se liga a un receptor CD4 y a uno de dos co-receptores (gp120) en la superficie de un linfocito T CD4+ (Ver Figura 2). Luego el virus se fusiona con la célula anfitriona. Después de la fusión, el virus libera el ARN, su material genético, dentro de la célula anfitrión (Méndez, S., 2013).
- **Transcripción reversa:** una enzima del VIH, conocida como transcriptasa reversa o inversa convierte la cadena simple de ARN vírico en cadena doble de ADN vírico (Méndez, S., 2013).

- **Integración:** el nuevo ADN del VIH que se forma entra en el núcleo de la célula anfitriona, donde una enzima del VIH llamada integrasa “esconde” el ADN vírico dentro del propio ADN de la célula anfitriona. EL ADN del VIH integrado se llama provirus. El provirus puede permanecer inactivo por varios años sin producir nuevas copias del VIH o produciendo muy pocas (Méndez, S., 2013).
- **Transcripción:** cuando la célula anfitriona recibe señal para volverse activa, el provirus usa una enzima anfitriona llamada polimerasa del ARN para crear copias del material genómico del VIH y segmentos más cortos del ARN conocidos como ARN mensajero (ARNm). El ARNm se utiliza como modelo o patrón para la información de cadenas largas de proteínas del VIH (Méndez, S., 2013).
- **Ensamblaje:** la enzima del VIH llamada proteasa divide las cadenas largas de proteínas del VIH en pequeñas proteínas individuales. A medida que las proteínas pequeñas del VIH se unen a las copias del material genético del ARN del VIH, se ensambla una nueva partícula del virus (Méndez, S., 2013).
- **Gemación:** el nuevo virus ensamblado brota de la célula anfitriona. Durante la gemación, el nuevo virus acapara parte de la envoltura exterior de la célula. A esta envoltura, que actúa como recubrimiento, le brotan combinaciones de proteína y azúcar, conocidas como glucoproteínas del VIH. Estas glucoproteínas del VIH son necesarias para que el virus se ligue al CD4 y a los correceptores. Las nuevas copias del VIH pueden ahora pasar a infectar a otras células (Méndez, S., 2013).

Figura 2. Ciclo de Replicación del VIH



Fuente: Mandell, 2012.

### 1.3 MONITOREO Y SEGUIMIENTO DE LA INFECCIÓN POR VIH

Luego del diagnóstico, se realizan exámenes complementarios para el seguimiento evolutivo de pacientes con VIH, entre los cuales se encuentran:

- **Carga Viral (CV):** determina la cantidad de ARN viral presente en un mililitro de sangre y se mide en logaritmo. Valores  $> 10,000$  o  $20,000$  copias (depende del método utilizado), denotan alta replicación viral y grandes probabilidades de progresión al SIDA. Se debe utilizar una determinación al momento del diagnóstico de esta infección y luego, una vez al año, a los pacientes que toman terapia antirretroviral, ya que representa el principal indicador de respuesta al tratamiento. El resultado deseado de esta prueba es hacerla indetectable, es decir, que las cifras mínimas de detección del virus tengan menos de 40 copias/mL, o menos, en dependencia del equipo que se utilice (Lamotte, J., 2014).
- **Conteo de Leucocitos CD4:** el valor normal es de 500 células o más, lo que equivale a 29% o más. Según progresa la infección estas células disminuyen de forma

progresiva y mantenida, aunque sin mucha expresión desde el punto de vista clínico en los estadios iniciales. Para los pacientes en la fase asintomática, se deben realizar 2 veces al año y para los que toman la terapia antirretroviral, cada 3 meses. Es el principal elemento para decidir el inicio de la terapia antirretroviral. (Lamotte, J., 2014).

## **2. TERAPIA ANTIRRETROVIRAL**

Desde que en 1981 se empezaron a conocer los primeros casos del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), los intentos de combatir la enfermedad han sido múltiples y a menudo infructuosos. Sin embargo, el mejor conocimiento de la misma, los avances en su diagnóstico y seguimiento, así como la terapia antirretrovírica, cada vez más intensa y especializada, han conseguido que la infección por el VIH pueda definirse como una enfermedad de curso crónico en los países más desarrollados. El descenso de la morbi-mortalidad es especialmente espectacular desde la introducción en 1996 del Tratamiento Antirretroviral de Gran Actividad (TARGA) (Santos y Martín, 2006).

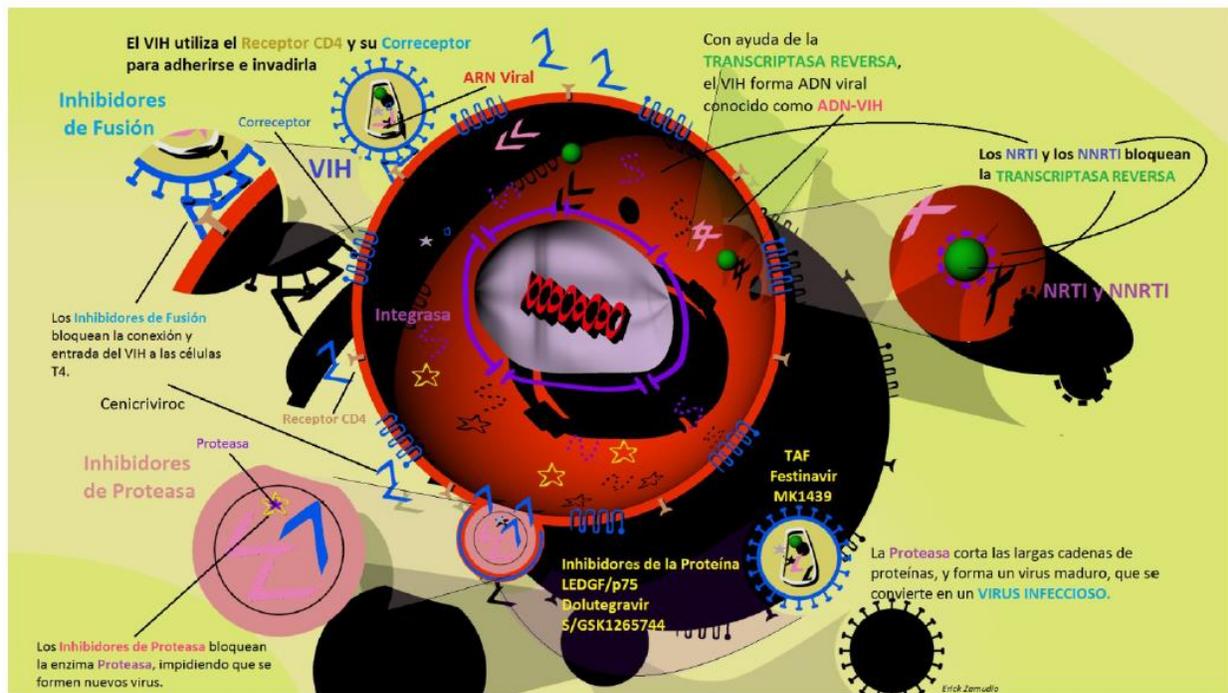
El objetivo del TARGA es disminuir la replicación del virus hasta niveles indetectables, lograr la restauración del sistema inmunológico y hacerlo más inmunocompetente. El principal criterio que se tiene en cuenta para iniciar esta terapia es determinar el número de linfocitos CD4, pero actualmente se van definiendo cada vez mejor los criterios para comenzar este tratamiento (Lamotte, J., 2014).

### **2.1 FÁRMACOS ANTIRRETROVIRALES**

En junio de 1981, la descripción de cinco casos de inmunodeficiencia adquirida en Estados Unidos condujo a la era moderna en los conocimientos actuales sobre la epidemia del Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH). Si bien los programas de prevención del VIH y el desarrollo de una vacuna han continuado desde entonces, los rápidos avances alcanzados en el desarrollo e implantación del tratamiento antirretroviral combinado han transformado la asistencia de los pacientes infectados. En los países industrializados, la reducción lograda en

la morbimortalidad ha modificado el diagnóstico del VIH desde una sentencia de muerte a una enfermedad crónica controlable. Desde que la Food and Drug Administration (FDA) aprobara el uso de zidovudina en 1987 se han desarrollado fármacos antirretrovirales frente a los pasos más importantes del ciclo de replicación del VIH: la entrada, la transcripción inversa, la integración y el procesamiento proteolítico. Para aplicar el tratamiento antirretroviral combinado en la clínica se requiere tener en cuenta la farmacología, la experiencia y la aparición de resistencia a los fármacos antirretrovirales (Brunton, et. al., 2007).

Figura 3. Sitios de Acción de los Fármacos Antirretrovirales



Fuente: González, et. al., 2014.

Los fármacos antirretrovirales se clasifican en 5 familias, según su sitio de acción en el ciclo de replicación del VIH (Ver Figura 3):

- Inhibidores Nucleósidos/Nucleótido de Transcriptasa Reversa (INTR)
- Inhibidores No Nucleósidos de Transcriptasa Reversa (INNTR)

- Inhibidores de Proteasa
- Inhibidores de Integrasa
- Inhibidores de Entrada

### **2.1.1 Inhibidores Análogos de Nucleósidos y Nucleótido de Transcriptasa Reversa (INTR)**

La polimerasa de ADN dependiente de ARN y codificada por el VIH, llamada también transcriptasa reversa, convierte al ARN vírico en ADN provírico, que luego se incorpora en un cromosoma de la célula hospedadora. Los inhibidores actuales de esta enzima son análogos nucleósidos o nucleótidos, o bien no nucleósidos (Brunton, et. al., 2007).

Al igual que los demás antirretrovíricos, los inhibidores de la transcriptasa reversa impiden la infección de las células propensas, pero no repercuten en las que ya albergan al VIH. Los análogos nucleósidos y nucleótidos deben entrar en la célula y someterse a fosforilación para generar sustratos sintéticos para la enzima. Los análogos fosforilados bloquean la reproducción del genoma vírico al inhibir en forma competitiva la incorporación de los nucleótidos originales y al interrumpir la prolongación del ADN provírico naciente, porque carecen del grupo 3-hidroxilo (Brunton, et. al., 2007).

Todos los medicamentos de esta clase, excepto uno, son nucleósidos que deben someterse a fosforilación triple a nivel de 5'-hidroxilo para ejercer su actividad. La única excepción es el tenofovir, que es un análogo monofosfato de un nucleótido que necesita dos fosfatos más para ser activo. Estos compuestos inhiben tanto al VIH-1 como al VIH-2. A este grupo pertenecen:

- Zidovudina (AZT)
- Didanosina (ddI)
- Estavudina (d4T)
- Zalcitabina
- Lamivudina (3TC)
- Abacavir (ABC)

- Tenofovir (TDF)
- Emtricitabina (FTC)

(Brunton, et. al., 2007).

En cuanto a la toxicidad específica de los INTR es necesario destacar la producción de daño mitocondrial, la cual puede expresarse clínicamente de diferentes maneras, pero predomina la afección de tejidos altamente dependientes de la función mitocondrial (músculo esquelético y cardíaco, hígado y páncreas, etc). Así mismo, cada fármaco INTR posee mayor afinidad por determinados tejidos y no siempre los mecanismos patogénicos están bien definidos, aunque la inhibición de la ADN polimerasa mitocondrial, que produce una alteración en la síntesis de las enzimas mitocondriales, parece ser el más aceptado. Los efectos más comunes de esto son la acidosis láctica y la pancreatitis, relacionándose más la didanosina y estavudina con este efecto. Las alteraciones hematológicas como anemia, leucopenia y trombocitopenia están más relacionadas con la zidovudina. La utilización de abacavir se relaciona con la aparición de reacciones de hipersensibilidad y el tenofovir con efectos tóxicos a nivel renal y óseo (Santos y Fuentes, 2006).

Aunque la lipodistrofia se ha asociado principalmente con el uso de IP, también los INTR pueden producirla debido a la redistribución de la grasa corporal secundaria a las alteraciones mitocondriales. Sobre todo se ha asociado a la utilización de d4T y se manifiesta clínicamente como lipoatrofia (Santos y Fuentes, 2006).

### **2.1.2 Inhibidores No Análogos de Nucleósidos de Transcriptasa Reversa (INNTR)**

Incluye a varios sustratos químicos que se fijan a un “bolsillo” hidrófobo en la subunidad p66 de la transcriptasa reversa del VIH-1. Este bolsillo no es indispensable para la función de la enzima y se sitúa lejos de un sitio activo. Estos compuestos inducen un cambio en la conformación de la estructura tridimensional de la enzima, que reduce considerablemente su actividad, de manera que actúa como inhibidores no competitivos. Estos compuestos no requieren fosforilación intracelular para adquirir actividad y son activos contra el VIH-1 pero no contra el VIH-2. En este grupo se incluyen:

- Efavirenz (EFV)
- Nevirapina (NVP)
- Delavirdina (DLV)
- Etravirina (ETR)

(Brunton, et. al., 2007)

Los efectos adversos más frecuentemente producidos por los INNTR son el exantema cutáneo por hipersensibilidad y las alteraciones del perfil hepático. El perfil de efectos adversos del efavirenz, es importante a nivel de la esfera neuro-psicológica. Este es el fármaco que presenta una mayor incidencia de reacciones adversas a nivel del sistema nervioso central, siendo las principales manifestaciones clínicas la cefalea, pensamientos extraños, déficit de concentración, despersonalización, ansiedad, convulsiones, confusión, estupor, catatonía, depresión e incluso ideas suicidas. Por otra parte, a partir de la comunicación de teratogenia en primates superiores, su uso está contraindicado (categoría D de la FDA) durante el embarazo. La contraindicación es especialmente importante en el primer trimestre, por lo que es un fármaco no aconsejable en mujeres que deseen tener un hijo (Santos y Fuentes, 2006).

### **2.1.3 Inhibidores de Integrasa**

Estos fármacos se unen a la enzima integrasa, una enzima vírica indispensable para la replicación del VIH-1 y VIH-2. Al hacerlo, inhibe el transporte de cadenas, el tercero y último paso de la integración del provirus, lo que impide la integración del ADN de VIH con transcripción inversa a los cromosomas de las células hospedadoras. Se autorizó su uso en el tratamiento de pacientes con experiencia terapéutica previa infectados por cepas de VIH-1 resistentes a múltiples fármacos (Katzung, 2011).

En la actualidad se dispone de tres inhibidores de integrasa:

- Raltegravir (RAL)
- Dolutegravir
- Elvitegravir

Los efectos adversos de estos fármacos incluyen diarrea, náusea, mareo y cefalea, así como aumento de la fosfoquinasa de creatina (Katzung, 2011). Sin embargo los efectos del dolutegravir y elvitegravir a largo plazo aún no se encuentran claramente dilucidados, debido a su reciente aprobación e introducción al mercado.

#### **2.1.4 Inhibidores de Entrada**

El proceso de entrada de VIH-1 a las células es complejo, cada paso constituye un objetivo potencial para la inhibición. La adición vírica a la célula hospedadora implica la unión del complejo glucoproteínico de cubierta gp120 de envoltura vírica a su receptor celular CD4. Esta unión induce cambios conformacionales en la gp120 que permite el acceso de los correceptores de quimiocina CCR5 o CXCR4. La unión del correceptor induce cambios conformacionales adicionales en gp120 que permiten la exposición a gp41 y llevan a la fusión de la cubierta vírica y la penetración a la célula (Katzung, 2011).

En la actualidad se cuenta con dos inhibidores de entrada:

- Enfuvritida
- Maraviroc

## **2.2 CRITERIOS DE INICIO DE TARGA**

El tratamiento actual supone que todos los aspectos de la enfermedad derivan de los efectos nocivos directos que tiene el VIH en las células hospedadoras, principalmente los linfocitos T CD4+. Este punto de vista se basa en estudios que han demostrado la importancia que tienen la concentración plasmática alta del RNA vírico y la cuenta reducida de linfocitos CD4+ como factores predictivos del avance de la enfermedad y la mortalidad. La finalidad del tratamiento es suprimir en todo lo posible la reproducción vírica por el mayor tiempo posible. En Guatemala, para el inicio de la terapia antirretroviral, se debe realizar la evaluación basal tomando en cuenta lo siguiente (Ver Figura 4):

- Examen clínico exhaustivo
- Realizar laboratorios de rutina disponibles, CD4 y CV

Figura 4. Criterios de Inicio de TARGA

Clínica	CD4	Comentario
Presencia de Infecciones o tumores oportunistas definitorias de SIDA	Cualquiera	Según clasificación CDC (Columna C) Tratar infecciones oportunistas e iniciar lo antes posible el TARV
Con o sin síntomas	≤350	
Con o sin síntomas	Cualquiera	Coinfección por hepatitis B y otras condiciones clínicas asociadas al VIH que comprometan la vida del paciente
Mujer embarazada con o sin síntomas	Cualquiera	TARV luego de semana 14 de gestación
Con o sin síntomas	No disponible	Conteo de linfocitos totales menor a 1200 en la hematología
Con o sin síntomas	Cualquiera	Pacientes con descenso en el conteo de Linfocitos CD4 mayor al 30% con respecto al conteo anterior (no mayor de 6 meses)

Fuente: Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social, 2013

## 2.3 ESQUEMAS DE TERAPIA ANTIRRETROVIRAL

### 2.3.1 Esquemas de Primera Línea

	A	+	B
<b>Opción 1</b>	<b>Tenofovir 300mg + Emtricitabina</b> 200mg c/24 hrs.	+	<b>Efavirenz 600 mg c/24 hrs</b> ó <b>Nevirapina 200mg c/12 hrs*</b>
En caso de contraindicación al esquema 1 evaluar:			
<b>Opción 2</b>	<b>Zidovudina 300mg + Lamivudina</b> 150mg c/12 hrs	+	<b>Efavirenz 600 mg c/24 hrs</b> ó <b>Nevirapina 200mg c/12 hrs*</b>
En caso de contraindicación a la opción 1 ó 2 utilizar			
<b>Opción 3</b>	<b>Abacavir 300mg + Lamivudina</b> 150mg c/12 hrs	+	<b>Efavirenz 600 mg c/24 hrs</b> ó <b>Nevirapina 200mg c/12 hrs*</b>

Fuente: Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social, 2013

### 2.3.2 Esquemas de Segunda Línea

Opción de Tratamiento de Primera Línea	A	+	B
En caso de fallo a Opción 1	Abacavir 300 mg c/12 hrs +	+	Lopinavir/ritonavir 400mg/100 mg c/12 hrs. Ó Saquinavir/ritonavir**1000mg/100mg c/12 hrs.
	(***) Lamivudina 150mg c/12hrs		
	Abacavir 300mg c/12 hrs +		
	Didanosina 250mg o 400mg c/24 horas		
	Zidovudina 300mg c/12hrs +		
	Didanosina 250mg o 400mg c/24 hrs		
Ó			
En caso de fallo a Opción 2	Abacavir 300 mg c/12 hrs +	+	Lopinavir/ritonavir 400mg/100 mg c/12 hrs. Ó Saquinavir/ritonavir**1000mg/100mg c/12 hrs.
	(***) Lamivudina 150mg c/12hrs		
	Abacavir 300mg c/12 hrs +		
	Didanosina 250mg o 400mg c/24 horas		
En caso de fallo a Opción 3	*Didanosina 250 mg o 400 mg c/24 hrs +	+	Lopinavir/ritonavir 400mg/100 mg c/12 hrs. Ó Saquinavir/ritonavir**1000mg/100mg c/12 hrs.
	(***) Lamivudina 150mg c/12hrs		
	Tenofovir 300mg c/24 hrs +		
	(***) Lamivudina 150mg c/12hrs		
	Zidovudina 300mg c/12hrs +		
	Didanosina 250mg o 400mg c/24 hrs		

Fuente: Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social, 2013

## 3. ANTIRRETROVIRALES INHIBIDORES DE PROTEASA

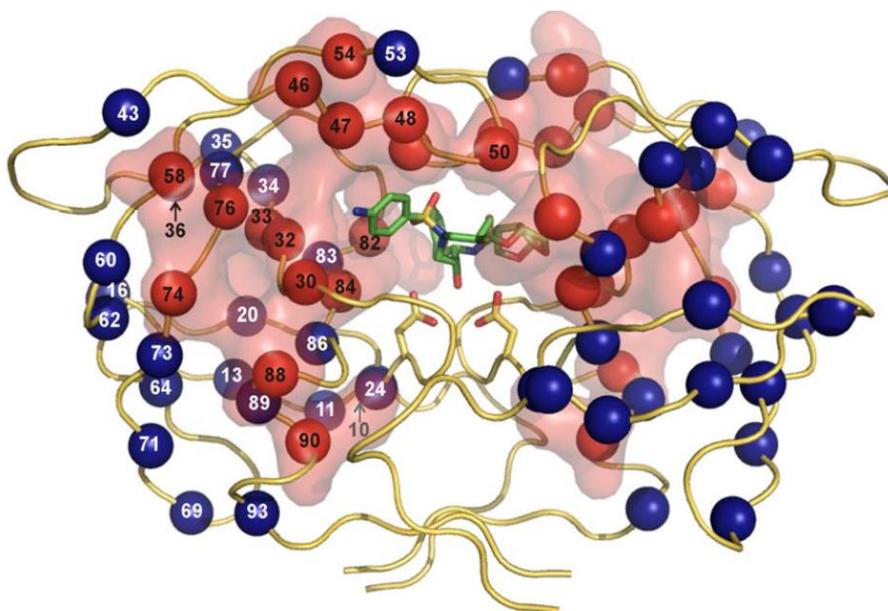
### 3.1 PROTEASA DEL VIH

La proteasa del VIH es la enzima responsable del rompimiento de los precursores de poliproteínas Gag y Gag-Pol, en enzimas virales funcionales y en proteínas estructurales. Este proceso, llamado maduración viral, que conduce a las modificaciones morfológicas

finales es indispensable para la producción de partículas virales infecciosas (Pokorná, et. al., 2009).

Es una proteína de 99 aminoácidos con un peso molecular de 10 kDa, que es plenamente activa en forma de dímero (Ver Figura 5). Sufre una escisión autocatalítica a partir de la proteína precursora durante el proceso de ensamblaje viral. La mutagénesis dirigida ha demostrado que si esta enzima se inactiva, se producen partículas no infecciosas con proteínas Gag y Gag-Pol no escindidas. La similitud de la proteasa viral con otras aspartil proteasas como la enzima convertidora de angiotensina (ECA) ha facilitado mucho el diseño de potentes fármacos antirretrovirales, como los inhibidores de la dimerización y las moléculas que se unen al sitio activo catalítico (Mandell, 2012).

Figura 5. Estructura Tridimensional de la Proteasa del VIH



Fuente: Pokorná, et. al., 2009

### 3.2 DESARROLLO DE INHIBIDORES DE PROTEASA

Los IP se introdujeron en el año de 1995, los cuales combinados en la TARGA junto a fármacos inhibidores de la transcriptasa reversa, resultaron en una disminución de la

mortalidad y una prolongada esperanza de vida en los pacientes VIH positivos. La historia de éxito de los IP no es únicamente un logro importante en la medicina molecular moderna, si no también representa un caso único en el poder y las limitaciones del diseño de drogas en base a su estructura química. Aunque el éxito de los inhibidores de proteasa ha sido importante y existen en el mercado no menos de 9 de estos compuestos actualmente aprobados por la FDA como fármacos antirretrovirales, por varias razones tanto la academia como la industria deben de continuar con el esfuerzo de desarrollar compuestos más potentes y con un perfil de seguridad más amplio (Pokorná, et. al., 2009).

Primero que todo, existe un problema en relación a la resistencia que el virus adquiere frente a los fármacos antirretrovirales. Las altas tasas de mutación causadas debido a la falta de actividad de la transcriptasa reversa y la dinámica de replicación viral de los pacientes VIH positivos, combinados con el insuficiente efecto de los fármacos conllevan a una rápida selección de especies de virus resistentes a los IP actuales. El patrón de mutaciones asociadas a la resistencia viral es extremadamente complejo. Las mutaciones son selectivas no solo en el sitio activo del inhibidor en la proteasa, si no también fuera del sitio activo de la enzima. A parte del mecanismo común, de sustitución de aminoácidos, también se han observado inserciones en la proteasa las cuales vuelven selectivo al virus ante los IP. Otro mecanismo ocurre ocasionalmente cuando el VIH rescata su entorno bajo la selección debido a la presión de un IP, cambiando el sustrato, por ejemplo los sitios de unión de la poliproteína (Pokorná, et. al., 2009).

El uso clínico de los IP se vio afectado debido al alto precio y problemas de tolerancia, toxicidad y adherencia que conllevaban su uso. Antes de la introducción de los primeros IP en la práctica clínica, existían expectativas optimistas acerca de la toxicidad, debido a la ausencia de enzimas similares a la proteasa del VIH en los seres humanos. Sin embargo, la realidad fue otra, y pronto se presentaron como fármacos con un alto grado de interacción y efectos adversos asociados al metabolismo de los lípidos (Pokorná, et. al., 2009).

Pese al indiscutible éxito del TARGA y el beneficio que los IP conllevaron a los pacientes VIH positivos, es necesario el desarrollo de nuevos enfoques en el tratamiento de pacientes VIH positivos. Los nuevos IP deben ser desarrollados con una amplia especificidad en contra de virus mutantes resistentes a IP, mejores propiedades farmacocinéticas, menor toxicidad y una dosificación más simple (Pokorná, et. al., 2009).

### **3.3 FÁRMACOS INHIBIDORES DE PROTEASA**

Todos los IP utilizados en la actualidad han sido aprobado únicamente para su administración por vía oral, sin embargo su absorción en el tracto gastrointestinal y difusión a través de las barreras anatómicas es usualmente bajo a moderado. Este efecto se debe a su alta unión a proteínas plasmáticas (90-99%), y parcialmente a la unión a la glucoproteína-P y la consecuente excreción del fármaco. Estos factores provocan una concentración efectiva baja, particularmente en los reservorios anatómicos del virus como el Sistema Nervioso Central o el tracto genital. Con el fin de mantener la supresión viral, se deben de alcanzar y mantener los niveles sanguíneos del fármaco por encima de la concentración inhibitoria así como en los reservorios del virus. Concentraciones del fármaco menores en los sitios diana pueden llevar a una replicación viral y provocar la emergencia de variantes de los virus resistentes a los fármacos. Es importante mencionar que muchas de las limitaciones farmacocinéticas de los IP pueden ser parcialmente mejoradas, mediante la coadministración de dosis menores de un inductor farmacocinético o un potente inhibidor del citocromo P450 como el ritonavir. La terapia basada en IP con ritonavir como potenciador farmacocinético conlleva a regímenes de tratamiento más simples, reducción en el número de tabletas administradas y en consecuencia una mejora en la adherencia del paciente al tratamiento. Todo esto, ayuda a prevenir la emergencia de resistencia antiviral. Hoy en día, todos los IP en el mercado, con excepción del nelfinavir, se prescriben con dosis bajas de ritonavir como potenciador (100 mg al día). Aunque el mecanismo de inhibición del citocromo P450 del ritonavir, el cual fue desarrollado originalmente como IP del VIH, no está totalmente dilucidado, el diseño racional de inhibidores del citocromo P450 se ha convertido en un área de investigación activa en las ciencias farmacéuticas (Pokorná, et. al., 2009).

Por otro lado, la coadministración de estos potenciadores con fármacos metabolizados mediante el citocromo P450 isoenzima 3A4 puede llevar a interacciones y efectos adversos severos. Se han reportado efectos adversos serios que derivan la coadministración de IP con hipolipemiantes (inhibidores de HMG-coA), antihistamínicos y alcaloides derivados del ergot. Numerosos fármacos como el sildenafil, corticosteroides y agentes psicotrópicos, deben de ser prescritos con precaución en pacientes con TARGA que involucren potenciadores farmacocinéticos (Pokorná, et. al., 2009).

### 3.3.1 Primera Generación de Inhibidores de Proteasa

- **Saquinavir (SQV)**

El saquinavir fue el primer inhibidor de proteasa diseñado y comercializado por Hoffman-La Roche y aprobado en diciembre de 1995 por la FDA bajo el nombre comercial de Invirase®. A pesar de su alta actividad antiviral *in vitro*, la eficacia clínica de este fármaco se vio reducida de manera significativa debido a su biodisponibilidad limitada (< 4%) y por su intenso metabolismo hepático. Con el objetivo de mejorar su biodisponibilidad, se desarrolló y comercializó SQV en una nueva formulación en cápsulas blandas, y posteriormente en una co-formulación con ritonavir como potenciador. En Febrero de 2006, se discontinuó la venta de este último debido a la baja tolerancia del fármaco (Pokorná, et. al., 2009).

El SQV es un péptidomimético de la hidroxietilamina que funciona como inhibidor de la proteasa del VIH. Es un análogo del sitio de separación de fenilalanina-prolina en una de las secuencias naturales de aspartilo del VIH y no de las proteasas codificadas por el hospedador. La biodisponibilidad oral de la cápsula original de gelatina sólida era del 4%, mientras que la de gelatina blanda es de tres veces mayor, pero la presentación de gelatina sólida se utiliza cuando se combina con ritonavir. Su biodisponibilidad aumenta unas seis veces con una comida con alto contenido de calorías y grasas. Las sustancias que inhiben la CYP3A4 intestinal, mas no la hepática, como el jugo de toronja, triplican el AUC del saquinavir. El SQV se metaboliza por medio de la CYP3A4 intestinal y hepática. Tanto el saquinavir como

sus metabolitos se eliminan a través del sistema biliar y las heces (Brunton, et. al., 2007).

Los principales efectos adversos del SQV son de tipo digestivo y consisten en náusea, vómito, diarrea y molestias abdominales. La diarrea y otras molestias digestivas son más frecuentes con las fórmulas de gelatina blanda. El uso prolongado se ha vinculado con la lipodistrofia (Brunton, et. al., 2007).

- **Ritonavir (RTV)**

El RTV fue diseñado por Laboratorios Abbot y obtuvo la aprobación de la FDA en 1996 bajo el nombre de Norvir®, es un inhibidor peptidomimético de la proteasa del VIH, diseñado para complementar la simetría de C<sub>2</sub> en el sitio activo de la enzima. Es activo contra el VIH-1 y VIH-2, aunque es un poco menos contra este último (Brunton, et. al., 2007).

Su absorción es rápida y los alimentos lo modifican muy poco, según la presentación. La absorción global del RTV en forma de cápsulas aumenta 13% cuando se administra con los alimentos, pero la biodisponibilidad de la solución oral disminuye 7%. Se metaboliza principalmente por medio de CYP3A4 y, en menor grado, de CYP2D6. Tanto el ritonavir como sus metabolitos se eliminan principalmente en las heces y en menor proporción sin cambios en la orina. Entre 98 y 99% se fija a las proteínas plasmáticas, principalmente a la glucoproteína ácida  $\alpha_1$  (Brunton, et. al., 2007).

Los principales efectos adversos del ritonavir son de tipo digestivo y consisten en náusea, vómito, diarrea, anorexia, dolor abdominal y alteración del sentido del gusto. Esos efectos secundarios son directamente proporcionales a la dosis, por lo que son menos frecuentes con dosis menores. Los efectos adversos digestivos disminuyen si el medicamento se toma con alimentos. También es frecuente observar parestesias periféricas y peribucuales. El RTV induce su propio metabolismo y la elevación

gradual de la dosis a los largo de las primeras dos semanas reduce al mínimo la intolerancia. El RTV produce elevación del colesterol sérico total y los triglicéridos en proporción directa con la dosis, así como otros signos de lipodistrofia. En algunos pacientes incrementa el riesgo a largo plazo de aterosclerosis (Brunton, et. al., 2007).

- **Indinavir (IDV)**

Producido por Merck y Co, fue aprobado en 1996 bajo el nombre comercial de Crixivan®. El diseño de este compuesto que contiene un isómero hidroxiaminopentamida se basó en el trabajo realizado con anterioridad en el desarrollo de inhibidores de renina. Aunque el indinavir fue en algún momento el IP de primera generación con más amplio uso clínico, hoy en día se ha reducido su uso debido a su toxicidad y frecuentes efectos adversos (Pokorná, et. al., 2009).

Se absorbe pronto después de administración oral y alcanza concentración máxima aproximadamente 1 hora después. Los alimentos perjudican la biodisponibilidad del indinavir; los alimentos con abundantes calorías y grasas reducen 75% la concentración plasmática. Su absorción no se modifica con las comidas ligeras y con pocas grasas, por ello se administra en ayuno o con un alimento con grasa reducida. Se metaboliza de manera extensa en el hígado a través de CYP3A4 y es eliminado junto con sus metabolitos principalmente en las heces. Junto a ritonavir, se puede administrar dos veces al día independientemente de los alimentos (Brunton, et. al., 2007).

Un efecto adverso común y exclusivo del indinavir es la cristaluria con nefrolitiasis. La razón es la solubilidad tan reducida del fármaco, que es menor a un pH de 7.4 que a un pH de 3.5. La precipitación produce cólico renal y nefrolitiasis en 3% de los pacientes. Al igual que otros IP, la administración prolongada conlleva síndrome de lipodistrofia por VIH, en especial de acumulación de grasa. También se ha observado hiperglucemia y la inducción de un estado relativo de resistencia insulínica (Brunton, et. al., 2007).

- **Nelfinavir (NFV)**

El nelfinavir fue el primer IP con aprobación para su uso tanto en adultos como en niños, aprobado en 1997 y comercializado con el nombre de Viracept®. Es un inhibidor no peptídico de la proteasa, activo contra el VIH-1 y VIH-2 y se comercializa en forma de mesilato o amina básica, siendo resultado de diseño farmacológico racional (Pokorná, et. al., 2009).

Se absorbe con más lentitud que otros inhibidores de proteasa del VIH-1 y alcanza su concentración máxima en 2 a 4 horas. La absorción es muy sensible a los efectos de los alimentos. Sufre metabolismo oxidativo en el hígado principalmente por medio de CYP2C19, pero también participan CYP3A4 y CYP2D6. Tanto el nelfinavir como sus metabolitos se eliminan principalmente en las heces y menos de 2% se excreta sin cambios en la orina (Brunton, et. al., 2007).

El principal efecto adverso del nelfinavir es la diarrea o las evacuaciones semilíquidas, que desaparecen casi siempre en las primeras cuatro semanas de tratamiento. De igual manera se ha vinculado con intolerancia a la glucosa y aumento del colesterol y los triglicéridos. Como es metabolizado por CYP2C19 y CYP3A4, está contraindicada la administración simultánea de agentes que inducen estas enzimas (Brunton, et. al., 2007).

- **Amprenavir (APV)**

Producido en 1999 por Vertex Pharmaceuticals y GlaxoSmithKline bajo el nombre de Agenerase®. Su parte central de la molécula es derivada del SQV, pero con cambios en la estructura que le proveen algunas ventajas sobre este, como menos centros quirales, una síntesis más sencilla y una biodisponibilidad oral más alta. El fosamprenavir es un profármaco del amprenavir que tienen una mayor hidrosolubilidad y biodisponibilidad en administración oral (Pokorná, et. al., 2009). El amprenavir se absorbe pronto después de su administración oral, la cual no se ve modificada por la presencia de alimentos. Se elimina principalmente a través de la

CYP3A4 hepática y se excreta por vía biliar. Es un inhibidor moderado e inductor de CYP3A4. El ritonavir aumenta la concentración de amprenavir al inhibir a CYP3A4, lo que permite administrar dosis menores. Se administra en dosis de 1,200 a 600 mg cada 12 horas cuando se administra simultáneamente 100 mg cada 12 horas de ritonavir (Brunton, et. al., 2007).

Los efectos adversos más frecuentes del amprenavir son de tipo digestivo, como náusea, vómito, diarrea o evacuaciones semilíquidas. Se han publicado casos de hiperglucemia, fatiga, parestesias y cefalagia. El amprenavir es el IP que produce más erupciones cutáneas y es de los que presenta menos efectos en el perfil plasmático de lípidos que los esquemas con ritonavir (Brunton, et. al., 2007).

### **3.3.2 Segunda Generación de Inhibidores de Proteasa**

- **Lopinavir (LPV)**

Es el fármaco de segunda generación más ampliamente utilizado en pacientes que inician terapia antirretroviral. Desarrollado por Abbot, se comercializa en una co-formulación con ritonavir bajo el nombre comercial de Kaletra® desde el año 2000. El diseño molecular del LPV se basó en la estructura del ritonavir. Hoy en día, Kaletra® es el IP de primera elección en esquemas de inicio de terapia antirretroviral (Pokorná, et. al., 2009).

El lopinavir se comercializa exclusivamente con dosis bajas de ritonavir. Si se da por vía oral sin ritonavir, la concentración plasmática de lopinavir es mucho menor por su metabolismo de primer paso. Tanto este metabolismo como la eliminación sistémica del lopinavir son muy sensibles a la inhibición que produce el ritonavir. El lopinavir se absorbe pronto después de su administración oral. Los alimentos con contenido moderado o alto de grasa aumentan la biodisponibilidad oral hasta 50%, así que se recomienda administrar este fármaco con alimentos. Las cápsulas contienen lopinavir-ritonavir en una razón fija de 4:1, pero la concentración plasmática de estos

fármacos es cercana a 20:1. El lopinavir sufre metabolismo oxidativo hepático extenso por medio de CYP3A4 (Brunton, et. al., 2007).

Los efectos adversos más frecuentes son de tipo digestivo, como evacuaciones semilíquidas, diarrea, náusea y vómito. La anormalidad más frecuente en los exámenes de laboratorio es la elevación del colesterol total y los triglicéridos. Por depender su metabolismo en gran parte de CYP3A4, la administración de sustancias que inducen al CYP3A4 como rifampicina, reduce la concentración de lopinavir. La Hierba de San Juan es un inductor de CYP3A4 que origina disminución de la concentración de lopinavir y probable pérdida de la eficacia antivírica (Brunton, et. al., 2007).

- **Atazanavir (ATV)**

El diseño estructural del atazanavir fue parte de una compleja investigación de análogos de azadipéptidos. Se comercializa desde el año 2003 bajo el nombre de Reyataz® y fue el primer IP que se puede administrar en una dosis diaria. Este fármaco muestra una baja unión a proteínas séricas, con un efecto mínimo en la captación de glucosa similar al de la insulina, y con la menor probabilidad de causar los efectos de lipodistrofia y aumento en el colesterol sérico (Pokorná, et. al., 2009).

Se absorbe pronto en administración oral y alcanza máxima concentración en aproximadamente 2 horas, siendo sensible su absorción por los alimentos, por lo que se recomienda administrar junto a ellos. Se metaboliza en el hígado básicamente por metabolismo oxidativo de CYP3A4, lo que explica su eliminación. Sólo el 7% del fármaco original se excreta sin cambios en la orina (Brunton, et. al., 2007).

Al igual que el indinavir, el ATV produce a menudo hiperbilirrubinemia no conjugada. Otros efectos secundarios son náusea y diarrea. Los pacientes que recibieron ATV en varios estudios clínicos aleatorizados mostraron una

concentración mucho menor de triglicéridos y colesterol en ayuno que los que recibieron nelfinavir o efavirenz (Brunton, et. al., 2007).

- **Tipranavir (TPV)**

Aprobado en el año 2005 bajo el nombre comercial de Aptivus®, se trata de un inhibidor no peptídico de la proteasa del VIH. Está indicado en el tratamiento de pacientes con resistencia a otros fármacos de este grupo (Pokorná, et. al., 2009).

Su biodisponibilidad es mala pero aumenta cuando se toma con una comida rica en grasas. El fármaco es fragmentado por el sistema microsómico hepático. El tipranavir debe tomarse en combinación con ritonavir para alcanzar concentraciones séricas eficaces. Los efectos adversos más frecuentes son diarrea, vomito, dolor abdominal y exantema (urticariforme o maculopapular); este último puede acompañarse de síntomas sistémicos o descamación. Otros efectos adversos potenciales incluyen depresión, aumento del colesterol total, triglicéridos y amilasa, así como disminución del recuento de leucocitos (Brunton, et. al., 2007).

- **Darunavir (DRV)**

Es el inhibidor de proteasa de VIH de aprobación más reciente (año 2006), comercializado bajo el nombre de Prezista®. Aun cuando el DRV está químicamente relacionado con el APV, se une con unas 100 veces más afinidad que el APV y más de unas 1000 veces que lo hacen el SQV, IDV, RTV and NFV a la proteasa del VIH-1 de cepas resistentes (Pokorná, et. al., 2009). La alta barrera genética para el desarrollo de resistencia, su mejor eficacia clínica contra VIH multidrogo-resistentes, así como su alta tolerancia, seguridad y régimen de administración una sola vez al día, hacen al DRV la opción terapéutica preferida tanto en pacientes que inician terapia antirretroviral como en pacientes con experiencia en el tratamiento. Se administra en dosis de 600 mg cada 12 horas junto a 100 mg de ritonavir (Brunton, et. al., 2007).

Los efectos adversos sintomáticos del darunavir incluyen diarrea, náusea, cefalea y exantema. Las anomalías de laboratorio abarcan dislipidemia (aunque tal vez menos frecuente que con otros esquemas de IP) y aumento de las concentraciones de amilasas y transaminasas hepáticas (lo que incluye hepatitis grave) (Brunton, et. al., 2007).

#### **4. EFECTOS ADVERSOS METABÓLICOS ASOCIADOS AL USO DE INHIBIDORES DE PROTEASA**

El uso de inhibidores de proteasa del VIH se ha relacionado con alteraciones en el metabolismo lipídico e hidrocarbonado, así como el gran problema estético que supone la aparición de lipodistrofia, todos ellos efectos adversos tardíos. Tanto la dislipidemia, como la lipodistrofia y la intolerancia a hidratos de carbono, se pueden presentar asociados y tener un efecto negativo en el cumplimiento del tratamiento y en la calidad de vida de los pacientes (Ver Figura 6). Se piensa además, que estos cambios metabólicos pueden producir en un futuro no muy lejano, una epidemia de enfermedades cardiovasculares en los pacientes sometidos al tratamiento antirretroviral (Santos y Fuentes, 2006).

Los IP se han relacionado con un aumento de los niveles de triglicéridos y de colesterol total y LDL, disminuyendo el HDL colesterol. Los más nuevos como el atazanavir, producen menos efectos tóxicos metabólicos (Santos y Fuentes, 2006).

Diferentes estudios han evaluado las alteraciones metabólicas relacionadas con el uso de IP. Un estudio realizado en Brasil evaluó a 37 pacientes con terapia con IP, de los cuales el 62.2% contaban con un esquema antirretroviral que incluía atazanavir con ritonavir. Se observaron cambios en la distribución de la grasa corporal luego de iniciar la terapia antirretroviral en 39.8% de los pacientes, siendo la acumulación de grasa abdominal la forma más frecuentemente presentada (91.1%). Menos de la mitad de los pacientes (45.1%) presentaban un perfil lipídico alterado, observándose que un 47% de estos reportaron aumento en los niveles de colesterol y/o triglicéridos. En estos pacientes se evaluó de igual

manera el Índice de Castelli para determinar el riesgo de enfermedad cardiovascular, observándose un 36.9% de pacientes de género masculino y un 40% de pacientes de género femenino con Índice de Castelli I, lo que indica un alto riesgo de ECV (Weyler, et al., 2010).

Figura 6. Clasificación de las alteraciones morfológicas y metabólicas en el paciente VIH en tratamiento antirretroviral

<i>Alteraciones morfológicas</i>		
<i>Tipos FTA</i>	<i>Principales características morfológicas</i>	<i>Subclasificación</i>
Tipo I	Pérdida de grasa	a) Sin reducción de bola de Bichat b) Con reducción de bola de Bichat
Tipo II	Acúmulo de grasa	c) En 1 localización, excluye el lipoma d) En > 1 localización e) Lipomatosis sin otros cambios
Tipo III	Combinado MMA	a/b + c/d/e

<i>Alteraciones metabólicas</i>			
<i>Severidad</i>	<i>Colesterol (C)</i>	<i>Triglicéridos</i>	<i>Glucosa (G)</i>
Grado 0	Col < 200 mg/dl (< 5,2 mmol/l)	< 200 mg/dl (< 2,3 mmol/l)	Ayunas: < 110 mg/dl (< 6,1 mmol/dl)
Normal	o LDL < 160 mg/dl (< 4,1 mmol/l)		y SOG (2h): < 140 mg/dl (< 7,8 mmol/l)
Grado 1	Col. 200-239 mg/dl (< 5,2-6,2 mmol/l)	200-399 mg/dl (2,3-4,6 mmol/l)	Intermitente GBA/IG Ayunas: 110-125 mg/dl (6,1-7,0 mmol/dl)

Leve	o LDL 160- 189 mg/dl (4,1-4,9 mmol/l)	o SOG (2h) 140-200 mg/dl (7,8-11,1 mmol/l)
Grado 2	Col 240-300 mg/dl ( $< 6,2-7,8$ mmol/l)	400-1.000 mg/dl (4,6-11,4 mmol/l) <i>Persistente</i> <i>GBA/IB</i> Ayunas: 110- 125 mg/dl (6,1-7,0 mmol/dl)
Moderado	o LDL 190- 220 mg/dl (4,9-5,7 mmol/l)	o SOG (2 h) 140-200 mg/dl (7,8-11,1 mmol/l)
Grado 3	Col 300 mg/dl ( $> 7,8$ mmol/l)	1.000 mg/dl ( $> 11,4$ mmol/l) <i>Diabetes mellitus</i> Ayunas: $> 125$ mg/dl ( $> 7,0$ mmol/dl)
Severo	o LDL $> 200$ mg/dl ( $> 5,7$ mmol/l)	o SOG (2 h) $> 200$ mg/dl ( $> 11,1$ mmol/l)

SOG: sobrecarga oral de glucosa; GBA: glucosa basal alterada; IG: intolerancia a la glucosa

Fuente: Gómez, et al., 2002

Otro estudio demostró la prevalencia de síndrome metabólico, el cual se definió en base al National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III (ATP III), en donde tres o más criterios de los siguientes debían de cumplirse: 1) triglicéridos en ayunas  $>150$  mg/dL; 2) circunferencia abdominal alterada: perímetro abdominal  $>102$  cm en hombres u  $>88$  cm en la mujer; glucosa en ayuno  $>100$  mg/dL; 4) hipertensión: presión arterial sistólica  $>130$  mmHg y/o presión arterial diastólica  $>85$  mmHg; 5) colesterol HDL en hombres  $<40$  mg/dL y  $<50$  mg/dL en mujeres. En este estudio se analizaron pacientes que recibieron TARGA en Latinoamérica, donde se determinó que los parámetros con mayor alteración fueron los triglicéridos, colesterol HDL y la presión arterial. Se observó que las mujeres presentaron mayor tasa de obesidad y que poseían niveles más bajos de colesterol. Entre los factores que se determinaron como riesgos para sufrir síndrome metabólico se encontró el sexo femenino, historia familiar de ECV, edad y el uso de fármacos IP en el régimen de TARGA. Se determinó en general una incidencia del síndrome metabólico del 20.2% en pacientes que reciben TARGA (Álvarez, et al., 2009).

## **4.1 DISLIPIDEMIA**

### **4.1.1 Generalidades**

La dislipidemia es una alteración del metabolismo que se caracteriza por elevación de triglicéridos (TG) y colesterol de muy baja densidad (C-VLDL), descenso del colesterol de alta densidad (C-HDL) y aumento del colesterol de baja densidad (C-LDL). A este patrón se le ha denominado fenotipo lipoproteínico aterogénico (Estrada, et al, 2014).

Las dislipidemias o hiperlipidemias son entidades frecuentes en la práctica médica, que acompañan a alteraciones como la diabetes mellitus tipo 2 (DM-2), la gota, el alcoholismo, la insuficiencia renal crónica, el hipotiroidismo, el síndrome metabólico y el empleo de algunos fármacos (Miguel, 2009).

### **4.1.2 Fisiopatología**

El metabolismo lipídico normal incluye liberación de ácidos grasos libres (AGL) desde los adipocitos a la sangre circulante, hígado y músculo. En el hígado, una parte es oxidada y la mayoría reesterificada a TG. Hay un transporte continuo de AGL entre tejido adiposo e hígado; sin embargo, si el proceso de reesterificación se satura, la acumulación de TG puede conducir al hígado graso (Estrada, et al, 2014).

Los lípidos de la dieta, principalmente los TG y en menor proporción el colesterol y otros, son digeridos en el tracto gastrointestinal por acción de enzimas como las lipasas, con la ayuda de las sales biliares y absorbidos por la mucosa del intestino delgado. En el duodeno, primera porción del intestino delgado, se originan los quilomicrones que pasan a la circulación linfática y son las lipoproteínas responsables de transportar en la sangre los TG de origen dietético (Miguel, 2009).

- **Lipoproteínas**

Las lipoproteínas plasmáticas son complejos macromoleculares de proteínas transportadoras específicas denominadas apolipoproteínas, con diversas combinaciones de fosfolípidos, colesterol, ésteres de colesterol y triacilglicéridos. Las

apolipoproteínas se combinan con los lípidos para formar diversas clases de partículas lipoprotéicas, complejos esféricos con lípidos hidrofóbicos en el núcleo y cadenas laterales hidrofílicas de aminoácidos de la proteína en la superficie. Diferentes combinaciones de lípidos y proteínas dan lugar a partículas de densidades diferentes, que van desde los quilomicrones hasta las lipoproteínas de alta densidad.

**a) Quilomicrones:** son las lipoproteínas de mayor tamaño y menor densidad, y contienen una elevada proporción de triacilgliceroles. Se sintetizan en el retículo endoplasmático de las células epiteliales y entre las apolipoproteínas se encuentran la apoC-II, la cual activa la lipoproteína lipasa en los capilares de tejidos adiposo, cardíaco, músculo-esquelético y mamario en época de lactancia, permitiendo liberación de ácidos grasos en esos tejidos. De este modo los quilomicrones transportan los ácidos grasos de la dieta hasta los tejidos en donde serán almacenados o consumidos como combustible.

**b) Lipoproteínas de densidad muy baja (VLDL):** cuando la dieta contiene más ácidos grasos de los que son necesarios inmediatamente como combustible, se convierten en TAG en el hígado y se empaquetan con apolipoproteínas específicas formando las VLDL. El exceso de glúcidos en la dieta también se puede convertir en triacilgliceroles en el hígado, exportándose en forma de VLDL.

Estas lipoproteínas se transportan en la sangre desde el hígado al músculo y al tejido adiposo, donde la activación de la lipoproteína lipasa produce la liberación de los ácidos grasos de los TAG de las VLDL. Los adipocitos captan estos ácidos grasos, los vuelven a convertir en TAG y los almacenan en gotículas lipídicas, mientras que los miocitos oxidan los AGL para obtener energía.

**c) Lipoproteínas de baja densidad (LDL):** la pérdida de TAG convierte parte de las VLDL en VLDL residuales, la pérdida adicional de TAG de las VLDL

produce lipoproteínas de baja densidad. Muy ricas en colesterol y ésteres de colesterol, y con apoB-100 como principal apolipoproteína, las LDL transportan el colesterol hasta los tejidos extrahepáticos que necesitan de este componente y lo captan.

**d) Lipoproteínas de alta densidad (HDL):** estas se sintetizan en el hígado y el intestino delgado como partículas pequeñas, ricas en proteína, que contienen relativamente poco colesterol y nada de sus ésteres. Las HDL contienen apo-AI, apo-CI, apo-CII y otras apolipoproteínas, además de la enzima lecitina-colesterol acil transferasa (LCAT) que cataliza la formación de ésteres de colesterol a partir de lecitina y colesterol.

- **Dislipidemia y VIH**

- a) **Dislipidemia Asociada a VIH/SIDA**

La dislipidemia asociada a VIH/SIDA es multifactorial y constituye un factor de riesgo para el desarrollo de complicaciones macrovasculares (infarto de miocardio, IM; enfermedad cerebrovascular, ECV; y claudicación intermitente) que afectan la calidad de vida. La infección por el VIH causa una disfunción en el metabolismo lipídico mediado por citosinas (factor de necrosis tumoral alfa, TNF-alfa, interleucina-1). Los niveles de interferón alfa (INF- $\alpha$ ) se elevan particularmente en las últimas fases de la enfermedad, y se presentan con una frecuencia más alta infecciones oportunistas agudas, lo cual se asocia con hipertrigliceridemia y la disminución de colesterol HDL (Elías y González, 2010).

El aumento de la síntesis hepática de triglicéridos, la disminución de su catabolismo periférico por disminución de la actividad de la lipoproteinlipasa (LPL) y el aumento del TNF- $\alpha$  origina hipertrigliceridemia de intensidad variable. Las citosinas afectan la reesterificación de los ácidos grasos que se movilizan desde la periferia y junto con el glicerol forman triglicéridos a nivel hepático (Elías y González, 2010).

**b) Dislipidemia Asociada a Antirretrovirales**

La dislipidemia en personas VIH/SIDA depende de la supresión viral en el momento del estudio, de la respuesta al agente antirretroviral específico que se relaciona con la susceptibilidad genética y de otros factores entre los cuales se encuentra el empleo de medicamentos, el peso y el estilo de vida. La aparición de eventos vasculares aterotrombóticos en pacientes que recibían TARGA (que incluían IP), hizo sospechar por primera vez en 1998 que esta terapia inducía un perfil metabólico adverso para el endotelio vascular (Elías y González, 2010).

Los IP, ITRNN y los ITRN causan dislipidemia. Los IP producen elevación hepática del colesterol HDL y de la apo-B. Los ITRNN aumentan la síntesis hepática de apo AI y los ITRN provocan toxicidad mitocondrial de forma indirecta (Elías y González, 2010).

Las alteraciones del metabolismo lipídico varían en dependencia del tipo de tratamiento, en particular con el empleo de los IP. Los IP inhiben las proteínas transportadoras de los elementos reguladores de esteroides y la degradación de las apo B. Al actuar sinérgicamente, promueven la síntesis y secreción de estas lipoproteínas a nivel hepático. Otro mecanismo que explica la dislipidemia es la reducción de la degradación de apo CIII y la actividad de la lipasa hepática.

Estas alteraciones se caracterizan por:

- Disminución del colesterol HDL entre 25 y 35 mg/dL desde el inicio de la infección en pacientes asintomáticos. Con la progresión de la enfermedad los niveles continúan decreciendo hasta alcanzar menos de 50% del valor basal.
- Elevación de los niveles de triglicéridos.

- Incremento de la VLDL, apoB-100 y de los quilomicrones debido a la disminución de la aclaramiento plasmático de triglicéridos y a la disminución de la actividad de la LPL.
- Aumento del colesterol por la disminución de la actividad de la lipasa hepática.
- Disminución de los niveles de colesterol LDL en etapas tempranas de la infección en respuesta al tratamiento, y LDL pequeña y densa, similar a lo descrito en el síndrome metabólico (Elías y González, 2010).

Aunque los mecanismos etiopatogénicos no son bien conocidos en la actualidad, se ha propuesto diversas teorías tales como la regulación a la baja de los receptores de LDL en los monocitos, el aumento en la producción de lipoproteínas hepáticas y la regulación al alta de los receptores de HDL en los macrófagos. En la mayoría de los casos las alteraciones lipídicas no son importantes. Sin embargo, en los pacientes de edad avanzada o en los que se asocian otros factores de riesgo cardiovascular, es importante un diagnóstico y tratamiento precoz (Santos y Fuentes, 2006).

Otros autores relacionan los trastornos metabólicos con dos hipótesis principales, de las cuales existen datos a favor y en contra de ambas, que de hecho pueden no ser excluyentes. Núñez y González, atribuyen las alteraciones metabólicas por TARV a dos hipótesis:

1. Efectos secundarios de los IP
2. Relación directa con el TARV, y de alguna forma son desenmascarados por algún mecanismo (aún desconocido) de los IP, tal como la supresión de la replicación viral o la reconstitución inmune.

Estudios *in vitro* han objetivado (demostrado objetivamente) que el papel de los IP en las alteraciones metabólicas, está relacionado con un efecto inhibitor del crecimiento o promotor de la lisis de los adipocitos, e interferencias con las vías de señal del ácido retinoico, elemento fundamental para la normal diferenciación, crecimiento, captación de grasa y supervivencia de los adipocitos. Por otra parte, se ha visto que la actividad de la lipoproteinlipasa (enzima que libera ácidos grasos libres a partir de TG circulantes permitiendo su ulterior captación por los adipocitos para almacenamiento de grasa) estaba reducida casi en un 50% en un pequeño número de sujetos en tratamiento con IP (Núñez y González, 2010).

Aparte de la observación de que algunos individuos en tratamiento con regímenes que no contienen IP pueden presentar también cambios en la distribución de la grasa, a favor de la segunda hipótesis está la correlación observada en algunos estudios entre los niveles plasmáticos de ARN del VIH y la grasa corporal medida por antropometría (Núñez y González, 2010).

Estudios han demostrado que los efectos metabólicos durante el TARV se basan en cambios a nivel genético. Según un estudio reciente, nueve polimorfismos en 6 genes candidatos fueron analizados según su asociación con dislipidemias. Como se esperaba, los efectos adversos fueron más frecuentes en pacientes que recibían IP. Sin embargo, no se encontraron diferencias significativas en niveles de CT y c-LDL, entre los pacientes tratados con IP y no tratados con IP. El estudio demostró una fuerte asociación entre el genotipo E3/E4 y la elevación plasmática de c-LDL. La variante E4 está asociada usualmente con niveles elevados de c-LDL y bajos niveles de TG, mientras que la variante E2 se encuentra asociada con valores bajos de c-LDL en la población en general (Lazzaretti, et. al., 2013).

Pacientes que no poseían el genotipo E3/E3 del gen APOE, aparentemente se encontraban en mayor riesgo de hipertrigliceridemia asociada a ritonavir, relacionado a las variantes del gen APOC3. El gen APOA5 también juega un papel importante en

la modulación de metabolismo plasmático de los lípidos. Este es sintetizado en hígado y secretado en el plasma donde desarrolla su papel en la regulación del metabolismo de TG. Dos polimorfismos del gen APOA5 han demostrado estar asociados con niveles elevados de triglicéridos y niveles bajos de c-HDL (Lazzaretti, et. al., 2013).

### **c) Fisiopatología de la Dislipidemia Asociada a VIH y Antirretrovirales**

El patrón de dislipidemia observado en la mayoría de pacientes con VIH y tratamiento antirretroviral es hipertrigliceridemia moderada a severa y colesterol HDL reducido, con colesterol LDL ligeramente elevado o alterado en composición. Este es similar a la dislipidemia que se presenta típicamente en el Síndrome Metabólico, aunque se presenta en una forma acelerada y exacerbada. Según estudios, al igual que en el SM el riesgo de resistencia a la insulina y riesgo cardiovascular es mayor en estos pacientes. Se ha propuesto con anterioridad, en base a datos cinéticos del metabolismo lipídico, una explicación fisiopatológica donde los defectos en el funcionamiento de los adipocitos llevan a una cadena de consecuencias metabólicas que explican la hipertrigliceridemia, la resistencia a la insulina y el riesgo cardiovascular elevado en los pacientes. Los mecanismos asociados con las alteraciones de los adipocitos como atrofia en algunas regiones e hipertrofia en otras, no son fáciles de explicar basadas en el metabolismo general del organismo y requieren investigaciones en el cambio lipídico en regiones específicas del cuerpo (Balasubramanyam, A., et. al, 2006).

Estudios de cinética del organismo han demostrado defectos en rutas metabólicas lipídicas específicas. Los estudios en ayuno demostraron de manera uniforme, lipólisis acelerada a nivel de todo el organismo en aquellos con diferentes dislipidemias fenotípicas. Otros autores estudiaron formas mixtas de dislipidemias y demostraron, en comparación con controles VIH negativos, que estos pacientes presentaban tasas elevadas de lipólisis. A pesar del modesto aumento concomitante en la tasa de reesterificación dentro de los hepatocitos, hubo un aumento en la liberación de ácidos grasos libres (AGL) al plasma sanguíneo. Los pacientes VIH positivos carecían de la habilidad de incrementar la oxidación de ácidos grasos de

manera proporcional, resultando en un aumento en la tasa de liberación de AGL desde el hígado, lo que resulta en una disponibilidad más elevada de AGL para reesterificación hepática, y un elemento en la liberación de VLDL en la circulación sanguínea, lo cual se confirmó con hallazgos en la medición directa de la tasa de síntesis de VLDL en pacientes VIH positivos (Balasubramanyam, A., et. al, 2006).

Otro destino de los AGL no-oxidados del plasma derivados de la lipólisis excesiva, es el depósito de ácidos grasos en los miocitos y hepatocitos. En efecto, los depósitos intramiocelulares excesivos de grasa han sido notificados en pacientes con dislipidemias, lo que se encuentra fuertemente asociado a desarrollo de resistencia a la insulina en el músculo esquelético. Una correlación indirecta en este efecto es que los AGL que forman el sustrato para la oxidación de ácidos grasos en pacientes con dislipidemias son derivados principalmente de las fuentes de ácidos que no son provenientes del plasma, como depósitos lipídicos intramiocelulares. Finalmente los niveles plasmáticos de AGL en pacientes con dislipidemia también exacerban el perfil lipídico aterogénico, al aumentar la actividad de la proteína de esterificación de colesterol, la cual cataliza la transferencia de triglicéridos de VLDL a HDL y LDL. El resultado de HDL y LDL ricos en triglicéridos es un excelente sustrato para la lipasa hepática, generando partículas de lipoproteínas pequeñas, más aterogénicas (LDL densas y pequeñas) y menos ateroprotectivas (HDL3). Se ha propuesto el término “esteatosis sistémica” para denominar la disrupción que sufre el organismo en el metabolismo lipídico que resulta de un defecto primario en el adipocito, y que continúa como una cascada que causa no solo dislipidemia sino también depósitos de grasa excesivos en otros tejidos (músculo, hígado, células beta del páncreas), lo que produce resistencia a la insulina lipotóxica (Balasubramanyam, A., et. al, 2006).

#### **4.1.3 Clasificación de las Dislipidemias**

La clásica clasificación de Fredrickson divide a las hiperlipidemias en seis grupos según los patrones de aumento de lípidos y de lipoproteínas: I, IIa, IIb, III, IV y V (Ver Figura 7).

Figura 7. Clasificación de Fredirickson de las dislipidemias

<b>Tipo</b>	<b>Lipoproteína aumentada</b>	<b>Lípidos aumentados</b>
<b>I</b>	Quilomicrones	Triglicéridos
<b>IIa</b>	LDL	Colesterol
<b>IIb</b>	LDL y VLDL	Colesterol y triglicéridos
<b>III</b>	VLDL y residuos de quilomicrones	Triglicéridos y colesterol
<b>IV</b>	VLDL	Triglicéridos
<b>V</b>	Quilomicrones y VLDL	Triglicéridos y colesterol

Fuente: Miguel, 2009

Una clasificación más práctica distribuye las dislipidemias en dos grupos, primarias o secundarias. Las dislipidemias primarias responden a mutaciones genéticas (cambios en la secuencia de bases nitrogenadas de ADN) y se sospechan cuando se producen signos de dislipidemia en niños, en enfermedades ateroscleróticas prematuras (en menores de 60 años) y con niveles de colesterol en sangre por encima de 6.2 mmol/L (Miguel, 2009).

Las dislipidemias secundarias constituyen la mayoría de los casos de dislipidemia en adultos. La causa más frecuente es el estilo de vida sedentario con ingesta elevada de grasas saturadas (como la manteca de origen animal, carne de cerdo y otras) y colesterol; otras causas son la DM-2, el consumo excesivo de alcohol, la insuficiencia renal crónica, el hipotiroidismo, la cirrosis hepática primaria y algunos fármacos como las tiazidas, los  $\alpha$ -bloqueantes, retinoides, estrógenos, progestágenos, glucocorticoides y antirretrovirales (Miguel, 2009).

#### **4.1.4 Diagnóstico**

El diagnóstico de dislipidemia se basa en la determinación de los niveles séricos de colesterol total, C-LDL, C-HDL y de los triglicéridos. El colesterol total es la suma del colesterol presente en las lipoproteínas LDL, HDL y VLDL. Se debe tener en cuenta que la concentración de lípidos plasmáticos en la sangre sigue una distribución continua o normal, con grandes variaciones en función de factores como edad y género, por lo que es muy difícil

determinar que valores de concentración de lípidos en sangre son patológicos (Estrada, et. al., 2014)

Figura 8. Clasificación del ATP III\* de los niveles de colesterol

Colesterol total (mg/dl)	
<200	Deseable
200-239	Límite alto
>240	Alto
Colesterol LDL (mg/dl)	
<100	Óptimo
100-129	Casi Óptimo
130-159	Límite Alto
160-189	Alto
>190	Muy Alto
Colesterol HDL (mg/dl)	
<40	Bajo
>60	Alto
Triglicéridos (mg/dl)	
>150	Normal
150-199	Límite alto
200-499	Alto
>500	Muy Alto

\*ATP: Adult Treatment Panel III

Fuente: Rubio, et. al., 2004

Las diferentes sociedades científicas consideran las cifras de lípidos como normales o patológicas según criterios distintos, por lo que estos valores no siempre concuerdan entre sí. Por ejemplo, la Sociedad Europea de Aterosclerosis considera como normales cifras de niveles séricos de colesterol <200 mg/dL, hipercolesterolemias leves entre 200 a 249 mg/dL, hipercolesterolemias moderadas entre 250 a 299 mg/dL e hipercolesterolemias graves aquellos valores >300 mg/dL. En Latinoamérica se considera como hipercolesterolemia a niveles séricos de colesterol total >200 mg/dL, niveles séricos disminuidos de C-HDL <40 mg/dL, niveles séricos de C-LDL elevado >160 mg/dL y niveles séricos de triglicéridos >150 mg/dL en acuerdo a lo sugerido por el Programa de Educación para el Colesterol (Ver Figura 8) (Estrada, et. al., 2014)

Los pacientes con VIH/SIDA y dislipidemia presentan mayor riesgo para el desarrollo de enfermedad coronaria. Sin embargo, el tratamiento antirretroviral impide en muchas ocasiones el empleo de fármacos hipolipemiantes por las interacciones producidas entre ellos (Elías y González, 2010).

#### **4.1.5 Complicaciones**

La hiperlipidemia es el factor de riesgo más importante de padecer cardiopatía isquémica antes de los 50 años y es independiente de otros factores de riesgo cardiovascular, como diabetes, tabaquismo o hipertensión arterial. Hay una amplia variedad de estudios epidemiológicos que demuestran que los niveles plasmáticos de colesterol son un factor de riesgo de cardiopatía isquémica. El estudio de Framingham en Estados Unidos, se ha realizado con un total de 5,000 personas durante 44 años y demostró una relación lineal entre el nivel de colesterol y el riesgo de padecer cardiopatía isquémica, en individuos de edades comprendidas entre 35 y los 64 años. (Par, 2011)

### **4.2 LIPODISTROFIA**

#### **4.2.1 Generalidades**

Este síndrome se caracteriza por la aparición de trastornos metabólicos y morfológicos debidos al TARGA, padecimientos similares a las lipodistrofias congénitas y adquiridas, que en este caso, parecen ser inducidos por los inhibidores de proteasas y por los INTR en menor grado. Las anomalías metabólicas del síndrome de lipodistrofia comprenden alteraciones en el metabolismo de los lípidos y la glucosa, y las morfológicas, la emanación del tejido adiposo subcutáneo de las extremidades, cara y glúteos, y la acumulación de tejido adiposo intraabdominal en la región dorsocervical y en el tejido mamario en las mujeres (Castro, et al, 2008)

#### **4.2.2 Fisiopatología**

Diversas hipótesis han tratado de explicar estos cambios que ocurren en la lipodistrofia. Una de ellas propone que los inhibidores de proteasa tienen alta afinidad por la proteína de unión del ácido retinoico citoplasmático tipo 1 (PUAR-1), cuya región C-terminal es 58%

homóloga con el sitio catalítico de la proteasa del VIH. En este contexto, la PUAR-1 funge, a través del ácido retinoico intracelular, como inhibidor de la apoptosis de los adipocitos al regular su diferenciación y proliferación, especialmente en el tejido adiposo periférico. Su interacción con los inhibidores de proteasa lleva a la disminución de la diferenciación y el aumento de la apoptosis de los adipocitos periféricos, manifiestos en los cambios de lipoatrofia observados en pacientes que reciben TARGA. Otra hipótesis se asocia a la toxicidad mitocondrial de los INTR, a través de la inhibición de la ADN polimerasa  $\gamma$  mitocondrial, con los cambios en el tejido adiposo. Esta enzima es decisiva para la replicación del ADN mitocondrial y su inhibición induce toxicidad relacionada probablemente con la redistribución de la grasa corporal (Castro, et al, 2008).

#### **4.2.3 Cuadro Clínico**

La lipodistrofia causada por el TAR puede presentarse de dos formas clínicas diferentes, que pueden aparecer asociadas en un mismo paciente. La lipohipertrofia que se caracteriza por la acumulación de grasa central (en vísceras, abdomen, mamas y “cuello de búfalo”) y la lipoatrofia que se define por la pérdida de grasa periférica (cara, glúteos y extremidades). Se ha objetivado que la aparición de lipodistrofia es más frecuente en los pacientes de mayor edad, con infección avanzada, con mejor respuesta al tratamiento antirretroviral, en mujeres y en pacientes de raza blanca. Los individuos delgados tienden a desarrollar lipoatrofia mientras que los obesos lipohipertrofia (Santos y Fuentes, 2006).

Otros autores subdividen en cuatro categorías el síndrome de lipodistrofia en cuatro tipos: tipo 1: pérdida de grasa (lipoatrofia); tipo 2: acumulación de grasa (lipodistrofia); tipo 3: mixto (combinación de las dos anteriores); y tipo 4: alteraciones metabólicas sin cambios morfológicos (Castro, et al, 2008).

Aunque por el momento se carece de una definición clara del síndrome de lipodistrofia, bajo este nombre se incluyen tanto alteraciones morfológicas como analíticas:

- **Cambios Morfológicos:** estas manifestaciones se hacen obvias a los 10-12 meses de iniciar la TARGA. Los cambios más frecuentes observados son un aumento del perímetro abdominal a expensas de aumento de la grasa visceral, y adelgazamiento de las extremidades, reconocido como prominencia de las venas en brazos y piernas. Una proporción no desdeñable de pacientes presenta también cambios en la fisionomía de la cara, fruto de la desaparición del tejido subcutáneo de las mejillas y de la región nasolabial. Otros cambios corporales objetivados con relativa frecuencia incluyen un aumento de la almohadilla grasa dorsocervical (“joroba de búfalo”) y, en mujeres, un crecimiento anómalo de las mamas. Aparte de las consecuencias estéticas, estos acúmulos de grasa pueden ocasionar síntomas por ocupación de espacio como cefaleas, pérdida del movimiento normal del cuello, insomnio y dispepsia, entre otros.

- |  |
|--|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Aumento del perímetro abdominal</li> <li>• Disminución del grosor del pliegue cutáneo en cara y extremidades</li> <li>• Disminución de la grasa subcutánea en mejillas y pliegue nasolabial</li> <li>• “Joroba de búfalo” (aumento de la grasa subcutánea dorsocervical)</li> <li>• Aumento de la grasa subcutánea supraclavicular</li> <li>• Lipomatosis simétrica bilateral (aumento de grasa en fosas axilares)</li> <li>• Aumento del volumen mamario en mujeres</li> </ul> |
|--|

(Núñez y González, 2000)

- **Alteraciones analíticas:** la propia infección por VIH se asocia a trastornos del metabolismo lipídico, que fueron reconocidos mucho antes de la introducción de tratamientos antirretrovirales. Sin embargo, el patrón de alteraciones en los lípidos plasmáticos observados en los pacientes que toman IP es completamente distinto. Los cambios que se producen con la TARGA incluyen elevación de los triglicéridos, colesterol total y de las fracciones VLDL y LDL y descenso de la fracción HDL.

	INFECCIÓN VIH	SÍNDROME DE LIPODISTROFIA
<b>Triglicéridos (TG)</b>	Aumento	Aumento
<b>Colesterol total</b>	Disminución	Aumento
<b>Colesterol VLDL</b>	Disminución	Aumento
<b>Colesterol LDL</b>	Disminución	Aumento
<b>Colesterol HDL</b>	Disminución	Disminución

(Núñez y González, 2000)

#### 4.2.4 Diagnóstico

Generalmente estos cambios morfológicos se diagnostican mediante estudios de tomografía computada o densitometría; sin embargo, en países con recursos insuficientes, estos métodos pueden no estar al alcance de la mayor parte de los centros de atención de pacientes con VIH. Otro método para el diagnóstico del síndrome de lipodistrofia es la medición de los pliegues cutáneos mediante plicometría, ya que esta puede ser una alternativa útil y de muy bajo costo.

#### 4.2.5 Complicaciones

Aparte de los efectos negativos de tipo cosmético, las consecuencias de las alteraciones metabólicas propias del síndrome de lipodistrofia son inciertas. La mayor preocupación es el desarrollo de enfermedades cardiovasculares, asociada a trastornos metabólicos y de obesidad troncal en otros contextos. Se han comunicado varios casos de pacientes con enfermedad coronaria sintomática avanzada, (alguno de los cuales sufrió infarto de miocardio) en varones menores de 40 años VIH positivos en tratamiento con IP- Dos de los pacientes habían presentado un notable incremento de colesterol total y TG tras iniciar tratamiento con IP. Por otra parte, el aumento de los TG plasmáticos asociados a TARGA se ha visto que puede ocasionar pancreatitis severa (Núñez y González, 2000).

### **4.3. RESISTENCIA A LA INSULINA Y DIABETES MELLITUS**

#### **4.3.1 Definición**

La Diabetes Mellitus (DM) es un desorden metabólico de múltiples etiologías, caracterizados por hiperglucemia crónica con disturbios en el metabolismo de los carbohidratos, grasas y proteínas y que resulta de un déficit de la secreción de la insulina, a un defecto de su actividad metabólica, o a ambos (Estrada, et al., 2014).

La hiperglicemia crónica que ocurre en la diabetes está asociada a daño crónico y disfunción de diversos órganos y tejidos. Diferentes procesos patológicos han sido involucrados en el desarrollo de diabetes. Estos incluyen la destrucción de las células beta del páncreas con la consecuente deficiencia en la producción de insulina, así como defectos en la capacidad de células musculares y hepáticas para responder a esta hormona. Tanto el defecto en la producción de insulina como la incapacidad de las células para responder a esta suelen coexistir en un mismo paciente y es complejo el identificar cual es la fuente primaria que genera la hiperglicemia. Las complicaciones más frecuentemente vinculadas a la evolución prolongada de la diabetes incluyen el desarrollo de retinopatías con potencial pérdida de la visión, nefropatías que pueden llevar a la falla renal, úlceras de extremidades y neuropatía periférica que puede derivar en síntomas gastrointestinales, genitourinarios, cardiovasculares y disfunción sexual. Los pacientes con diabetes tienen además un mayor riesgo de aterosclerosis (Estrada, et al., 2014).

#### **4.3.2 Fisiopatología**

Diabetes mellitus no-insulinodependiente, o diabetes del adulto, suele aparecer en personas mayores de 40 años y es de evolución lenta. La DM2 se debe a una resistencia a la acción de la insulina y a un déficit relativo de la secreción de esta hormona. La adiposidad central, una de las características principales del SM lleva al aumento del flujo de AGL y a la inhibición de la acción de la insulina. La gran cantidad de ácidos grasos no esterificados reduce la utilización de Glu por el músculo esquelético, estimula la producción hepática de lipoproteínas de muy baja densidad y Glu; y potencia la secreción aguda de insulina estimulada por la glucosa. Por lo tanto, en fases iniciales, se genera una situación de

hiperinsulinismo y generalmente, hiperglucemia. Es en este momento en el que puede existir un grado de hiperglucemia suficiente para causar cambios patológicos y funcionales en diferentes receptores tisulares, pero sin causar sintomatología que permita el diagnóstico clínico. Durante este periodo asintomático es posible demostrar la alteración en el metabolismo de los hidratos de carbono, mediante una determinación de la glucemia plasmática basal o de la realización de un test de tolerancia oral a la glucosa (Estrada, et al., 2014).

El mecanismo patogénico relacionado con el uso de IP se desconoce, aunque parece estar relacionado con una inhibición de la captación celular de la glucosa por parte de estos fármacos. Sin excluir un origen multifactorial, diversos estudios señalan que el bloqueo de GLUT-4, principal transportador de glucosa en el músculo y adipocito, es el mecanismo fundamental responsable de las alteraciones del perfil glucémico producido por los IP. Los resultados de los estudios que intentan relacionar las alteraciones hidrocarbonadas, con la distribución de la grasa corporal y los niveles de adipocitoquinas, son aún dispares (Santos y Fuentes, 2006).

#### **4.3.3 Cuadro Clínico**

En las dos formas de DM, la presencia de niveles de azúcar elevados en la sangre durante muchos años es responsable de lesiones en el riñón, alteraciones de la vista producidas por la ruptura de pequeños vasos en el interior de los ojos, alteraciones circulatorias en las extremidades que pueden producir pérdida de sensibilidad, en ocasiones, necrosis (que puede precisar amputación de la extremidad), y alteraciones sensitivas por lesiones del sistema nervioso. Los diabéticos tienen mayor riesgo de sufrir enfermedades cardíacas y accidentes vasculares cerebrales. Las pacientes diabéticas embarazadas con mal control de su enfermedad tienen mayor riesgo de abortos y anomalías congénitas en el feto. La esperanza de vida de los diabéticos mal tratados es un tercio más corta que la población general.

Debido a que se pierde demasiadas calorías, se produce una pérdida de peso y, a modo de compensación, la persona a menudo siente un hambre exagerada (polifagia). Otros síntomas

comprenden visión borrosa, somnolencias, náuseas y una disminución de la resistencia en el ejercicio. Por otra parte, si la diabetes está mal controlada, los pacientes son más vulnerables a las infecciones.

En los DMI los síntomas se inician de forma súbita y puede evolucionar rápidamente a una afección llamada cetoacidosis diabética. A pesar de los elevados valores de azúcar en la sangre, la mayoría de las células no puede utilizar azúcar sin insulina y, por tanto, recurren a otra fuente de energía. Las células grasas comienzan a descomponerse y producen cuerpos cetónicos. Los síntomas iniciales de la cetoacidosis son: sed y micción excesiva, pérdida de peso, náuseas, vómito, agotamiento y sobre todo en niños dolor abdominal (Par, 2011).

#### **4.3.4 Diabetes Mellitus Asociada al Uso de IP**

La FDA informó por primera vez sobre la posibilidad de diabetes mellitus en relación con el uso de IP en junio de 1997, al describir 83 casos de debut diabético o de empeoramiento de diabetes preexistente. Esta diabetes es de tipo 2 aunque las necesidades terapéuticas de insulina pueden incrementarse en el tipo 1 tras iniciarse el tratamiento de estos fármacos. La diabetes es clínicamente similar al tipo 2, pero muchos pacientes desarrollarán insulinoresistencia y alteración de la tolerancia a la glucosa. La dislipidemia y la lipodistrofia pueden coexistir con esta resistencia a la acción de la insulina, pero no está claro si son el resultado de un mecanismo patogénico común. La mayor parte de estos cuadros se han estudiado en hombres pero también aparecen en mujeres, sobre todo cuando el depósito de grasa es troncal, incluso en presencia de bajo peso y sin tratamientos con fármacos IP. (Gómez, et al., 2002).

Con frecuencia se ha observado resistencia a la insulina en pacientes tratados con IP. Hasta en un 15-40% de ellos se ha descrito intolerancia a los hidratos de carbono y diabetes mellitus tipo 2 en un 8-10% de los casos.

Actualmente los criterios diagnósticos de diabetes mellitus, intolerancia glucídica o glucemia basal alterada han sido bien definidos por la Asociación Americana de Diabetes (AAD).

Diversos estudios han demostrado la intolerancia glucídica asociada al uso de TARGA que incluye un IP. Se ha observado que el fármaco inhibidor de proteasa indinavir inhibe dramáticamente la captación de glucosa en los adipocitos estimulada por la insulina, de una forma dosis dependiente. Un efecto similar producen los demás fármacos del grupo de los IP. Este efecto no se observa con lamivudina, por lo que autores han considerado que la homología entre la proteasa de VIH-1 y la proteína asociada al receptor de la LDL o entre la proteína unida a retinol podrían estar implicados (Gómez, et al., 2002).

#### **4.3.5 Diagnóstico**

Para el diagnóstico de la DM se puede utilizar cualquiera de los siguientes criterios (Ver Figura 9):

1. Síntomas de diabetes más una glucemia casual medida en plasma venoso que sea igual o mayor a 200 mg/dl. Casual se define como cualquier hora del día sin relación con el tiempo transcurrido desde la última comida. Los síntomas clásicos de diabetes incluyen poliuria, polidipsia y pérdida inexplicable de peso.
2. Glucemia en ayunas medida en plasma venoso que sea igual o mayor a 126 mg/dl. En ayunas se define como un período sin ingesta calórica de por lo menos ocho horas.
3. Glucemia medida en plasma venoso que sea igual o mayor 200 mg/dl dos horas después de una carga de glucosa durante una prueba de tolerancia oral a la glucosa (PTOG).

Para el diagnóstico en la persona asintomática es esencial tener al menos un resultado adicional de glucemia igual o mayor a las cifras que se describen en los números dos y tres. Si el nuevo resultado no logra confirmar la presencia de DM; es aconsejable hacer controles periódicos hasta que se aclare la situación. En estas circunstancias el clínico debe tener en consideración factores adicionales como edad, obesidad, historia familiar y comorbilidades, antes de tomar una decisión diagnóstica o terapéutica (ALAD, 2007).

Figura 9. Criterios para diagnóstico de DM.

Diagnóstico Diabetes Mellitus	Glucemia ayunas		Glucemia en PTOG	
	mg/dl	mmol/L	mg/dl	mmol/L
Plasma o suero venoso <sup>(1)</sup>	≥ 126	≥ 7	≥ 200	≥ 11.1
Sangre total venosa	≥ 110	≥ 6.1	≥ 180	≥ 10
Plasma capilar	≥ 126	≥ 7	≥ 220	≥ 12.2
Sangre total capilar	≥ 110	≥ 6.1	≥ 200	≥ 11.1

Fuente: ALAD, 2007

En la actualidad, la hemoglobina glicosilada (HbA<sub>c1</sub>) es otro parámetro que se utiliza para definir el grado de control y los objetivos del tratamiento hipoglucemiante de la DM. Las evidencias que se disponen hoy en día actualmente sobre prevención de complicaciones crónicas están fundadas en la reducción de la HbA<sub>c1</sub> por parte del Diabetes Control and Complications Trial y el United Kingdom Prospective Diabetes Study. Por lo tanto, usarla también para el diagnóstico es una consecuencia lógica. La Asociación de Diabetes Americana (ADA), recomienda para el diagnóstico de la DM los criterios antes mencionados y la utilización de la HbA<sub>c1</sub>. Se contempla el poder utilizar distintas formas de diagnóstico de la DM mediante: glucemia basal igual o superior a 126 mg/dl y una HbA<sub>c1</sub> igual o superior al 6.5%, incluso mediante la utilización de una misma analítica. De esta forma, todos los casos con glucemia y con HbA<sub>c1</sub> discordantes se pueden diagnosticar de DM (Rius, F., 2010).

#### 4.3.6 Interacciones Farmacológicas Durante el Tratamiento

En la actualidad se cuenta con seis categorías de fármacos antidiabéticos orales: secretagogos de insulina (sulfonilureas, meglitinidas, derivados de D-fenilalanina, tiazolidinedionas, inhibidores de glucosidasa  $\alpha$ , incretina).

El uso concomitante de IP con sulfonilureas debe de monitorearse cuidadosamente, debido a que todos los fármacos IP interactúan con las sulfonilureas más comunes como la glibenclamida, gliclazida y glipizida. Esta interacción se basa en el extenso metabolismo hepático de primera generación de las sulfonilureas, ya que todas se metabolizan en el hígado y los metabolitos se excretan en la orina. El uso de metformina con fármacos antirretrovirales

IP no presenta posibles interacciones con ninguno de los nueve fármacos disponibles en la actualidad, sin embargo, esto se basa en la ausencia de estudios que comprueben alguna posible interacción (Universidad de Liverpool, 2015).

La interacción entre tiazolidinedionas y antirretrovirales IP depende del fármaco utilizado. La rosiglitazona no presenta mayor interacción con los IP aprobados en la actualidad, o bien se carece de estudios que lo demuestren. La pioglitazona se debe de monitorear al utilizarse junto a cualquiera de los IP debido a una posible interacción debido a su metabolismo hepático, y a que la gran mayoría de IP se metabolizan mediante el CYP450, o bien por la inhibición de este por parte del ritonavir (Universidad de Liverpool, 2015).

Se desconocen interacciones entre los inhibidores de la glucosidasa  $\alpha$  y otros medicamentos, por lo que no se conoce si su uso con fármacos IP es seguro o presenta alguna interacción farmacológica (Universidad de Liverpool, 2015).

Debido a su alto metabolismo hepático, el uso concomitante de repaglinida con cualquier fármaco IP se debe de monitorear de cerca y preferiblemente evitar su uso, debido a que existe una interacción documentada entre estos. Cualquiera de los nueve fármacos IP aprobados en la actualidad debe de ser monitoreado de cerca, cuando se utilice en combinación con nateglinida, debido al metabolismo hepático que este posee, pudiendo verse acumulado debido a la inhibición en el metabolismo hepático por el uso de ritonavir (Universidad de Liverpool, 2015).

## **5. RESISTENCIA DEL VIH**

### **5.1 VARIACIÓN GENÉTICA DEL VIH**

La gran heterogeneidad genética del VIH-1 es el resultado de la elevada tasa de mutación que se genera durante la replicación del ARN viral. La tasa de mutación se define como el número de bases incorrectamente incorporadas por nucleótido y por ciclo de replicación. Representa el número de veces que la ARN polimerasa incorpora un nucleótido erróneo y es

del orden de  $10^{-3}$  a  $10^{-5}$  sustituciones/nucleótido/ciclo replicativo en virus ARN. La razón principal de la alta tasa de mutación es que las ARN polimerasas y retrotranscriptasas (RT) carecen de una actividad exonucleasa 3'-5' denominada actividad editorial, así se incrementa la probabilidad de incorporación equívoca de nucleótidos cuando se compara con las ADN polimerasas que, por lo general, tienen mecanismos de corrección y reparación. La variación genética en los virus ARN no solo puede ocurrir por mutaciones puntuales (transiciones y transversiones), sino también por adiciones y deleciones, por recombinación homóloga y no homóloga y por reordenamiento de segmentos genómicos.

Las cepas del VIH-1 que circulan alrededor del mundo presentan gran heterogeneidad de genotipos y de subtipos virales. Los análisis filogenéticos obtenidos con base en sus secuencias génicas, principalmente de los genes pol y env, han revelado dos grandes grupos mencionados con anterioridad, grupo M subdividido en 10 subtipos (A-J) y el grupo O.

La variación en la secuencia de aminoácidos de la proteína gp 120 entre los subtipos del VIH-1 es mayor que la observada en un mismo individuo o en un subtipo. Dentro de un mismo subtipo, los aislados varían entre 3 y 23% en su secuencia de nucleótidos. La divergencia genética entre distintos subtipos del VIH-1 oscila en torno a 20 a 30% dentro del grupo M y en más de 35% entre los aislados del grupo M y del O, si consideramos la secuencia genética del gen env que codifica a las proteínas de superficie (García-Vallejo, 2003).

## **5.2 RESISTENCIA DEL VIH AL TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL**

Desde el punto de vista genético los virus están provistos de una gran capacidad de adaptación a los cambios introducidos en su medio natural. El VIH fundamenta esta cualidad en diversos mecanismos, entre los que cabe destacar cuatro:

1. La retrotranscriptasa que carece de actividad exonucleasa 3'-5' que actúa como correctora de errores.
2. Tanto las proteínas estructurales como aquellas con actividad funcional poseen una notable plasticidad funcional.

3. El virus presenta una alta tasa de replicación, que permite general del orden de  $10^{10}$  nuevos viriones cada día.
4. Está bien documentado que en un determinado momento coexisten en cada persona infectada todas las posibles cuasiespecies del VIH-1.

Por la notable heterogeneidad genética del VIH se producen procesos evolutivos, como la mutación que dará paso a la selección de cuasiespecies en virtud de su capacidad de supervivencia en un ambiente hostil (un medicamento antirretroviral), generándose por tanto un proceso de selección de aquellas que presenten características de supervivencia más favorables en estas circunstancias. Como las mutaciones aparecen de forma espontánea y simplemente se seleccionan bajo la presión selectiva de los fármacos, actualmente el VIH-1 tiene capacidad de desarrollar resistencia frente a todos los antirretrovirales disponibles e incluso una capacidad potencial frente a moléculas que están por diseñarse.

La resistencia en sentido amplio se define como cualquier cambio que mejore la replicación del VIH en presencia de un inhibidor. En términos específicos, la resistencia del VIH al tratamiento antirretroviral consiste en un fenotipo alterado como resultado de un cambio en el genotipo viral que se puede detectar tanto *in vitro* como *in vivo*, y se habla epidemiológicamente de dos tipos de resistencias:

- **Resistencia Primaria:** son aquellas que se encuentran en virus de pacientes que no han sido tratados previamente, lo que implica que la infección se ha adquirido a partir de cepas de VIH-1 resistentes.
- **Resistencia Secundaria:** son aquellas que aparecen en la población viral de un paciente como consecuencia de la presión selectiva ejercida por la exposición a fármacos antirretrovirales (García-Vallejo, 2003).

### 5.3 MUTACIONES ASOCIADAS CON LA RESISTENCIA

Varios factores influyen en el desarrollo de resistencia de los ARV. Por un lado del virus, como es la alta tasa de mutaciones espontáneas debido a errores en la acción de la TR, lo

que explica la alta variabilidad genética del VIH. Por otro lado también contribuyen, la alta tasa replicativa del virus y su turnover, y los reservorios latentes, tanto celulares como anatómicos.

### **5.3.1 Nomenclatura de las mutaciones**

Es importante recordar que en el genoma, cada codón está representado por tripletes de nucleótidos, los que se identifican por una letra que corresponde a cada base nitrogenada, A: adenina, T: timidina, C: citosina, y G: guanosina. A su vez, cada triplete o codón codifica para un aminoácido determinado, el que a su vez se identifica por una letra específica, por ejemplo, M: metionina, V: valina, K: lisina, R: arginina, etc. Las mutaciones se denominan según el aminoácido que sea reemplazado en un codón determinado; así por ejemplo en la mutación M184V el aminoácido original (cepa salvaje) es metionina (M), el número representa la posición del codón en el genoma (184), y a continuación sigue el aminoácido reemplazante (mutante), en este caso valina (V).

### **5.3.2 Resistencia a Fármacos Antirretrovirales**

- **Resistencia a Inhibidores Nucleósidos de la Transcriptasa Reversa**

La resistencia a la familia de los INTR tiene varias vías posibles, se pueden presentar mutaciones específicas, como es el caso de las mutaciones M184V, L74V y K56R, que son seleccionadas principalmente por lamivudina, didanosida y tenofovir, respectivamente. Estas mutaciones, además de conferir resistencia a estos ARVs, pueden causar cierto grado de resistencia cruzada con los otros INTR, especialmente la K65R.

- **Resistencia a Inhibidores No Nucleósidos de la Transcriptasa Reversa**

Los INNTR, a diferencia de los INTR, no requieren activación celular y actúan directamente en el bloqueo de la actividad enzimática. Los ARVs pertenecientes al grupo de los INNTR de primera generación presentan una baja barrera genética y resistencia cruzada; tal es el caso de nevirapina (NVP) y efavirenz (EFV). El

desarrollo de un alto grado de resistencia puede ocurrir rápidamente, incluso en días con el uso de monoterapia y se relaciona con la aparición de una sola mutación.

Casi todas las mutaciones presentan resistencia cruzada y generan MDR a NVP y EFV: L100I, K103N, V106A/M, V108I, Y181C/I, Y188L y G190A/S, entre otras. De los INNTR de segunda generación, el primer fármaco en emerger es etravirina (ETV). La característica central de esta nueva generación es la de presentar una mayor barrera genética. Así por ejemplo, en el caso de ETV se requiere de tres o más de las siguientes 17 mutaciones para inducir resistencia: V90I, A98G, L100I, K101E/H/P, V106I, E138A, V179D, Y181C/I/V, G190S/A, y M230L.

- **Resistencia a Inhibidores de Proteasa**

En el caso de los IP, estos ARVs presentan una alta barrera genética, por lo que, para provocar resistencia a un determinado ARV, es necesaria la presencia de varias mutaciones, por lo general tres o más. Emergen las mismas mutaciones en IP con sin reforzamiento de ritonavir, solo difieren en la frecuencia relativa. La resistencia a los IP se va desarrollando en forma secuencial con la aparición de dos o más mutaciones.

Las mutaciones primarias o mayores son aquellas que aparecen más precozmente, y confieren un alto grado de resistencia y las mutaciones secundarias o menores se seleccionan más tardíamente, tienden a acumularse y contribuyen a aumentar el nivel de resistencia; estas últimas son llamadas compensatorias ya que tienden a compensar la reducción de la *fitness* viral ocasionada por las mutaciones primarias. Actualmente, se han identificado más de 20 mutaciones de resistencia en el gen de la proteasa. A pesar de que existe un alto grado de resistencia cruzada entre saquinavir, nelfinavir, indinavir y ritonavir, hay mutaciones primarias que son específicas para cada fármaco, por ejemplo D30N para nelfinavir, I50L para atazanavir, I50V para fosamprenavir y darunavir y G48V para saquinavir, entre otros.

- **Resistencia a Nuevos Antirretrovirales**

En los últimos años se ha observado una tendencia creciente en la aparición de cepas de VIH resistentes a los ARVs de uso habitual. Para estos nuevos agentes antirretrovirales ya hay mutaciones asociadas a resistencia: el enfuvirtide, el fármaco inhibidor de la fusión se relaciona con resistencia por la aparición de mutaciones en la HR de la gp41, en las posiciones 36, 37, 38, 39, 40, 42, 43, 44 y 45.

Las mutaciones relacionadas con los inhibidores de integrasa (raltegravir) se producen principalmente por las siguientes vías: selección de una histidina (H) en la porción 155, selección de diversas mutaciones en la posición 148 y cambios en la posición 143. Las mutaciones secundarias incluyen: L74M, E92Q, T97A, G140S, G163K/R, V151I y D232N (Afani y Gallardo, 2011).

## **5.4 PRUEBAS DE RESISTENCIA VIRAL**

Existen dos grandes grupos de técnicas para la determinación de resistencia del VIH al tratamiento antirretroviral: las genotípicas y las fenotípicas.

### **5.4.1 Pruebas Genotípicas**

Las pruebas genotípicas tienen como base el análisis del genoma y por tanto encuentran la presencia de mutaciones. En función del principio que se basen, el número de mutaciones detectables es distinto. Las técnicas que utilizan la secuenciación detectan todas las mutaciones presentes en las regiones del genoma del VIH que codifican para la retrotranscriptasa y para la proteasa.

### **5.4.2 Pruebas Fenotípicas**

Las pruebas fenotípicas consisten en sistemas de replicación *in vitro* que enfrentan al virus con diferentes concentraciones de fármacos antirretrovirales. El grado de inhibición del crecimiento se establece por comparación con una cepa de referencia (García-Vallejo, 2003).

## 5.5 RESISTENCIA EN GUATEMALA

En Guatemala, a partir del año 2001 se inició la introducción de la TARV, se estimó que para el año 2009 la cobertura de TARV fue de 69%, tratando a 10,362 pacientes. Más del 90% de los pacientes que reciben TARV se encuentran en esquema de primera línea, siendo la sobrevida a 12 meses de seguimiento de 83% a nivel nacional. El TARV para personas con VIH que han fallado al primer esquema o a varios esquemas representa un reto particular en los países con recursos limitados, dado que la mayoría de pacientes han sido tratados inicialmente con medicamentos de baja barrera genética como los INTR e INNTR.

En el estudio realizado en Guatemala, de los 96 casos analizados, 52% de los casos fueron de género masculino, siendo la mediana de edad 32 años. Se realizó prueba de asociación para la relación entre presencia de mutaciones por familia de ARV y carga viral, encontrando una relación significativa entre carga viral <50,000 copias/mL y mutaciones a INTR + INNTR.

Con respecto a la prevalencia de resistencia por familia a ARVs, la mayor frecuencia de resistencia se observa en los INNTR, seguida por los INTR, en ambos grupos de pacientes. Se observa una mayor frecuencia de resistencia a IP en los pacientes con fallo múltiple. La mutación más frecuentemente detectada en los INTR fue M184V, en 71% de los pacientes, seguida de la K65R detectada en 22% de los pacientes. En el caso de los INNTR, se observó una frecuencia alta de K103N, en 50% de los pacientes, seguido por Y181C y G190A/S. En el caso de los pacientes cuyo genotipo de VIH-1 evidenció mutaciones en el gen de la proteasa, se observó una frecuencia baja de mutaciones importantes de resistencia. La mayor proporción se observó en polimorfismos asociados a bajo nivel de resistencia como en el caso de L10I/V y A71T/V (Mendizábal, et. al., 2013).

## 6. ESTUDIOS PREVIOS

A nivel nacional se encuentran algunos estudios de farmacovigilancia de antirretrovirales, pero ningún estudio en específico sobre inhibidores de proteasa. Entre los estudios realizados en Guatemala se encuentran:

Pozuelo, T., realizó en abril del año 2012 el estudio “Farmacovigilancia del Tratamiento con Antirretrovirales en la Clínica de Enfermedades Infecciosas del Hospital Roosevelt (Estudio retrospectivo del año 2007 al 2011)”, cuyo objetivo fue identificar las reacciones adversas más frecuentes en pacientes que han recibido tratamiento antirretroviral en la Clínica de Enfermedades Infecciosas, también clasificó las reacciones adversas según su gravedad. A través del estudio se determinó que las reacciones adversas más frecuentes asociadas a antirretrovirales fueron: neuropatía periférica, lipodistrofia, anemia, psicosis, pesadillas, náuseas, rash, síndrome de Stevens-Johnson, hepatopatía, dislipidemia, entre otros. A través de este estudio se determinó que los efectos adversos asociados a IP's (lopinavir/ritonavir) son: dislipidemia (0.11%), neuropatía (0.11%), lipodistrofia (0.32%) y daño renal (0.11%).

Tello, E., realizó en noviembre del año 2012 el estudio “Farmacovigilancia Retrospectiva del Tratamiento Antirretroviral en Mujeres Embarazadas VIH Positivas que Asistieron a la Clínica de Enfermedades Infecciosas del Hospital Roosevelt (1 de enero 2010 – 30 de junio 2012).” El principal objetivo de este estudio fue detectar las reacciones adversas que con mayor frecuencia presentaron las mujeres VIH positivas en etapa de gestación y clasificar la gravedad de las mismas. En este estudio se determinó que la hipertrigliceridemia se presentó en un 23% de las mujeres embarazadas con tratamiento ARV, asociado al uso de lopinavir/ritonavir. Se determinó que un 51% de los efectos adversos totales detectados se asocian al uso de los IPs lopinavir/ritonavir.

Méndez, S. publicó en 2013 el estudio “Farmacovigilancia en Pacientes que Inician Terapia Antirretroviral en la Clínica de Enfermedades Infecciosas del Hospital Roosevelt”, en el cual se esperaba identificar las reacciones adversas más frecuentes asociadas a medicamentos en

pacientes que inician terapia antirretroviral en la Clínica de Enfermedades Infecciosas del Hospital Roosevelt, así como establecer la frecuencia y gravedad de las mismas. Seis de 60 pacientes que iniciaron terapia antirretroviral fue con inhibidores de proteasa (lopinavir/ritonavir), lo que corresponde a un 10% de pacientes. De estos pacientes el 100% presentaron efectos adversos, siendo los más frecuentes náuseas, diarrea y mareos. Se determinó que los problemas gastrointestinales con mayor incidencia entre todos los antirretrovirales se observaron con los esquemas que incluían inhibidores de proteasa (lopinavir/ritonavir).

Mejía, C.R., Pennington, J., Mejía, C. realizaron en 2012 el estudio en la Clínica de Enfermedades Infecciosas del Hospital Roosevelt, Guatemala, el estudio titulado “Factores de riesgo cardiovascular en pacientes con virus de la inmunodeficiencia humana en Guatemala”, cuyo objetivo era determinar la prevalencia de factores de riesgo cardiovascular en una cohorte de pacientes VIH positivos recibiendo TAR. Se estudiaron 300 pacientes que asistieron a la Clínica entre septiembre y noviembre de 2009. Se determinó que la prevalencia de obesidad fue de 6.7%, hipertensión arterial 5%, sedentarismo 60.7%, dislipidemia 84% (61% con niveles bajos de HDL), diabetes mellitus 4%, tabaquismo 38.3%. Es importante mencionar que un 35% de estos pacientes tenían o habían tenido dentro de su esquema de tratamiento antirretroviral el fármaco estavudina o IPs, lo que se relaciona con la dislipidemia. Se concluyó en el estudio que el 95.7% de los pacientes presentaban al menos un factor de riesgo cardiovascular.

A nivel internacional se encuentran varios estudios acerca del uso a largo plazo de antirretrovirales IP's, los más importantes se detallan a continuación:

Levy, A. R., y colaboradores, realizaron el estudio en Canadá titulado “Alteraciones lipídicas en pacientes VIH positivos por 12 meses luego de iniciar terapia con inhibidores de proteasa” en Febrero 2005. El objetivo de este estudio era estimar los cambios plasmáticos de lipoproteínas y triglicéridos ocurridos luego de 12 meses de iniciar la terapia antirretroviral con IP's en pacientes del Hospital San Paul, Canadá. Se determinó con este estudio que luego

de 12 meses, los pacientes presentaron aumento significativo de niveles de colesterol total y triglicéridos plasmáticos, lo que conlleva a anomalías lipídicas, llegando a aumentar el riesgo de un evento cardiovascular en el futuro.

Domingos, H. y colaboradores, realizaron en 2009 el estudio en Brasil “Cambios metabólicos asociados a terapia antiretroviral de gran actividad (TARGA) en pacientes VIH positivos”. En el cual se buscaba evaluar las anormalidades metabólicas como dislipidemia y resistencia a la insulina, asociada a pacientes VIH positivos con terapia antiretroviral de gran actividad (TARGA) tratados en Brasil. Se determinó a través del estudio con el seguimiento de los pacientes por un año, un incremento significativo en los niveles séricos de triglicéridos y colesterol de los pacientes que tenían en su esquema un inhibidor de proteasa o nevirapina, a diferencia del resto de los pacientes que contaban con un esquema antirretroviral diferente.

Álvarez, C. y colaboradores publicaron en marzo de 2009 el estudio titulado “Síndrome Metabólico en pacientes VIH positivos que reciben terapia antirretroviral en América Latina”. En este estudio se deseaba evaluar la prevalencia del síndrome metabólico y su asociación en la población de América Latina que recibe terapia antirretroviral. Se determinó a través del estudio que la prevalencia del síndrome metabólico en los países investigados es similar al reportado en países desarrollados, y que este se desarrolló debido a aumentos en los niveles séricos de triglicéridos, niveles bajos de HDL y HBP y asociado a un mayor riesgo de enfermedad cerebrovascular. Se asociaron factores de riesgo al síndrome metabólico: el género femenino, reconstitución inmune y una terapia ARV basada en inhibidores de proteasa.

Weyler, M. y colaboradores realizaron en octubre de 2010 en Brasil el estudio “Dislipidemia en pacientes VIH positivos con terapia antirretroviral de gran actividad”. Se llevó a cabo el estudio con pacientes que recibieron terapia ARV en Brasil, en quienes se determinaron los niveles séricos de lípidos, en base a los cuales se determinó la dislipidemia. Del total de pacientes un 42.5% recibieron un esquema basado en INTR en combinación IP’s. La prevalencia de dislipidemia en los pacientes con esquema que incluía inhibidores de proteasa

fue del 79.6%, las anomalías lipídicas más frecuentes fueron la disminución de colesterol HDL, seguido por la elevación en los niveles de triglicéridos. En el estudio no se determinó una correlación entre el tiempo por el cual se habían utilizado los IP en los pacientes y los niveles de triglicéridos.

Caramelli, B. y colaboradores realizaron el estudio en Brasil titulado “Hiperlipidemia relacionada al uso de Inhibidores de Proteasa del VIH: Historia Natural y Resultados del Tratamiento con Fenofibrato.” en 2001. Este estudio se analizó las modificaciones en los lípidos sanguíneos en pacientes VIH positivos que recibieron terapia antirretroviral con inhibidores de proteasa, y la eficacia y seguridad del tratamiento con fenofibrato. Se utilizó una muestra de 30 pacientes en los cuales se analizaron conteo de CD4, triglicéridos y colesterol HDL antes y después del uso de IP. Se observó un incremento del 31% del colesterol total y un incremento de 146% de los triglicéridos. Se observó también que el tratamiento de la hiperlipidemia con fenofibrato fue eficaz y segura con un decremento del 6.6% del colesterol total y de un 45.7% de triglicéridos luego de su uso.

#### 4. JUSTIFICACIÓN

Desde la introducción en 1995 del saquinavir, el primer antirretroviral del grupo de los Inhibidores de Proteasa, el uso de estos fármacos se ha extendido en la población VIH positiva como una alternativa de tratamiento inicial. Las tres razones por las que pacientes *naive* (pacientes de recién diagnóstico que nunca han recibido terapia antirretroviral) reciben fármacos IP como esquema de primera línea en la Clínica de Enfermedades Infecciosas son: 1. Resistencia primaria a alguno de los fármacos que constituyen el esquema de primera línea (ITRN o ITRNN); 2. Embarazo mientras recibe efavirenz en su esquema de primera línea; 3. Hipersensibilidad o intolerancia a algún fármaco del esquema de primera línea. De estos, el actual incremento en la resistencia del virus del VIH-1 en nuestra región, principalmente a los fármacos que incluyen los ITRNN, ha provocado un aumento en el uso de este grupo de fármacos, cuyos efectos adversos a nivel metabólico han generado alerta a nivel mundial.

Las complicaciones metabólicas relacionadas con el uso de IP han generado interés debido a las consecuencias a largo plazo que estas pueden llegar a tener en los pacientes que reciben TARGA. El aumento en la incidencia de trastornos metabólicos se encuentra ampliamente relacionado con un mayor número de enfermedades cardiovasculares, diabetes mellitus y accidente cerebrovascular, lo que diversos estudios han registrado, debido al impacto que puede tener esto en la salud de la población. Estas complicaciones se manifiestan como dislipidemia, hipercolesterolemia, lipodistrofia, resistencia a la insulina e hiperglucemia, las cuales se empiezan a manifestar generalmente en un período corto luego de iniciar la terapia antirretroviral, y en la mayoría de los casos persisten hasta que es necesario el abordaje farmacológico y no farmacológico de estos trastornos.

Hoy en día, la Clínica de Enfermedades Infecciosas presta servicio de atención integral a pacientes VIH positivos, lo que incluye atención médica, laboratorio, nutrición y farmacia, entre otros, permitiendo el seguimiento y monitoreo de los pacientes, para así asegurar la eficacia y seguridad del tratamiento antirretroviral. Sin embargo, hasta el día de hoy se

carecen de estudios que indiquen la incidencia de estos trastornos metabólicos en pacientes que reciben terapia antirretroviral que incluyan fármacos IP.

La ausencia de estos datos no permite determinar los pacientes que se encuentran en riesgo de desarrollar complicaciones a causa de estos trastornos metabólicos, lo que no permite que estos obtengan un tratamiento eficaz y oportuno para reducir o eliminar estos efectos adversos; o bien, evaluar la necesidad y capacidad económica de la Clínica de Enfermedades Infecciosas para adquirir medicamentos que cumplan el mismo fin terapéutico pero con un mejor perfil de seguridad, en el cual no se presenten los efectos adversos a nivel metabólico que ponen en riesgo la vida del paciente.

A través del siguiente estudio se pretende determinar la incidencia de estos trastornos metabólicos, en pacientes que iniciaron esquema antirretroviral con fármacos IP, con base a parámetros de laboratorio, para que en futuras investigaciones médicas se pueda realizar un seguimiento de estos pacientes desde un punto de vista integral y así mejorar la calidad de vida de éstos; o bien reemplazar estos medicamentos con fármacos que presenten un mejor perfil de seguridad.

## 5. OBJETIVOS

### GENERAL:

- Determinar la incidencia de complicaciones metabólicas relacionadas al uso de fármacos inhibidores de proteasa como parte de la terapia antirretroviral en pacientes VIH positivos, mediante el análisis de valores sanguíneos de colesterol, triglicéridos, HDL, LDL y glucosa.

### ESPECÍFICOS:

- Identificar la frecuencia de las razones que obligan al cambio de una terapia antirretroviral de primera línea a uno de segunda línea: resistencia antirretroviral primaria, embarazo o hipersensibilidad.
- Analizar y relacionar valores de laboratorio como CD4 y carga viral con el inicio de TARGA y la evolución clínica de los pacientes que reciben inhibidores de proteasa como parte de la terapia antirretroviral.
- Identificar los factores de riesgo que contribuyen al desarrollo de las complicaciones metabólicas asociadas a los pacientes que reciben terapia antirretroviral con inhibidores de proteasa.
- Clasificar la gravedad de la alteración metabólica en los pacientes que reciben inhibidores de proteasa como parte de la terapia antirretroviral en base a las guías de manejo de dislipidemias en pacientes VIH.

## 6. MATERIALES Y MÉTODOS

### 5.1 Universo de Trabajo:

Pacientes de la Consulta Externa de la Clínica de Enfermedades Infecciosas del Hospital Roosevelt, VIH positivos, que iniciaron terapia antirretroviral entre octubre de 2010 y diciembre de 2014.

### 5.2 Recursos:

#### 5.2.1 Recursos Humanos:

Br. Julio Salvador Carrión Paniagua (Investigador)

Licda. M.Sc. Alejandra Ruiz Mayén (Asesora)

Licda. Gloria Elizabeth Navas Escobedo (Revisora)

Licda. Ericka Boror (Coasesora – Clínica de Enfermedades Infecciosas)

Dr. Carlos Mejía Villatoro (Revisor – Clínica de Enfermedades Infecciosas)

#### 5.2.2 Recursos Materiales:

##### Equipo:

Computadora Personal

Impresora

##### Materiales:

Expedientes médicos de los pacientes

Fichas de recolección de datos

Lapiceros

Tinta negra para impresora

### 5.3 Métodos:

#### 5.3.1 Diseño de la Investigación:

La investigación es de tipo observacional y retrospectivo.

### 5.3.2 Técnica de Muestreo:

El muestreo que se realizó para la investigación fue del tipo no aleatorio e intencional: se revisó la base de datos del área de Farmacia y se identificaron los pacientes que cumplieron los criterios de la muestra a estudiar: inicios de terapia antirretroviral entre los meses de octubre 2010 a diciembre 2014. A partir de esto se extrajeron los códigos y grupos de los pacientes para poder extraer los expedientes médicos.

### 5.3.3 Método:

1. Se identificaron todos los pacientes que cumplan con los criterios de inicio de terapia antirretroviral entre octubre de 2010 y diciembre de 2014. Los pacientes se filtraron a través de la base de datos electrónica del área de Farmacia de la Clínica. Se extrajeron los expedientes clínicos del archivo de la Clínica de Enfermedades Infecciosas y se revisó uno a uno los expedientes para determinar el motivo de inicio de la TAR con IP a partir de las hojas MANGUA y hojas de Farmacia, así como el resto del expediente clínico. Se tomaron en cuenta únicamente los expedientes que cumplan con los criterios de inclusión.

#### Criterios de Inclusión:

- Pacientes hombres o mujeres, con diagnóstico VIH positivo de edad entre 18 años en adelante.
- Pacientes que hayan iniciado terapia antirretroviral entre octubre de 2010 y diciembre de 2014 en la Clínica de Enfermedades Infecciosas del Hospital Roosevelt con IP por alguna de las tres razones siguientes: resistencia primaria a algún fármaco de primera línea, embarazo o hipersensibilidad a algún fármaco de primera línea.
- Pacientes que no hayan abandonado tratamiento antirretroviral, fallecido o sido trasladados a otro centro asistencial.

#### Criterios de Exclusión:

- Pacientes pretratados en algún otro centro, hospital, clínica o fuera del país.
- Pacientes que cuenten con el expediente clínico incompleto o con datos clínicos insuficientes.

2. Se obtuvieron los datos con la Ficha de Recolección de Datos diseñada (Ver Anexo). Se extrajeron los datos sociodemográficos del paciente y datos clínicos incluidos: comorbilidad, fecha y lugar de diagnóstico de VIH, CD4 y carga viral: basal, 6, 12 y 24 meses; genotipo: fecha y resistencias; tratamiento antirretroviral: fecha de inicio y razón por la cual se inició con IP; datos de laboratorio: creatinina, glucosa, transaminasas, colesterol total, triglicéridos, colesterol HDL y colesterol LDL.
3. Se tabularon los datos en la base de datos Excel<sup>®</sup>, ordenándolos por hojas de cálculo que permitiera un manejo adecuado de los datos. Los datos tabulados se exportaron al programa SPSS<sup>®</sup> donde se realizó el análisis estadístico.
4. Se determinó la frecuencia y porcentaje de las variables sociodemográficas, valores de CD4 y CV, factores de riesgo, genotipo y esquemas antirretrovirales. Los datos se tabularon y graficaron para una mejor comprensión.
5. Los datos de laboratorio: glucosa, creatinina, triglicéridos, colesterol total, colesterol HDL y LDL se analizaron tomando en cuenta los pacientes que contaban con los datos en los cuatro tiempos a analizar: basal, 6, 12 y 24 meses. Por ello, se utilizaron muestras diferentes para cada parámetro de laboratorio, según el número de pacientes con datos completos.
6. Se realizó el análisis estadístico de la media, desviación estándar y prueba de t de student con los valores de laboratorio. Se clasificaron los valores de acuerdo a la gravedad y se determinó la prevalencia de la complicación metabólica. Todo esto mediante el uso de SPSS<sup>®</sup>.
7. El análisis de causalidad se realizó una vez determinada la prevalencia de complicaciones metabólicas, mediante el uso del Algoritmo de Karch y Lasagna (Anexo No. 2), a partir del cual se determinó por cada paciente, si existe relación entre el uso del fármaco y la reacción adversa metabólica encontrada.

## 7. RESULTADOS

**Tabla No. 1.** Datos Sociodemográficos de Pacientes.

	<b>CARACTERÍSTICA</b>	<b>FRECUENCIA</b>	<b>PORCENTAJE</b>
<b>SEXO</b>	Femenino	45	47,4
	Masculino	50	52,6
	Total	95	100,0
<b>EDAD</b>	18 - 30 años	38	40,0
	31 - 45 años	34	35,8
	46 - 60 años	19	20,0
	> 60 años	4	4,2
	Total	95	100,0
<b>ESTADO CIVIL</b>	Casado	26	27,4
	Soltero	33	34,7
	Unido	25	26,3
	Viudo	11	11,6
	Total	95	100,0
<b>OCUPACIÓN</b>	Agricultor	6	6,3
	Albañil	5	5,3
	Ama de Casa	24	25,3
	Técnicos	28	29,5
	Comerciante/Vendedor	13	13,7
	Desempleado/Jubilado	8	8,4
	Estudiante	2	2,1
	Oficio Doméstico	5	5,3
	Maestro	4	4,2
	Total	95	100,0
<b>ESCOLARIDAD</b>	Analfabeto/Ninguna	16	16,8
	Primaria Incompleta	25	26,3
	Primaria Completa	19	20,0
	Básicos Incompleto	4	4,2
	Básicos Completo	11	11,6
	Diversificado	17	17,9
	Universitario	3	3,2
	Total	95	100,0
<b>IDIOMA</b>	Español	83	87,4
	Español / Idioma Maya	7	7,4
	Idioma Maya	5	5,3
	Total	95	100,0

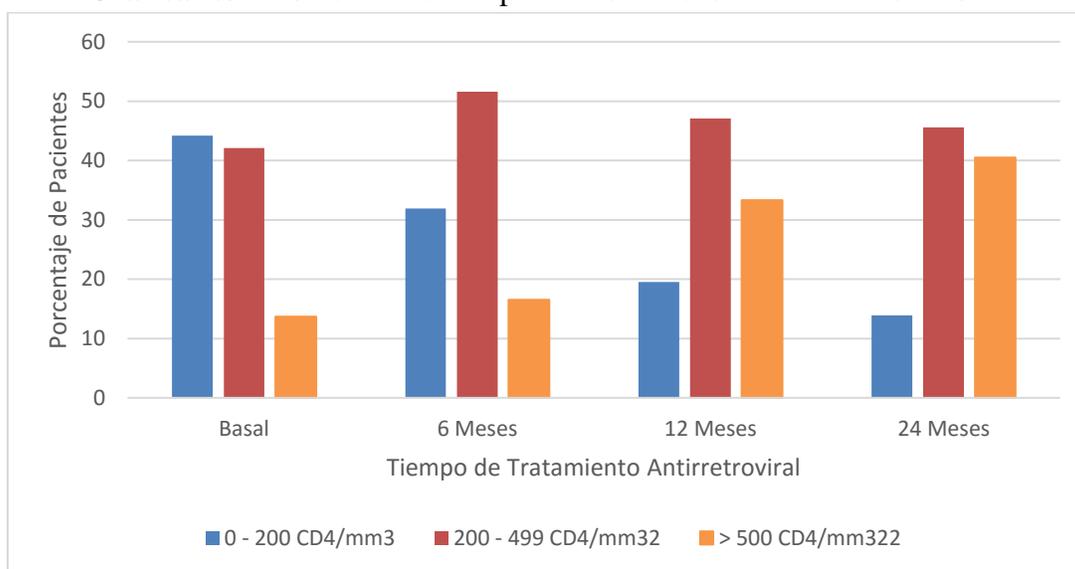
Fuente: Base de Datos, Clínica de Enfermedades Infecciosas, Hospital Roosevelt.

**Tabla No. 2.** Clasificación de pacientes con base en recuentos de CD4

TIEMPO	RECuento DE CD4 (% de Pacientes)		
	0 - 200 CD4/mm <sup>3</sup>	200 - 499 CD4/ mm <sup>3</sup>	> 500 CD4/ mm <sup>3</sup>
<b>BASAL*</b>	44.2	42.1	13.7
<b>6 MESES</b>	31.9	51.6	16.5
<b>12 MESES</b>	19.5	47.1	33.3
<b>24 MESES</b>	13.9	45.6	40.5
VALORES DE CD4 (CD4/mm <sup>3</sup> )			
	MEDIA	MÍNIMO	MÁXIMO
<b>BASAL</b>	270.09	0.00	1,044.00
<b>24 MESES</b>	387.24	7.00	1,502.00

\*Al momento del diagnóstico

Fuente: Base de Datos, Clínica de Enfermedades Infecciosas, Hospital Roosevelt.

**Gráfica No. 1.** Clasificación de pacientes con base en recuentos de CD4

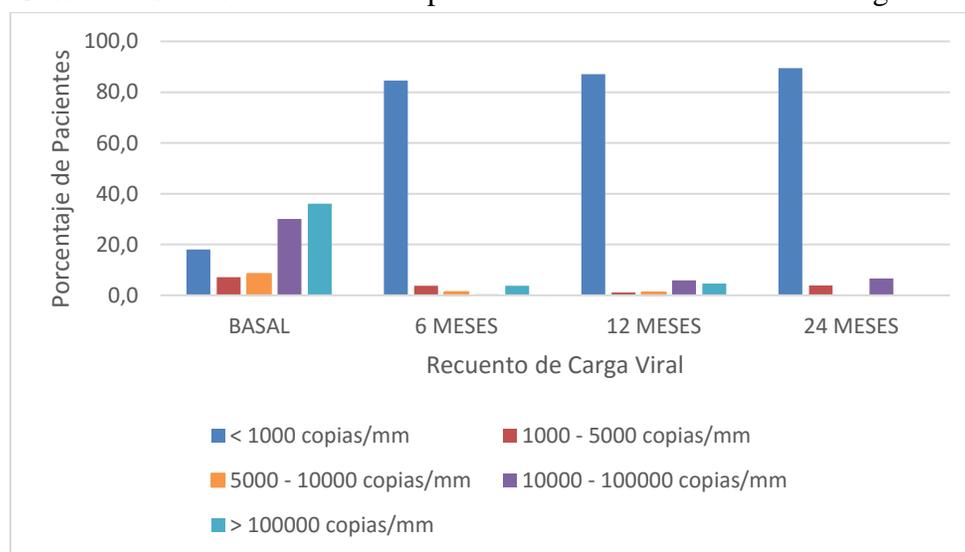
Fuente: Base de Datos, Clínica de Enfermedades Infecciosas, Hospital Roosevelt.

Los pacientes se clasificaron según recuento de CD4 en las categorías actuales de la CDC: 1: 0-200 CD4/mm<sup>3</sup> (en color azul); 2: 200-499 CD4/mm<sup>3</sup> (en color rojo); 3: >500 CD4/mm<sup>3</sup> (en color anaranjado). En la gráfica se observa que a medida que transcurren los meses, el porcentaje en el grupo 1 disminuye, mientras que en el grupo 3 aumenta el porcentaje de individuos, lo que indica una evidente mejora en los niveles de CD4 de los pacientes con terapia antirretroviral con inhibidores de proteasa a medida que transcurre el tiempo.

**Tabla No. 3.** Clasificación de pacientes con base en recuento de carga viral.

	RECuento DE CARGA VIRAL (% de Pacientes)				
	< 1000 copias/mm	1000 - 5000 copias/mm	5000 - 10000 copias/mm	10000 - 100000 copias/mm	> 100000 copias/mm
<b>BASAL*</b>	10.5	7.9	9.2	32.9	39.5
<b>6 MESES</b>	84.6	3.8	1,3	6.4	3,8
<b>12 MESES</b>	87.1	1.2	1,2	5,9	4,7
<b>24 MESES</b>	89.5	3,9	0,0	6.6	0,0
VALORES DE CARGA VIRAL (copias/mm)					
	MEDIA	MÍNIMO	MÁXIMO		
<b>BASAL</b>	229,477	49	4,562,032		
<b>24 MESES</b>	2,128	< 20	63,095		

Fuente: Base de Datos, Clínica de Enfermedades Infecciosas, Hospital Roosevelt.

**Gráfica No. 2.** Clasificación de pacientes en base a recuento de carga viral.

Fuente: Base de Datos, Clínica de Enfermedades Infecciosas, Hospital Roosevelt.

De acuerdo a la gráfica se observa la clasificación de los pacientes en 5 grupos, según su carga viral basal, a los 6 meses, 12 meses y 24 meses de tratamiento antirretroviral. La carga viral basal es la que se presenta sin tratamiento antirretroviral, por ello, se observa que en este tiempo “cero”, es donde se presenta el mayor porcentaje de pacientes con elevada viremia. Luego de 24 meses de tratamiento antirretroviral se observa que el mayor porcentaje de pacientes se encuentra con carga viral indetectable, y ningún paciente presenta niveles superiores a 1,000,000 de copias.

**Tabla No. 4.** Motivo de inicio de esquema ARV con IP por sexo

MOTIVO INICIO	GENERO		TOTAL (n) %
	Femenino (n) %	Masculino (n) %	
<b>Embarazo</b>	(5) 5,3%	(0) 0,0%	(5) 5,3%
<b>Hipersensibilidad</b>	(3) 3,2%	(3) 3,2%	(6) 6,3%
<b>Otros Motivos</b>	(2) 2,1%	(2) 2,1%	(4) 4,2%
<b>Pretratado</b>	(2) 2,1%	(1) 1,1%	(3) 3,2%
<b>Resistencia Primaria</b>	(33) 34,7%	(44) 46,3%	(77) 81,1%
<b>TOTAL</b>	(45) 47,4%	(50) 52,6%	(95) 100,0%

Fuente: Base de Datos, Clínica de Enfermedades Infecciosas, Hospital Roosevelt.

Debido a que la TAR con IP no conforma un esquema de primera línea, se extrajo información de las razones por las cuales se inició tratamiento con estos fármacos. Se observa que la mayor proporción de pacientes iniciaron con medicamentos IP debido a la presencia de resistencia primaria a fármacos que conforman los esquemas de primera línea. Se clasificaron como otros motivos, el desabastecimiento de antirretrovirales y en un caso aislado, por la presencia de resistencia primaria en la pareja a un fármaco de primera línea.

**Tabla No. 5** Frecuencia de resistencia a antirretrovirales en pacientes con genotipo.

<b>FAMILIA</b>	<b>ANTIRRETROVIRAL</b>	<b>FRECUENCIA</b>	<b>PORCENTAJE</b>
<b>Inhibidores Nucleósidos de la Transcriptasa Reversa</b>	3TC	5	6,7%
	ABC	4	5,3%
	DDI	2	2,7%
	D4T	1	1,3%
	FTC	5	6,7%
	TDF	3	4,0%
	AZT	1	
<b>Inhibidores No Nucléosidos de la Transcriptasa Reversa</b>	DLV	73	97,3%
	NVP	75	100,0%
	EFV	41	54,7%
	ETR	15	20,0%
	RPV	3	4,0%
<b>Inhibidores de Proteasa</b>	IDV	2	2,7%
	SQV	2	2,7%
	NFV	1	1,3%

Fuente: Base de Datos, Clínica de Enfermedades Infecciosas, Hospital Roosevelt.

Del 81.1% de pacientes que presentaban resistencia primaria, se extrajo los fármacos que presentaron mayor resistencia, los cuales se muestran en la tabla. El 100% de pacientes que contaban con genotipo eran resistentes a nevirapina, observándose la mayor resistencia en la familia de los INNTR. En los inhibidores de proteasa se presentó un bajo porcentaje de pacientes con resistencia, y ningún paciente resistente a Lopinavir/Ritonavir, fármaco que fue el utilizado con mayor frecuencia en los esquemas de los sujetos de estudio.

**Tabla No. 6.** Frecuencia de Esquema Antirretroviral con Inhibidores de Proteasa por Sexo

ESQUEMA ANTIRRETROVIRAL	SEXO		TOTAL (n) %
	Femenino (n) %	Masculino (n) %	
<b>3TC + EFV + LPV/RTV</b>	(0) 0,0%	(1) 1,1%	(2) 1,1%
<b>ABC + 3TC + LPV/RTV</b>	(0) 0,0%	(1) 2,1%	(2) 2,1%
<b>AZT + TDF +LPV/RTV</b>	(3) 1,1%	(3) 1,1%	(2) 2,1%
<b>AZT/3TC + LPV/RTV</b>	(5) 5,3%	(6) 6,3%	(11) 11,6%
<b>AZT/3TC + LPV/RTV + SQV</b>	(4) 1,1%	(0) 0,0%	(1) 1,1%
<b>TDF + 3TC + LPV/RTV</b>	(0) 0,0%	(1) 1,1%	(2) 1,1%
<b>TDF/AZT + LPV/RTV</b>	(0) 0,0%	(1) 1,1%	(1) 1,1%
<b>TDF/FTC + LPV/RTV</b>	(37) 38,9%	(38) 40,0%	(75) 78,9%
<b>TDF/FTC + SQV + RTV</b>	(2) 1,1%	(0) 0,0%	(1) 1,1%
<b>TOTAL</b>	(45) 47,4%	(50) 52,6%	(95) 100,0%

Fuente: Base de Datos, Clínica de Enfermedades Infecciosas, Hospital Roosevelt.

El esquema antirretroviral con el que contaban los pacientes se muestra en esta tabla. Se observa que solo un paciente presentaba un esquema con saquinavir/ritonavir, mientras que el resto de pacientes presentó esquemas con diferentes fármacos ITRN en combinación con el IP lopinavir/ritonavir. Como se comenta más adelante, esto no permite que los datos generados en el estudio se puedan extrapolar a todos los fármacos IP, sino únicamente a la combinación a dosis fija de lopinavir/ritonavir.

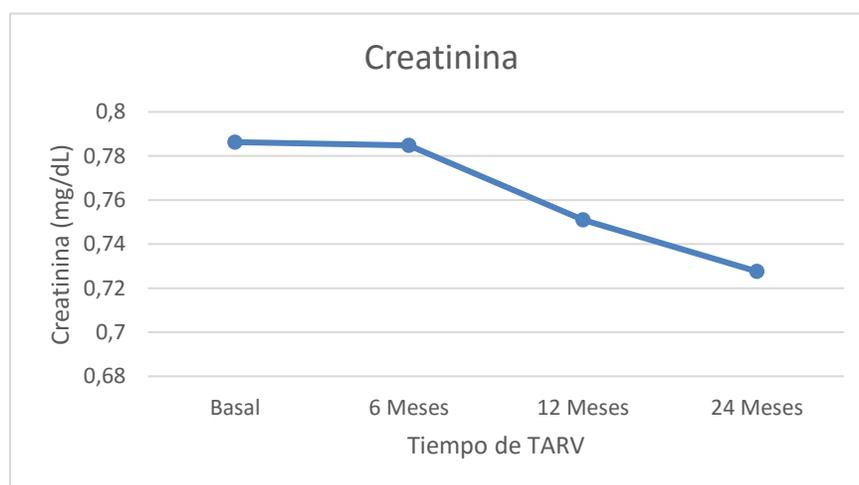
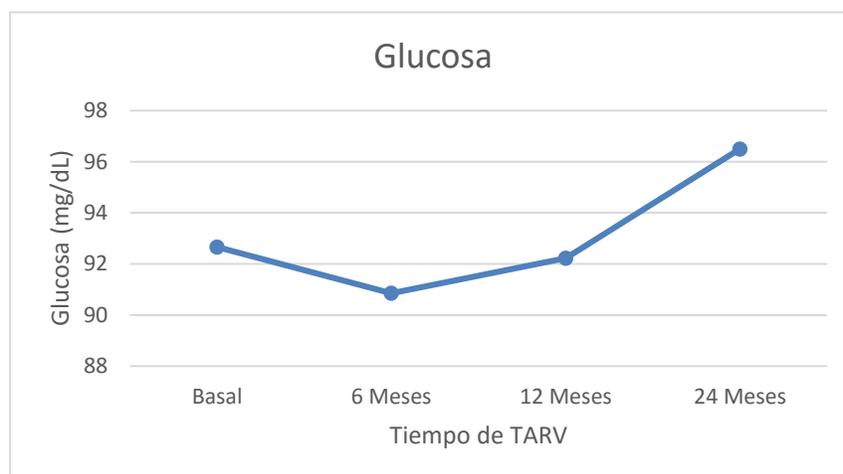
**Tabla No. 7.** Valores promedio de exámenes de laboratorio en relación al tiempo de TARV.

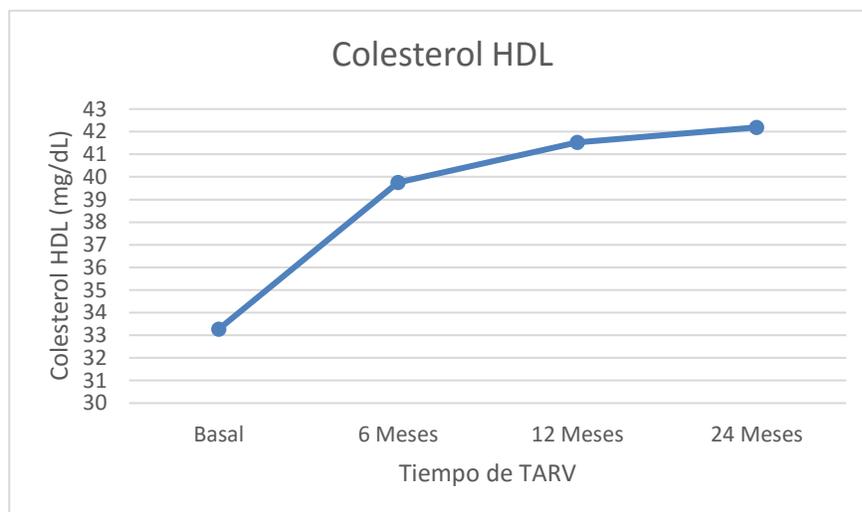
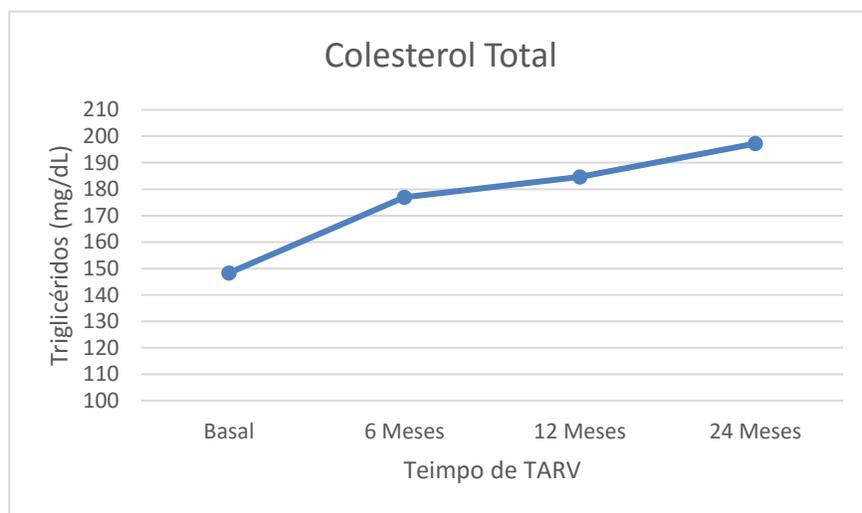
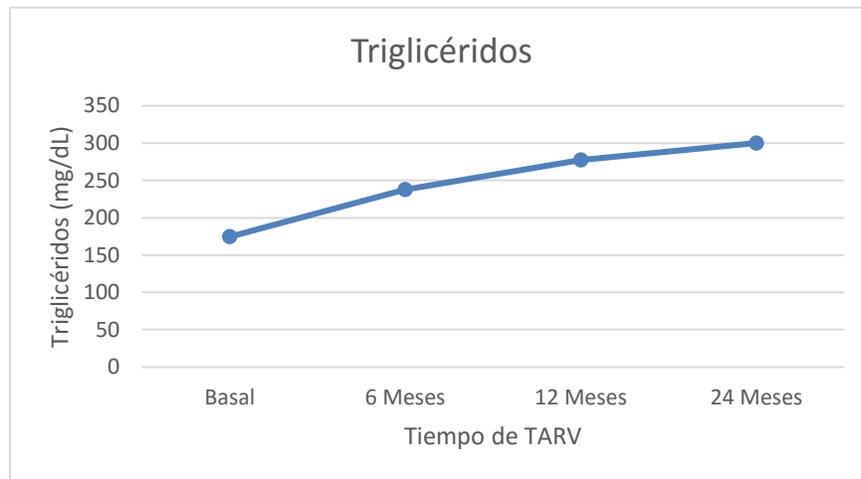
PARÁMETRO	TIEMPO DE TRATAMIENTO ARV			
	Basal*	6 Meses	12 Meses	24 Meses
Glucosa (mg/dL)	92.66 ± 32	90.85 ± 18	92.23 ± 25	96.50 ± 36
Creatinina (mg/dL)	0.7863 ± 0.52	0.7848 ± 0.35	0.7510 ± 0.25	0.7276 ± 0.24
Triglicéridos (mg/dL)	174.54 ± 87	237.92 ± 130	277.61 ± 163	300.18 ± 150
Colesterol Total (mg/dL)	148.29 ± 36	176.89 ± 44	184.6 ± 41	197.23 ± 39
Colesterol HDL (mg/dL)	33.27 ± 10	39.75 ± 15	41.52 ± 14	42.19 ± 16
Colesterol LDL (mg/dL)	75.26 ± 31	88.36 ± 33	90.70 ± 29	92.91 ± 34

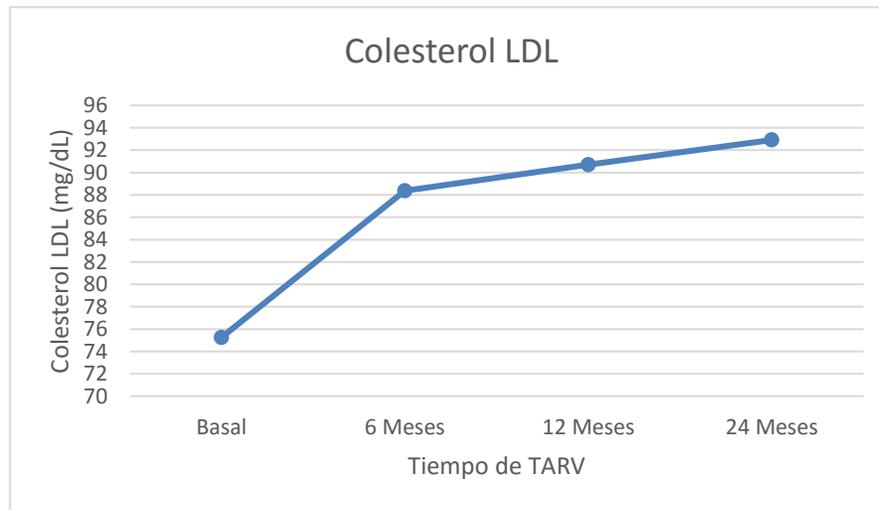
\*Basal: al momento de diagnóstico

Fuente: Base de Datos, Clínica de Enfermedades Infecciosas, Hospital Roosevelt

**Gráfica No. 3.** Valores promedio de exámenes de laboratorio en relación al tiempo de TARV







Se muestran en la tabla los valores promedio de cada uno de los parámetros de laboratorio estudiados junto con su desviación estándar. Se analizaron cada uno de los parámetros metabólicos, con los pacientes que presentaban los resultados basales, a los 6, 12 y 24 meses. En la Gráfica No. 4 se muestran los valores promedio de cada examen de laboratorio, observándose la variación respecto al tiempo. Se puede observar un aumento en los valores de glucosa, triglicéridos, colesterol total, colesterol HDL y colesterol LDL y disminución de creatinina respecto al tiempo de TARV.

**Tabla No. 8.** Diferencia significativa en valores de laboratorio.

	<b>DIFERENCIA EN VALORES DE LABORATORIO</b>					
	<b>Glucosa</b>	<b>Creatinina</b>	<b>Triglicéridos</b>	<b>Colesterol</b>	<b>HDL</b>	<b>LDL</b>
Promedio Basal	92.66	0.7863	174.54	148.29	33.27	74.27
Promedio 24 meses	96.49	0.7276	300.18	197.23	42.19	92.91
Valor <i>p</i>	0.3825	0.3392	0.0000	0.0000	0.0001	0.0002
Significancia $\alpha$	0.05					

Fuente: Base de Datos, Clínica de Enfermedades Infecciosas, Hospital Roosevelt.

En la tabla No. 8 se muestran los valores *p* de cada uno de los parámetros de laboratorio para determinar si existe diferencia estadísticamente significativa en cada uno. A partir de la prueba de *t* de student se determinó en nivel de significancia en los valores de cada parámetro, utilizándose un nivel de significancia  $\alpha$  de 0.05. Todo valor *p* menor a 0.05 implica que existe diferencia significativa entre el valor de laboratorio a los 24 meses respecto al basal, si el valor es mayor a 0.05 no existe diferencia significativa. La glucosa y creatinina fueron los parámetros que no presentan diferencia significativa. Los triglicéridos, colesterol total, colesterol HDL y LDL presentaron una diferencia significativa, lo que indica correlación entre el uso del fármaco y el aumento en los niveles séricos de estos. En el caso del colesterol HDL se determinó una diferencia significativa, sin embargo, esta diferencia se presenta por el aumento en los valores.

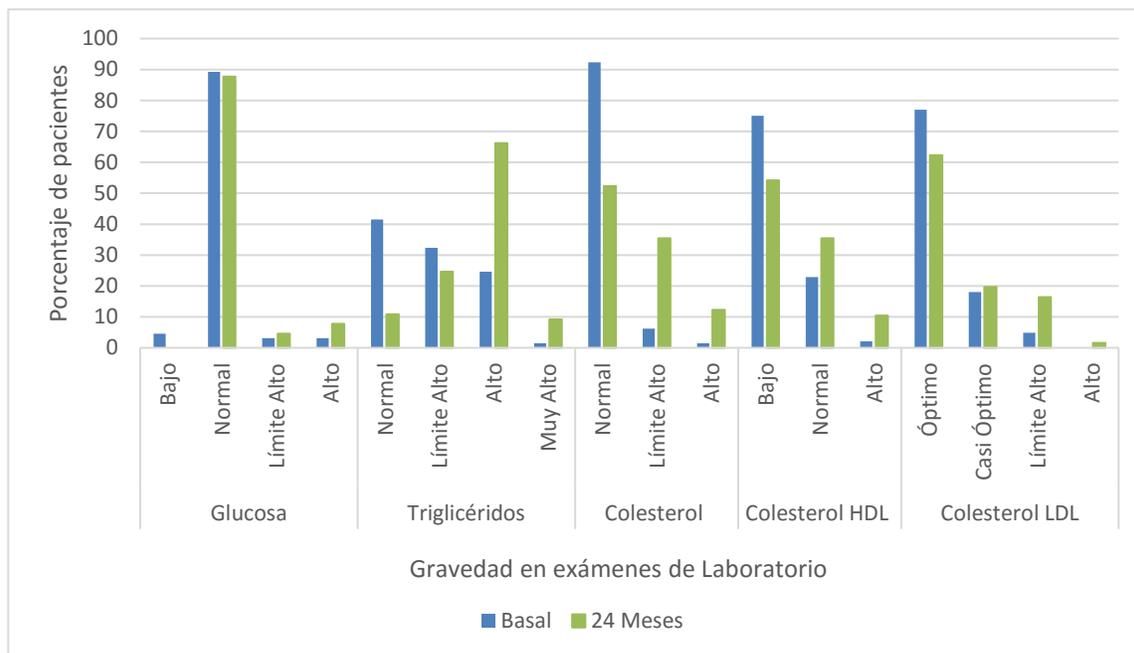
**Tabla No. 9.** Clasificación de la gravedad en exámenes de laboratorio.

PARÁMETRO DE LABORATORIO	CLASIFICACIÓN	RANGO DE VALOR (mg/dL)	TIEMPO DE TRATAMIENTO ARV (% Pacientes)	
			Basal*	24 Meses
<b>Glucosa (N = 65)</b>	Bajo	< 70	4.6	0
	Normal	70 – 110	89.2	87.7
	Límite Alto	110 – 125	3.1	4.6
	Alto	> 126	3.1	7.7
<b>Triglicéridos (N = 65)</b>	Normal	< 150	41.5	10.8
	Límite Alto	150 - 199	32.3	24.6
	Alto	200 - 499	24.6	66.2
	Muy Alto	> 500	1.5	9.2
<b>Colesterol (N = 65)</b>	Normal	< 200	92.3	52.3
	Límite Alto	200 - 239	6.2	35.4
	Alto	> 400	1.5	12.3
<b>Colesterol HDL (N = 48)</b>	Bajo	< 40	75.0	54.2
	Normal	40 - 60	22.9	35.4
	Alto	> 60	2.1	10.4
<b>Colesterol LDL (N = 61)</b>	Óptimo	< 100	77.0	62.3
	Casi Óptimo	100 - 129	18.0	19.7
	Límite Alto	130 - 159	4.9	16.4
	Alto	> 159	0	1,6

\*Basal: al momento de diagnóstico

Fuente: Base de Datos, Clínica de Enfermedades Infecciosas, Hospital Roosevelt.

Con base en el Adult Treatment Panel III (ATPIII), la American Society of Diabetes (ASD) y la Clasificación de las Alteraciones Morfológicas y Metabólicas en el Paciente VIH en Tratamiento Antirretroviral, se clasificaron los valores de cada uno de los parámetros. Se muestra en esta tabla el porcentaje de pacientes por cada parámetro de laboratorio, clasificados de acuerdo a la gravedad, sin tratamiento antirretroviral (basal) y luego de 24 meses de tratamiento antirretroviral.

**Gráfica No. 4** Clasificación de la gravedad en exámenes de laboratorio

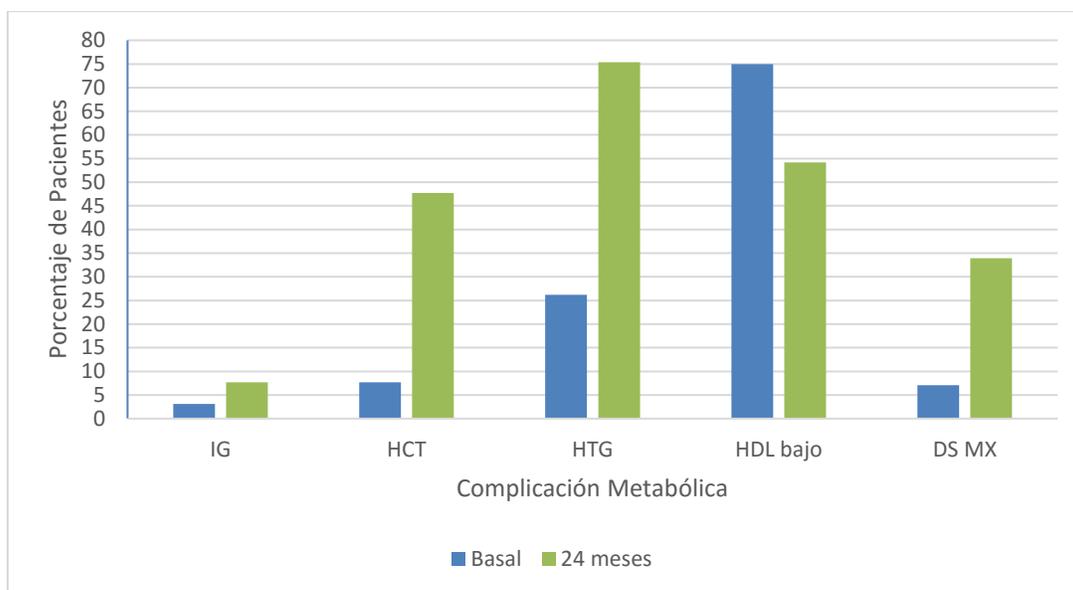
Fuente: Base de Datos, Clínica de Enfermedades Infecciosas, Hospital Roosevelt.

**Tabla No. 10.** Prevalencia de complicaciones metabólicas asociada a inhibidores de proteasa.

COMPLICACIÓN METABÓLICA	PREVALENCIA			
	(n) % Basal		(n) % 24 Meses	
	Femenino	Masculino	Femenino	Masculino
<b>Intolerancia a Glucosa</b>	(1) 1.05%	(1) 1.05%	(3) 4.6%	(2) 3.07%
<b>Total (N = 65)</b>	(2) 3.1%		(5) 7.7%	
<b>Hipercolesterolemia</b>	(3) 4.6%	(2) 3.0%	(13) 20.0%	(18) 27.7%
<b>Total (N = 65)</b>	(5) 7.7%		(31) 47.7%	
<b>Hipertrigliceridemia</b>	(8) 12.3%	(9) 13.8%	(18) 27.7%	(31) 47.7%
<b>Total (N = 65)</b>	(17) 26.2%		(49) 75.4%	
<b>Colesterol HDL bajo</b>	(15) 31.2%	(21) 43.7%	(10) 20.8%	(16) 33.3%
<b>Total (N = 48)</b>	(36) 75%		(26) 54.2%	
<b>Dislipidemia Mixta</b>	(2) 3.6%	(2) 3.6%	(5) 8.9%	(14) 25.0%
<b>Total (N = 56)</b>	(4) 7.1%		(19) 33.9%	

Fuente: Base de Datos, Clínica de Enfermedades Infecciosas, Hospital Roosevelt.

**Gráfica No. 5** Prevalencia de complicaciones metabólicas asociada a inhibidores de proteasa.



Fuente: Base de Datos, Clínica de Enfermedades Infecciosas, Hospital Roosevelt.

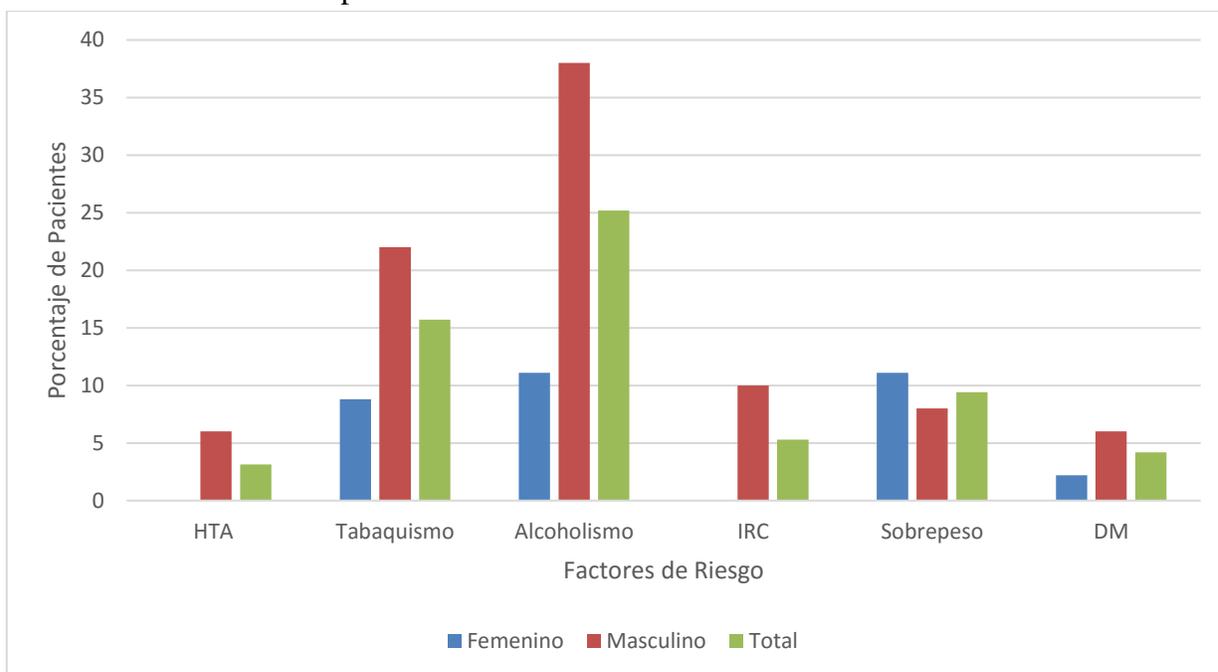
Se muestran en la Tabla No. 10 y Gráfica No. 5 las complicaciones metabólicas de las cuales se determinó su prevalencia a partir de los valores de laboratorio analizados. Se observa la prevalencia basal comparada con la prevalencia a los 24 meses de tratamiento antirretroviral, comparadas ambas entre sexo femenino y masculino. En 4 trastornos metabólicos: intolerancia a la glucosa, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia y dislipidemia mixta se observa un aumento en la proporción de pacientes que lo presentan luego de 24 meses de TARV con IP. El colesterol HDL bajo, presentó una disminución en el número de pacientes.

**Tabla No. 11.** Porcentaje de pacientes con factores de riesgo asociados a complicaciones metabólicas antes de iniciar TARV con IP

FACTOR DE RIESGO	SEXO		TOTAL (n) %
	Femenino (n) %	Masculino (n) %	
Hipertensión Arterial	(0) 0%	(3) 6,0%	(3) 3,15%
Tabaquismo	(4) 8,8%	(11) 22,0%	(15) 15,7%
Alcoholismo	(5) 11,1%	(19) 38,0%	(24) 25,2%
Insuficiencia Renal Crónica	(0) 0%	(5) 10,0%	(5) 5,3%
Sobrepeso	(5) 11,1%	(4) 8,0%	(9) 9,4%
Diabetes Mellitus	(1) 2,2%	(3) 6,0%	(4) 4,2%
<b>PACIENTES CON FACTORES DE RIESGO</b>			
	Femenino (n) %	Masculino (n) %	TOTAL (n) %
	(12) 32,4%	(25) 67,6%	(37) 100%

Fuente: Base de Datos, Clínica de Enfermedades Infecciosas, Hospital Roosevelt.

**Gráfica No. 6.** Factores de riesgo asociados a complicaciones metabólicas presentes en pacientes antes de iniciar TARV con IP



Fuente: Base de Datos, Clínica de Enfermedades Infecciosas, Hospital Roosevelt.

Se recolectó información acerca de los factores de riesgo o comorbilidades que pueden ser asociadas a complicaciones metabólicas, aparte de la terapia ARV con IP. En la Tabla No. 11 y Gráfica No. 6 se muestran los resultados observándose mayor frecuencia de estas comorbilidades en la población masculina. Es importante mencionar la presencia de dos o más comorbilidades en varios pacientes. Un total de 37 pacientes de los 90 contaban con factores de riesgo, como se mencionó algunos con más de 1 factor. De los 37 pacientes, 25 correspondían al sexo masculino y solo 12 de sexo femenino.

**Tabla No. 12** Relación de complicaciones metabólicas con factores de riesgo.

Cantidad de Factores de Riesgo	Complicación Metabólica (24 meses)				
	IG	HTG	HCT	HDL	DS MX
	Pacientes (n) %				
<b>0</b>	(4) 80%	(34) 69.4%	(18) 58.1%	(16) 61.5%	(11) 57.9%
<b>1</b>	(1) 20%	(9) 18.4%	(7) 22.6%	(8) 30.8%	(5) 26.3%
<b>2-3</b>	0	(5) 10.2%	(6) 19.3%	(1) 3.8%	(3) 15.8%
<b>&gt; 3</b>	0	(1) 2.04%	0	(1) 3.8%	0

IG: Intolerancia a Glucosa; HTG: Hipertrigliceridemia; HCT: Hipercolesterolemia; HDL: colesterol HDL bajo; DS MX: Dislipidemia mixta.

Fuente: Base de Datos, Clínica de Enfermedades Infecciosas, Hospital Roosevelt.

En la Tabla No. 12 se muestra la relación entre la prevalencia de la complicación metabólica y los factores de riesgo que presentaban los pacientes. Un total de 37 pacientes de los 90 tenían al menos uno o más factores de riesgo. En la tabla se observa que la mayoría de pacientes que desarrollaron complicaciones metabólicas, como hipertrigliceridemia e hipercolesterolemia, no presentaban en su estado basal ningún factor de riesgo, lo que aporta evidencia a la causalidad del fármaco en la elevación de los niveles de colesterol y triglicéridos.

**Tabla No. 13. Causalidad de las complicaciones metabólicas asociadas al tratamiento antirretroviral**

<b>CAUSALIDAD</b>	<b>PORCENTAJE</b>
<b>Probable (6 - 8)</b>	59.8 %
<b>Posible (4 – 5)</b>	31.0 %
<b>Condicional (1 - 3)</b>	9.20 %

Fuente: Base de Datos, Clínica de Enfermedades Infecciosas, Hospital Roosevelt.

Las complicaciones metabólicas asociadas al TARV con IP se estudiaron para definir su causalidad. Se muestra en la tabla el porcentaje de reacciones adversas según su clasificación como probable, posible y condicional de acuerdo a la puntuación obtenida mediante el uso del algoritmo de causalidad de Karch y Lasagna modificado por Mendez, S. No se muestran en la tabla las clasificaciones de “definitiva” e “improbable” debido a que ninguna reacción adversa obtuvo la puntuación de estas clasificaciones. El mayor porcentaje de reacciones adversas descritas como complicación metabólica debido a los IP se clasificaron como probables lo que indica fuerte evidencia para relacionar la complicación metabólica con el uso del fármaco.

## 8. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

Un total de 95 pacientes cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión del estudio cuyas variables sociodemográficas se muestran en la Tabla No. 1. El 47.4% de pacientes del estudio eran de sexo femenino y el 52.6% de sexo masculino, variable de importancia y que se correlacionará para identificar el sexo como factor de riesgo en el desarrollo de complicaciones metabólicas. Se ha observado en estudios de uso de TARV, el sexo femenino como un factor de riesgo adicional a otros como edad y comorbilidades en el desarrollo de enfermedades metabólicas (Álvarez, et al, 2009).

El mayor porcentaje de pacientes se encuentra en el grupo etáreo entre 18 a 30 años (40%), seguido de manera cercana el grupo entre 31 a 45 años (35.8%). Estos datos son comparables con lo reportado por ONUSIDA para el año 2014, con un total de 2 millones de nuevas infecciones por VIH, concentrándose la mayor proporción en el grupo comprendido entre 25 a 34 años, seguido por el grupo de 15 a 24 años, mostrando un claro aumento en el número de casos en mujeres (USAIDS, 2014). Estos grupos son de vital importancia en el monitoreo de las complicaciones metabólicas asociadas al tratamiento antirretroviral, debido a que ambos constituyen edades económicamente activas, pudiendo detectar a tiempo las complicaciones y realizar cambios en los estilos de vida o en la terapia para así evitarlas. El menor grupo etáreo comprende los adultos mayores de 60 años (4.2%), otro grupo de importancia debido a que el aumento en la edad implica mayor riesgo de desarrollar complicaciones a partir de alteraciones metabólicas, como infarto agudo al miocardio o accidente cerebrovascular.

El mayor porcentaje de pacientes se encuentran solteros (24.7%). Se observa que casi un 50% de los pacientes no han obtenido educación media o superior, lo cual puede dificultar la comprensión acerca de la relevancia que pueden llegar a tener las complicaciones metabólicas, así como otros efectos adversos relacionados con el tratamiento antirretroviral. La variable del idioma no se presenta como una barrera, debido a que gran proporción de los pacientes hablan idioma español (87.4%), siendo solo un 5.4% aquellos que utilizan

únicamente el idioma maya para comunicarse, lo que implicaría la necesidad de un traductor al momento de asesorar respecto al tratamiento y la importancia del seguimiento por las complicaciones metabólicas.

El estado inmunológico de los pacientes se presenta en la Tabla No. 2 de acuerdo a la actual clasificación de CDC en recuentos de linfocitos T CD4+ (1: 0-200 CD4/mm<sup>3</sup>; 2: 200-499 CD4/mm<sup>3</sup>; 3: > 500 CD4/mm<sup>3</sup>), desde las mediciones basales hasta los 24 meses de TARV. Los niveles basales de CD4 constituyen un factor importante a analizar, debido a la relación que puede existir entre un estado inmunológico debilitado específicamente a causa del virus y el desarrollo de dislipidemias. Estudios sugieren que el aumento en los niveles de interferón alfa (INF-  $\alpha$ ) e interleucinas en las últimas etapas de la enfermedad (cuando los CD4 disminuyen drásticamente) se asocia con hipertrigliceridemia (Elías y González, 2010). Por ello, es importante observar que, antes de iniciar el TARV el mayor porcentaje de pacientes (44.2%) presentaban un estado inmunológico debilitado (entre 0 y 200 CD4/mm<sup>3</sup>) mientras que solo un 13.7% de pacientes iniciaron TARV aún con CD4 superiores a 500.

Es evidente el aumento progresivo que se observa en los niveles de CD4 a los 6, 12 y 24 meses de tratamiento antirretroviral. Los pacientes con valores de CD4 menores a 200 disminuyeron a un 13.9% a los 24 meses, por otra parte, el grupo con valores de CD4 superiores a 500 aumentó a un 40.5%. Sin embargo el estado inmunológico ideal (superior a 500) no se encuentra ni siquiera en la mitad de los pacientes del estudio, factor que puede favorecer en el desarrollo de problemas metabólicos.

La cantidad de virus en sangre es un factor que afecta directamente la cantidad circulante de linfocitos CD4 y por ende también el desarrollo de dislipidemias asociadas a la infección por VIH. La carga viral además constituye un elemento que permite observar la progresión de la infección, así como la respuesta al tratamiento antirretroviral. Se clasificó la carga viral de los pacientes en cinco grupos, como se observa en la Tabla No. 3. Al momento del diagnóstico y antes del inicio del TARV, la mayoría de pacientes se encontraban en los grupos con mayor viremia circulante, correspondiendo el 39.5 % a una CV > 100,000

copias/mm<sup>3</sup>, seguido de un 30.1% con una CV entre 10,000 – 100,000 copias/mm<sup>3</sup>. Es relevante observar el grupo de <1000 copias/mm<sup>3</sup>, con un 18.1% de pacientes antes de iniciar tratamiento. Este es un parámetro objetivo del TARV, ya que busca llegar a cargas virales indetectables (<20 o <200 copias/mm<sup>3</sup> dependiendo del límite de detección del aparato). La disminución del virus en niveles tempranos asegura una menor destrucción de los linfocitos T CD4, menor capacidad del virus de resguardarse en reservorios y por ende evita la progresión a VIH avanzado (SIDA). Como se puede observar, a los 24 meses no se presentaba ningún paciente en el grupo con CV > 100,000 copias/mm<sup>3</sup> ni en el grupo con CV 5000 – 10000 copias/mm<sup>3</sup>. La mala adherencia en los pacientes, factores sociales, económicos, culturales o psicológicos, o bien reacciones adversas a los fármacos pueden influir en la incapacidad del TARV de mantener controlado al virus, aun a los 24 meses de tratamiento. Es importante descartar la presencia de resistencia primaria a los fármacos utilizados debido a que, como se observará más adelante, gran porcentaje de los pacientes contaban con un estudio de genotipo.

Se incluyeron en este estudio pacientes con diagnóstico VIH positivo que nunca habían recibido tratamiento antirretroviral, con el objetivo de eliminar factores previos que pudieran asociarse al desarrollo de complicaciones metabólicas. Los actuales protocolos nacionales de tratamiento de VIH no consideran a los inhibidores de proteasa como fármacos de primera línea, excepto en los casos de: embarazo, hipersensibilidad o resistencia primaria a un fármaco del grupo de los inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa reversa, como efavirenz o nevirapina. En la Tabla No. 4 se muestran los motivos por los cuales se inició tratamiento antirretroviral a pacientes *naive* (pacientes nunca antes expuestos a fármacos antirretrovirales) con inhibidores de proteasa. Se observa que el motivo de inicio principal fue la resistencia primaria, en 81.1% de individuos, a los fármacos inhibidores de transcriptasa reversa no nucleósidos (ITRNN), por lo que se sustituyeron estos fármacos por IP en el esquema antirretroviral. Un 6.3% de los pacientes se iniciaron con IP debido a hipersensibilidad al fármaco efavirenz. Un 5.3% de las pacientes embarazadas al momento del diagnóstico se iniciaron con IP en su esquema ARV, sustituyendo a los no nucleósidos, esto debido a la teratogenicidad del fármaco efavirenz (clasificación D por la FDA), mientras

que los IP han demostrado mayor seguridad durante la gestación. El 4.2% de los pacientes se iniciaron con fármacos IP bajo “otros motivos”, dentro de estos se encuentran casos especiales como una pareja resistente a ITRNN y desabastecimiento de efavirenz.

Con base en los estudios de genotipo realizados a los pacientes, se inició con inhibidores de proteasa, en la mayoría de los casos sustituyendo a un ITRNN. La Tabla No. 5 muestra la frecuencia de resistencia a los diferentes fármacos agrupados por familia, en la población del estudio. Es significativa la resistencia primaria que se presentó en un 100% de los pacientes al fármaco nevirapina (NVP), seguido por un 97.3% que presentó resistencia a delavirdina (DLV) y un 54.7% a efavirenz (EFV), todos ellos ITRNN. Un estudio realizado en la Clínica de Enfermedades Infecciosas del Hospital Roosevelt acerca de resistencia en pacientes con fallo virológico, determinó efectivamente que los fármacos ITRNN son los que presentan mayor tasa de resistencia en nuestra población (Mendizabal, et. al., 2013). Esta resistencia primaria a fármacos de esta familia obliga a realizar cambios en los criterios de inicio en nuestra población, siendo indispensable el uso de estudios de genotipo para conocer la genética viral del paciente y hacer uso del tratamiento adecuado. El inicio de pacientes con esquemas que incluyen fármacos IP también abre el debate acerca de la seguridad de estos debido a las complicaciones metabólicas a largo plazo.

En la Tabla No. 6 se muestran los esquemas antirretrovirales de la población de estudio. La combinación utilizada en estos pacientes consiste en dos fármacos inhibidores de la transcriptasa reversa nucleósidos y dos fármacos inhibidores de proteasa. Es evidente la mayor frecuencia del esquema de tenofovir (TDF) + emtricitabina (FTC) + lopinavir/ritonavir (LPV/RTV) en un 78.9%, debido a que los dos ITRN se presentan en formulación a dosis fija y forman parte de la primera elección en el tratamiento de primera línea. El esquema de lamivudina (3TC) + zidovudina (AZT) + lopinavir/ritonavir (LPV/RTV) se presentó en un 11.6% de los pacientes, siendo la combinación AZT/3TC la segunda opción en tratamientos de primera línea. Con base en los esquemas de tratamiento se puede observar la frecuencia de lopinavir/ritonavir como inhibidor de proteasa, siendo el saquinavir/ritonavir el IP utilizado únicamente en un 2.2% de los pacientes, principalmente

debido al costo más alto sobre lopinavir y al gran número de tabletas que implica para los pacientes. Es por ello que no es posible asociar los resultados de este estudio a pacientes con saquinavir debido a la poca frecuencia de los pacientes en la muestra.

El seguimiento a los pacientes con inhibidores de proteasa se realizó por 24 meses, recolectando las historias clínicas con la información sobre los parámetros de laboratorio a los 6, 12 y 24 meses de: glucosa, creatinina, triglicéridos, colesterol total, colesterol HDL y colesterol LDL. En la Tabla No. 7 se presentan los valores promedios con desviación estándar de los diferentes parámetros de laboratorio. La obtención de los valores de glucosa se realizó con el objetivo de determinar si existe aumento en los mismos con el uso de IP, lo cual se relaciona con resistencia a la insulina y desarrollo de diabetes mellitus, correspondiendo los valores normales a 70 – 110 mg/dL según la Asociación Americana de Diabetes (ADA). El valor promedio basal de glucosa fue de 92.66 mg/dL, y luego de 24 meses de tratamiento este presentó un valor de 96.50 mg/dL. Los valores de creatinina se recabaron para analizar la función renal en los pacientes, aunque el deterioro de la misma se encuentre asociada por la literatura al uso del fármaco tenofovir, el único inhibidor de la transcriptasa inversa análogo de nucleótido. El valor promedio basal fue de 0.7863, con ligeras variaciones a los 6 y 12 meses de tratamiento. A los 24 meses el valor promedio de creatinina disminuyó en comparación al valor basal hasta 0.7276 mg/dL. Ninguno de los valores promedio de creatinina se presentaron fuera de los valores normales (0.4 – 1.4 mg/dL), lo que indica que, en este estudio, no se puede relacionar de una manera directa el uso de alguno de los fármacos con toxicidad renal.

Se determinó un valor promedio de triglicéridos basal de 174.54 mg/dL, el cual se encuentran dentro del rango normal (30 – 200 mg/dL). Luego de 24 meses se observó el aumento a un valor de 300.18 mg/dL, observándose una relación directamente proporcional entre el tiempo de tratamiento antirretroviral con IP y la concentración de triglicéridos en plasma, aumento que se confirmó posteriormente mediante pruebas de significancia. El colesterol total basal presentó un valor promedio de 148.29 mg/dL, lo que implica que previo a iniciar tratamiento con inhibidores de proteasa, los pacientes presentaban un valor dentro del rango normal (20

- 200 mg/dL). Luego de 6 meses de tratamiento la media aumentó de manera constante hasta un valor promedio a los 24 meses de 197.23 mg/dL. El colesterol “bueno” o colesterol de alta densidad (HDL), presentó valores basales de 33.27 mg/dL con incrementos a los 6 meses a 39.75 mg/dL hasta un valor de 42.19 mg/dL luego de 24 meses, contrario a lo que se esperaba. Es importante notar que el aumento de este, no es un factor negativo en el desarrollo de dislipidemias, siendo este el encargado de tomar el colesterol del organismo para procesarlo. Debido a la discordancia en los datos encontrados en este estudio, respecto al aumento en los valores de colesterol HDL es recomendable realizar un estudio donde se analice este parámetro individual, y por un tiempo mayor a 24 meses. El colesterol “malo” o colesterol de baja densidad (LDL) se encuentra relacionado con el aumento en la concentración de colesterol plasmático. El valor basal promedio en los pacientes fue de 75.26 mg/dL, presentándose aumentos significativos, hasta un valor a los 24 meses de 92.91 mg/dL. En la Gráfica No. 3 se representan estos datos de forma visual, lo que permite observar la tendencia de los valores a lo largo del tiempo.

Se determinó mediante el programa de software SPSS<sup>®</sup> la significancia en las diferencias de los valores de laboratorio. A partir de las diferencias entre los valores de laboratorio cada 6 meses por 2 años se determinó si existe o no diferencia estadísticamente significativa, lo cual se muestra en la Tabla No. 8. Tomando un  $\alpha = 0.05$ , los valores  $p$  menores a 0.05 implican que existe diferencia significativa en los valores basales y luego de 24 meses de tratamiento. Se determinó que no existe diferencia significativa en los valores de glucosa ( $p = 0.3825$ ) y creatinina ( $p = 0.3392$ ) a los 24 meses de tratamiento con fármacos inhibidores de proteasa. El colesterol y triglicéridos, ambos con valores de  $p = 0.000$ , demostraron que presentan diferencia significativa a los 24 meses de tratamiento. Por su parte el HDL también presentó diferencia significativa con un valor  $p = 0.001$ , sin embargo como se puede observar en los valores promedio esta diferencia se presenta debido al aumento en los valores y no en la disminución de los mismos, como era de esperar. Los valores de significancia de triglicéridos, colesterol y colesterol HDL y LDL, permiten deducir que existe una relación estadísticamente significativa entre el tiempo de tratamiento antirretroviral con fármacos inhibidores de proteasa y el aumento en los valores séricos de los mismos.

En la Tabla No. 9 se muestra la clasificación de los niveles séricos en los pacientes respecto al tiempo de tratamiento antirretroviral, basándose en la Clasificación de las Alteraciones Morfológicas y Metabólicas en el Paciente VIH en Tratamiento Antirretroviral, la Asociación de Diabetes Americana (ADA) y el ATP III. Antes de iniciar el tratamiento antirretroviral un 89.2% de los pacientes presentaban valores normales de glucosa, es decir menores de 110 mg/dL. A los 24 meses de tratamiento aproximadamente el mismo porcentaje se encontraba en la clasificación de normal (87.7%). En la clasificación de “Alto” que corresponde a valores mayores a 125 mg/dL se encontraba un 3.1% de la muestra; a los 24 meses esta aumentó a un 7.7% de la misma. Como se mencionó anteriormente, este aumento no es estadísticamente significativo, no obstante es importante tomar en cuenta que un pequeño número de pacientes aumentó de nivel de clasificación, lo que implica un mayor riesgo a futuro. Otros factores de riesgo también pudieron haber afectado a este pequeño grupo.

La clasificación de los valores séricos de triglicéridos demuestra que antes de iniciar TARV, el 41.5% de los pacientes se encontraban en la clasificación “Normal”, entre 30 – 150 mg/dL. Sin embargo, el resto de pacientes ya presentaban una predisposición a complicaciones metabólicas, debido a que se encontraban en las clasificaciones de “Límite Alto” y “Alto” de triglicéridos, aún sin el fármaco que pudiera contribuir al desarrollo de las mismas. Es evidente observar que luego de 24 meses expuestos a los fármacos inhibidores de proteasa, el grupo clasificado como “Alto” (con valores comprendidos entre los 200 y 499 mg/dL) aumentó a de un 24.6% basal a un 66.2%; y el grupo de “Muy alto” (con valores mayores a 500 mg/dL) aumentó de 1.5% a 9.2%. Esto indica que el mayor porcentaje de pacientes se encuentran en el grupo de mayor riesgo de hipertrigliceridemia, lo cual se confirmó con el valor promedio de triglicéridos que presenta la muestra a los 24 meses de tratamiento (300 mg/dL)

La clasificación según los niveles de colesterol demostró que al inicio del tratamiento antirretroviral el 92.3% de los pacientes presentaban valores normales (comprendidos por debajo de 200 mg/dL), disminuyendo este grupo luego de 24 meses con tratamiento a un 52.3% de los pacientes. La clasificación de “Límite Alto” (con valores comprendidos entre

200 y 239 mg/dL) aumentó de un 6.2% de individuos en el tiempo 0 a un 35.4% de pacientes a los 24 meses y la de “Alto” (con valores de colesterol mayores a 240 mg/dL) aumentó de un 1.5% basal a un 12.3% de los pacientes a los 24 meses.

El porcentaje de individuos, según las clasificaciones en valores de colesterol LDL también mostró aumento a los 24 meses de tratamiento con Inhibidores de Proteasa. La ATP III establece como “Óptimo” valores menores a 100 mg/dL, un 77% de la muestra se encontraba dentro de esta clasificación en estado basal, la cual disminuyó a los 24 meses de tratamiento a 62.3%. Los grupos “Casi Óptimo” (100 – 129 mg/dL), “Límite Alto” (130 – 159 mg/dL) y “Alto” (160 – 189 mg/dL) presentaron todos aumentos en la cantidad de pacientes clasificados en ellos, debido al incremento que presentaron en los valores séricos de LDL. El grupo de “Límite alto” presentó cambios del 4.9% basal al 16.4% a los 24 meses, lo que supone el mayor aumento de este parámetro de laboratorio.

Los niveles de HDL a diferencia del resto, al mostrar una disminución están relacionados con el buen pronóstico en el desarrollo de complicaciones metabólicas. En el tiempo 0, un 75.0% de los pacientes presentaban valores bajos, sin embargo, luego de 24 meses de tratamiento este porcentaje disminuyó a un 54.2%. Mientras tanto la clasificación de valores “Normal” (comprendida entre 40 y 60 mg/dL) aumentó de un 22.9% a un 35.4% luego de 24 meses. Como se mencionó anteriormente el colesterol HDL presentó a lo largo de los 24 meses de tratamiento ARV un aumento en sus valores, con una diferencia significativa. Por ello, no se puede relacionar el uso de IP con disminución de valores HDL a partir de este estudio, lo que requiere un estudio donde se evalúe este parámetro individual.

Todos estos resultados demuestran que los inhibidores de proteasa aumentan significativamente los valores promedio de cada uno de los parámetros bioquímicos evaluados, así como también aumentan la probabilidad de un mayor riesgo de complicaciones metabólicas, debido a que agravan los niveles de triglicéridos, colesterol total y colesterol LDL. La glucosa fue un parámetro que no demostró verse afectado en la clasificación de la gravedad. En el caso de la glucosa, se confirma con las pruebas estadísticas realizadas a los

valores promedio, que no existe diferencia significativa en los valores respecto al tiempo; todo ello posiblemente a que la determinación de la glucosa sérica influye en el ayuno, la hora de la toma de muestra y otros factores bioquímicos y fisiológicos, por ello, para definir un caso como Diabetes Mellitus se recurre al uso de nuevos métodos diagnósticos como la hemoglobina glicosilada.

A partir de los valores de laboratorio se definió la complicación metabólica basal y a los 24 meses de tratamiento antirretroviral con el fin de determinar la prevalencia de las mismas. La Tabla No. 10 muestra la prevalencia de complicaciones metabólicas en los pacientes VIH positivos *naive* y en aquellos con un régimen de tratamiento antirretroviral con fármacos Inhibidores de Proteasa, luego de 24 meses de consumir el mismo. La prevalencia basal no se puede asociar a un solo factor, debido a que muchas de estas complicaciones son alteraciones interrelacionadas que conforman complicaciones a largo plazo como el síndrome metabólico, diabetes mellitus, enfermedad coronaria, accidente cerebrovascular, etc. El desarrollo de dislipidemias e hipercolesterolemias a partir de la infección por VIH ha sido un campo de estudio en regiones donde no se tiene acceso a TARV, sin embargo, las complicaciones metabólicas asociadas directamente al VIH se ven mucho tiempo después del primer contacto con el virus, por lo que no sería posible determinar que la prevalencia basal esté relacionada con ello. Un tercer factor capaz de influir en la prevalencia basal de alteraciones metabólicas pueden ser aquellos asociados al desarrollo de enfermedades cardiovasculares y metabólicas, como el uso de tabaco, consumo de alcohol, sedentarismo y obesidad, que como se observará más adelante se presentan hasta en el 26.6%, como en el caso del alcohol, del total de factores de riesgo.

Se determinó una prevalencia de intolerancia a la glucosa, definida como valores de glucosa superiores a 126 mg/dL en ayunas, en un 3.1% de los pacientes del grupo basal, incrementando a un 7.7% de pacientes a los 24 meses de tratamiento antirretroviral, lo que no supone una relación entre el uso del fármaco y la prevalencia de esta complicación, debido a que se determinó que no existe diferencia significativa en los valores de glucosa a los 24 meses. Mediante la revisión de la base de datos se observó que los pacientes que presentaron

IG a los 24 meses de tratamiento fueron aquellos con un factor de riesgo que predisponía a la misma, diferente al uso del fármaco. La hipercolesterolemia, definida como valores de colesterol superiores a 200 mg/dL lo presentaban antes de iniciar tratamiento, un 7.7% de los pacientes, valor que aumentó hasta un 47.7% luego de 24 meses. La complicación metabólica de mayor prevalencia fue la hipertrigliceridemia (HTG), definida como valores de triglicéridos superiores a 200 mg/dL. Antes de iniciar tratamiento antirretroviral, un 26.2% de individuos presentaban HTG, valor que aumentó al 75.4% de los pacientes a los 24 meses de tratamiento. La prevalencia en la población VIH positiva de una de las dos complicaciones en el metabolismo lipídico, implica un factor de riesgo adicional, debido a que como se mencionó con anterioridad, la infección por VIH ya constituye un factor de desarrollo de alteraciones en el metabolismo de carbohidratos y lípidos. En estos casos, la asociación del desarrollo de un fármaco inhibidor de proteasa con las complicaciones metabólicas, constituye una razón para evaluar terapias alternativas, principalmente para reemplazar el uso de lopinavir/ritonavir, el cual como se muestra en la Tabla No. 6, se presenta en casi el 100% de los esquemas de terapia antirretroviral de los pacientes incluidos en este estudio. Como se observó, gran porcentaje de nuestra población es resistente a los fármacos ITRNN, lo que obliga a actualizar los esquemas actuales para incluir fármacos que presenten mayor efectividad, como los IP. Sin embargo es necesario evaluar el riesgo/beneficio de estos fármacos debido a las complicaciones que se generan en los pacientes, como se comprobó mediante este estudio.

La dislipidemia mixta, definida como la combinación de hipertrigliceridemia e hipercolesterolemia, se presentó en 7.1% de los pacientes antes de iniciar tratamiento, aumentando casi 5 veces hasta un valor de 33.9% a los 24 meses de TARV. El HDL bajo implica un mal pronóstico en el desarrollo de enfermedades coronarias, debido a que es el encargado de transportar el colesterol y movilizarlo para su degradación. Sin embargo, un 75% de pacientes presentaban valores bajos de HDL previo a iniciar el TARV, el cual disminuyó luego de 24 meses hasta 54.2%. Esta, es la única complicación metabólica que demostró una disminución en la prevalencia durante el uso de estos medicamentos. En la Tabla 10 se muestran los resultados por sexo, pudiéndose observar que, todas las

complicaciones metabólicas se presentan en mayor porcentaje en pacientes de sexo masculino, pudiendo deberse a que estos fueron también quienes presentaron mayor frecuencia de factores de riesgo asociados a enfermedades metabólicas.

Es importante observar la alta prevalencia de estas complicaciones, tomando en cuenta principalmente que la mayor parte de los pacientes que conforman la muestra son jóvenes entre los 18 y 30 años (40%) lo que implica complicaciones a largo plazo y una disminución en la calidad de vida de los pacientes. Otros factores como la baja escolaridad en casi el 80% de los pacientes, las altas tasas de alcoholismo (25%) y tabaquismo (15%) en los pacientes del estudio, pueden estar involucrados en la baja comprensión de la magnitud de estas complicaciones y en el agravamiento de las mismas, así como la incapacidad de adherencia al tratamiento.

Se recabó información respecto a los factores de riesgo asociados al desarrollo de complicaciones metabólicas, independientes o previas a la infección por VIH o del tratamiento antirretroviral. Como se observa en la Tabla No. 11, los factores que presentaron mayor frecuencia fueron el tabaquismo y alcoholismo. Estos son factores ampliamente estudiados que contribuyen en el desarrollo de desórdenes del metabolismo lipídico e hidrocarbonado. Ambos factores se han asociado culturalmente con una mayor frecuencia al sexo masculino, presentándose en los pacientes un 15.7% de prevalencia de tabaquismo (correspondiendo la mayoría al sexo masculino 22.0%) y un 25.2% de alcoholismo (38% del sexo masculino). Otros factor asociado a desórdenes cardiovasculares es la insuficiencia renal crónica, la cual se presentó en un 5.3% de pacientes. Es de conocimiento que el sobrepeso es un factor que afecta el metabolismo de los lípidos, la resistencia a la insulina y provoca diabetes mellitus. Un 9.4% de pacientes presentan sobrepeso y un 4.2% diabetes mellitus. Es evidente que los factores de riesgo están presentes en más hombres que mujeres, presentándose en el 67.6% de los 37 individuos que presentaban.

Debido a que muchos pacientes presentaban más de una comorbilidad se clasificaron los 37 pacientes según la cantidad de factores de riesgo de la historia clínica según se muestra en la Tabla No. 12. De acuerdo a la complicación metabólica establecida a los 24 meses de tratamiento se observó que más del 50% de individuos presentaron alguna de las 5 complicaciones metabólicas aun cuando no presentaban ningún factor de riesgo. No se encontró alguna relación de causalidad directa entre un factor de riesgo en específico y el desarrollo de una enfermedad metabólica, esto debido al tamaño de la muestra y el objetivo del estudio. Sin embargo, es importante observar que en los grupos que no presentaron ningún factor de riesgo y desarrollaron alguna complicación metabólica, contribuye a asociar de una manera más directa el fármaco con la enfermedad al momento de realizar el análisis de causalidad.

La causalidad de la aparición de complicaciones metabólicas con el tratamiento antirretroviral comprende una tarea compleja debido a la gran cantidad de factores que pueden influir en el desarrollo de las mismas: edad, sexo, estado inmunológico, tratamiento antirretroviral, adherencia, carga viral, hábitos y dieta. Sin embargo, mediante el uso del algoritmo de causalidad de Karch y Lasagna, se modificaron criterios que permitieron aplicar el algoritmo a este estudio.

En la Tabla No. 13 se muestran los resultados obtenidos a partir del algoritmo de causalidad de los efectos adversos en pacientes con TARV que contiene un IP. A partir del algoritmo de Karch y Lasagna se evaluó la causalidad en la aparición de las complicaciones metabólicas, basándose en la aparición de las mismas, la presencia o ausencia de factores adicionales que se puedan relacionar con la aparición de las complicaciones, la presencia o ausencia de valores séricos del fármaco, la respuesta del organismo al retirar o no el fármaco, la existencia de datos previos en la literatura acerca de estas complicaciones, entre otros. Del total de complicaciones metabólicas halladas en los 90 pacientes, se determinaron un 9.20% como “Condicional” lo que implica que las alteraciones de laboratorio no pueden relacionarse con la aparición del efecto adverso, debido a la falta de datos clínicos. El mayor porcentaje de las complicaciones metabólicas corresponde a efectos adversos “Probables” siendo un 59.8% lo

que implica que las alteraciones de laboratorio halladas se pueden relacionar con el tiempo en el que se administró el fármaco y no se puede atribuir a otro medicamento o a otra enfermedad concurrente. El 31.0% de las alteraciones metabólicas se clasificaron como “Posibles” a partir del algoritmo utilizado, lo que implica que estas pueden ser relacionadas con los fármacos IP o a algún factor externo, en este porcentaje se encuentran aquellos pacientes con comorbilidades como hipertensión, diabetes mellitus o alcoholismo.

No se determinaron complicaciones metabólicas atribuidas de forma “Definitiva” o “Improbable” al tratamiento antirretroviral. Es importante observar que la ausencia de complicaciones metabólicas clasificadas como “Definitiva” puede deberse a la ausencia de datos clínicos, como los niveles séricos de los fármacos o debido a que es imposible retirar el fármaco para evaluar si este es el causante de las complicaciones. Debido a que este tipo de reacciones adversas no dependen directamente de la dosis, es importante que los estudios futuros se realicen tomando en cuenta un tiempo mayor de análisis de los parámetros de laboratorio.

El aumento en los valores de laboratorio de los parámetros bioquímicos analizados, y por ende la alta prevalencia de complicaciones metabólicas en esta población, crean la necesidad de modificar los esquemas actuales de primera línea en el tratamiento del VIH, así como la atención integral y seguimiento a los pacientes con IP como parte del esquema antirretroviral, para así evitar en un futuro que un sector de la población VIH positiva presente complicaciones a nivel metabólico y cardiovascular.

## 9. CONCLUSIONES

1. Luego de 24 meses de tratamiento antirretroviral con IP se observó una mejora clínica en los pacientes con un 40.5% de pacientes que presentaron recuentos de CD4 mayores a 500 células/ mm<sup>3</sup>.
2. Se observó una mejora en el estado virológico de los pacientes con IP como parte del esquema antirretroviral, aumentando de un 18.1% de pacientes con carga viral < 1000 copias/mm<sup>3</sup> basal a un 89.5% a los 24 meses, lo que implica menor probabilidad de desarrollo de complicaciones metabólicas causadas por la infección.
3. Un 25.2% de los pacientes consumen alcohol, seguido de un 15.7% que consumen tabaco, siendo los dos factores asociados a desarrollo de complicaciones metabólicas más frecuentes en la población de estudio, ambas más frecuentes en sexo masculino.
4. El motivo más frecuente por el cual se inició TARV con IP en la población de estudio fue la resistencia primaria, presentándose en 81.1% de los pacientes, de los cuales el 100% presentaron resistencia primaria al ITRNN nevirapina.
5. El fármaco inhibidor de proteasa lopinavir/ritonavir fue el más frecuente en los esquemas de tratamiento, con un 98.9% de pacientes, en combinación con diferentes ITRN.
6. Los valores promedios de laboratorio indicaron un aumento en triglicéridos, colesterol total, colesterol HDL y colesterol LDL en los pacientes a los 24 meses de tratamiento antirretroviral en comparación con los valores basales.

7. Se determinó diferencia estadísticamente significativa en los valores de laboratorio, luego de 24 meses de TARV con inhibidores de proteasa en triglicéridos, colesterol total, colesterol LDL y colesterol HDL.
8. A partir de este estudio no se observó diferencia significativa en los valores de glucosa y creatinina, por lo que no es posible determinar una asociación estadística entre el tratamiento antirretroviral con inhibidores de proteasa y complicaciones asociadas a estos parámetros.
9. Las dos complicaciones metabólicas que presentaron mayor gravedad luego de 24 meses con TARV con IP fueron los triglicéridos con el 66.2% de los pacientes clasificados como “Altos” y el colesterol total con 35.4% clasificado como “Límite alto”.
10. Se determinó como la complicación metabólica con mayor prevalencia luego de 24 meses de TARV la hipertrigliceridemia, en un 75.4% de pacientes, seguido de la hipercolesterolemia en un 47.7% de individuos.
11. La hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia y dislipidemia mixta fueron más frecuentes en el sexo masculino.
12. En todas las complicaciones metabólicas encontradas más del 50% de los pacientes no presentaban factores de riesgo externos, lo que asocia fuertemente al fármaco IP.
13. Del total de complicaciones metabólicas se determinó, que el mayor porcentaje de estas, 59.8%, son de causalidad probable con respecto al uso del fármaco IP como parte del esquema antirretroviral.

## 10. RECOMENDACIONES

1. Realizar estudios prospectivos comparando el uso de otros fármacos ARV, como los INNTR, en el esquema antirretroviral, con los IP a fin de determinar la prevalencia de complicaciones metabólicas con ambos grupos de fármacos.
2. Monitorear los niveles plasmáticos de glucosa, colesterol y triglicéridos por un tiempo mayor a 24 meses para identificar la evolución clínica de los pacientes.
3. Realizar estudios que integren evaluaciones antropométricas y nutricionales junto a los valores de laboratorio para evaluar la prevalencia de lipodistrofias, además de las enfermedades metabólicas analizadas en este estudio.
4. Dar seguimiento a los pacientes de este estudio, cuyo esquema antirretroviral fue modificado a uno de tercera línea, con el objetivo de verificar si al retirar los IP las reacciones adversas desaparecieron y si los valores de laboratorio regresaron a niveles regulares.
5. Monitorear clínicamente a los pacientes incluidos en este estudio y que continúan con terapia con IP, para evitar la aparición de complicaciones cardiovasculares u otras complicaciones metabólicas, principalmente aquellos que mostraron un leve aumento en la glucosa plasmática, realizando análisis de hemoglobina glucosilada al menos una vez al año y depuración de creatinina en lugar de creatinina sérica.
6. Analizar diferentes poblaciones para identificar el comportamiento de las complicaciones metabólicas de acuerdo a la genética de la muestra estudiada.
7. Realizar un estudio donde se puedan analizar los niveles de HDL a lo largo del tiempo con individuos utilizando IPs, debido a que los datos en este estudio respecto a este parámetro no concuerdan con lo que reporta la literatura.

## 11. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Afani, A., Gallardo, A.M. (2011). Resistencia a la Terapia Antirretroviral en la Infección por Virus de Inmunodeficiencia Humana. *Revista Chilena de Infectología*. 28(5): 461-469. Extraído el 26 de Abril de 2015 desde: <http://www.scielo.cl/pdf/rci/v28n5/art11.pdf>

Álvarez, C., Salazar, R., Galindez, J., Rangel, F., Castañeda, M.L., Lopardo, G., Cuhna, C.A., Roldán, Y., Sussman, O., Gutierrez, G., Cure-Bolt, N., Seas, C., Carcamo, C., Castrillo, M. Marzo, 2009. Síndrome Metabólico en pacientes VIH positivos que reciben terapia antirretroviral en Latinoamérica. *Brazilian Journal of Infectious Diseases*. 14(3): 256-263. Extraído el 26 de Abril desde: <http://www.aidsrestherapy.com/content/pdf/1742-6405-10-32.pdf>

Asociación Latinoamericana de Diabetes (ALAD). (2007). *Guías ALAD de Diagnóstico, Control y Tratamiento de la Diabetes Mellitus Tipo 2*. Latinoamérica. Extraído el 20 de Abril desde: <http://www.alad-latinoamerica.org/phocadownload/guias%20alad.pdf>

Balasubramanyam, A., Sekhar, R., Jahoor, F., Pownall, H., Lewis, D. (2006). Fisiopatología de los defectos del adipocito y dislipidemia en la lipodistrofia relacionada al VIH: nueva evidencia a partir de estudios metabólicos y moleculares. *American Journal of Infectious Diseases*. 2(3): 167-172. Texas, Estados Unidos de América.

Brunton, L., Lazo, J.S., Parker, K. (2007). *Goodman y Gilman. Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica*. (11ª Ed.). Colombia: McGraw-Hill.

Caramelli, B., Bernoche, C., Sartori, A.M., Sposito, A.C., Santos, R.D., Monachini, M.C., Strabeli, T., Uip, D. (2001). Hiperlipidemia relacionada al uso de Inhibidores de Proteasa del VIH: Historia Natural y Resultados del Tratamiento con Fenofibrato. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases*. 5(6):332-338. Sao Paulo, Brasil. Extraído el 25 de Abril de 2015 desde: <http://www.scielo.br/pdf/bjid/v5n6/v5n6a07.pdf>

Castro, C., Santos, A., Salazar, J.C., Rodriguez, I., Góngora R., González, P. (2008). Síndrome de lipodistrofia en pacientes con infección por VIH que reciben tratamiento antirretroviral. *Medicina Interna de México*. 24(1): 8-15. México. Extraído el 25 de Abril de 2015 desde: [http://cmim.org/boletin/pdf2008/MedIntContenido01\\_03.pdf](http://cmim.org/boletin/pdf2008/MedIntContenido01_03.pdf)

Domingos, H., Venancio, R., Miranda, A.M., Martins, D., Brandao, E., Schiaveto, A. (Abril, 2009). Efectos metabólicos asociados al tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA) en pacientes VIH positivos. *Brazilian Journal of Infectious Diseases*. 13(2):130-136. Extraído el 26 de Febrero de 2015 de: <http://www.scielo.br/pdf/bjid/v13n2/v13n2a12.pdf>

Elías, L.C., González, T.M. (2010). Dislipidemia y Virus de Inmunodeficiencia Adquirida/SIDA. *Revista Cubana de Endocrinología*. 21(2): 202-222. La Habana, Cuba. Extraído el 26 de Febrero de 2015 de: <http://scielo.sld.cu/pdf/end/v21n2/end07210.pdf>

Estrada, A.V., Hernández, D.L., Rosales, D.A. (2014). *Frecuencia de Síndrome Metabólico en Mujeres de 45 a 65 Años que Asisten al Hospital Nacional de Amatitlán*. Tesis de Licenciatura. Universidad de San Carlos de Guatemala, Guatemala.

García-Vallejo, F., Domínguez, M. (2003). La Genotipificación y Fenotipificación de la Resistencia del Virus de la Inmunodeficiencia Humana Tipo 1 (VIH-1) a los Fármacos Antirretrovirales. *Colombia Médica*. 34(3): 143-154. Extraído el 18 de Abril de 2015 de: <http://www.bioline.org.br/pdf?rc03023>

Gómez, C., Cos, A.I., Mateo, R., Castro, E., Lorenzo, A., Polo, R. (2002). Alteraciones del Metabolismo Hidrocarbonado en el Paciente VIH/SIDA. *Nutrición Hospitalaria*. 17(3): 147-153. Extraído el 18 de Abril de 2015 de: <http://www.nutricionhospitalaria.com/pdf/3318.pdf>

González, L. A., Llamas, M.A., González, E.A., Campos, A.E., Arce, J.I., Mercado, E., Soria, R., García, J.A., Andrade, J.F. (Mayo 2014). Nuevas Terapias Antirretrovirales en la Infección por VIH. *Revista Médica MD*. 5(3): 143-149.

Lamotte, J. A. (2014). Infección por VIH en el Mundo Actual. *MediSan*. 18(7): 117. Centro Provincial de Higiene, Epidemiología y Microbiología, Santiago de Cuba, Cuba. Extraído el 18 de Abril de 2015 de: <http://scielo.sld.cu/pdf/san/v18n7/san15714.pdf>

Lazzaretti, R., Gasparotto, A., Sassi, M., Polanczyk, C., Kuhmmer, R., Silveira, J., Basso, R., Pinheiro, C., Silverira, M., Sprinz, E., Mattevi, V. (Agosto, 2013). Marcadores genéticos asociados a la dislipidemia en pacientes infectados por VIH con TARGA. *The Scientific World Journal*. Brazil.

Levy, A. R., McCandless, L., Harrigan, P., Hogg, R.S., Bondy, G., Iloeje, U., Mukherjee, J., Montaner, J. (Octubre, 2005). Cambios en el perfil lipídico por doce meses luego de iniciada la terapia antirretroviral con inhibidores de proteasa en personas tratadas para el VIH/SIDA. *Lipids in Health and Disease*. 4:4. Extraído el 26 de Febrero de 2015 de: <http://www.lipidworld.com/content/4/1/4>

Mandell, G., Bennett, J., Dolin, R. (2012) *Enfermedades Infecciosas: Principios y Prácticas*. (7ª Ed.). España: Editorial Elsevier.

Mejía, C.R., Pennington, J., Mejía, C. (2012). Factores de riesgo cardiovascular en pacientes con virus de la inmunodeficiencia humana en Guatemala. *Revista Panamericana de Infectología*. 14(1): 8-11. Guatemala. Extraído el 20 de Julio de 2015 de: <http://infecciosashr.org/download/341/>

Méndez, S.C. (2013). *Farmacovigilancia en pacientes que inician terapia antirretroviral en la Clínica de Enfermedades Infecciosas del Hospital Roosevelt*. Tesis de Licenciatura. Universidad de San Carlos de Guatemala, Guatemala.

Mendizabal, R., Girón, A.C., Rodas, J.A., Pinzón, R., Romero, M.L., Borror, E.M., Mejía, C.R. (2013). Perfil de Resistencia del VIH-1 a Antirretrovirales en Pacientes con Fallo Viroológico. Hospital Roosevelt-Guatemala 2008-2012. *Revista Chilena de Infectología*. 30(6): 630-637. Chile. Extraído el 25 de Abril desde: <http://www.scielo.cl/pdf/rci/v30n6/art10.pdf>

Miguel, P.E. (2009). Dislipidemias. *Acimed*. 20(6): 265-273. Holguín, Cuba. Extraído el 26 de Abril de 2015 de: <http://scielo.sld.cu/pdf/aci/v20n6/aci121209.pdf>

Par Cujcuy, C.M. (2011). *Prevalencia del Síndrome Metabólico en Hombres de Edad Comprendida Entre 35-65Años de Edad de la Ciudad de Guatemala que Asistieron a un Laboratorio Clínico Privado*. Tesis de Licenciatura. Universidad de San Carlos de Guatemala, Guatemala.

Núñez, M., González, J. (2000). Síndrome de Lipodistrofia: Nuevo Desafío en el Tratamiento de la Infección por VIH. *Información Terapéutica del Sistema Nacional de Salud*. 24(3): 69-72. Madrid, España. Extraído el 18 de Abril de 2015 desde: <http://www.msssi.gob.es/biblioPublic/publicaciones/docs/200003-2.pdf>

Pokorná, J., Machala, L., Rezacova, P., Konvalinka, J. Inhibidores de Proteasa del VIH actuales y novedosos. (2009). *Viruses*. 1: 1209-1239. República Checa. Extraído el 18 de Abril de 2015 desde:

Pozuelo López, T.F. (2012). *Farmacovigilancia del tratamiento con antirretrovirales en la Clínica de Enfermedades Infecciosas del Hospital Roosevelt (Estudio retrospectivo del año 2007 al 2011)*. Tesis de Licenciatura. Universidad de San Carlos de Guatemala, Guatemala.

Rius, F. (Marzo, 2010). La Hemoglobina Glucosilada como Criterio Diagnóstico de Diabetes Mellitus. *Endocrinología y Nutrición*. 57(4): 127-129. España.

Rubio, M.A., Moreno, C., Cabreizo, L. (2004). Guías para el Tratamiento de las Dislipidemias en el Adulto: Adult Treatment Panel III (ATP-III). *Endocrinology Nutrition*. 51(5): 254-256. Madrid, España. Extraído el 26 de Abril de 2015 desde: [http://apps.elsevier.es/watermark/ctl\\_servlet?\\_f=10&pident\\_articulo=13062739&pident\\_usuario=0&pcontactid=&pident\\_revista=12&ty=49&accion=L&origen=zonadelectura&web=www.elsevier.es&lan=es&fichero=12v51n05a13062739pdf001.pdf](http://apps.elsevier.es/watermark/ctl_servlet?_f=10&pident_articulo=13062739&pident_usuario=0&pcontactid=&pident_revista=12&ty=49&accion=L&origen=zonadelectura&web=www.elsevier.es&lan=es&fichero=12v51n05a13062739pdf001.pdf)

Ruiz, A., & Morillo, L. (2004). *Epidemiología Clínica: Investigación clínica aplicada*. Bogotá: Editorial Médica Panamericana.

Santos, E., Fuertes, A. (2006). Efectos Adversos de los Fármacos Antirretrovirales. Fisiopatología, Manifestaciones Clínicas y Tratamiento. *Anales de Medicina Interna*. 23(7): 338-344. Madrid, España. Extraído el 18 de Abril de 2015 desde: <http://scielo.isciii.es/pdf/ami/v23n7/revision.pdf>

Tello, E.J. (2012). *Farmacovigilancia retrospectiva del tratamiento antirretroviral en mujeres embarazadas VIH positivas que asistieron a la Clínica de Enfermedades Infecciosas del Hospital Roosevelt (1 de enero 2010 – 30 de junio 2012)*. Tesis de Licenciatura. Universidad de San Carlos de Guatemala, Guatemala.

Universidad de Liverpool. (2015). Interactions with Protease Inhibitors. Extraído de: [www.hiv-druginteractions.org](http://www.hiv-druginteractions.org).

Uppsala Monitoring Centre (UMC). (2001). *Vigilancia de la Seguridad de los Medicamentos*. Organización Mundial de la Salud. Suecia.

Weyler, M., Turchi, C.M., Dalva, M. (Octubre, 2010). Dyslipidemia in AIDS patients on highly active antiretroviral therapy. *Brazilian Journal of Infectious Diseases*. 15(2):151-155. Extraído el 26 de Febrero de 2015 de: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1413-86702011000200010](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1413-86702011000200010)

## 12. ANEXOS

Anexo 1. Ficha de Recolección de Datos. Diseñada por Carrión, J.

 Clínica de Enfermedades Infecciosas	<b>HOSPITAL ROOSEVELT</b> <b>CLÍNICA DE ENFERMEDADES INFECCIOSAS</b>	
	UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y FARMACIA	
<b>FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS</b>		
<b>“COMPLICACIONES METABÓLICAS EN PACIENTES VIH POSITIVOS QUE INICIAN TERAPIA ANTIRRETROVIRAL CON INHIBIDORES DE PROTEASA EN LA CLÍNICA DE ENFERMEDADES INFECCIOSAS DEL HOSPITAL ROOSEVELT”</b>		

I. DATOS GENERALES					
Nombre:			Código:		
Dirección:			Grupo:		
Municipio:	Departamento:		Género:		
Estado civil:		Ocupación:	Edad:		
Escolaridad:		Idioma:	Religión:		
II. HISTORIA DE LA ENFERMEDAD					
Fecha de Diagnóstico:					
Lugar de Diagnóstico:					
Fecha de Ingreso a Clínica de Enfermedades Infecciosas:					
Otro diagnóstico o enfermedad:					
Comorbilidad	Si/No	Año Inicio		Si/No	Año Inicio
Diabetes Mellitus			>65 años		
Hipertensión arterial			IMC > 30 años		
Tabaquismo			IRC		
Uso crónico de esteroides			Uso crónico de alcohol		

III. RECUESTO DE CD4 Y CARGA VIRAL				
	BASAL	6 MESES	12 MESES	24 MESES
FECHA				
CD4				
CV				
GENOTIPO				
SI	NO	FECHA:		
RESISTENCIA:				

IV. TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL				
	ESQUEMA	INICIO	FINAL	MOTIVO DE CAMBIO
INICIO				
1				
2				

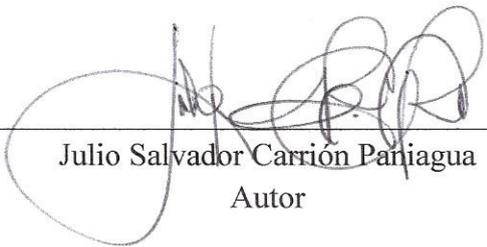
V. DATOS DE LABORATORIO					
PRUEBA	VALORES DE REFERENCIA	RESULTADO			
		BASAL	6 MESES	12 MESES	24 MESES
FECHA					
Glucosa	70 - 110 mg/dL				
Creatinina	0.4 - 1.4 mg/dL				
TGO	0 - 38 U/L				
TGP	0 - 41 mg/dL				
Triglicéridos	30-200 mg/dL				
Colesterol Total	120-200 mg/dL				
HDL Colesterol	27-75 mg/dL				
LDL Colesterol	50-130 mg/dL				

VI. DATOS CLÍNICOS		
ENFERMEDAD	SI/NO	FECHA DE DX
Hipertensión Arterial		
Infarto Agudo de Miocardio		
Insuficiencia Cardíaca Congestiva		
Insuficiencia Renal Crónica		
Obesidad		

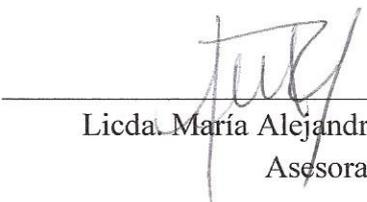
VI. DATOS ADICIONALES
Observaciones:

Anexo 2. ALGORITMO DE KARCH Y LASAGNA. Modificado por Mendez S.  
Modificado por Carrión J.

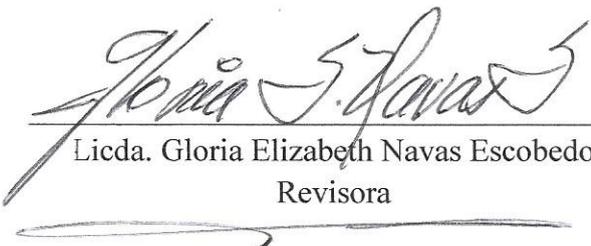
	Valor	RA1	RA2	RA3	RA4	RA5
I. Secuencia temporal, categorías:						
1. Compatible	+2					
2. Compatible pero no coherente	+1					
3. Incompatible	0					
4. RA aparecida al retirar el medicamento	-1					
II. Conocimiento previo, categorías:						
1. RA bien conocida	+2					
2. RA en referencias ocasionales	+1					
3. RA desconocida	0					
4. Información en contra de relación	-1					
III. Efecto al retirar el medicamento:						
1. RA mejora	+2					
2. RA no mejora	-2					
3. No se retira y RA no mejora	+1					
4. No se retira y RA mejora	-2					
5. No hay información	0					
6. RA mortal o irreversible	0					
7. No se retira y RA mejora/tolerancia	+1					
8. No se retira y RA mejora por tratamiento	+1					
IV. Efecto re-exposición, si existe:						
1. Positiva: aparece la RA	+3					
2. Negativa: no aparece la RA	-1					
3. No hay o información insuficiente	0					
4. RA mortal o irreversible	0					
5. RA previa similar	+1					
V. Existencias de causas alternativas:						
1. Explicación alternativa + verosímil	-3					
2. Explicación alternativa +/- verosímil	-1					
3. No hay información para establecerla	0					
4. No hay información suficiente para descartarla	+1					
VI. Factores contribuyentes que favorecen la relación causal del fármaco con la RA						
1. Existe más de un factor causal	+2					
2. Existe un factor causal	+1					
3. No existe ningún factor causal	0					
VII. Exploraciones complementarias (p. ej. niveles séricos del fármaco)						
1. Sí	+1					
2. No	0					
VIII. La RA fue confirmada mediante evidencia objetiva (exámenes de laboratorio)						
1. Sí	+1					
2. No	0					
TOTAL						
CAUSALIDAD						
Definida: >9	Probable: 6 – 8	Posible: 4 – 5	Condional 1 – 3	Improbable: < 0		



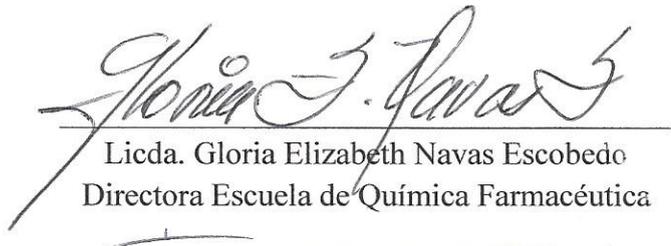
Julio Salvador Carrión Paniagua  
Autor



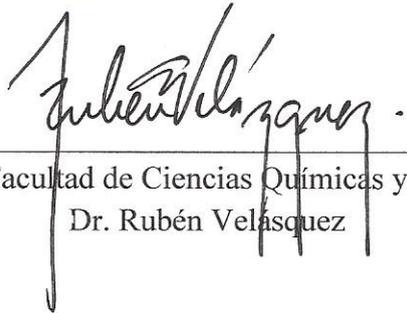
Licda. María Alejandra Ruiz Mayén  
Asesora



Licda. Gloria Elizabeth Navas Escobedo  
Revisora



Licda. Gloria Elizabeth Navas Escobedo  
Directora Escuela de Química Farmacéutica



Decano Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia  
Dr. Rubén Velásquez

