



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE HIDALGO

INSTITUTO DE CIENCIAS DE LA SALUD
ÁREA ACADÉMICA DE NUTRICIÓN

**DISLIPIDEMIAS Y ESTADO DE NUTRICIÓN EN
PACIENTES INFECTADOS CON VIH ANTES Y DESPUÉS
DE LA TERAPIA ANTIRRETROVIRAL**

PROYECTO TERMINAL

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE
MAESTRÍA EN NUTRICIÓN CLÍNICA

PRESENTA

L.N. LILIANA ARIAS CASTELÁN

DIRECTOR:
DRA. GUADALUPE LÓPEZ RODRÍGUEZ

CODIRECTOR:
DR. MARCOS MARCELO GALVÁN GARCÍA

San Agustín Tlaxiaca, Hidalgo, abril 2021.

INDICE

Página

Acta de revisión de proyecto terminal

Agradecimientos

Índice de tablas y figuras

Abreviaturas

RESUMEN.....	8
Abstract.....	9
1. MARCO TEÓRICO	10
1.1 Historia del VIH en el mundo	10
1.2 Historia del VIH en México	10
1.3 Prevalencia de VIH en el mundo y en México.....	11
1.4 Características estructurales del VIH	12
1.4.1 Envoltura del VIH.....	12
1.5 Interacciones del virus con los lípidos	14
1.6 Patogenia de la dislipidemia asociada al tratamiento antirretroviral.....	16
1.7 Prevalencia de dislipidemia en pacientes con VIH.....	18
1.8 Lipidoma en VIH.....	19
1.9 Estado de nutrición asociado a VIH.....	19
2. PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN	22
3. HIPÓTESIS	23
4. JUSTIFICACIÓN	24
5. OBJETIVOS.....	25
5.1 Objetivo general.....	25
5.2 Objetivos específicos	25
6. MÉTODOS Y PROCEDIMIENTOS	26
6.1 Tipo y diseño del estudio	26
6.2 Población de estudio	26
6.2.1 Muestra	26
6.2.2 Criterios de inclusión, exclusión y eliminación.....	26
6.2.2.1 Criterios de inclusión	26

6.2.2.2 Criterios de exclusión	27
6.4 Variables y escala de medición	28
6.5 Procedimientos del estudio	30
6.6 Análisis estadístico	33
6.7 Consideraciones éticas	33
7. RESULTADOS	34
8. DISCUSIÓN	42
9. CONCLUSIONES	46
10. PROYECCIONES	47
11. REFERENCIAS	48
ANEXOS	53
ANEXO 1. Interacción del virus de inmunodeficiencia humana en el metabolismo de las lipoproteínas de alta densidad.	53
ANEXO 2. Interacción de los inhibidores de proteasa en el metabolismo de los ácidos grasos.....	54
ANEXO 3. Interacción de los inhibidores nucleósidos de la transcriptasa reversa en el metabolismo de los ácidos grasos.....	55
.....	55
ANEXO 4. Dictamen del Comité de Ética e Investigación del Instituto de Ciencias de la Salud.....	56
Anexo 5. Dictámenes de los Comités de Ética e Investigación de los Servicios de Salud de Hidalgo.....	57

Acta de revisión de proyecto terminal



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE HIDALGO
Instituto de Ciencias de la Salud
School of Health Sciences
Área Académica de Nutrición
Department of Nutrition

ICSa-MNC-Abril 2021.
Asunto: Asignación de Jurado de Examen.

M. en A. JULIO CESAR LEINES MEDÉCIGO COORDINACIÓN DE ADMINISTRACIÓN ESCOLAR

Por este medio se informa que el comité tutorial asignado al L.N. Liliana Arias Castelán con número de cuenta 096689, estudiante de la Maestría en Nutrición Clínica dio terminación al proyecto termina titulado "Dislipidemias y estado de nutrición en pacientes infectados con VIH antes y después de la terapia antirretroviral", y por lo tanto se autoriza la impresión del documento de tesis en extenso propuesto por el estudiante.

Lo anterior, en función de que, el estudiante realizó todas las correcciones, adiciones y/o modificaciones sugeridas por el comité en la revisión previa con fecha 05 de abril 2021.

Por tal motivo, solicito a usted tenga a bien permitir a la candidata a maestra dar continuidad al proceso necesario que conlleve a la obtención del grado de Maestra en Nutrición Clínica.

Dra. Guadalupe López Rodríguez
Director de tesis
Dr. Marcos Marcelo Galván García
Codirector de tesis
Dr. José Alberto Ariza Ortega

M. en NC. Arianna Omaña Covarrubias
Dr. Luis Delgado Olivares

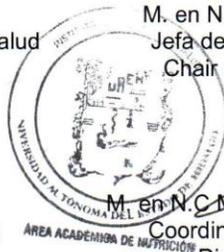
ATENTAMENTE

Pachuca, Hidalgo, 14 de abril del 2021
"Amor, Orden y Progreso"

M.C.Esp. Adnan Moya Escalera
Director del Instituto de Ciencias de la Salud
Dean

M. en N.C Arianna Omaña Covarrubias
Jefa del Área Académica de Nutrición
Chair of Academic Area of Nutrition

Dra. Lydia López Pontigo
Coordinadora de Posgrado del ICSa
Director of Graduate Studies of ICSa



M. en N.C Maria Enriqueta Velázquez Serrano
Coordinadora del Programa Educativo
Director of Graduate Studies

Agradecimientos

A mi esposo Christian, por su apoyo incondicional, por ser mi fuerza y mi equilibrio en todo momento, por darme claridad cuando el camino se veía oscuro.

A mis hijas Natalia y Valeria, que me inspiran para darles el mejor ejemplo de superación y constancia.

A mis padres y hermano, por darme ánimos y apoyo incondicional para seguir superándome.

A mi directora de tesis, Dra. Guadalupe, por ser parte fundamental para la obtención de otro grado académico, por confiar y creer en mí por segunda vez.

Índice de figuras y tablas

Figura 1. Esquema general de la estructura de la partícula de VIH-1	13
Figura 2. Diagrama de flujo que muestra la selección de la población de estudio	31
Tabla 1. Variables de estudio y escala de medición	28
Tabla 2. Clasificación de IMC (Kg/m ²) para adultos, OMS	30
Tabla 3. Niveles de lípidos recomendados por el Adult Treatment Panel III Guidelines	32
Tabla 4. Descripción de características clínicas basales de los pacientes por sexo	34
Tabla 5. Descripción de características antropométricas y estado nutricional por sexo	35
Tabla 6. Características clínicas por sexo a los 6, 24, 36 y 48 meses de iniciada la terapia antirretroviral	37
Tabla 7. Estado nutricional de los pacientes a los 6, 24, 36 y 48 meses de iniciar la TARAA	39
Tabla 8. Cambio porcentual de lípidos de pacientes con VIH después del inicio de la TARAA	40
Tabla 9. Porcentaje de cambio en las dislipidemias según el tipo de esquema antirretroviral	41

Abreviaturas

ABAC-1	Transportador de casete de unión a ATP A1
ARNm	Ácido ribonucleico mensajero
ARV	Antirretroviral
ATP	Adenosín trifosfato
CAPASITS	Centro Ambulatorio de Atención y Prevención en SIDA e Infecciones de Transmisión Sexual
CCR5	Quimiocina receptora de tipo 5
CD4	Linfocitos T4
CDC	Centro de Control y Prevención de Enfermedades
CENSIDA	Centro Nacional para la Prevención y Control del VIH y el Sida
CT	Colesterol total
HDL	Colesterol de lipoproteína de alta densidad
CXCR4	Receptor de quimiocinas 4
DAD	Recolección de fechas sobre eventos adversos de medicamentos contra el VIH
DHA	Ácido docohexaenoico
EPA	Ácido eicosapentaenoico
IFN	Interferón
IP	Inhibidores de proteasa
ITRN	Inhibidores nucleósidos de la transcriptasa reversa
ITRNN	Inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa reversa
LDL	Colesterol de lipoproteína de baja densidad
LRP	Proteína relacionada con el receptor de LDL
LXR	Receptor de hígado X
OMS	Organización Mundial de la Salud
PPAR	Receptor activado por proliferador de peroxisoma
PUFA	Ácidos grasos poliinsaturados
RXR	Retinoide X receptor
SIDA	Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida
SREBP	Proteína de unión al elemento regulador del esterol
TARAA	Terapia antirretroviral altamente activa
TG	Triglicéridos
TNF	Tumor necrosis factor
VIH	Virus de Inmunodeficiencia Humana
VLDL	Colesterol de lipoproteína de muy baja densidad

RESUMEN

Introducción: La historia natural de la infección por el VIH ha cambiado notablemente, logrando un descenso de la morbilidad y mortalidad a partir de la introducción de la terapia antirretroviral altamente activa (TARAA); sin embargo, existe poca evidencia del efecto adverso de este tratamiento sobre el metabolismo lipídico. *Objetivo:* Evaluar la frecuencia de dislipidemias y estado de nutrición antes y después de iniciar la TARAA en una cohorte de pacientes portadores de VIH que fueron atendidos en el CAPASITS Hidalgo. *Métodos:* Se realizó estudio de cohorte retrospectiva en 366 hombres y 59 mujeres; se incluyeron a pacientes adultos que ingresaron al servicio de medicina general de enero de 2010 a agosto del 2016 y que tuvieron en su expediente clínico registros de concentraciones séricas de colesterol total (CT), triglicéridos (TG), colesterol HDL (c-HDL) y colesterol LDL (c-LDL), previo al inicio de una TARAA (basal) y a los 6, 24, 36 y 48 meses. Para el diagnóstico de las dislipidemias se tomaron los puntos de corte de las Guías *Adult Treatment Panel III*. El estado de nutrición se evaluó a través de indicadores antropométricos (peso y talla).

Resultados: En el basal, la dislipidemia más frecuente en ambos sexos fueron niveles bajos de c-HDL (67.1 %). Al mes 48, se observó en hombres un mayor incremento de la frecuencia de c-HDL bajo (54.2%) en comparación con las mujeres (45.8%); en todos los participantes se registró un incremento significativo en las dislipidemias por TG (36.9% vs 55.5%) y CT (7.1% vs 22.04%). Desde los 6 meses de tratamiento se registraron mayores incrementos en dislipidemias por TGC (34.4% vs 54.8%; $p < 0.05$) y CT (6.3% vs 20.5%; $p < 0.05$) en pacientes con TARAA combinada de inhibidores de la transcriptasa reversa no nucleósidos (ITRNN) más los nucleósidos (ITRN).

Conclusión: Las dislipidemias por TG y CT, así como c-HDL bajo, fueron las más frecuentes en los pacientes de la cohorte bajo TARAA, estas dislipidemias estuvieron asociadas al tiempo de tratamiento y el tipo de fármaco consumido.

Palabras clave: Dislipidemias, terapia antirretroviral altamente activa, VIH/SIDA

Abstract

Introduction: The natural history of HIV infection has changed remarkably, achieving a decrease in morbidity and mortality from the introduction of highly active antiretroviral therapy (HAART); however, there is little evidence of the adverse effect of this treatment on lipid metabolism. *Objective:* To evaluate the frequency of dyslipidemia and nutritional status before and after starting HAART in a cohort of HIV-positive patients who were treated at CAPASITS Hidalgo. *Methods:* A retrospective cohort study was conducted in 366 men and 59 women; Adult patients who were admitted to the general medicine service from January 2010 to August 2016 and who had records of serum concentrations of total cholesterol (TC), triglycerides (TG), HDL cholesterol (HDL-c) in their clinical records and LDL cholesterol (LDL-c), prior to the onset of HAART (baseline) and at 6, 24, 36 and 48 months. For the diagnosis of dyslipidemias, the cut-off points of the Adult Treatment Panel III Guidelines were taken. The nutritional status was evaluated through anthropometric indicators (weight and height).

Results: At baseline, the most frequent dyslipidemia in both sexes was low HDL-c levels (67.1%). At month 48, a greater increase in the frequency of low HDL-c was observed in men (54.2%) compared to women (45.8%); A significant increase in dyslipidemias due to TG (36.9% vs 55.5%) and TC (7.1% vs 22.04%) was registered in all participants. From 6 months of treatment, greater increases in dyslipidemia due to TGC (34.4% vs 54.8%; $p < 0.05$) and TC (6.3% vs 20.5%; $p < 0.05$) were registered in patients with HAART combined with non-reverse transcriptase inhibitors. nucleosides (ITRNN) plus nucleosides (ITRN).

Conclusion: TG and CT dyslipidemias, as well as low HDL-c, were the most frequent in patients in the cohort under HAART. These dyslipidemias were associated with the time of treatment and the type of drug consumed.

Key words: Dyslipidemias, highly active antiretroviral therapy, HIV / AIDS.

1. MARCO TEÓRICO

1.1 Historia del VIH en el mundo

A finales de la década de los 70's empezaron a detectarse algunos casos de una rara enfermedad, todos ellos contaban con un denominador común: infección por *Cándida albicans* en la boca y el esófago, la cual se acompañaba de erupciones cutáneas en distintas partes del cuerpo, se identificaron como una forma agresiva de sarcoma de Kaposi, neumonía por *Pneumocystis carinii* y algunos casos presentaban daños neurológicos, además de una supresión del sistema inmunitario inexplicable. Estos casos fueron apareciendo en lugares tan distantes como Portugal, Haití, Francia y Estados Unidos (1).

Estas entidades patológicas se continuaron describiendo en una recopilación de casos diagnosticados con *Pneumocystis carinii* y Sarcoma de Kaposi entre 1978 a 1981 por el doctor Spira, en varones homosexuales de California y Nueva York (2). En junio de 1981 Gottlieb, Siegal y Masur, de la Universidad de California, publicaron el informe de 5 casos de jóvenes homosexuales estudiados en 3 hospitales diferentes de Los Ángeles (2).

En el año de 1984, los científicos de origen francés, Françoise Barré-Sinoussi y Luc Montagnier del Instituto Pasteur, aislaron por primera vez el virus de sida (3). En el año de 1986 el virus fue nombrado virus de inmunodeficiencia humana (VIH). El descubrimiento del virus permitió el desarrollo de un anticuerpo, el cual permitió empezar investigaciones sobre posibles tratamientos (4).

1.2 Historia del VIH en México

El primer caso de Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (Sida) en México se diagnosticó en el Instituto Nacional de Nutrición "Salvador Zubirán" en 1983. Para 1987 ya existían informes de los resultados clínicos y demográficos de los primeros 107 pacientes (106 hombres y una mujer). La edad promedio de los

sujetos fue de 35.3 años (5). Al paso de los años la prevalencia de la infección tanto en el mundo como en México ha ido en aumento.

1.3 Prevalencia de VIH en el mundo y en México

El Programa Conjunto de las Naciones Unidas sobre el VIH/Sida (ONUSIDA) informó que en 2017 había 36.9 millones de personas portadoras de VIH en el mundo (6). En México, el Centro Nacional para la Prevención y el Control del VIH y el SIDA (CENSIDA) dio a conocer que en 2018 había 203,935 casos acumulados de personas con VIH/SIDA en nuestro país, de los cuales el 82.1% eran hombres con una tasa de mortalidad del 3.82 por cada 100 mil habitantes (7).

En 2018 la Ciudad de México y el Estado de México fueron las entidades con mayor número de casos de VIH en el país, siendo Baja California Sur el estado con menor número de casos registrados en el mismo periodo. En el Estado de Hidalgo se reportaron 2,651 casos acumulados de personas portadoras del virus, ocupando el lugar 29 a nivel nacional. En el Centro Ambulatorio para la Prevención y Atención en SIDA e Infecciones de Transmisión Sexual del Estado de Hidalgo se atienden 1190 personas seropositivas, de las cuales 567 son hombres de 25 a 44 años de edad (7).

El VIH es un retrovirus, que pertenece a la familia *Retroviridae* (8). Son dos los retrovirus que producen inmunodeficiencia en los seres humanos, el más virulento y extendido en el mundo es el VIH-1 (9), muy semejante a los virus de inmunodeficiencia de los simios y al VIH-2 (10). El VIH-1 y el VIH-2 presentan diferencias genéticas que permite clasificarlos en dos tipos diferentes o serotipos, sus genomas tienen un 45% de similitud (11).

La diferencia funcional entre los dos virus es, que la cantidad de virus VIH-2 circulante en un organismo infectado es menor (suele ser frecuente una viremia en plasma muy baja), por lo que este tipo de virus evoluciona más lentamente; y es por ello que su periodo de incubación es más largo, sin embargo ambos serotipos, acaban causando el Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (Sida) (12). Como

consecuencia de la menor carga viral en el caso del VIH-2, la enfermedad que es menos agresiva y su posibilidad de contagio es menor, lo que explica su reducida difusión (13).

El VIH-1 es el responsable de la epidemia mundial de SIDA, mientras que el VIH-2 es endémico del África Oriental, de países como Senegal, Gambia, Liberia, Ghana o Nigeria (10). Son muy pocos los casos descritos de VIH-2 fuera de estos países (13).

El VIH tiene características particulares que le permiten replicarse inicialmente sin causar daño en el inmunológico.

1.4 Características estructurales del VIH

1.4.1 Envoltura del VIH

El VIH-1 tiene una forma esférica con un diámetro de 100-120nm. Del mismo modo que en todos los virus, la envoltura reside en una bicapa lipídica la cual es tomada de la membrana de la célula humana durante el proceso de reproducción de nuevas partículas. En esta envoltura se encuentran presentes algunas proteínas de la célula huésped y siendo muy significativa la proteína Env, que es la glicoproteína de envoltura del VIH. La proteína Env se encuentra anclada en la membrana y consiste en un heterotrímero formado por tres moléculas llamadas glicoproteína 120 (gp120), en la zona más externa, y de una estructura transmembranosa que consta de tres moléculas llamadas glucoproteína 41 (gp41) (fig. 1).

La estructura y funcionalidad de la proteína Env son puntos claves para entender aspectos importantes de la biología del VIH-1, tales como la interacción con receptores celulares y la evasión inmune (14). Los factores relacionados con la dificultad de neutralizar la infección por VIH-1 están directamente relacionados con la Env:

1) gran variabilidad de la envoltura con 5 regiones hipervariables en la zona más externa de gp120.

2) alto nivel de glicosilación de la Env con más del 50% de su masa en azúcares, llamada N-glicosilación, que impide la unión de anticuerpos (15),

3) enmascaramiento conformacional (16), este término describe una de las zonas más vulnerables de la proteína Env, el sitio de unión con los co-receptores (CCR5 o CXCR4), el cual no existe hasta que se organiza espacialmente después del cambio en la conformación de gp120 provocado por la interacción con los linfocitos CD4, y es muy poco susceptible a la neutralización mediada por anticuerpos (17).

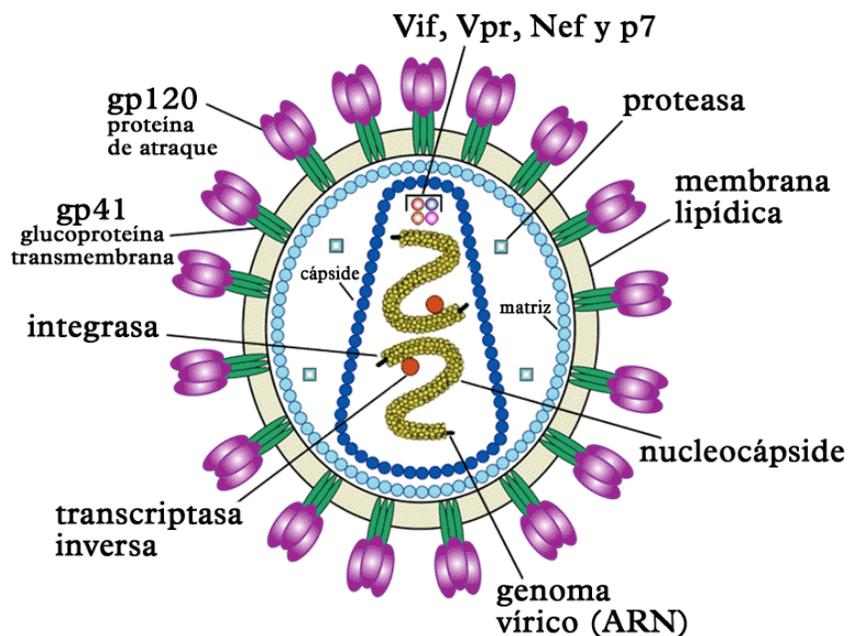


Figura 1. Esquema general de la estructura de la partícula de VIH-1. ENV: Envoltura, MA: Matriz, CA: Cápside, NC: Nucleocápside, IN: Integrasa, RT: Retrotranscriptasa, PR, Proteasa, ARN: Genoma del virus. Aunque el número de *spikes* de Env (gp120/gp41) que puede recubrir una partícula de 100-120nm es de más de 70, las estimaciones más recientes indican que este número es mucho más bajo con una media de 14 *spikes* por virión (18).

1.5 Interacciones del virus con los lípidos

El virus influye de manera notable en los lípidos plasmáticos y la dislipidemia asociada a la infección de VIH, interacción que fue reconocida años antes de la introducción de la TARAA. En general, se caracterizan por dos factores: incremento en la concentración de los triglicéridos plasmáticos (TG) y disminución en la concentración del colesterol de lipoproteínas de alta densidad (HDL) (19).

El descenso de HDL se ha relacionado con un estado de activación inmune e inflamación crónica, observándose un patrón de características similares en otras enfermedades crónicas que comparten en su patogenia una producción incrementada de moléculas, en especial interferón alfa (IFN- α). El factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) puede ser en parte también responsable de las alteraciones de los lípidos plasmáticos al interferir en el metabolismo y oxidación de los ácidos grasos libres y por reducir la lipólisis inducida por insulina (20).

El propio VIH influye en la disminución de los niveles séricos de HDL, al disminuir el transporte inverso de colesterol, reduciendo la capacidad de transferencia del colesterol desde el macrófago a través de la actividad de ABCA-1 (*ATP-binding cassette transporter A1*). La inflamación provocada por la infección estimula la lipasa endotelial y la fosfolipasa A2, que también reducen los niveles de HDL (21).

La progresión hacia la etapa sintomática de la enfermedad causa una mayor disminución de las lipoproteínas HDL y del colesterol total, además de un aumento en la concentración de los triglicéridos. La severidad de las alteraciones es mayor en presencia de cuentas bajas de linfocitos CD4 (<200 cel/mm³) (22). Estos cambios se observan en cualquier infección con repercusión sistémica; no son específicos a la infección por VIH (23).

La dislipidemia puede ser explicada por varios mecanismos:

1. *Infección por VIH.* La infección por VIH asintomática se asocia con una disminución temprana en las concentraciones plasmáticas de HDL (22). La

progresión hacia la etapa sintomática de la enfermedad y al síndrome de inmunodeficiencia adquirida causa una disminución mayor de las lipoproteínas HDL, descenso del colesterol total, aumento de triglicéridos y las sub clases pequeñas y se acumulan densas de las lipoproteínas LDL. Los niveles de colesterol HDL son menores en pacientes con cuentas bajas de linfocitos CD4 (24). Las anomalías lipídicas responden de manera inespecífica a una infección que repercute a nivel sistémico; han sido relacionadas las concentraciones plasmáticas de triglicéridos con las concentraciones de β 2-microglobulina y de factor de necrosis tumoral- α , o de interferón- γ (25). La hipertrigliceridemia se debe a disminución de la actividad de la lipasa lipoproteica, debido al acúmulo sanguíneo de sus inhibidores (ej. ácidos grasos). La producción lipoproteínas a nivel hepático es anormalmente baja, lo cual limita la severidad de la hipertrigliceridemia.

2. *Recuperación nutricional.* El inicio de la TARAA causa recuperación del peso y del estado de nutrición; lo que conlleva a un aumento en la producción hepática de lipoproteínas. Por consiguiente, las concentraciones de los lípidos séricos regresan a las concentraciones previas a la infección. En los estudios que analizaron el efecto de la TARAA no han tomado en cuenta esta variable; es posible que pueda ser sobreestimada la magnitud de los efectos adversos del tratamiento (26).

3. *Retraso en la eliminación de lipoproteínas ricas en triglicéridos.* Los inhibidores de la proteasa (IP) inhiben la actividad de la lipasa lipoproteica y de la lipasa hepática; ambas son responsables de la eliminación de las lipoproteínas ricas en triglicéridos. Es probable que esta falla tenga repercusión en la fisiopatología de la dislipidemia. Se ha propuesto que los IP inhiben a la proteína relacionada con el receptor de LDL (LRP), la cual es la encargada de la eliminación de las lipoproteínas ricas en triglicéridos parcialmente catabolizadas (llamadas remanentes). No obstante, la disrupción específica de LRP no causa dislipidemia; esto sólo se observa si coexiste con una función disminuida del receptor de LDL. En cambio, estas anomalías metabólicas son la causa principal de la

hipertrigliceridemia en la etapa aguda de la infección y en el síndrome de desgaste, en dicha condición la producción de lipoproteínas a nivel hepático está disminuida (27).

4. *Metabolismo de las HDL.* Los niveles bajos de lipoproteínas HDL se pueden explicar por una menor actividad de la lipasa lipoproteica, esta enzima es responsable de un importante porcentaje de la síntesis de las HDL. Asimismo, las altas concentraciones de triglicéridos son causa de colesterol HDL bajo (por un aumento de la depuración de la HDL rica en triglicéridos) (28).

5. *Factores genéticos.* Distintos polimorfismos de las apolipoproteínas E y C-III ocasionan diferencia en el perfil de lípidos. El alelo e2 se asocia a niveles más altos de triglicéridos (28, 29).

Sin embargo la dislipidemia también puede ser causada por el tratamiento antirretroviral.

1.6 Patogenia de la dislipidemia asociada al tratamiento antirretroviral

Los antirretrovirales alteran el perfil lipídico mediante mecanismos complejos que involucran las respuestas hormonal e inmune (30), como la disfunción a nivel mitocondrial (depleción del ADN mitocondrial, que afecta la cadena respiratoria y reducción de la producción de energía) (31). La inhibición de la cadena respiratoria mitocondrial puede ser responsable de las anomalías en varios tipos de células, incluidos los adipocitos, que eventualmente podría conducir a la lipoatrofia (32).

El mecanismo responsable de la inducción de la dislipidemia en portadores del VIH todavía no está completamente dilucidado, sin embargo, se han propuesto una teoría basada en la correlación entre el sitio catalítico de la proteasa del VIH (donde ocurre la unión de los inhibidores de proteasa) y proteínas implicadas en el metabolismo lipídico: CRABP-1 (*Cytoplasmatic Retinoic-Acid Binding Protein Type 1*) y LRP (*Low Density Lipoprotein-Receptor Related Protein*) (33). De ese modo, los inhibidores de proteasa inhiben la acción de la CRBP-1 y se unen la LRP,

resultando en hiperlipidemia. Debido a la ocupación del sitio de la CRBP-1, los inhibidores de proteasa inhiben el metabolismo del ácido retinoico y disminuyen la actividad de PPAR- γ (*Peroxisome-proliferator-activated receptor type gama*), el cual es importante para la diferenciación de los adipocitos y su apoptosis.

Estos mecanismos conducen a la hiperlipidemia por disminución del almacenamiento periférico y al incremento de la liberación de lípidos en la sangre. La inhibición de la LRP implica menor captación de triglicéridos por el hígado y menor clivaje de estos a ácidos grasos y glicerol, que debería ocurrir por actividad del complejo LRP-LPL (lipasa lipoproteica) (34).

La infección de VIH es asociada con cambios importantes en los lípidos séricos y el metabolismo de lipoproteínas y en el riesgo aumentado de enfermedad coronaria. Por otra parte, estudios han indicado el efecto de los fármacos contra el VIH en lipodistrofia y dislipidemia, sin embargo la infección por VIH sobre el metabolismo de colesterol celular permanecen sin esclarecer (35). El VIH-1 afecta el transportador ABCA1 (*ATP-binding cassette transporter A1*) que se encarga del flujo de colesterol en los macrófagos. Además, en estos macrófagos hay una disminución considerable de la apolipoproteína A1, que influye en la alteración del metabolismo de los lípidos y a la formación de placas ateroscleróticas (36).

Existe un patrón considerado clásico de trastornos del metabolismo lipídico asociado a la TARAA y es la elevación de TG (>150 mg/dL), elevación de CT (>200 mg/dL) y LDL (>100 mg/dL) y descenso de HDL (<40 mg/dL) (37). Con frecuencia estas alteraciones lipídicas se acompañan del incremento del número de partículas LDL densas y pequeñas (38) elevación de lipoproteína A y apolipoproteína B (39).

Estas alteraciones lipídicas podrían ser resultado de una reducción en el catabolismo de c-VLDL, producido por el propio virus, por el tratamiento con IP (40), o por incremento de la producción de VLDL inducido por la TARAA (41). Otros mecanismos potencialmente responsables de estas alteraciones son una

reducción en la hidrólisis de lipoproteínas ricas en TG mediada por lipasas plasmáticas y tisulares, inducida por la TARAA (42), alteraciones del catabolismo de los ácidos grasos libres postprandiales y reducción de la captación tisular de ácidos grasos libres (43). Se ha reportado que los Inhibidores de Proteasa y los Inhibidores de la Transcriptasa Reversa Análogos de Nucleósidos (ITRAN) y los Inhibidores No Nucleósidos de la Transcriptasa Reversa (ITRNN) están involucrados en la aparición de dislipidemia. Se ha demostrado que los IP aumentan la síntesis hepática de VLDL, incrementado los niveles plasmáticos de TG, particularmente Rironavir y Lopinavir (44).

1.7 Prevalencia de dislipidemia en pacientes con VIH

El estudio DAD (Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs Study), realizado en el 2003 combinó 11 cohortes de pacientes infectados con el virus VIH, con un total de 23.468 pacientes de 3 continentes, durante un periodo de 1.6 años (45), pudo identificar que la hipertrigliceridemia fue la dislipidemia más frecuente (54.3%), seguida de hipercolesterolemia con 44.1% y el colesterol HDL bajo con 23.8% (46).

Por otro lado en un estudio realizado en México en el que se incluyeron 468 pacientes seropositivos con y sin tratamiento antirretroviral, la prevalencia de dislipidemia fue: hipertrigliceridemia (53.6%); colesterol HDL < 35 mg/dL (44.4%). Se identificó que la prevalencia de hipertrigliceridemia fue significativamente mayor en los pacientes en tratamiento antirretroviral en comparación con los pacientes sin tratamiento antirretroviral (35.1 vs. 53.6%, $p = 0.001$). La misma tendencia se observó para la prevalencia de hipercolesterolemia (8.4 vs 11.0%), colesterol HDL bajo (37.9 vs 44.4%) (23).

1.8 Lipidoma en VIH

Existen diversos estudios en los cuales se ha evaluado el lipidoma (totalidad de los tipos de lípidos en las células) de los pacientes seropositivos, donde el VIH y la terapia antirretroviral se han asociado con un aumento de la enfermedad cardiovascular y cambios importantes en el metabolismo de los lípidos.

En un estudio se analizó el perfil de lípidos en plasma en 115 participantes VIH positivos sin ARV aleatorizados a uno de tres esquemas: tenofovir / emtricitabina con efavirenz, atazanavir reforzado con ritonavir (atazanavir / r) o zidovudina / abacavir, donde se observó que las concentraciones de lípidos fueron más altas con efavirenz en comparado con atazanavir / r o zidovudina / abacavir (47). Mientras que Ritonavir tiene un efecto más perjudicial sobre el perfil lipídico, mientras que atazanavir y darunavir tienen un impacto notablemente menor sobre el colesterol total, LDL y HDL (48).

En otro estudio se comparó el lipidoma de personas seronegativas con personas portadoras del virus del VIH, y se analizó la concentración y la composición de ácidos grasos de más de 1,200 especies diferentes de lípidos en 13 clases de lípidos, y se reportaron proporciones alteradas de ácidos grasos saturados y ácidos grasos poliinsaturados en individuos VIH positivos que pueden exacerbar la inflamación y la progresión de la enfermedad (49). Las anomalías de lípidos asociadas a la TARAA son más evidentes con el uso de inhibidores de proteasa, particularmente cuando son estimulados por inhibidores del citocromo p450 3A4, aunque los ITRNN, también incrementan de manera importante los niveles de lípidos (50, 51)

1.9 Estado de nutrición asociado a VIH

El efecto de la infección por el VIH en el estado de nutrición se identificó desde el inicio de la epidemia, la emaciación es uno de los signos más visibles de desnutrición a medida que los pacientes pasan del VIH al SIDA (52). El VIH afecta

el estado nutricional al aumentar las necesidades energéticas, reducir la ingesta de alimentos y afectar negativamente la absorción y el metabolismo de nutrientes (53). Por lo anterior no satisfacer las necesidades nutricionales de los pacientes VIH puede provocar una disminución de la inmunidad y una mayor susceptibilidad a las infecciones oportunistas, lo que puede conducir a una mayor desnutrición. Por lo que la ingesta suficiente de nutrientes puede mejorar la absorción y tolerancia a los antirretrovirales (54).

Después de la TARAA, los pacientes con VIH son cada vez más propensos a la aparición de sobrepeso u obesidad. La ganancia de peso se asocia a una mejoría del estado de salud y se asemeja a las tendencias de la población en general hacia el riesgo de padecer enfermedades asociadas con el sobrepeso (55). El estudio *Nutrition for Healthy Living* mostró que el 27 % de las mujeres con VIH presentaban sobrepeso y 31% obesidad, mientras que el 33 % de los hombres tenían sobrepeso y 21 % obesidad.

Asimismo, se reportó un aumento en la prevalencia del sobrepeso del 33 % al 40 % en hombres y del 27 % al 34 % en las mujeres, mientras que la prevalencia de obesidad ha aumentado de 6 a 13 % en hombres y del 21 % al 29 % en las mujeres (56). En 2005 un estudio de la Universidad de Pensilvania, que incluyó a 1689 pacientes, mostró que el sobrepeso y la obesidad tenían mayor prevalencia que la pérdida de peso, por lo tanto, concluyeron que el estado nutricional del paciente que vive con VIH debe monitorizarse muy de cerca, ya que es probable que la obesidad coadyuve a desarrollar alteraciones metabólicas asociadas con el VIH y el tratamiento antirretroviral (57). En América latina, un estudio retrospectivo que incluyó a 203 adultos con VIH/SIDA, asoció el inicio de la terapia antirretroviral con la aparición de sobrepeso u obesidad, reportó que el 63% de los pacientes habían incrementado peso, siendo mayor el aumento de peso en aquellos individuos con menor recuento de células CD4 al iniciar la terapia antirretroviral. En ese estudio se identificaron 39 casos nuevos de sobrepeso y obesidad, con una tasa de progresión del 19 %, en donde los pacientes del sexo masculino presentaron mayor tendencia hacia el sobrepeso y las mujeres hacia la obesidad,

en este estudio también se observó una relación directa en los individuos admitidos con peso normal entre el nivel de IMC al momento de la admisión y el sobrepeso alcanzado al final del estudio (58).

En un estudio multicéntrico observacional en Estados Unidos de Norteamérica, en el que participaron 4,586 pacientes infectados por VIH de 1985 a 2004, se concluyó que los pacientes que desarrollaban obesidad o tenían sobrepeso tenían una alta incidencia de hipertensión e hiperlipidemia (59), más allá de las consecuencias para la salud, estas comorbilidades incrementan los costos de atención médica de las complicaciones del sobrepeso u obesidad en pacientes seropositivos (59).

2. PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN

La implementación de la terapia antirretroviral altamente activa (TARAA) ha dado como resultado la disminución de la mortalidad de los pacientes seropositivos; sin embargo, se ha observado que la cronicidad de la enfermedad ha provocado la aparición de complicaciones metabólicas, principalmente en la alteración de los niveles de los lípidos séricos, que si no se previenen o tratan pueden comprometer la salud de estos pacientes a largo plazo.

Las dislipidemias se encuentran entre los principales factores de riesgo para desarrollar enfermedades cardiovasculares, las cuales se hallan entre las cuatro primeras causas de muerte en México. Dentro de las complicaciones más importantes de las dislipidemias están los infartos del corazón y la aterosclerosis, la cual puede originar trombos y eventos vasculares cerebrales.

Sin embargo, en México son escasos los estudios que han descrito la prevalencia de dislipidemias en pacientes con VIH, y específicamente en el estado de Hidalgo no existen reportes que permitan conocer la magnitud de esta complicación, por lo que surge el interés de conocer la frecuencia de dislipidemias antes y después de la TARAA, así como las alteraciones en lípidos que más se presentan a lo largo del tiempo y su asociación con el uso de fármacos antirretrovirales.

3. HIPÓTESIS

El uso de la terapia antirretroviral altamente activa (TARAA) aumenta en un corto tiempo (6 meses) las concentraciones de lípidos en sangre en pacientes portadores de VIH, y estas concentraciones incrementan aún más con el uso prolongado de la TARAA.

4. JUSTIFICACIÓN

Con el uso de TARAA se ha incrementado la sobrevivencia de los pacientes VIH; sin embargo, se han propiciado nuevos retos en la salud. Uno de ellos es, que el consumo de algunos antirretrovirales se relaciona con el aumento de lípidos en sangre, debido a efectos secundarios de los fármacos y por la propia infección viral. Estas dislipidemias incrementan el riesgo de desarrollar otras patologías como diabetes, enfermedad cardiovascular y posiblemente la muerte asociada a estas independientemente del VIH.

Una de las complicaciones más importantes de las dislipidemias a largo plazo suelen ser los infartos al corazón, además de la aterosclerosis, que puede provocar trombosis y hemorragias cerebrales. El estudio HOPS (HIV Outpatient Study)(60), reporte prospectivo observacional de 5,672 pacientes seguidos desde 1992, mostró que la incidencia de infarto del miocardio aumentó con el uso de algunos antirretrovirales (razón de momios 7.1, IC 95%1.6-44.3). Un metaanálisis (80 estudios de personas que viven con VIH y un seguimiento total de 3,5 millones de personas/año) informó que el riesgo de ECV se duplica en el VIH, siendo significativamente más alta que en la población general (61).

En pacientes con VIH/Sida existe un mayor riesgo de que las complicaciones vasculares incrementen su frecuencia con el tiempo, ya que la población debe seguir consumiendo la TARAA y envejecerá, incrementado la posibilidad de conjugarse con otros factores que favorezcan la aterosclerosis. Una complicación adicional resultante del daño vascular será un aumento en la incidencia de insuficiencia cardíaca, por lo cual resulta necesario dimensionar el fenómeno para que sirva de base para implementar estrategias que permitan retrasar las complicaciones cardiometabólicas a largo plazo. La evidencia que resulte de esta investigación permitirá proponer las acciones que pueden prevenir el desarrollo de dislipidemias en pacientes seropositivos, sugerir esquemas de tratamientos de fármacos antirretrovirales y la implementación de directrices dietéticas para mejorar la calidad de vida de los pacientes.

5. OBJETIVOS

5.1 Objetivo general

Evaluar la frecuencia de dislipidemias y estado de nutrición antes y después de iniciar la terapia antirretroviral en una cohorte de pacientes portadores de VIH que son atendidos en el Centro Ambulatorio para la Prevención y Atención en SIDA e Infecciones de Transmisión Sexual de Hidalgo.

5.2 Objetivos específicos

1. Evaluar la frecuencia de dislipidemias previas al inicio de la terapia antirretroviral en pacientes portadores de VIH atendidos en el Centro Ambulatorio para la Prevención y Atención en SIDA e Infecciones de Transmisión Sexual de Hidalgo (CAPASITS Hidalgo).
2. Evaluar la frecuencia de dislipidemias a los 6, 24, 36 y 48 meses después del inicio del tratamiento antirretroviral en los pacientes portadores de VIH atendidos en el CAPASITS Hidalgo para describir su evolución.
3. Evaluar el estado nutricional a través de indicadores antropométricos al inicio, a los 6, 24, 36 y 48 meses después del tratamiento antirretroviral de los pacientes portadores de VIH atendidos en el CAPASITS Hidalgo para determinar los cambios en las prevalencias.
4. Determinar la evolución de las dislipidemias de acuerdo al tipo de familia antirretroviral utilizada en los pacientes portadores de VIH atendidos en el CAPASITS Hidalgo para identificar una relación entre las dos variables.

6. MÉTODOS Y PROCEDIMIENTOS

6.1 Tipo y diseño del estudio

Estudio de cohorte retrospectivo.

6.2 Población de estudio

Pacientes activos que contaran con expediente clínico y que habían iniciado tratamiento antirretroviral en CAPASITS Hidalgo de enero de 2010 al mes de agosto 2016, que contaran con análisis de perfil de lípidos (colesterol, triglicéridos, colesterol HDL y colesterol LDL).

6.2.1 Muestra

Se incluyeron todos los expedientes de pacientes que cumplieran con los criterios de inclusión, dando un total de 425 de expedientes (Figura 2).

6.2.2 Criterios de inclusión, exclusión y eliminación

6.2.2.1 Criterios de inclusión

- Expedientes de pacientes que tengan registros de concentraciones séricas de colesterol total, triglicéridos, colesterol HDL y colesterol LDL, previo al inicio de una TARAA y a los 6, 24, 36 y 48 meses del tratamiento.
- Pacientes que ingresaron al servicio de medicina general de enero de 2010 a agosto del 2016 y activos al momento de la evaluación.
- Pacientes con una carga viral ≤ 40 copias/mL y recuento de CD4+ ≥ 200 cel/mm³, lo que indica un control adecuado por el consumo de su TARAA.

6.2.2.2 Criterios de exclusión

- Expedientes de pacientes que no tengan registros de lípidos antes, a los 6, 24, 36 y 48 meses de iniciar la TARAA.
- Pacientes que hayan ingresado a CAPASITS Hidalgo con algún tipo de tratamiento antirretroviral previo.
- Pacientes diagnosticados con alguna dislipidemia (hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia y HDL bajo) previas al inicio de la TARAA.
- Pacientes con tratamientos farmacológicos con efectos hipolipemiantes (fibratos y estatinas).

6.4 Variables y escala de medición

Tabla 1. Variables de estudio y escala de medición

Variable	Tipo	Definición conceptual	Definición operacional	Escala de medición	Fuente de información
1. Niveles de triglicéridos / Variable dependiente	Cuantitativa	La prueba de triglicéridos mide los triglicéridos en suero	Niveles de triglicéridos en suero que presentó en el perfil de lípidos	Normal < 150 mg/dL Alto ≥ 150 mg/dL	Expediente clínico
2. Niveles de colesterol total / Variable dependiente	Cuantitativa	La prueba de colesterol total mide el colesterol total en sangre	Niveles de colesterol total en suero que presentó en el perfil de lípidos	Normal < 200 mg/dL Alto ≥ 200 mg/dL	Expediente clínico
3. Niveles de colesterol de lipoproteínas de alta densidad (HDL) / Variable dependiente	Cuantitativa	La prueba de HDL mide la cantidad de lipoproteínas de alta densidad en suero	Niveles de lipoproteínas de alta densidad en suero que presentó en el perfil de lípidos	Normal ≥ 40 mg/dL Bajo < 40 mg/dL	Expediente clínico
4. Niveles de colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL) / Variable dependiente	Cuantitativa	La prueba de LDL mide la cantidad de lipoproteínas de baja densidad en suero a través de la fórmula de Friedewald $LDLc = CT - (HDLc + TG/5)$	Niveles de lipoproteínas de baja densidad en suero que presentó en el perfil de lípidos	Normal < 130mg/dL Alto ≥ 130 mg/dL	Expediente clínico
5. Terapia antirretroviral altamente activa (TARAA) / Variable independiente	Cualitativa	Combinación de medicamentos contra el VIH, que incluye al menos dos tipos de familias de antirretrovirales diferentes	Tipo de medicamentos antirretrovirales que tiene indicado cada uno de los pacientes	1. Esquema con al menos un Inhibidor no nucleósido de la transcriptasa reversa y/o un inhibidor de proteasa. 2. Esquema que no contenga inhibidor no nucleósido de la transcriptasa reversa y/o un Inhibidor de proteasa.	Expediente clínico
6. Carga viral/ variable	Cuantitativa	La medición de carga viral determina el número de copias del virus por	Niveles de carga viral que presentó en su	1. Control virológico < 37 copias/mL	Expediente clínico

dependiente		mililitro de sangre	última consulta	2. Sin control virológico ≥ 37 copias/MI	
7. Conteo de CD4+ / variable dependiente	Cuantitativa	Mide la cantidad de linfocitos CD4+ por mililitro de sangre	Conteo de CD4+ que presentó al inicio, 6, 24, 36 y 48 meses después de iniciar la TARAA.	1. Sin compromiso inmune > 200 células/mL 2. Con compromiso inmune ≤ 200 células/mL	Expediente clínico
8. Tensión arterial / variable dependiente	Cuantitativa	Cantidad de presión que se ejerce en las paredes de las arterias al desplazarse la sangre por ellas.	Tensión arterial que presentó al inicio, 6, 24, 36 y 48 meses después de iniciar la TARAA	1. Normal Sistólica: < 120 mm/Hg Normal diastólica: < 80 mm/Hg 2. Hipertensión Sistólica: ≥ 130 hipertensión ≥ 80 mm/Hg	Expediente clínico
9. Peso / Variable dependiente	Cuantitativa	El peso corporal es la fuerza que genera la gravedad sobre el cuerpo humano, se requiere de una báscula para hacer la medición	Peso corporal que presentó al inicio, 6, 24, 36 y 48 meses después de iniciar la TARAA	Registro de peso corporal medido con una báscula marca SECA UM-081®. Los resultados se expresarán en kilogramos.	Expediente clínico
10. Talla / Variable dependiente	Cuantitativa	Medida antropométrica que designa la altura de un individuo	Talla en metros que presentó al inicio, 6, 24, 36 y 48 meses después de iniciar la TARAA	Registro de talla medida con un estadímetro de pedestal marca SECA 220®. Los resultados se expresarán en metros.	Expediente clínico

6.5 Procedimientos del estudio

Se hizo una revisión de 1241 expedientes de pacientes activos en el CAPASITS Hidalgo que habían iniciado tratamiento antirretroviral de enero de 2010 a agosto de 2016; de los cuales 956 fueron hombres y 285 mujeres; 425 pacientes cumplieron con los criterios de selección (H: 366 y M: 59): se registraron los valores de lípidos séricos (colesterol total, triglicéridos, colesterol HDL, colesterol LDL), carga viral, conteo de CD4+, esquema antirretroviral, peso, talla, tensión arterial sistólica y diastólica antes del inicio del tratamiento antirretroviral, a los 6, 24, 36, 48 meses después de iniciado el tratamiento, así como los resultados más recientes que hubieran en el expediente clínico (Figura 2).

Una vez construida la base de datos, se procedió al análisis y comparación de los datos antes del inicio del tratamiento y en intervalos de 6, 24, 36, 48 meses después de iniciada la medicación, además se utilizaron los registros de medidas antropométricas como peso y talla, las cuales se utilizaron para determinar índice de masa corporal (IMC) utilizando la fórmula de: $\text{peso}(\text{kg})/\text{talla}(\text{m})^2$. Para el diagnóstico de IMC se utilizaron los puntos de corte de la Organización Mundial de la Salud (Tabla 1).

Tabla 2. Clasificación de IMC (Kg/m^2) para adultos, OMS (62)

Peso insuficiente	< 18.5
Intervalo normal	18.5-24.9
Sobrepeso	25.0-29.9
Obesidad grado I	30.0-34.9
Obesidad grado II	35.0-39.9
Obesidad grado III	≥ 40.0

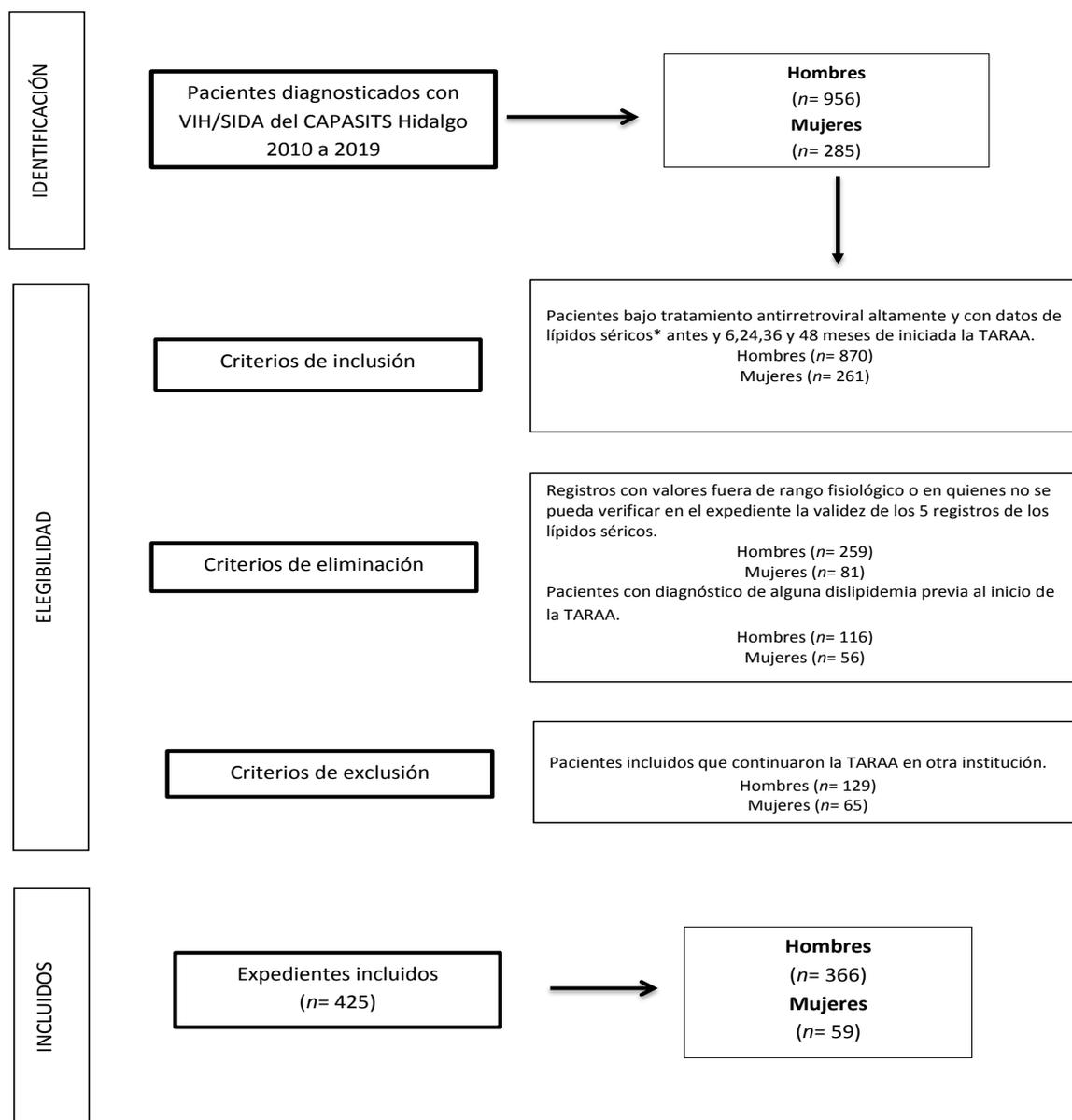


Figura 2. Diagrama de flujo que muestra la selección de la población de estudio.

Los compuestos activos de las familias de antirretrovirales usados en los esquemas de los pacientes fueron los siguientes:

1) Inhibidores de la transcriptasa reversa no análogos de los nucleósidos (ITRNN) (efavirenz, nevirapina), 2) Inhibidores de la transcriptasa reversa análogos de los Nucleósidos (ITRN) (abacavir, emtricitabina, lamivudina, zidovudina y tenofovir), 3) inhibidores de la proteasa (IP) (atazanavir, darunavir, fosamprenavir, lopinavir, ritonavir, saquinavir), 4) inhibidores de la integrasa (INSTI) (raltegravir, bicteggravir, dolutegravir).

Se agruparon los medicamentos antirretrovirales con los que iniciaron tratamiento de acuerdo con la familia a la que pertenecían de la siguiente manera: grupo 1: Inhibidores de la transcriptasa reversa no análogos de los Nucleósidos (ITRNN) e (ITRN); grupo 2: Inhibidores de la integrasa (INSTI) e Inhibidores de la transcriptasa reversa análogos de los nucleósidos; grupo 3: Inhibidores de la transcriptasa reversa análogos de los nucleósidos e inhibidores de proteasa (IP).

Las cargas virales fueron registradas en los mismos intervalos; valores por debajo del límite de detección fueron manejados como ≥ 40 copias/mL en el análisis estadístico. Para la clasificación de las dislipidemias se tomaron los puntos de corte de las Guías *Adult Treatment Panel III* (63) (Tabla 2).

Tabla 3. Niveles de lípidos recomendados por el Adult Treatment Panel III Guidelines

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

6.6 Análisis estadístico

Los resultados de esta investigación fueron analizados y procesados en el programa SPSS versión 21. Para verificar que los datos presenten una distribución normal se realizó una prueba de Kolmogórov-Smirnov; para todas las características generales de cada variable se utilizaron medidas de tendencia central y de dispersión (mediana y rango intercuartílico: RIC). Para las diferencias entre las mediciones de las variables a través de los meses se aplicó la prueba de Wilcoxon. Para las diferencias entre proporciones de los grupos de estudio se aplicó la prueba de McNemar. Se aceptaron los valores de probabilidad menores a 0.05 como significativos.

6.7 Consideraciones éticas

El protocolo de investigación fue aprobado por los Comités de Ética e Investigación del Instituto de Ciencias de la Salud y de los Servicios de Salud de Hidalgo, con números de registros CEEI-045-2019 y FSSA2019088, respectivamente. Se tomaron en cuenta los aspectos éticos establecidos en el capítulo I, artículos 13 al 27 y capítulo III, los artículos 34 al 39 del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud (64), y la declaración de Helsinki (65). La clasificación del riesgo del estudio es mínima de acuerdo a lo establecido en el reglamento de la ley general de salud en materia de investigación de acuerdo al inciso II artículo 17 (64).

7. RESULTADOS

En la tabla 4 se muestran los resultados de las características clínicas antes de iniciar la terapia antirretroviral (basales) de los pacientes por sexo, en total se incluyeron 425 expedientes de pacientes VIH positivos, que iniciaron tratamiento entre el año 2010 al 2019 en el CAPASITS Hidalgo, del total de los pacientes el 86% (n= 366) fueron hombres. Antes de iniciar tratamiento, las medianas de los niveles de triglicéridos, colesterol total y colesterol LDL estuvieron dentro de valores normales, en contraste las medianas de colesterol HDL tuvieron valores por debajo del rango normal (33.1 mg/dL, RIC 26-42) tanto en hombres como en mujeres. La mediana de la tensión arterial sistólica fue de 110 mmHg (RIC 100-120) y para la tensión diastólica fue de 70 mmHg (RIC 60-80). La carga viral promedio basal fue 110,200 copias/mL (RIC 34,700-318,800). La mediana del recuento de linfocitos CD4+ inicial fue de 146 CD4 cel/mm³ (RIC 58-311).

Tabla 4. Descripción de las características clínicas basales de los pacientes por sexo.

	Hombres (n= 366)	Mujeres (n= 59)	Total (n= 425)
	Mediana (RIC)		
	Basal	Basal	Basal
Triglicéridos (mg/dL)	126.5 (92.5-179.5) ^a	140 (90-186) ^a	128 (92-179.5) ^a
Colesterol T (mg/dL)	135 (110-159.2) ^a	153 (131-173) ^a	137 (112-161.5) ^a
HDL colesterol (mg/dL)	33 (26-41.7) ^a	40.8 (26.5-59) ^a	33.1 (26-42) ^a
LDL colesterol (mg/dL)	78.4 (57.9-99.1) ^a	89 (38.5-132) ^a	78.8 (56.9-100.0) ^a
TAS (mmHg)	110 (100-120) ^a	100 (90-110) ^a	110 (100-120) ^a
TAD (mmHg)	70 (62.5-80) ^a	70 (60-70) ^a	70 (61.2-80) ^a
Carga viral (miles)	114.6 (37.7-321.5) ^a	84.2 (15.4-315.8) ^a	110.2 (34.7-318.8) ^a
CD4 (cel/mm ³)	146 (58-311) ^a	124 (74-236) ^a	146 (58-311) ^a

Las comparaciones son entre el valor basal y a los 6, 24, 36, 48 meses de la terapia antirretroviral altamente activa (TARAA). Wilcoxon

IMC =índice de masa corporal, RIC= rango intercuartílico.

Letras distintas en la misma fila indican un p-value <0.05 de acuerdo con la prueba

En la tabla 5 se presenta la descripción de las características antropométricas y el estado nutricional por sexo. La edad promedio al inicio de las mediciones para todos los pacientes fue de 31 años (RIC 26-38). Al inicio del tratamiento hubo una prevalencia del 62.6% y 54.2% de pacientes en normo peso en hombres y mujeres, respectivamente. Sin embargo, el 18.9 % de hombres y el 27.1 % de mujeres, tenían sobrepeso en la medición basal; el 11.9% de las mujeres tenían obesidad antes de iniciar la terapia antirretroviral.

Tabla 5. Descripción de características antropométricas y estado nutricional por sexo.

	Hombres (n= 366)	Mujeres (n= 59)	Total (n= 425)
	Basal	Mediana (RIC) Basal	Basal
Edad	30 (25-37)	35 (28-40)	31 (26-37)
IMC (kg/m ²)	22.3 (19.8-24.5) ^a	24.0 (22.1-26.8) ^a	22.6 (19.9-24.9) ^a
Peso (Kg)	60.7 (53.7-69.6) ^a	56.6 (50-62.7) ^a	60 (53.2-69) ^a
Talla (m)	1.66 (1.62-1.71) ^a	1.52 (1.48-1.58) ^a	1.65 (1.6-1.7) ^a
Estado Nutricional (%)			
Bajo peso	15.3	6.8	14.1
Normal	62.6	54.2	61.4
Sobrepeso	18.9	27.1	20
Obesidad	3.3	11.9	4.5

Letras distintas en la misma fila indican un p-value <0.05 de acuerdo con la prueba Wilcoxon. IMC =índice de masa corporal, RIC= rango intercuartílico.

En la tabla 6, se presentan las características clínicas por sexo a los 6, 24, 36 y 48 meses de iniciado el tratamiento antirretroviral. Los niveles de triglicéridos tuvieron cambios significativos en ambos grupos a los 48 meses de tratamiento, al igual que en el caso de los niveles del colesterol total (p= <0.05). Sin embargo, en el caso del colesterol HDL los hombres tuvieron elevación significativa en todas las mediciones y las mujeres solo en el mes 48 (p <0.001). Los niveles de colesterol LDL del grupo de los hombres tuvieron un cambio significativo solo en las

mediciones de los meses 24 y 48 ($p < 0.05$). Las medianas tanto de la tensión arterial sistólica como la diastólica, se mantuvieron en rangos normales a lo largo de todas las mediciones. Las cargas virales se redujeron significativamente desde la medición en el mes 6 e igualmente hubo un aumento significativo del conteo de CD4+ en la misma medición ($p < 0.001$).

Tabla 6. Características clínicas por sexo a los 6, 24, 36 y 48 meses de iniciada la terapia antirretroviral

	Hombres (n= 366)				Mujeres (n= 59)				Total (n= 425)			
	Mediana (RIC)				Mediana (RIC)				Mediana (RIC)			
	6 meses	24 meses	36 meses	48 meses	6 meses	24 meses	36 meses	48 meses	6 meses	24 meses	36 meses	48 meses
Triglicéridos (mg/dL)	145.2 (106-211) ^a	151.5 (102.8-207) ^a	1505.5 (102-204) ^a	161 (108.5-221.5) ^b	153.5 (110-215.5) ^b	135 (103-186)	164 (108-235) ^b	150.5 (107.7-234.2) ^b	146 (107-211) ^a	145 (103-204.5) ^a	152 (105-209) ^a	160 (108-222) ^b
Colesterol T (mg/dL)	62.5 (140.8-186)	162 (139.2-190.7) ^a	166.8 (144-194) ^a	188 (146.5-195) ^b	175 (104.3-125.7) ^a	177 (151-200) ^a	182 (158-205) ^a	179.5 (155.7-204) ^b	164 (141-189) ^a	164 (140-195) ^a	171 (144-197) ^a	170 (149-196) ^a
HDL colesterol (mg/dL)	40 (33-49.2) ^a	37 (19-45.8) ^a	40 (34.1-49) ^a	38 (29.1-48.3) ^b	42 (31.2-55)	28.1 (20-50.3)	48.5 (40-54.2)	40 (39.1-51) ^a	40 (33-49.9) ^a	36 (19-47) ^a	41 (35-50) ^a	38 (28.6-49) ^b
LDL colesterol (mg/dL)	94.8 (73.6-120)	92 (73.3-113) ^b	93.2 (70-117.5)	87 (52-111.5) ^b	104.3 (82.3-125.7)	109.1 (89.9-122.5)	100.9 (63.9-130.7)	64.3 (60-105.7)	95 (74.5-120.6)	94.9 (74-113.7)	95 (70-118.5)	85 (42-110) ^a
TAS (mmHg)	110 (100-120) ^a	110 (100-120) ^b	110 (100-120) ^a	110 (100-120) ^a	100 (90-110)	100 (100-110)	100 (90-120)	110 (100-110) ^b	110 (100-120) ^a	110 (100-120) ^a	110 (100-120) ^a	110 (100-120) ^a
TAD (mmHg)	70 (70-80) ^b	70 (70-80)	70 (70-80) ^a	70 (70-80) ^b	70 (60-70)	70 (60-70)	70 (60-70)	70 (60-70)	70 (70-80) ^b	70 (60-80)	7 (70-80) ^b	70 (60-80) ^b
Carga viral (miles)	39 (37-40) ^a	39 (37-40) ^a	39 (37-40) ^a	0.039 (0.038-0.040) ^a	39 (39-48) ^a	39 (37-40) ^a	39 (37-40) ^a	0.039 (0.03-0.039) ^a	39 (39-93) ^a	39 (37-40) ^a	39 (37-40) ^a	0.039 (0.038-0.040) ^a
CD4 (cell/mm ³)	280 (172-441) ^a	365.5 (244-2-538) ^a	385 (264-573.7) ^a	429 (302-628) ^a	231 (180-338) ^a	343 (258-461) ^a	406 (317-633) ^a	428.5 (310.7-678.2) ^a	274 (173.5-434) ^a	362 (250-521) ^a	392 (270-583) ^a	429 (302-628) ^a

Las comparaciones son entre el valor basal y a los 6, 24, 36 y 48 meses de la terapia antirretroviral altamente activa (TARAA). a= p-value <0.001 y b= p-value < 0.05 de acuerdo con la prueba Wilcoxon, RIC= rango intercuartílico.

En la tabla 7, se describen las características antropométricas y el estado nutricional por sexo a los 6, 24, 36 y 48 meses de iniciar con el tratamiento antirretroviral. El IMC tuvo un cambio significativo a lo largo de todas las mediciones, se observó un incremento de ~2.7 puntos en la mediana del IMC ($p < 0.05$) tanto de sobrepeso como de obesidad en el grupo de los hombres. En el caso de las mujeres, tuvieron un incremento significativo en el IMC ($p < 0.05$) al mes 24 de haber iniciado tratamiento.

Tabla 7. Estado nutricional de los pacientes a los 6, 24, 36 y 48 meses de iniciar la TARA.

	Hombres (n= 366)				Mujeres (n= 59)				Total (n= 425)			
	Mediana (RIC)											
	6 meses	24 meses	36 meses	48 meses	6 meses	24 meses	36 meses	48 meses	6 meses	24 meses	36 meses	48 meses
Edad	31 (26-37) ^a	32 (27-39) ^a	33 (28-40)	35 (29-41)	36 (28-40) ^a	37 (30-42) ^a	38 (31-43) ^a	39 (32-44) ^a	31 (26-38) ^a	33 (27-40) ^a	34 (28-41) ^a	35 (29-42) ^a
IMC (kg/m ²)	23.8 (21.1-26.1) ^a	24.3 (21.7-26.8) ^a	25 (21.9-27.7) ^a	25 (21.927.7) ^a	24.5 (22-27.2)	25.1 (23.4-28.3) ^b	25.5 (23.7-28.2) ^a	26 (23.5-28.9) ^a	23 (21.2-26.2) ^a	24.3 (22.1-27.1) ^a	24.7 (22.4-27.4) ^a	25.3 (22.5-28) ^a
Peso (Kg)	65 (57-73) ^a	67 (58.2-74) ^a	67.4 (59.5-76.5) ^a	68 (59.7-70) ^a	56.5 (51-63.9)	60 (54-66) ^b	60.2 (54.5-1.58) ^a	61.7 (54.8-67.5) ^a	63.5 (55.8-71.9) ^a	65.5 (57.3-73.2) ^a	65.1 (58-75) ^a	66 (58.4-76) ^a
Talla (m)	1.66 (1.62-1.70)	1.66 (1.62-1.71)	1.66 (1.62-1.71)	1.66 (1.62-1.71)	1.52 (1.49-1.58)	1.52 (1.48-1.58)	1.52 (1.48-1.58)	1.52 (1.48-1.58)	1.65 (1.60-1.70)	1.64 (1.59-1.70)	1.64 (1.59-1.70)	1.64 (1.59-1.69)
Estado Nutricional (%)												
Bajo peso	6.8	5.7	12.5	16.5	-	-	-	-	5.9	4.7	10.3	13.6
Normal	58.5	54.8	44.3	39.2	55.9	46.6	42.4	39.7	58.1	53.4	44	39.3
Sobrepeso	28.4	31.5	33.9	34.4	33.9	37.9	40.7	43.1	29.2	32.6	35.1	36
Obesidad	6.3	7.9	9.3	9.9	10.2	15.5	15.9	17.2	6.8	9.2	10.6	11.2

Las comparaciones son entre el valor basal y a los 48 meses de la terapia antirretroviral altamente activa (TARA). a= p-value <0.001 y b= p-value < 0.05 de acuerdo con la prueba Wilcoxon. IMC = índice de masa corporal, RIC= rango intercuartílico.

Los cambios porcentuales de lípidos en hombres y mujeres se presentan en la Tabla 8, en donde se observa en ambos sexos un cambio significativo ($p < 0.001$) en las dislipidemias de colesterol total y en los triglicéridos desde los 6 y hasta los 48 meses de tratamiento. El colesterol HDL registró un cambio significativo en la proporción a los 48 meses de tratamiento, principalmente en el sexo masculino, esta fue la única dislipidemia que se redujo a través de las mediciones. La dislipidemia por colesterol LDL registró un incremento significativo ($p < 0.05$) en el sexo masculino a los 6 meses de iniciar con antirretrovirales y en ambos sexos al mes 48.

Tabla 8. Cambio porcentual de lípidos de pacientes con VIH después del inicio de la TARAA.

Perfil de lípidos	Hombres (n= 366)			Mujeres (n= 59)						Total (n= 425)		
	6 meses			Meses de tratamiento ARV						48 meses		
	H	M	T	24 meses			36 meses			H	M	T
CT												
Alto	10.2 ^a	10.9	10.2 ^a	14.4 ^a	13.5	14.4 ^a	14.9 ^a	18.6 ^b	15.8 ^a	14 ^a	19.1 ^b	15.3 ^a
C-HDL												
Bajo	-18.8 ^a	7.1	-17.3 ^a	-9.4 ^a	19.2	-7.4 ^a	-14.4 ^a	-22.3	-22.7 ^a	-20.1 ^a	7.1	-13.7 ^b
C-LDL												
Alto	4.8 ^b	6.6	5	1.5	-1	1.2	2.3	7.9	3.2	1	0.9	1.1 ^b
TGC												
Alto	12 ^a	11.1	11.9 ^a	14.6 ^a	-3.4	11.8 ^a	15.7 ^a	13.5	15.8 ^a	21 ^a	5.9	15.8 ^a

ARV: Antirretroviral. CT: Colesterol total. C-HDL: Lipoproteínas de alta densidad. TGC: Triglicéridos. Letras distintas en la misma fila indican un p-value <0.05 de acuerdo con la prueba McNemar.

En la tabla 9 se presentan los porcentajes de cambio en las dislipidemias según el tipo de esquema antirretroviral. La combinación de antirretrovirales más frecuente fue el esquema 1 que estaba compuesto por un ITRNN más ITRN (78.6%), seguido del esquema 3, el cual tenía un ITRN más un IP (19.1%).

Con el esquema 1 (ITRNN + ITRN) la prevalencia de hipercolesterolemia tuvo un aumento significativo a lo largo de las cuatro mediciones ($p < 0.05$), los niveles de colesterol HDL a los 6 y 24 meses tuvieron un cambio positivo ($p < 0.05$), los

triglicéridos presentaron una elevación significativa a través en los 6, 36 y 48 meses de seguimiento ($p < 0.05$). Con el esquema 2 (INSTI + ITRN) no hubo modificaciones significativas en ninguno de los niveles de lípidos. En el esquema 3 (ITRN + IP), el colesterol total tuvo cambios a los 24 y 48 meses ($p < 0.01$) y los niveles bajos de colesterol HDL se revirtieron a los 24 meses de tratamiento.

Tabla 9. Porcentaje de cambio en las dislipidemias según el tipo de esquema antirretroviral.

Esquema ARV 1	Meses de tratamiento ARV				
	Basal	6 meses	24 meses	36 meses	48 meses
(n=334)					
CT	6.3	14.5 ^a	16.3 ^a	16.3 ^a	14.2 ^a
C-HDL	67.7	-20.4 ^a	-12.8 ^a	-25.1 ^b	-17.7 ^b
C-LDL	6.8	5.9 ^b	2.8	2.8	1.9
TGC	34.4	12.7 ^a	10.3 ^b	15.8 ^a	20.4 ^a
Esquema ARV 2					
(n=10)					
CT	10	27.5	15	90	90
C-HDL	66.7	13.3	8.3	-16.7	33.3
C-LDL	0	40	0	0	0
TGC	50	25	25	50	50
Esquema ARV 3					
(n=81)					
CT	9.9	6.1	13.9 ^b	11.9	16.7 ^b
C-HDL	63.9	-3.4	10.5 ^b	-12.9	-1.9
C-LDL	8.6	-2.9	-3.9	7	-1
TGC	45.7	7.4	14.3	13.3	11.3

ARV: Antirretroviral. CT: Colesterol total. C-HDL: Lipoproteínas de alta densidad. TGC: Triglicéridos. Letras distintas en la misma fila indican un p-value < 0.05 de acuerdo con la prueba McNemar.

8. DISCUSIÓN

En el mundo la prevalencia de infección por VIH es mayor en hombres que en mujeres (66), en América Latina el 68% de las personas con VIH son hombres (67). En México el 81.2 % de los casos corresponden a hombres y el 18.8 % a mujeres, lo que significa una proporción de 4 casos en hombres por cada mujer (68). En nuestro estudio de los 425 pacientes, el 86% fueron hombres, lo cual es concordante con las estadísticas nacionales e internacionales en cuanto a la incidencia por sexo, ya que la prevalencia de personas seropositivas es más frecuente en hombres que tienen sexo con hombres (67). Respecto a la edad de los participantes la mediana para ambos sexos fue de 31 años, estos datos concuerdan con las estadísticas nacionales de la Secretaría de Salud (68), en donde la edad de prevalencia de los casos nuevos mayoritariamente es entre los 20 y 35 años (tabla 5).

En nuestro estudio se encontró un incremento significativo en el índice de masa corporal (tabla 7) después de iniciada la terapia antirretroviral, debido a la reconstitución inmunológica que permite un aumento en el número de linfocitos T CD4+, una disminución de la carga viral y de las enfermedades oportunistas, y por lo tanto una recuperación del estado nutricional, en este caso representado por el índice de masa corporal (69).

Las personas seropositivas presentan grandes cambios en el metabolismo de los glúcidos y de los lípidos que favorecen el desarrollo de hipertrigliceridemia e hipolipoproteinemia, contribuyendo tanto los antirretrovirales como la infección por sí misma (70). Se ha observado que la infección por VIH lleva a un estado de inflamación crónica, que incrementa la producción de citoquinas inflamatorias (IL 1) y de TNF α , las cuales estimulan la producción de la lipasa endotelial (LE), responsable de modificar estructuralmente a las HDL (por pérdida de fosfolípidos), esta alteración disminuye la capacidad de SR-BI de capturarlas; esta sobre

estimulación hepática de LE produce una reducción significativa de los niveles plasmáticos de HDL. A mayor edad hay mayor probabilidad de comorbilidades como diabetes, hipertensión y dislipidemias. En un estudio de cohorte que incluyó 7 países de Latinoamérica (71) en pacientes bajo TARAA se encontró, que el 55.8% presentaron hipertrigliceridemia, seguidos por el 49.5% con niveles bajos de colesterol HDL. En nuestro estudio fue la dislipidemia de colesterol HDL bajo la más prevalente antes del inicio del tratamiento antirretroviral (67.1%) en el total de los sujetos, esta proporción disminuyó a los 48 meses de iniciar la TARAA (54.9%), lo que sugiere que el colesterol HDL regresa a valores normales en más del 10% de los pacientes, este mismo patrón de hipolipoproteinemia HDL (59.6%) fue encontrado por *Shen y col* (72) en un estudio realizado en China y por *Abebe y col* (73%) (73) en África, en dónde se evaluaron las dislipidemias en pacientes seropositivos antes de iniciar con la terapia antirretroviral, se ha observado que el VIH altera la función del transportador bomba unido a ATP de los macrófagos, ya que al inicio de la infección el virus macrofagotrópico, al inicio de la infección los virus son macrofagotrópicos, utilizan al co receptor CCR5 que se encuentra en la membrana de los macrófagos para unirse a ellos, en esta membrana también se encuentra los transportadores bomba unidos a ATP, los cuales se alteran durante la unión del virus con el macrófago, afectando el transporte del colesterol y provocando bajos niveles de colesterol HDL. Además, la activación de la respuesta inmune al inicio de la infección y la inflamación crónica estimulan la lipasa endotelial y la fosfolipasa (74) y la terapia antirretroviral altera el perfil lipídico mediante la interrupción en la metabolización del ácido retinoico y disminuyendo la actividad de PPAR γ , la cual regula la expresión de genes involucrados en el metabolismo lipídico (aP2, PPCK, acil-CoA sintasa y LPL). Además controla la expresión de FATP-1 y CD36, ambos involucrados en la captación de lípidos en los adipocitos, así mismo la disminución en la actividad de PPAR γ reduce la adipogénesis y la apoptosis de los adipocitos, provocando que los lípidos se queden circulando por una disminución en el almacenamiento de los mismos(30), alteran sistemas biológicos responsables del adecuado metabolismo

de los lípidos, incluyendo disfunción a nivel mitocondrial (depleción del ADN mitocondrial, disfunción de la cadena respiratoria y reducción de la producción de energía) (31). Los inhibidores nucleósidos de la transcriptasa reversa pueden afectar a la cadena respiratoria mitocondrial por la inhibición de la enzima polimerasa gamma (fundamental en la replicación del ADN mitocondrial), perjudicando la transportación de ácidos grasos en la matriz mitocondrial, impidiendo su transportación por la carnitina para la β -oxidación (32).

En este estudio la hipertrigliceridemia fue la segunda dislipidemia más frecuente en los pacientes (36.9%), previo a recibir tratamiento, la cual junto con el colesterol total incrementaron significativamente a los 48 meses de iniciar la TARAA; sin embargo, el mecanismo responsable de la inducción de este tipo de dislipidemia en portadores del VIH todavía no está completamente dilucidado, *Krammer y col.* (33), han propuesto que la correlación entre el sitio catalítico de la proteasa del VIH y proteínas implicadas en el metabolismo lipídico: CRABP-1 (*Cytoplasmatic Retinoic-Acid Binding Protein Type 1*) y LRP (*Low Density Lipoprotein-Receptor Related Protein*). De ese modo, los inhibidores de proteasa afectan etapas importantes del metabolismo humano, ya que inhiben la acción de la SREBP-1 y se unen la LRP, resultando en hipertrigliceridemia. No se observaron cambios en las proporciones de colesterol LDL, esto ya había sido reportado por *Riddler y col* (26), en un estudio donde compararon los niveles de colesterol LDL antes y 3 años después de iniciar tratamiento sin embargo, difiere con lo publicado en otros estudios (72, 75), esto puede deberse a los efectos de las variaciones entre poblaciones o a los distintos esquemas de antirretrovirales (tabla 9) que tenían los pacientes estudiados en este trabajo.

El esquema antirretroviral que estaba conformado por un ITRNN + un ITRN presentó una mayor prevalencia de hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia y un cambio positivo en HDL a lo largo de las mediciones, los resultados encontrados concuerdan con *Gallant y col.* que en un estudio prospectivo aleatorizado multicéntrico con 517 pacientes usando ITRNN encontró aumentos en el CT, TG y

colesterol HDL (76), *Feeney y col.* también reportaron alteraciones en los niveles de colesterol total y triglicéridos con el uso de inhibidores de la transcriptasa reversa no análogos de los nucleósidos (77). Los mecanismos por los cuales los antirretrovirales alteran la concentración de lípidos son la correlación entre el sitio catalítico de la proteasa del VIH y proteínas implicadas en el metabolismo lipídico: CRBP-1 y LRP (33). De tal manera que, los inhibidores de proteasa inhiben la acción de la CRBP-1 y se unen la LRP, resultando en hiperlipidemia. Debido a la ocupación del sitio de la CRBP-1, los inhibidores de proteasa determinarían una interrupción en el metabolismo del ácido retinoico y menor actividad de PPAR- γ . La inhibición de la LRP implica menor captación de triglicéridos por el hígado y menor diferenciación de estos a ácidos grasos y glicerol, que debería ocurrir por actividad del complejo LRP-LPL.

9. CONCLUSIONES

1. La infección por VIH fue más frecuente en el sexo masculino, quienes presentaron la prevalencia más alta de bajo peso antes de iniciar la TARAA.
2. Las dislipidemias por TG y CT, así como c-HDL bajo, fueron las más frecuentes en los pacientes de la cohorte bajo TARAA, principalmente en los hombres, las cuales estuvieron asociadas al tiempo de tratamiento y el tipo de fármaco consumido.
3. El uso de la TARAA se asoció con un incremento significativo en el índice de masa corporal desde los 6 meses de iniciado el tratamiento.
4. En ambos sexos la concentración de triglicéridos y colesterol total aumentaron significativamente a los 48 meses de iniciar la TARAA.
5. El esquema antirretroviral más utilizado en nuestro estudio fue el esquema que incluyó ITRNN + ITRN, el cual se asoció con el mayor cambio porcentual del colesterol total y los triglicéridos.

10. PROYECCIONES

Debido a que el medicamento antirretroviral no puede ser suspendido, es necesario implementar estrategias que permitan modificar los hábitos de los pacientes VIH desde que inician la terapia antirretroviral para disminuir el riesgo de complicaciones cardiovasculares, que puedan incrementar su riesgo de muerte.

Se propone incluir sesiones de educación nutricional mensuales como parte del tratamiento integral que se ofrece dentro del CAPASITS, dirigidas tanto al usuario como a la familia nuclear para mejorar la red de apoyo en casa, así como la implementación de talleres de elaboración de comidas saludables; de igual manera formar un grupo de autoapoyo, donde los pacientes puedan compartir sus experiencias y generar conciencia entre los pares. Se hace necesario realizar a los pacientes con VIH una valoración anual de riesgo cardiovascular por un médico cardiólogo, y vigilar el estado de nutrición.

11. REFERENCIAS

1. Miranda Gómez O, Nápoles Pérez M. Historia y teorías de la aparición del virus de la inmunodeficiencia humana. *Revista cubana de medicina militar*. 2009;38(3-4):0-.
2. Carrillo Maravilla E, Villegas Jiménez A. El descubrimiento del VIH en los albores de la epidemia del SIDA. *Revista de investigación clínica*. 2004;56(2):130-3.
3. Gallo RC. A reflection on HIV/AIDS research after 25 years. *Retrovirology*. 2006;3(1):1-7.
4. Sharp PM, Hahn BH. Origins of HIV and the AIDS pandemic. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*. 2011;1(1):a006841.
5. de León SP, Macías AE, Cruz A. Los primeros cinco años de la epidemia de SIDA en México: experiencia en el Instituto Nacional de la Nutrición Salvador Zubirán. *Salud Pública de México*. 1988;30(4):544-54.
6. ONUSIDA. Últimas estadísticas sobre el estado de la epidemia de sida 2019 [Available from: <https://www.unaids.org/es/resources/fact-sheet>].
7. CENSIDA. Vigilancia Epidemiológica de casos de VIH/SIDA en México. Registro Nacional de Casos de SIDA. Actualización al Cierre de 2019 2019 [Available from: https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/533424/RN_4o_Trim_2019.pdf].
8. King AM, Lefkowitz E, Adams MJ, Carstens EB. *Virus taxonomy: ninth report of the International Committee on Taxonomy of Viruses*: Elsevier; 2011.
9. Gilbert PB, McKeague IW, Eisen G, Mullins C, Guéye-NDiaye A, Mboup S, et al. Comparison of HIV-1 and HIV-2 infectivity from a prospective cohort study in Senegal. *Statistics in medicine*. 2003;22(4):573-93.
10. Phylogeography V. *Phylogeographic Insights into the Origins and Epidemic History of the Human Immunodeficiency Virus Type 2*. 2013.
11. Vela CM, Zamora CB, García FG. DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LAS INFECCIONES POR EL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA TIPO 2.
12. VC M. Diagnóstico y Tratamiento de las Infecciones por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana Tipo 2.
13. de Mendoza C, Cabezas T, Caballero E, Requena S, Amengual MJ, Peñaranda M, et al. HIV type 2 epidemic in Spain: challenges and missing opportunities. *Aids*. 2017;31(10):1353-64.
14. Zhu P, Liu J, Bess J, Chertova E, Lifson JD, Grisé H, et al. Distribution and three-dimensional structure of AIDS virus envelope spikes. *Nature*. 2006;441(7095):847-52.
15. Wei X, Decker JM, Wang S, Hui H, Kappes JC, Wu X, et al. Erratum: Antibody neutralization and escape by HIV-1. *Nature*. 2003;423(6936):197-.
16. Kwong PD, Doyle ML, Casper DJ, Cicala C, Leavitt SA, Majeed S, et al. HIV-1 evades antibody-mediated neutralization through conformational masking of receptor-binding sites. *Nature*. 2002;420(6916):678-82.
17. Delgado R. Características virológicas del VIH. *Enfermedades infecciosas y microbiología clínica*. 2011;29(1):58-65.
18. Gao F, Morrison SG, Robertson DL, Thornton CL, Craig S, Karlsson G, et al. Molecular cloning and analysis of functional envelope genes from human immunodeficiency virus type 1 sequence subtypes A through G. The WHO and NIAID Networks for HIV Isolation and Characterization. *Journal of Virology*. 1996;70(3):1651-67.

19. Constans J, Pellegrin J, Peuchant E, Dumon M, Pellegrin I, Sergeant C, et al. Plasma lipids in HIV-infected patients: a prospective study in 95 patients. *European journal of clinical investigation*. 1994;24(6):416-20.
20. Haugaard SB, Andersen O, Pedersen SB, Dela F, Fenger M, Richelsen B, et al. Tumor necrosis factor α is associated with insulin-mediated suppression of free fatty acids and net lipid oxidation in HIV-infected patients with lipodystrophy. *Metabolism*. 2006;55(2):175-82.
21. Rader DJ. Molecular regulation of HDL metabolism and function: implications for novel therapies. *The Journal of clinical investigation*. 2006;116(12):3090-100.
22. Green ML. Evaluation and management of dyslipidemia in patients with HIV infection. *Journal of general internal medicine*. 2002;17(10):797-810.
23. Mehta R, Loredó B, Sañudo M, Hernández Jiménez S, Rodríguez Carranza SI, Gómez Pérez FJ, et al. Epidemiología de las anormalidades metabólicas en pacientes con infección por VIH. *Revista de investigación clínica*. 2004;56(2):209-21.
24. Zangerle R, Sarcletti M, Gallati H, Reibnegger G, Wachter H, Fuchs D. Decreased plasma concentrations of HDL cholesterol in HIV-infected individuals are associated with immune activation. *Journal of acquired immune deficiency syndromes*. 1994;7(11):1149-56.
25. Mooser V, Carr A. Antiretroviral therapy-associated hyperlipidaemia in HIV disease. *Current Opinion in Lipidology*. 2001;12(3):313-9.
26. Riddler SA, Smit E, Cole SR, Li R, Chmiel JS, Dobs A, et al. Impact of HIV infection and HAART on serum lipids in men. *Jama*. 2003;289(22):2978-82.
27. Rodríguez-Carranza SI, Aguilar-Salinas CA. Metabolic abnormalities in patients with HIV infection. *Revista de investigacion clinica; organo del Hospital de Enfermedades de la Nutricion*. 2004;56(2):193-208.
28. Grunfeld C, Doerrler W, Pang M, Jensen P, Weisgraber KH, Feingold KR. Abnormalities of apolipoprotein E in the acquired immunodeficiency syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1997;82(11):3734-40.
29. Fauvel J, Bonnet E, Ruidavets J-B, Ferrières J, Toffoletti A, Massip P, et al. An interaction between apo C-III variants and protease inhibitors contributes to high triglyceride/low HDL levels in treated HIV patients. *Aids*. 2001;15(18):2397-406.
30. Martínez E. Disorders of fat partitioning in treated HIV-infection. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2011;25(3):415-27.
31. Panezo Solorzano KC, Pérez Amores D. Prevalencia de trastornos metabólicos en pacientes VIH positivo con tratamiento antirretroviral en el Hospital Teodoro Maldonado Carbo de la ciudad de Guayaquil en el período 2017-2019. 2020.
32. Oh J, Hegele RA. HIV-associated dyslipidaemia: pathogenesis and treatment. *The Lancet infectious diseases*. 2007;7(12):787-96.
33. Kramer AS, Lazzarotto AR, Sprinz E, Manfroi WC. Alterações metabólicas, terapia antirretroviral e doença cardiovascular em idosos portadores de HIV. *Arquivos brasileiros de cardiologia São Paulo Vol 93, n 5 (nov 2009), p 561-568*. 2009.
34. Maldonado Saavedra O, Ramírez Sánchez I, García Sánchez JR, Ceballos Reyes GM, Méndez Bolaina E. Colesterol: Función biológica e implicaciones médicas. *Revista mexicana de ciencias farmacéuticas*. 2012;43(2):7-22.
35. Castelo Elías-Calles L, González Calero TM. Dislipidemia y virus de inmunodeficiencia adquirida/SIDA. *Revista Cubana de Endocrinología*. 2010;21(2):202-22.
36. Tungsiripat M, Aberg JA. Dyslipidemia in HIV patients. *Cleveland clinic Journal of medicine*. 2005;72(12):1113.

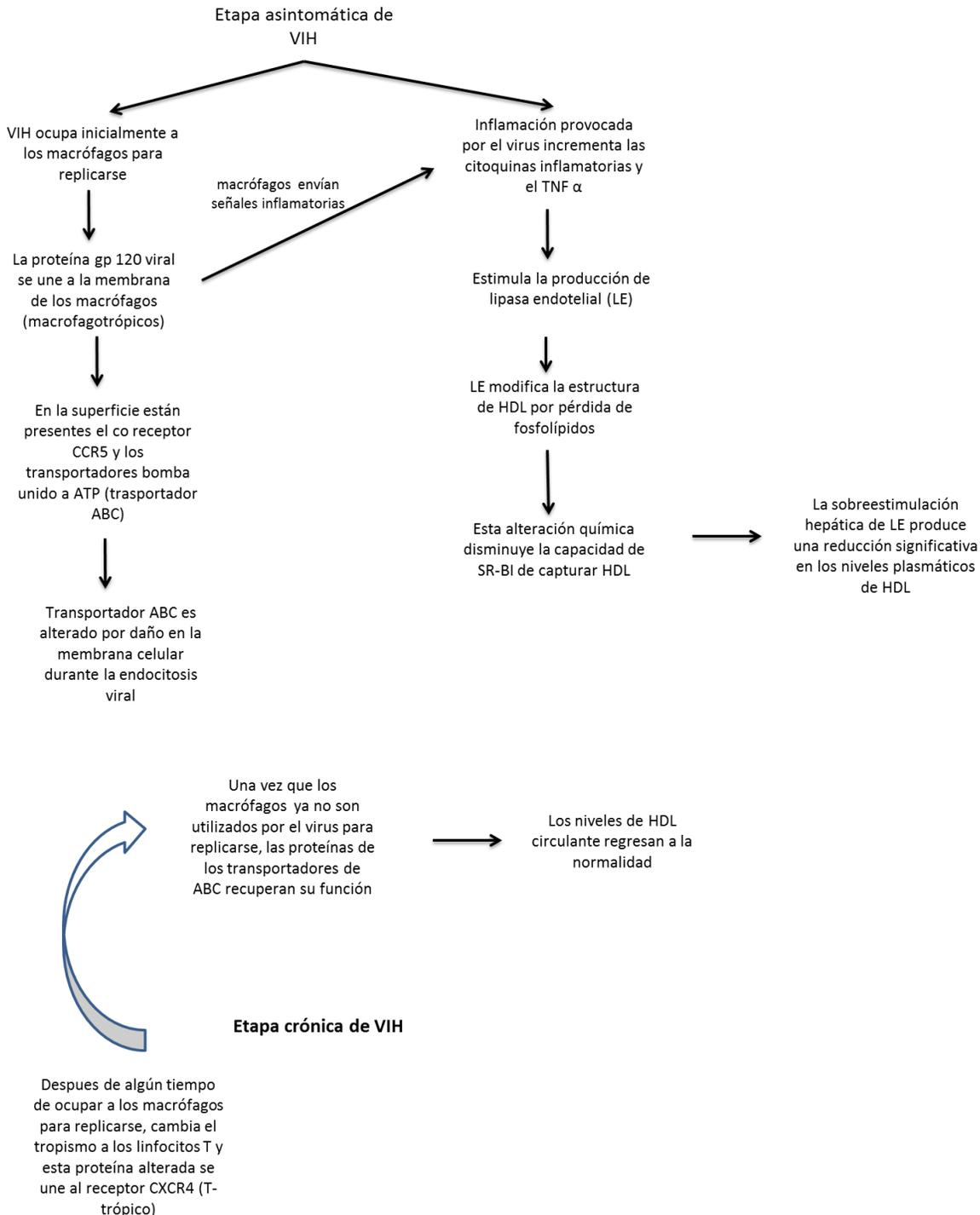
37. Périard D, Telenti A, Sudre P, Cheseaux J-J, Halfon P, Reymond MJ, et al. Atherogenic dyslipidemia in HIV-infected individuals treated with protease inhibitors. *Circulation*. 1999;100(7):700-5.
38. Feingold KR, Krauss RM, Pang M, Doerrler W, Jensen P, Grunfeld C. The hypertriglyceridemia of acquired immunodeficiency syndrome is associated with an increased prevalence of low density lipoprotein subclass pattern B. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1993;76(6):1423-7.
39. Rimland D, Guest JL, Hernández-Ramos I, del Rio C, Le NA, Brown WV. Antiretroviral therapy in HIV-positive women is associated with increased apolipoproteins and total cholesterol. *JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. 2006;42(3):307-13.
40. Carpentier A, Patterson BW, Uffelman KD, Salit I, Lewis GF. Mechanism of highly active anti-retroviral therapy-induced hyperlipidemia in HIV-infected individuals. *Atherosclerosis*. 2005;178(1):165-72.
41. Umpleby AM, Das S, Stolinski M, Shojaee-Moradie F, Jackson NC, Jefferson W, et al. Low density lipoprotein apolipoprotein B metabolism in treatment-naïve HIV patients and patients on antiretroviral therapy. *Antiviral therapy*. 2005;10(5):663.
42. Sekhar RV, Jahoor F, Pownall HJ, Rehman K, Gaubatz J, Iyer D, et al. Severely dysregulated disposal of postprandial triacylglycerols exacerbates hypertriacylglycerolemia in HIV lipodystrophy syndrome. *The American journal of clinical nutrition*. 2005;81(6):1405-10.
43. Van Wijk J, Cabezas MC, de Koning E, Rabelink T, van der Geest R, Hoepelman I. In vivo evidence of impaired peripheral fatty acid trapping in patients with human immunodeficiency virus-associated lipodystrophy. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2005;90(6):3575-82.
44. Raimundo P, Miranda A, Ribeiro J, Mansinho K. Cardiovascular risk in HIV infected patients. *Acta medica portuguesa*. 2010;23(4):669-76.
45. Group DCoAEoA-HDS. Combination antiretroviral therapy and the risk of myocardial infarction. *New England Journal of Medicine*. 2003;349(21):1993-2003.
46. Trevillyan JM, Wong G, Puls R, Petoumenos K, Emery S, Mellett NA, et al. Changes in plasma lipidome following initiation of antiretroviral therapy. *PloS one*. 2018;13(8):e0202944.
47. Friis-Møller N, Weber R, Reiss P, Thiébaud R, Kirk O, Monforte AdA, et al. Cardiovascular disease risk factors in HIV patients—association with antiretroviral therapy. Results from the DAD study. *Aids*. 2003;17(8):1179-93.
48. Aberg JA, Tebas P, Overton ET, Gupta SK, Sax PE, Landay A, et al. Metabolic effects of darunavir/ritonavir versus atazanavir/ritonavir in treatment-naïve, HIV type 1-infected subjects over 48 weeks. *AIDS research and human retroviruses*. 2012;28(10):1184-95.
49. Bowman ER, Kulkarni M, Gabriel J, Cichon MJ, Riedl K, Belury MA, et al. Altered lipidome composition is related to markers of monocyte and immune activation in antiretroviral therapy treated human immunodeficiency virus (HIV) infection and in uninfected persons. *Frontiers in immunology*. 2019;10:785.
50. Estrada V, Portilla J. Dyslipidemia related to antiretroviral therapy. *AIDS reviews*. 2011;13(1):49.
51. McComsey GA, Moser C, Currier J, Ribaudo HJ, Paczuski P, Dubé MP, et al. Body composition changes after initiation of raltegravir or protease inhibitors: ACTG A5260s. *Clinical Infectious Diseases*. 2016;62(7):853-62.

52. Trujillo E, Borlase B, Bell S, GUENTHIER K, Swails W. Assessment of nutritional status, nutrient intake, and nutrition support in AIDS patients. *Journal of the American Dietetic Association*. 1992;92(4):477-8.
53. Organization WH. Nutrient requirements for people living with HIV. 2004.
54. Hussen S, Belachew T, Hussien N. Nutritional status and its effect on treatment outcome among HIV infected clients receiving HAART in Ethiopia: a cohort study. *AIDS research and therapy*. 2016;13(1):1-8.
55. Hanrahan CF, Golub JE, Mohapi L, Tshabangu N, Modisenyane T, Chaisson RE, et al. Body mass index and risk of tuberculosis and death. *AIDS (London, England)*. 2010;24(10):1501.
56. Shevitz AH, Knox TA. Nutrition in the era of highly active antiretroviral therapy. *Clinical Infectious Diseases*. 2001;32(12):1769-75.
57. Amorosa V, Synnestvedt M, Gross R, Friedman H, MacGregor RR, Gudonis D, et al. A tale of 2 epidemics: the intersection between obesity and HIV infection in Philadelphia. *JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. 2005;39(5):557-61.
58. Leite LM, Sampaio ADMM. Progression to overweight, obesity and associated factors after antiretroviral therapy initiation among Brazilian persons with HIV/AIDS. *Nutricion hospitalaria*. 2010;25(4):635-40.
59. Crum-Cianflone N, Roediger MP, Eberly L, Headd M, Marconi V, Ganesan A, et al. Increasing rates of obesity among HIV-infected persons during the HIV epidemic. *Plos one*. 2010;5(4):e10106.
60. Young B, Dao CN, Buchacz K, Baker R, Brooks JT. Increased rates of bone fracture among HIV-infected persons in the HIV Outpatient Study (HOPS) compared with the US general population, 2000–2006. *Clinical Infectious Diseases*. 2011;52(8):1061-8.
61. Shah AS, Stelzle D, Lee KK, Beck EJ, Alam S, Clifford S, et al. Global burden of atherosclerotic cardiovascular disease in people living with HIV: systematic review and meta-analysis. *Circulation*. 2018;138(11):1100-12.
62. Status WP. The use and interpretation of anthropometry. WHO technical report series. 1995;854(9).
63. Lipy RJ. The National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Journal of managed care pharmacy: JMCP*. 2003;9(1 Suppl):2-5.
64. Reglamento de la ley general de salud en materia de investigación para la salud. 1987.
65. Manzini JL. Declaración de Helsinki: Principios éticos para la investigación médica sobre sujetos humanos. *Acta bioeth*. 2000;6(2):321-34.
66. HIV/AIDS JUNPo. Global report: UNAIDS report on the global AIDS epidemic 2013. Geneva: UNAIDS, 2013. Google Scholar. 2017.
67. ONUSIDA P. Programa Conjunto de las Naciones Unidas sobre el VIH/Sida. Estadísticas mundiales sobre el VIH. 2017.
68. EL SIDA V. Centro Nacional para la Prevención y el Control del VIH y el Sida (Censida).
69. Linares Guerra EM, Santana Porbén S, Carrillo Fornés O, León Sánchez MA, Sanabria Negrín JG, Acosta Núñez N, et al. Estado nutricional de las personas con VIH/Sida: su relación con el conteo de las células T CD4+. *Nutrición hospitalaria*. 2013;28(6):2201-11.
70. Husain NEO, Ahmed MH. Managing dyslipidemia in HIV/AIDS patients: challenges and solutions. *HIV/AIDS (Auckland, NZ)*. 2015;7:1.
71. Cahn P, Leite O, Rosales A, Cabello R, Alvarez C, Seas C, et al. Metabolic profile and cardiovascular risk factors among Latin American HIV-infected patients receiving HAART. *Brazilian Journal of Infectious Diseases*. 2010;14(2):158-66.

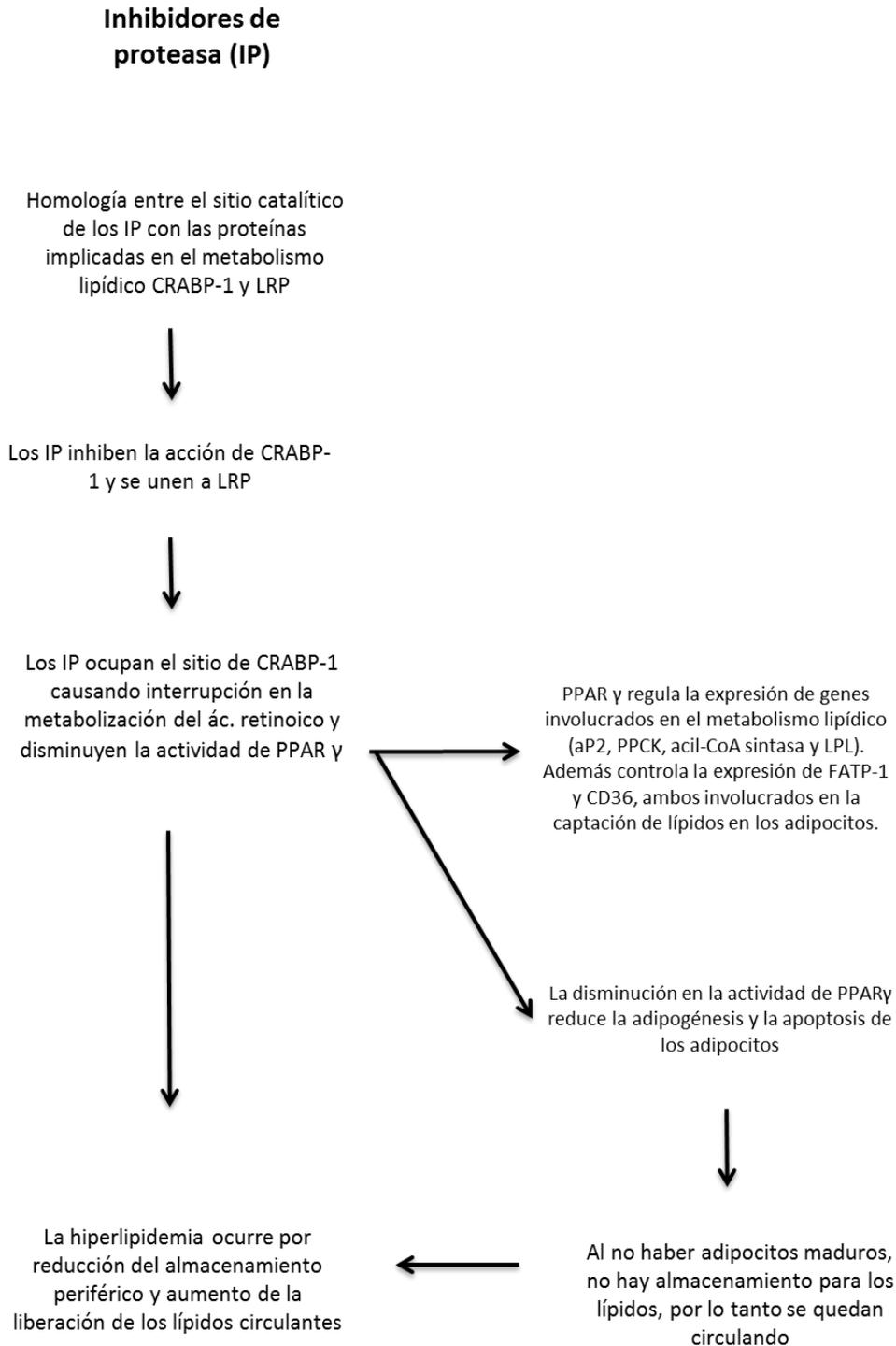
72. Shen Y, Wang J, Wang Z, Qi T, Song W, Tang Y, et al. Prevalence of dyslipidemia among antiretroviral-naive HIV-infected individuals in China. *Medicine*. 2015;94(48).
73. Abebe M, Kinde S, Belay G, Gebreegziabxier A, Challa F, Gebeyehu T, et al. Antiretroviral treatment associated hyperglycemia and dyslipidemia among HIV infected patients at Burayu Health Center, Addis Ababa, Ethiopia: a cross-sectional comparative study. *BMC research notes*. 2014;7(1):380.
74. Velaides Morelo A, De la Vega Del Risco F, Bello Espinosa A. Factores asociados a dislipidemia en pacientes seropositivos para el virus de la inmunodeficiencia humana. *Estudio Fadevic*. 2012.
75. Tadewos A, Addis Z, Ambachew H, Banerjee S. Prevalence of dyslipidemia among HIV-infected patients using first-line highly active antiretroviral therapy in Southern Ethiopia: a cross-sectional comparative group study. *AIDS research and therapy*. 2012;9(1):31.
76. Gallant JE, DeJesus E, Arribas JR, Pozniak AL, Gazzard B, Campo RE, et al. Tenofovir DF, emtricitabine, and efavirenz vs. zidovudine, lamivudine, and efavirenz for HIV. *New England Journal of Medicine*. 2006;354(3):251-60.
77. Feeney ER, Mallon PW. HIV and HAART-associated dyslipidemia. *The open cardiovascular medicine journal*. 2011;5:49.

ANEXOS

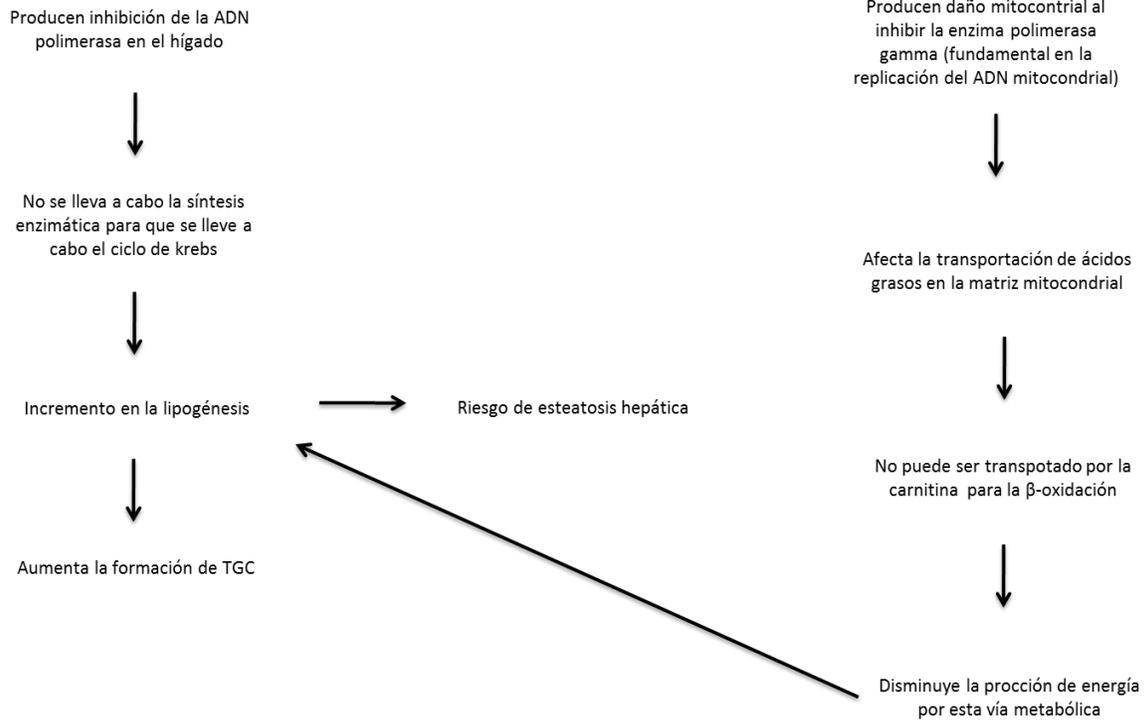
ANEXO 1. Interacción del virus de inmunodeficiencia humana en el metabolismo de las lipoproteínas de alta densidad.



ANEXO 2. Interacción de los inhibidores de proteasa en el metabolismo de los ácidos grasos.



ANEXO 3. Interacción de los inhibidores nucleósidos de la transcriptasa reversa en el metabolismo de los ácidos grasos.



ANEXO 4. Dictamen del Comité de Ética e Investigación del Instituto de Ciencias de la Salud



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE HIDALGO
Instituto de Ciencias de la Salud



Pachuca de Soto, Hidalgo a 18 de Noviembre del 2019

DRA. GUADALUPE LÓPEZ RODRÍGUEZ
INVESTIGADORA ADSCRITA
INSTITUTO DE CIENCIAS DE LA SALUD/ÁREA ACADÉMICA DE NUTRICIÓN

Asunto: DICTÁMEN DEL COMITÉ DE ÉTICA E INVESTIGACIÓN
APROBACIÓN

Título del Proyecto:
"Efecto de la suplementación de ácidos grasos en los lípidos séricos de pacientes portadores del VIH atendidos en el Centro Ambulatorio para la Prevención y Atención de VIH/sida e Infecciones de Transmisión Sexual del Estado de Hidalgo"
Código asignado por el Comité: CEEI-045-2019

Le informamos que su proyecto de referencia ha sido evaluado por el Comité y las opiniones acerca de los documentos presentados se encuentran a continuación:

	No. y/o Fecha Versión	Decisión
Protocolo	Primero	Aprobado
Carta de Consentimiento	Primero	Aprobado

Este protocolo tiene vigencia de Febrero 2020 a Abril 2020.
En caso de requerir una ampliación, le rogamos tenga en cuenta que deberá enviar al Comité un reporte del progreso al menos 30 días antes de la fecha de término de su vigencia.

ATENTAMENTE
"AMOR, ORDEN Y PROGRESO"

M.C.Esp. Adrián Moya Escalera
Presidente



GRACIAS

Circuito ex-Hacienda La Concepción s/n Carretera
Pachuca Actopan, San Agustín Tlaxiaca, Hidalgo,
México, C.P. 42160
Teléfono: 52 (771) 71 720 00 ext 4301, 4303
direccion_icsa@uah.edu.mx



Anexo 5. Dictámenes de los Comités de Ética e Investigación de los Servicios de Salud de Hidalgo



M. en C. Imelda Menchaca Armenta
Presidenta del Comité de Investigación
Asunto: Dictamen

El diagnóstico oportuno en la enfermedad de Parkinson ayuda a mejorar la calidad de vida.

Pachuca, Hidalgo a 28 de abril de 2020

DRA. GUADALUPE LÓPEZ RODRÍGUEZ.
INVESTIGADOR PRINCIPAL
PRESENTE

Comunico a usted que una vez realizada la tercera valoración del protocolo con número de folio FSSA2019088, titulado: "Efecto de la suplementación de ácidos grasos omega 3 y 9 en lípidos séricos de personas con VIH atendidos en el Centro Ambulatorio para la Atención y Prevención de VIH del Estado de Hidalgo", el Comité de Investigación en Salud de los SSH, emite el siguiente dictamen:

APROBADO

De acuerdo con lo establecido en los Procedimientos Normalizados de Operación correspondiente al ingreso de Protocolo. No omito informar a usted que cualquier cambio al citado protocolo deberá solicitar autorización mediante enmienda; así mismo, le notifico que deberá presentar informe a este Comité de los avances del proyecto según cronograma. Este dictamen tiene una vigencia no mayor a treinta días de acuerdo a la fecha de inicio del cronograma presentado. Transcurrido el plazo deberá iniciar el proceso de evaluación nuevamente.

Sin más por el momento, reciba usted un cordial saludo.

ATENTAMENTE



Servicios de Salud de Hidalgo
Comité de Ética en Investigación



Secretaría de
Salud
Hidalgo crece contigo



Dra. Lourdes Cristina Carrillo Alarcón
Presidenta del Comité de Ética en Investigación

DICTAMEN DE PROTOCOLO

Pachuca, Hidalgo., 20 de abril de 2020

DRA. GUADALUPE LÓPEZ RODRÍGUEZ.
INVESTIGADOR PRINCIPAL
P R E S E N T E

Por este medio el Comité de Ética en Investigación de los Servicios de Salud de Hidalgo le informa que el protocolo de investigación titulado **"Efecto de la suplementación de ácidos grasos omega 3 y 9 en lípidos séricos de personas con VIH atendidos en el Centro Ambulatorio para la Atención y Prevención de VIH del Estado de Hidalgo"** con el número de registro **F55A2019088**, ha sido revisado y de acuerdo a las recomendaciones de los miembros del Comité, y con fundamento en el artículo 109 del Reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigación para la salud y 9.2.8 y 9.2.9 de la Norma Oficial Mexicana NOM-012-SSA3-2012, que establece los criterios para la ejecución de proyectos de investigación para la salud en seres humanos, le comunicamos que el dictamen al que se llegó fue:

APROBADO

Esta aprobación corresponde exclusivamente para la vigencia del proyecto respecto a su cronograma, a los materiales y al formato de consentimiento informado evaluados en su última versión. Para cualquier tipo de modificación al protocolo, deberá hacer la solicitud a través de la enmienda correspondiente. Se notifica que deberá presentar informe a este Comité bajo los criterios de la NOM-012-SSA3-2012 De los informes técnicos parciales y finales. Salvo que se justifique, este dictamen tiene una vigencia de inicio de actividades no mayor a treinta días de acuerdo con su cronograma. Transcurrido el plazo deberán iniciar el proceso de evaluación nuevamente.

Le agradecemos su cooperación y compromiso con la protección de los derechos de los sujetos humanos en la investigación.

Sin más por el momento, reciba usted un cordial saludo

M. en TE. Lourdes Cristina Carrillo Alarcón

ATENTAMENTE