

**UNIVERSIDAD JUÁREZ AUTÓNOMA DE TABASCO**

---

---

**División Académica de Ciencias de la Salud**



**“Prevalencia de Síndrome Metabólico en pacientes con VIH/SIDA y asociación a fármacos antirretrovirales”**

**Tesis para obtener el diploma de la  
Especialidad en Medicina Interna**

**Presenta:**

**Oscar Alejandro García Padrón**

**Directores:**

**Dr. Nicolás Valencia Serrano**

**Dr. Francisco Olán**

**Villahermosa, Tabasco.**

**Febrero 2019**



**UNIVERSIDAD JUÁREZ  
AUTÓNOMA DE TABASCO**

"ESTUDIO EN LA DUDA. ACCIÓN EN LA FE"



División  
Académica  
de Ciencias de  
la Salud

Jefatura del  
Área de Estudios  
de Posgrado



Of. No. 0215/DACS/JAEP  
06 de febrero de 2019

ASUNTO: Autorización impresión de tesis

**C. Oscar Alejandro García Padrón**  
Especialidad en Medicina Interna  
Presente

Comunico a Usted, que ha sido autorizada por el Comité Sinodal, integrado por los profesores investigadores Dr. Éufrates Hernández Núñez, Dr. Bernardino Ordoñez Rodríguez, Dra. Isela Esther Juárez Rojop, Dra. Zoila Morales Ramos y la M.G.S. flor del Pilar González Javier, impresión de la tesis titulada: **"Prevalencia de síndrome metabólico en pacientes con VIH/SIDA y asociación a fármacos antirretrovirales"**, para sustento de su trabajo recepcional de la Especialidad en Medicina Interna, donde fungen como Directores de Tesis el Dr. Nicolás Valencia Serrano y el Dr. Francisco Olán.

Atentamente,

**Dra. Mirian Carolina Martínez López**  
Directora



- C.c.p.- Dr. Nicolas Valencia Serrano.- Director de Tesis
- C.c.p.- Dr. Francisco Olán.- Director de Tesis
- C.c.p.- Dr. Eufates Hernandez Nuñez.- Sinodal
- C.c.p.- Dr. Bernardino Ordoñez rodriguez.- Sinodal
- C.c.p.- Dr. Isela Esther Juárez Rojop.- Sinodal
- C.c.p.- Dr. Zoila Morales ramos.- Sinodal
- C.c.p.- Dr. Flor del Pilar gonzalez Javier.- Sinodal

C.c.p.- Archivo  
DC'MCML/MO'MACA/lkrd\*



**UNIVERSIDAD JUÁREZ  
AUTÓNOMA DE TABASCO**

"ESTUDIO EN LA DUDA. ACCIÓN EN LA FE"



División  
Académica  
de Ciencias de  
la Salud

Jefatura del  
Área de Estudios  
de Posgrado



### ACTA DE REVISIÓN DE TESIS

En la ciudad de Villahermosa Tabasco, siendo las 08:00 horas del día 05 del mes de febrero de 2019 se reunieron los miembros del Comité Sinodal (Art. 71 Núm. III Reglamento General de Estudios de Posgrado vigente) de la División Académica de Ciencias de la Salud para examinar la tesis de grado titulada:

**"Prevalencia de síndrome metabólico en pacientes con VIH/SIDA y asociación a fármacos antirretrovirales"**

Presentada por el alumno (a):

García Padrón Oscar Alejandro

Apellido Paterno Materno Nombre (s)

Con Matrícula

1	5	1	E	5	6	0	0	4
---	---	---	---	---	---	---	---	---

Aspirante al Diploma de:

#### Especialidad en Medicina Interna

Después de intercambiar opiniones los miembros de la Comisión manifestaron **SU APROBACIÓN DE LA TESIS** en virtud de que satisface los requisitos señalados por las disposiciones reglamentarias vigentes.

#### COMITÉ SINODAL

Dr. Nicolás Valencia Serrano

Dr. Francisco Olán

Directores de Tesis

Dr. Éufrates Hernández Núñez

Dr. Bernardino Ordoñez Rodríguez

Dra. Isela Esther Juárez Rojop

Dra. Zoila Morales Ramos

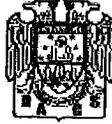
M.GS. Flor del Pilar González Javier

C.e.p.- Archivo  
DC'MCML/MO'MACA/lkrd\*



**UNIVERSIDAD JUÁREZ  
AUTÓNOMA DE TABASCO**

"ESTUDIO EN LA DUDA. ACCIÓN EN LA FE"



**División  
Académica  
de Ciencias de  
la Salud**

Dirección



## Carta de Cesión de Derechos

En la ciudad de Villahermosa Tabasco el día 05 del mes de Febrero del año 2019, el que suscribe, Oscar Alejandro García Padrón alumno del programa de la Especialidad en Medicina Interna con número de matrícula 151E56004 adscrito a la División Académica de Ciencias de la Salud, manifiesta que es autor intelectual del trabajo de tesis titulada: "Prevalencia de Síndrome Metabólico en pacientes con VIH/SIDA y asociación a fármacos antirretrovirales", bajo la Dirección de la MG. Elsy del Carmen Quevedo Tejero y la MGS. Flor del Pilar González Javier, Conforme al Reglamento del Sistema Bibliotecario Capítulo VI Artículo 31. El alumno cede los derechos del trabajo a la Universidad Juárez Autónoma de Tabasco para su difusión con fines académicos y de investigación.

Los usuarios de la información no deben reproducir el contenido textual, gráficos o datos del trabajo sin permiso expreso del autor y/o director del trabajo, el que puede ser obtenido a la dirección: [alexgp.21@hotmail.com](mailto:alexgp.21@hotmail.com), Si el permiso se otorga el usuario deberá dar el agradecimiento correspondiente y citar la fuente del mismo.

Oscar Alejandro García Padrón

Nombre y Firma

**DIVISIÓN ACADÉMICA DE  
CIENCIAS DE LA SALUD**



**JEFATURA DEL ÁREA DE  
ESTUDIOS DE POSGRADO**

Sello

Av. Universidad s/n, Zona de la Cultura, Col. Magisterial, C.P. 86040 Villahermosa, Tabasco  
Tel. (993) 358.15.00 Ext. 6134



## **AGRADECIMIENTOS**

**A mis maestros, personas de gran sabiduría quienes se han esforzado por ayudarme a llegar al punto en el que me encuentro, sin ellos nada hubiera sido posible.**

**A todas las personas que me han influenciado en mi vida, dándome los mejores consejos, guiándome y haciéndome mejor persona.**

Universidad Juárez Autónoma de Tabasco.  
México.



## INDICE

<b>ABREVIATURAS.....</b>	<b>I</b>
<b>GLOSARIO.....</b>	<b>II</b>
<b>LISTA DE TABLAS.....</b>	<b>III</b>
<b>RESUMEN.....</b>	<b>III</b>
<b>ABSTRACT.....</b>	<b>V</b>
<b>1. INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>1</b>
<b>2. JUSTIFICACIÓN.....</b>	<b>4</b>
<b>3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....</b>	<b>6</b>
<b>4. MARCO TEÓRICO.....</b>	<b>8</b>
4.1 ANTECEDENTES.....	8
4.2 DEFINICIÓN.....	8
4.3 CLASIFICACIÓN.....	9
4.4 FISIOPATOLOGÍA.....	12
4.5 EPIDEMIOLOGÍA.....	19
4.6 FACTORES DE RIESGO.....	22
4.7 IMPACTO SOCIOECONÓMICO.....	22
4.8 MANIFESTACIONES CLÍNICAS.....	24
4.9 DIAGNÓSTICO.....	26
4.10 TRATAMIENTO.....	27
4.10.1 TRATAMIENTO NO FARMACOLÓGICO.....	27
4.10.2 TERAPIA FARMACOLÓGICA.....	29
4.11 COMPLICACIONES DE LA INFECCIÓN POR EL VIH.....	37
4.12 SÍNDROME METABÓLICO Y EL VIH.....	39
<b>5. OBJETIVOS.....</b>	<b>41</b>
5.1 GENERAL.....	41
5.2 ESPECIFICOS.....	41
<b>6. METODO.....</b>	<b>42</b>
6.1 TIPO DE ESTUDIO.....	42
6.2 UNIVERSO Y MUESTRA.....	42



6.3 CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN.....	42
6.4 INSTRUMENTO Y MÉTODO DE RECOLECCIÓN DE DATOS.....	43
<b>7. RESULTADOS.....</b>	<b>44</b>
<b>8. DISCUSIÓN.....</b>	<b>51</b>
<b>9. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES.....</b>	<b>55</b>
9.1 CONCLUSIONES.....	55
9.2 RECOMENDACIONES.....	56
<b>10. REFERENCIAS.....</b>	<b>57</b>

Universidad Juárez Autónoma de Tabasco.  
México.



## ABREVIATURAS

ABREVIACIÓN	SIGNIFICADO
VIH	Virus de Inmunodeficiencia Humana
SIDA	Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida
SM	Síndrome Metabólico
IP	Inhibidores de proteasa
ITINN	Inhibidores de transcriptasa inversa no nucleótidos
ITAN	Inhibidores de transcriptasa inversa análogos de nucleótidos
ATP IV	Panel para Tratamiento de Adultos IV
TAD	Tensión arterial diastólica
TAS	Tensión arterial sistólica
DE	Desviación estándar
RR	Riesgo relativo
DM	Diabetes Mellitus
CAPASITs	Centro Ambulatorio para la Prevención y Atención en SIDA e Infecciones de Transmisión sexual
PL	Perfil de lípidos
CT	Colesterol total
LDL	Lipoproteínas de baja densidad
HDL	Lipoproteínas de alta densidad
PC	Perímetro de cintura
IMC	Índice de masa corporal
CDC	Centro para el Control y Prevención de Enfermedades
HAS	Hipertensión arterial sistémica
ETS	Enfermedad de transmisión sexual
TB	Tuberculosis



## GLOSARIO

**VIH:** Virus de la familia retroviridae el cual se transmite por vía sexual, parenteral o durante transfusiones; afecta al sistema inmune favoreciendo la aparición de infecciones y neoplasias.

**SIDA:** Síndrome presentado por portadores del VIH al cumplir con un criterio ya sea inmunológico (Conteo de linfocitos T CD 4 bajo) o clínico (Presencia de enfermedad definitoria de SIDA).

**Antirretrovirales:** Diferentes grupos de medicamentos que tiene como blanco terapéutico el detener la replicación del VIH. Se dividen en diferentes familias de acuerdo a su mecanismo de acción.

**Síndrome metabólico:** Conjunto de afecciones que ponen en riesgo de desarrollar una enfermedad cardiovascular.

**ATP-IV:** Guías desarrolladas para el tratamiento de diferentes patologías en el adulto.

**Dislipidemia:** Se encuentran alteraciones en los valores de colesterol o triglicéridos

**Hipertrigliceridemia:** Valores de triglicéridos por arriba de 150 mg/dl

**Hipercolesterolemia:** Valores de colesterol por arriba de 200 mg/dl

**Hipolipoalfaproteinemia:** Trastorno que afecta el colesterol de alta densidad disminuyendo sus valores, se considera punto de corte para hombres menos de 40 mg/dl y mujeres menos de 50 mg/dl.

**Lipodistrofia:** Condición patológica caracterizada por la ausencia o de tejido adiposo o la acumulación del mismo de manera patológica.



## LISTA DE TABLAS

Tabla 1. Características generales de los pacientes

Tabla 2. Hábitos sexuales de los pacientes

Tabla 3. Características antropométricas y metabólicas de los pacientes

Tabla 4. Frecuencia de los factores de riesgo que constituyen al Síndrome Metabólico distribuidos por género

Tabla 5. Características clínicas relacionadas con VIH

Tabla 6. Características de los pacientes de acuerdo con el diagnóstico de Síndrome Metabólico (variables cuantitativas)

Tabla 7. Características de los pacientes de acuerdo con el diagnóstico de Síndrome Metabólico (variables cualitativas)

Tabla 8. Variables consideradas en el modelo de regresión logística



## RESUMEN

**Introducción:** La infección por el virus de la inmunodeficiencia humana es una pandemia que representa uno de los mayores problemas de salud pública que ocasionaba el fallecimiento de los portadores al poco tiempo de ser diagnosticados. Actualmente el tratamiento antirretroviral ha permitido una mayor esperanza de vida lo que trae consigo la posibilidad de expresar enfermedades crónico-degenerativas y con esto la presencia del síndrome metabólico; agregado a esto esta el propio efecto del virus de la inmunodeficiencia humana sobre el endotelio vascular y los efectos adversos de algunos fármacos antirretrovirales que favorecen alteraciones metabólicas; todo esto nos favorece la presencia del síndrome metabólico en edades mas tempranas a las que uno esperaría encontrarlo.

**Objetivo:** Conocer la prevalencia del síndrome metabólico en las personas con VIH/SIDA y su asociación con los fármacos antirretrovirales

**Material y método:** Se realiza un estudio descriptivo, transversal y observacional incluyendo 347 pacientes portadores del VIH atendidos en el Centro Ambulatorio para la Prevención y Atención en SIDA e Infecciones de Transmisión Sexual durante el periodo de noviembre 2017 a julio 2018.

**Resultados:** De los 347 pacientes estudiados, quienes tuvieron una media de edad de 34.6 años, el 80.4% fueron hombres y 19.6% mujeres. Se estableció una prevalencia para el síndrome metabólico del 18.73% y se analizaron los diferentes fármacos antirretrovirales utilizados encontrando a los inhibidores de proteasa con un RR de 4.62 ( $P < 0.0001$ ) como los mayormente relacionados al síndrome metabólico.

**Conclusiones:** El SM es un padecimiento frecuente en portadores del VIH que puede estar presente incluso en edades mas tempranas a las esperadas. Mas de dos terceras partes de estos paciente cuenta con por lo menos un criterio para el SM lo que demuestra el alto riesgo de complicaciones metabólicas en esta población; además, el uso de le terapia antirretroviral puede contribuir a estos efectos como lo vienen siendo los IP. Por todo esto es imperativo desarrollar guías para el tratamiento de padecimientos crónicos-degenerativos en pacientes con infección por el VIH.



## ABSTRACT

**Introduction:** The human immunodeficiency virus infection is a pandemic that represents one of the biggest public health problems that caused the death of the carriers shortly after being diagnosed. Nowadays, the antiretroviral treatment has allowed a longer life expectancy which brings with it the possibility of chronic-degenerative diseases and with this the presence of the metabolic syndrome; In addition the very effect of the human immunodeficiency virus on the vascular endothelium and the adverse effects of some antiretroviral drugs favors metabolic alterations. All this brings on the presence of the metabolic syndrome at earliest ages that one would expect to find it.

**Objective:** To know the prevalence of the metabolic syndrome in people with HIV/AIDS and its association with antiretroviral drugs

**Material and method:** A descriptive, cross-sectional and observational study was carried out. 347 patients with HIV in the Outpatient Center for Prevention and Care in AIDS and Sexually Transmitted Infections during the period from November 2017 to July 2018.

**Results:** Of the patients studied, which had an average age of 34.6 years, 80.4% were men and 19.6% women. A prevalence for the metabolic syndrome of 18.73% was established and of the different antiretroviral drugs analyzed we found that the protease inhibitors, with a RR of 4.62 ( $p < 0.0001$ ), are the most related to the MS.

**Conclusions:** MS is a frequent condition in HIV carriers that may be present at younger ages than expected. More than two thirds of these patients satisfy with at least one criteria por MS which shows the high risk for metabolic complications in this population. In addition, the use of antiretroviral therapy may contribute to this effect as it is showed with de PI. For all of this it is imperative to develop guidelines for the treatment of chronic degenerative diseases in patients with HIV infection



## 1. INTRODUCCION

La infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y el posterior desarrollo del síndrome de la inmunodeficiencia adquirida (SIDA) es una pandemia que representa uno de los mayores problemas de Salud Pública, esto con gran impacto a distintos niveles y estratos socioculturales. Representa un gasto importante para el sector salud además del impacto para la economía por motivo de incapacidades laborales (Weiss, 2001).

Igualmente se habla de múltiples comorbilidades en prácticamente todos los aparatos y sistemas del organismo pudiendo ocasionar la dependencia de los pacientes hacia un cuidador primario. Todo esto dado por la capacidad del VIH para infectar los linfocitos T CD4, replicarse dentro de estos y lesionarlos; lo que finalmente ocasiona una depleción de esta línea de defensa y la subsecuente susceptibilidad a presentar infecciones y neoplasias en todo el organismo culminando con el desarrollo del SIDA (Deeks, Overbaugh, Phillips & Buchbinder, 2015).

Con el advenimiento de la terapia antirretroviral altamente activa y la amplia difusión de la misma a mediados de los años noventa, ha habido un declive importante en la mortalidad de estos pacientes y los eventos relacionados a inmunodeficiencia (Grinsztejn et al., 2013). Como consecuencia la esperanza de vida ha aumentado, y con ella la exposición de estos pacientes a los efectos propios de la edad, incluyendo los factores de riesgo ambientales que influyen en la población general y contribuyendo a la aparición de diabetes mellitus (DM), obesidad y con esto la aparición de síndrome metabólico (SM) (Tate et al., 2012).

Se le conoce al SM como un conjunto de factores que interconectados aumentan de manera significativa el riesgo de presentar enfermedad cardiovascular, diabetes mellitus tipo 2 y de fallecer por cualquier causa. Entre los diferentes componentes de este síndrome se encuentra resistencia a la insulina, aumento en las cifras de tensión arterial, obesidad central y un perfil de lípidos alterado; en conjunto pueden aumentar



el riesgo de infarto al miocardio de 2 a 4 veces, y de enfermedad cerebro vascular de 3 a 4 veces (Kaur, 2014).

El SM tiene un papel importante como marcador de enfermedades metabólicas, más aun debido a que en los últimos años se ha observado un aumento en la prevalencia, este se relaciona al incremento en las tendencias que propician el desarrollo de sus componentes; por ejemplo, mayor presencia de una alimentación desbalanceada en conjunto con menor actividad física.

Los pacientes portadores del VIH, por la misma fisiopatología de la enfermedad, se encuentran en un estado proinflamatorio que por sí mismo acarrea un aumento en el riesgo cardiovascular y una alteración en el perfil de lípidos. Si a esto se le agrega el potencial que tienen algunos antirretrovirales de modificar el metabolismo de los lípidos y con esto inclusive la resistencia a la insulina, es esperado encontrar diferentes rangos en la incidencia del SM en portadores del VIH, y quizá incluso diferentes perfiles de acuerdo a la terapia antirretroviral usada por cada paciente (Kiama et al., 2018).

Es por esto que en los últimos años a pesar de observarse una disminución en la mortalidad total de este grupo de pacientes, la mortalidad cardiovascular ha venido aumentando de manera significativa (Feinstein et al., 2016). Como se menciona previamente este aumento es una mezcla tanto de factores de riesgo cardiovasculares tradicionales a los que se exponen los pacientes al tener mayor esperanza de vida; como al mismo efecto del virus y efectos adversos de los fármacos antirretrovirales.

Además, evidencia sugiere que en personas infectadas por VIH existe la menor posibilidad de recibir tratamiento para control de factores de riesgo cardiovascular comparado con personas no infectadas. (Freiberg et al., 2009).



El presente trabajo hace un análisis de la prevalencia del síndrome metabólico en pacientes portadores de VIH/SIDA en nuestra población que acude al Centro Ambulatorio para la Prevención y Atención en SIDA e Infecciones de Transmisión Sexual (CAPASITs) y establecer así la carga de esta enfermedad analizando los factores asociados tradicionales además de la relación con la terapia antirretroviral la cual se sabe puede afectar el perfil lipídico.

Esto podrá contribuir al inicio de programas para el mejor control de enfermedades metabólicas, así como tener el conocimiento de cuáles son las mejores combinaciones de antirretrovirales para pacientes portadores de VIH en nuestro medio con un mayor riesgo de presentar alteración en el perfil de lípidos y síndrome metabólico. Así como conocer la necesidad del cribado para dislipidemias y el tratamiento o prevención de estos factores de riesgo.

Para lo cual el siguiente trabajo se inicia con una revisión de los conceptos relacionados al VIH/SIDA, su fisiopatología, clasificación, datos epidemiológicos y formas de transmisión, para finalmente hacer mención del tratamiento y la relación tanto de la enfermedad como de su manejo con la presencia del síndrome metabólico en pacientes que asisten al CAPASITs de Casablanca.



## 2. JUSTIFICACIÓN

A partir de la llegada del tratamiento antirretroviral, y la subsecuente prolongación de la supervivencia en estos pacientes, la infección por el VIH puede llegar a considerarse y tratarse como una enfermedad crónica; y como tal, se relaciona cada vez más con afecciones crónicas que de manera inicial no eran inherentes a este padecimiento, como enfermedad cardiovascular y síndrome metabólico. Esto cobra más importancia si se agregan las múltiples complicaciones atañidas al uso de fármacos antirretrovirales (Deeks, Lewin & Havlir, 2013).

Entre los diferentes efectos adversos de la terapia antirretroviral se encuentra el síndrome metabólico, para el cual, según hallazgos en diferentes estudios, existe 2.11 veces más riesgo de ser presentado por aquellos que utilicen fármacos inhibidores de proteasa, debido a las alteraciones en las lipoproteínas circulantes que estos producen. Este fenómeno tiene gran repercusión en la mortalidad y morbilidad de estos pacientes y un incremento de los costos de salud (Echecopar-Sabogal, D'Angelo-Piaggio, Chanamé-Baca & Ugarte-Gil, 2017).

Nuestro estado tiene la mayor tasa de mortalidad en pacientes con VIH a nivel Nacional, esto de acuerdo a cifras publicadas por la Dirección General de Epidemiología en el Manual de Procedimientos para Vigilancia Epidemiológica (septiembre, 2012); donde Tabasco presenta una tasa de 12.3 defunciones por cada 100 000 habitantes, seguido en segundo lugar por Quintana Roo con una tasa de 9.8.

Estamos hablando de la combinación de dos enfermedades que a nivel mundial ocupan los primeros lugares en morbilidad, mortalidad y costos para los servicios de salud. Es por esto que debe considerarse primordial el iniciar las medidas necesarias para conocer la prevalencia del síndrome metabólico en nuestra población y su relación con el tratamiento antirretroviral.



Este será el primer paso para iniciar programas en los servicios de salud con el fin de dar un adecuado seguimiento y control a los paciente con VIH/SIDA que cursen con el SM; así como, para otorgar la prevención adecuada para aquellos que se encuentren en riesgo de presentarlo, ya que actualmente no existe una guía por parte del Centro Nacional para la Prevención y el Control del VIH y el SIDA relacionada a este tema. De igual manera se podrán realizar ajustes en la terapia antirretroviral, en pacientes seleccionados, hacia aquellas familias que no alteren el perfil de lípidos o tengan una menor asociación con el SM.

Universidad Juárez Autónoma de Tabasco.  
México.



### 3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Para el año 2017 se encontraban 36.9 millones de personas que viviendo con el VIH, de los cuales 21.7 millones se encuentran bajo tratamiento antirretrovírico lo cual es una cifra record de acuerdo a información dada por la Organización de las Naciones Unidas. Se habla de una incidencia total en ese mismo año de 1.8 millones de casos nuevos a nivel mundial, 5000 nuevas infecciones cada día (UNAIDS, 2017).

Gracias en parte al advenimiento de nuevos fármacos y blancos terapéuticos, y a la mayor disponibilidad de estos para la población mundial, se ha observado una disminución en el número de muertes por año (Ídem).

América Latina lleva varios años con una cobertura de tratamiento alta y mortalidad baja, logrando acercarse a las metas de la Organización Mundial de la Salud (OMS) con un 90% de pruebas, tratamiento y metas terapéuticas. Para el caso particular de México se habla de una incidencia de 0.12 casos por cada 1000 habitantes para el 2017 (previamente se encontraba en 0.11 por cada 1000 habitantes). En total se encontraron 230 000 personas portadoras del VIH, en su amplia mayoría hombres mayores de 15 años; además de 4000 fallecimientos relacionados al SIDA (Ídem).

Desde el 2010 en nuestro país ha habido un aumento del 12% en el número de casos nuevos de infección por el VIH; sin embargo, las muertes relacionadas a SIDA han caído un 3%. Finalmente esto nos da un índice de incidencia: prevalencia de 0.06 (Centro Nacional para la Prevención y Control del VIH y el SIDA, s.f.).

En el año 2017, el Centro Nacional para la Prevención y el Control del VIH y el SIDA (CENSIDA), publicó los resultados del registro nacional de casos de SIDA, en dicha publicación se detallan los estados de la república mexicana que cuentan con la mayor tasa de casos nuevos diagnosticados tanto del VIH como de SIDA (tasa por 100,000 habitantes) (Ídem).



El estado de Tabasco se encuentra ubicado en el cuarto lugar para incidencia, con una tasa de 7.6 por cada 100,000 habitantes; solo por debajo de los estados de Campeche, Yucatán y Quintana Roo (Ídem).

A pesar de esto los últimos resultados preliminares de CENSIDA reflejan el mismo patrón expuesto previamente en las estadísticas nacionales, regionales y mundiales: que existe una disminución en la tasa bruta de mortalidad, y que esta disminución se está dando de forma más rápida y marcada que la disminución en la incidencia de las infecciones por el VIH, lo que ocasiona que el número de personas viviendo con la enfermedad aumente, así como su esperanza de vida (Ídem).

Debido a todos estos datos era de esperarse el cambio en el paradigma de la infección por VIH y el desarrollo de SIDA. Ahora tenemos pacientes con mayor edad los cuales conviven con la enfermedad lo que se asocia a un mayor número de enfermedades crónico degenerativas. Si a esto le agregamos que la misma infección por el VIH puede traer consigo un estado proinflamatorio y daño endotelial, es normal intuir un nuevo aumento en la presencia de síndrome metabólico y sus respectivas consecuencias.

Por todo lo anterior, se plantean las siguiente preguntas ¿Cuál es la prevalencia de síndrome metabólico en la población de pacientes portadores del VIH pertenecientes al CAPASITs de Casablanca? Y ¿Existe relación entre el síndrome metabólico y sus componentes con la terapia antirretroviral en la población de pacientes portadores del VIH pertenecientes el CAPASITs de Casablanca?



## **4. MARCO TEORICO**

### **4.1 Antecedentes**

Durante 1981 el Centro para el control y prevención de enfermedades (CDC) de los Estados Unidos identifica por primera ocasión la presencia de neumonía por *Pneumocystis jirovecii* (*P. Carinii* previamente) en cinco homosexuales de Los Ángeles; así como casos de sarcoma de Kaposi en 26 homosexuales de Nueva York, todos estos previamente sanos. Se cataloga esto como los primeros casos reportados del Síndrome de inmunodeficiencia humana (SIDA) (Sharp & Hahn, 2011).

Posteriormente, en 1983, se aísla el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) estableciéndose como el agente etiológico del Síndrome de Inmunodeficiencia adquirida (SIDA), este se encuentra en la familia de los retrovirus humanos (retroviridae) dentro de la subfamilia lentivirus (Fauci & Lane, 2017). Se han identificados dos virus de la inmunodeficiencia humana, el VIH-1 y VIH-2. La causa más frecuente de enfermedad por VIH a nivel mundial está dada por el VIH-1, el cual cuenta con varios subtipos distribuidos por todo el mundo. El VIH-2 se identificó inicialmente en pacientes africanos durante 1984; inicialmente se mantuvo confinado a dicha región, sin embargo, actualmente se han descrito casos en todo el mundo (Ídem).

### **4.2 Definición**

La infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), está definida como una patología causada por un lentivirus de la familia retroviridae; esta es una infección con evolución crónica, la cual tiene como blanco principal el sistema inmune. (Ídem) El causante principal de esta infección n por VIH, como ya se ha mencionado, es el VIH-1 con una distribución geografía importante y muy marcada. De acuerdo al CDC definimos como Síndrome de inmunodeficiencia adquirida, al paciente con infección por VIH en etapas avanzadas que cumple con criterio ya sea bioquímico (Recuento de linfocito T CD4) o clínico patológico (Portador de enfermedad oportunista definitoria de SIDA) (Center for Disease Control, s.f.).



### **4.3 Clasificación**

Actualmente se continua utilizando el sistema de clasificación dado por los CDC de los Estados Unidos (EU) con base en Atlanta, el cual ubica a adolescentes y adultos portadores de VIH de acuerdo a su recuento de linfocitos CD4 y a las enfermedades asociadas a la infección por el mencionado virus. (12,13). Cabe mencionar que estos criterios propuestos por los CDC de EU, comprenden una clasificación la cual viene al mundo exclusivamente para mantener una vigilancia epidemiológica adecuada (Ídem).

La clasificación se divide en categorías clínicas A, B y C, en combinación con una categoría de acuerdo al recuento de linfocitos T CD4 que podrá ser 1, 2 o 3; lo que finalmente nos da subgrupos desde el A1 hasta el C3. Se considera que aquellas personas en los subgrupos A3, B3 y C3 cumplen criterio inmunológico y aquellas en C1, C2 y C3 cumplen criterio clínico para casos definitorios para vigilancia de SIDA. (Ídem)

La categoría inmunológica 1 se refiere al paciente con recuento de linfocitos T CD4 mayor a 500 cel/mm<sup>3</sup>, la categoría 2 a un recuento entre 499 a 200 cel/mm<sup>3</sup>, y la categoría 3 a aquellos pacientes con menos de 200 cel/mm<sup>3</sup>. Los subgrupos clínicos inician con el A, pacientes asintomáticos, con linfadenopatía o un síndrome retroviral agudo que no presenta enfermedades pertenecientes al grupo B o C; la categoría B se refiere a enfermedades relacionadas al VIH o a defectos en la inmunidad celular, pero que no se encuentran listadas en el grupo C; finalmente la categoría C incluye condiciones clínicas que se consideran definitorias de SIDA, una vez que el paciente se encuentra en categoría C, y por fines puramente de clasificación, se considera en categoría C de por vida (Ídem).

Algunos ejemplos de las entidades definitorias de SIDA que se encuentran en el grupo C son los siguientes:

- Tuberculosis pulmonar o extrapulmonar



- Síndrome de desgaste por VIH
- Candidiasis en tráquea, bronquios o pulmones
- Coccidioidomicosis diseminada o extrapulmonar
- Retinitis por citomegalovirus
- Encefalopatía relacionada a VIH
- Histoplasmosis pulmonar o diseminada
- Sarcoma de Kaposi
- Linfoma primario en sistema nervioso central
- Neumonía por *Pneumocystis jirovecii*
- Neumonía recurrente
- Leucoencefalopatía multifocal progresiva
- Toxoplasmosis cerebral

EL médico tratante de pacientes seropositivos a VIH, debe centrar la atención en la identificación del estadio de la enfermedad; esto quiere decir, diferenciar si el paciente se encuentra cursando con un síndrome retroviral agudo, enfermedad crónica asintomática o se encuentra en una etapa de SIDA ("HIV/AIDS | CDC", s.f.), esto se refiere a:

1. La infección aguda por VIH: La infección aguda es la fase inicial de infección por el VIH, puede presentarse como un síndrome retroviral agudo, manifestándose a las 2 a 4 semanas después de que una persona ha contraído la infección. Durante esta etapa, muchas pacientes presentan manifestaciones similares a los de la influenza (gripe), como fiebre, cefalea y erupción cutánea. Un cuadro que se puede confundir con mononucleosis infecciosa por el virus de Epstein Barr.

En esta fase, el VIH se replica rápidamente propagándose por todo el organismo. El virus ataca y destruye a los linfocitos CD4, es transmisible durante cualquiera de las fases de la infección, sin embargo el riesgo es mayor durante la infección aguda por el alto grado de replicación y la carga viral tan marcada (Ídem).



2. La etapa asintomática: Sucede durante las primeras etapas de la infección por el VIH, posterior a la infección aguda, el estado clínico básico es mínimo o inexistente. Suele haber migración del virus hacia ganglio linfáticos por lo que pacientes pueden cursar con una linfadenopatía generalizada persistente, la cual puede fluctuar y suele ser indolora (Ídem).

Debido a esto, los paciente en esta etapa requieren de un abordaje basado en la historia clínica previa, investigando la presencia de enfermedades crónicas como hipertensión arterial sistémica (HAS), diabetes mellitus (DM), enfermedades hepáticas, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), afectación renal, enfermedades de transmisión sexual (ETS), tuberculosis (TB), alteraciones psiquiátricas y otras enfermedades endémicas; además del uso previo de medicamentos, para de esa forma poder iniciar un seguimiento y manejo adecuado. Todas estas son situaciones que pueden llegar a complicar o agravar el desarrollo de la enfermedad por VIH (Centers of Disease Control and Prevention et al., 2014).

Por otro lado la infección por VIH puede igualmente contribuirá a la progresión o presentación de muchas de estas patologías. Los antecedentes familiares, estilo de vida del paciente, así como la evaluación psicosocial y su nivel de entendimiento, orientación y aceptación acerca de la enfermedad que cursa sin igualmente polares fundamentales para asegurar un buen control.

En lo que respecta a la evaluación por exámenes de laboratorio durante esta etapa, existe una amplia variedad que contribuyen tanto para establecer el grado de afectación en diferentes órganos en etapas tempranas, como para descartar la presencia de infecciones por diferentes microorganismos; y de esta forma, mejorar el pronóstico y diagnóstico de los pacientes. Algunos de estos estudios de laboratorio con: citometría hemática completa, química sanguínea (establecer función hepática y renal, glucosa, deshidrogenasa láctica, amilasa), serología para sífilis, virus de la hepatitis, toxoplasmosis, citomegalovirus y herpes, derivado proteico purificado (PPD)



para TB latente, carga viral y conteo de CD4, radiografía de tórax y Papanicolaou (ídem).

3. Enfermedad avanzada (Síndrome de inmunodeficiencia adquirida): Es la fase final de la infección por el VIH. EN esta etapa el virus ha mermado con uno de los efectores más importantes del sistema inmune, el linfocito T CD4, afectando la inmunidad celular, por lo que el cuerpo no puede luchar contra ciertas infecciones oportunistas y algunos tipos de cáncer ("HIV/AIDS | CDC", s.f.).

Se establece el diagnóstico del SIDA, como se mencionó previamente, cuando un paciente portador del VIH presenta un recuento de linfocitos CD4 inferior a 200 células/mm<sup>3</sup> o una o más de las infecciones oportunistas declaradas por la CDC como definitorias de la enfermedad. Normalmente lo pacientes cursando con SIDA que no se encuentran bajo tratamiento antirretroviral tiene una sobrevida de aproximadamente 3 años (Centers of Disease Control and Prevention et al., 2014).

#### **4.4 Fisiopatología**

El VIH se puede transmitir por tres mecanismos bien establecidos:

- Transmisión sexual. Exposición directa a secreciones y mucosas de personas infectadas como semen, secreciones vaginales, el epitelio de la uretra o el prepucio, e inclusive colon y recto.
- Transmisión sanguínea. Exposición a sangre o sus derivados, ya sea por transfusiones y trasplantes o por vía parenteral debido al uso de agujas contaminadas.
- Transmisión perinatal. Transmisión de una madre infectada a su producto, esto se ha llamado transmisión vertical. La infección del producto se puede dar durante el embarazo, durante el parto o durante la lactancia (Lu et al., 2015) (Shaw & Hunter, 2012).



Una vez que el virus ha logrado ingresar al organismo, la proteína gp 120 localizada en la envoltura viral se unirá a cual célula que exprese en su membrana el receptor para CD4 (serie linfocitaria), entre las que destacan linfocitos T CD4+, macrófagos, células dendríticas y monocitos; todas estas con moléculas CD4 en la superficie de sus membranas (Fauci & Lane, 2017).

Posteriormente la unión de la GP-120 con el receptor CD4, se realiza un cambio conformacional de este receptor permitiendo que los correceptores CCR5 y CXCR4 estabilicen a la GP-120, la acercan al receptor CD4 y de esta forma se expone por debajo de GP-120 a la GP-41. La proteína GP-41 se encargará de perforar la membrana de los linfocitos T permitiendo la entrada de la cápside viral. Una vez dentro de la célula las enzimas proteolíticas del mismo paciente degradarán la cápside viral del VIH, exponiendo su contenido y liberando el RNA viral (RNAv). Se realizará una copia del RNAv hacia una cadena de DNA por medio de la DNA polimerasa dependiente de RNA/DNA y de la transcriptasa reversa del VIH, después el RNA será degradado por la ribonucleasa H logrando de esta manera sintetizar la cadena complementaria de DNA para generar DNA de doble cadena (provirus); este provirus será integrado al genoma celular del huésped a través de la enzima viral integrasa (Ídem).

El provirus ya integrado podrá permanecer latente por tiempo indefinido o utilizar a la maquinaria celular del paciente para que realice su proceso normal de traducción y transcripción, y sin darse cuenta, realizar la producción de un polipéptido viral, el cual será transformado, por acción de la proteasa viral, en las diferentes enzimas necesarias para que el nuevo virus pueda repetir este ciclo de replicación. Eventualmente, las células infectadas se lisan y finalmente los nuevos viriones se liberan. Debido a la capacidad de mutación del virus, es posible obtener diversas variantes antigénicas (Ídem).

El VIH-1 tiene la capacidad de infectar diferentes grupos celulares en el organismo. Sus blancos principales son el linfocito T CD4+ y los macrófagos, mas sin embargo



es capaz de dañar otros linfocitos, células de gliales del sistema nervioso central y neuronas, células del intestino como las enterocromafines y células dendríticas dentro de las que se incluyen las células de Langerhans, así como precursores hematopoyéticos.

La entrada a estas células siempre dependerá de la identificación del receptor específico CD4 además de los más recientemente descubiertos correceptores, CCR5 y CXCR4. El primero es un correceptor encontrado en macrófagos y el segundo se encuentra en linfocitos T. El contacto del VIH-1 con el receptor y correceptor ocasiona una serie de modificaciones en la estructura del virus, a nivel de las glicoproteínas de superficie que llevara a cabo la fusión de la membrana del VIH con la del linfocito y de esta forma la internalización del virión ("AIDSinfo", s.f.).

Por otra parte, el mayor entendimiento en el proceso de fusión, el cual es independiente de pH y llevado a cabo por un polipéptido (trimétrico) de la gp-41, ha permitido el desarrollo de inhibidores de fusión (que impiden la unión de las membranas), uno de los más recientes tratamientos en contra de esta enfermedad, a pesar de que en la actualidad se cursa con un importante problema con el desarrollo de resistencia por mutaciones en el VIH (Ídem).

Posterior al internamiento de la cápside viral se llevara a cabo la formación de DNA a partir de RNAv por medio de la transcriptasa reversa, esta enzima no solo realiza una copia del material genético viral para convertirlo en una cadena simple de DNA; sino que de igual manera producirá otra nueva cadena complementaria para tener un DNA de doble cadena, el cual podrá agregarse al material genético en el núcleo del huésped (integración) en donde se le conoce como provirus. Es por esto que la transcriptasa reversa se convirtió en uno de los blancos terapéuticos más usados en la actualidad, ya que esta enzima puede ser inhibida de forma competitiva por los análogos nucleósidos y de forma no competitiva por los no nucleósidos (Ídem).



Al realizar este ciclo de replicación la propia enzima produce un error de copia en cada uno de los genomas que genera, logrando una serie de mutaciones y con esto poblaciones virales cada vez más diferentes de la cepa inicial que predominaba, a la cual se le conoce como cepa silvestre. Cuando existen variedades diferentes en un paciente se les llamara cuasi especies, pudiendo llegar a haber cientos de miles de variedades virales coexistentes en un solo huésped; estas van a correlacionar con la patogenicidad y la susceptibilidad o resistencia a los fármacos antirretrovirales.

Anteriormente se consideraba que existía una relación entre la latencia clínica con una latencia virológica; no obstante se ha observado que la gran mayoría de los linfocitos infectados puede llegar a producir hasta un billón de nuevos vibriones cada día, siendo llevado a cabo todo este proceso por el provirus. Es importante destacar que desde el inicio de la infección por el VIH, ya sea VIH-1 o VIH-2, existe un reservorio, un “pool” constante de linfocitos T CD4 las cuales permanecen infectadas con las partículas virales en estado latente y que muy probablemente solo replican en forma esporádica, todo esto por razones que aún no se conocen en su totalidad (Chun et al., 1998).

Se teoriza que es este reservorio uno de los principales factores que llevan a un fracaso terapéutico con el uso de los antirretrovirales para lograr una cura, debido a que a pesar de encontrarse el paciente con una carga viral indetectable por un largo periodo de tiempo, si se le suspende el tratamiento o se realizan modificaciones, puede aparecer un rebote en la carga viral ocasionando aumento en la replicación el cual proviene de estas células T latentes (Ídem).

Las proteínas estructurales de gag y pol son fabricadas a partir de un mismo precursor, de igual manera que las dos glicoproteínas de la cubierta son creadas de otro precursor llamado gp-160. La asimilación del precursor gag-pol sucede como resultado de la acción de la proteasa viral y usualmente se lleva a cabo ya dentro de la partícula viral, probablemente cuando está ya ha sido exocitada. Esta proteasa viral es también blanco terapéutico de otro de otra de las principales familias de



antirretrovirales, la familia de los inhibidores de proteasa cuya mecanismo de acción tendrá como efecto el producir partículas virales que no podrán ser infectantes para otros nuevos linfocitos T blanco, a pesar de poder pasar al sistema circulatorio (Wang, Lv & Chu, 2015).

La investigación de múltiples secuencias genéticas aisladas del virus de la inmunodeficiencia humana alrededor del mundo, ha facilitado la diferenciación y agrupación en tres conjuntos para el VIH-1 denominados M, N y O. Se le llama al grupo M de esa manera por ser el principal (Main en inglés) y consta de por lo menos ocho subtipos los cuales están denominados con las letras: A, B, C, D, F, G, H y J. En cuanto a los otros dos grupos, el N y el O, son filogenéticamente distintos del grupo M, por lo que son situados inclusive en un punto intermedio entre el grupo M y el VIH-2 (Fauci & Lane, 2017).

La gran variedad genómica que se presenta puede de igual manera verse manifestada en la expresión de varios antígenos, de tal forma que los ensayos inmunoenzimáticos actuales (ELISA) pueden no contar con la capacidad para detectar infección por los grupos O y N; por lo que ya se han desarrollado nuevos métodos, algunos inclusive en uso como ELISA de cuarta generación con detección de antígeno P24, estos nuevos ensayo presentan mayor sensibilidad y especificidad (Ídem).

Igualmente es de gran fortuna para nuestra población que los grupos O y N se encuentra confinados principalmente a regiones de África Central y Oeste; y que hasta el momento solo se han diagnosticado en casos aislados con pacientes a los cuales se les ha podido relacionar de forma epidemiológica con dicha zona geográfica (Ídem).

Existe evidencia de que los diferentes tipos y subgrupos de VIH-1 lograron introducirse en el huésped humano por vías de transmisión muy específicas, desde



los primates hacia los humanos. Con el tiempo cada una de estas variedades ha llevado un proceso evolutivo particular y distintivo desde el punto de vista filogenético.

A pesar de lo anterior, en tiempos recientes se ha venido hablando sobre la presencia de variantes que parecieran pertenecer filogenéticamente a dos diferentes subtipos del virus. A estas variaciones se les viene catalogando como recombinantes, esto se ha logrado observar en parte por la obtención de secuencias del genoma del VIH completo, lo que facilita el estudiar la existencia de diferentes secuencias (inclusive dos o tres diferentes subtipos) en un mismo genoma viral (Tongo, Dorfman & Martin, 2015).

En vías de que este proceso pueda ser llevado a cabo, se requiere que dos diferentes subtipos logren convivir no solo en un mismo sujeto infectado, sino que en un mismo linfocito T para que de esta manera ambos materiales genéticos pudieran ser recombinados, lo que es un fenómeno muy típicamente observado en todos los retrovirus, y así se adquieran las secuencias mixtas. Al final como desenlace de todas estas recombinaciones lo que se obtiene es una mayor variación viral que puede ocasionar mayor transmisibilidad o replicabilidad (Ídem).

Finalmente, vale la pena mencionar que existen cepas virales recombinaciones las cuales también se asocian con características particulares. Así por ejemplo, en subtipos recombinantes A-D o A-C en África, se ha encontrado que cuando es la secuencia del subtipo C la que predomina en la región variable 3 (V3) de la cubierta, la transmisión del virus de la madre hacia el hijo es mucho más frecuente que cuando esto no ocurre (Ídem).

Al observar las secuencias de genomas enteros del VIH. La presencia de recombinaciones es mucho mayor a lo que se pensaba y en diferentes regiones, lo que dificulta aún más el poder crear una vacuna universal. Más aún, se ha puesto en evidencia como en África existen dos patrones de distribución de subtipos, predominando las recombinantes en África Central y del Oeste, cada uno de ellos



relacionado con diferencias en la diseminación de la epidemia, reafirmando la importancia de estas variantes en el comportamiento de las epidemias en diferentes regiones geográficas. En contraparte a esta información se ha evidenciado que muchos de los nuevos candidatos a vacunas están basados solo en virus subtipo B predominantes en países industrializados (Bonsignori et al., 2017).

La infección por VIH es un proceso crónico el cual conlleva una producción permanente y alta de nuevos viriones, la cual de manera consecuente se ve acompañada de la destrucción de linfocitos CD4 por efecto citopático. Esta eliminación celular se verá compensada durante varios años, haciendo uso de las reservas corporales, hasta que finalmente no se logre más y culmine inevitablemente en una depleción de los mencionados linfocitos, los cuales tienen un papel muy importante como coordinadores de la respuesta inmune de tipo celular, esta es la razón por la que se produce una inmunodeficiencia adquirida. El proceso fisiológico principal en la progresión de la enfermedad es la replicación viral, mientras que el proceso que determina el desarrollo de inmunodeficiencia es la depleción en el recuento de los linfocitos T CD4 (Fauci & Lane, 2017).

Desgraciadamente no todos los mecanismos específicos por los cuales se produce este efecto son conocidos a detalle, aunque existen múltiples publicaciones al respecto. Una de las teorías dictamina que como consecuencia de la excitosis llevada a cabo por cada nuevo virus, cada uno usando una porción de la membrana celular del linfocito T CD4, ocasionara por un simple efecto mecánico lesión en la célula con alteración en la regulación osmótica y finalmente la destrucción del linfocito (Ídem).

Otra posibilidad está en el acumulo de moléculas nocivas para la homeostasis de la célula, moléculas como podría ser el DNA viral no integrado. In vivo, la fusión de células con el VIH gracias a la expresión en la pared linfocitaria del receptor CD4 y la presencia de la gp120 en conjunto con la gp41, las cuales permanecen en la pared



celular después de la entrada del virus, formaran sincitios y acúmulos importantes de células fusionadas que se destruirán (Galloway et al., 2015).

Existen otros mecanismos propuestos como la apoptosis, la susceptibilidad a diversos mediadores como Fas y la eliminación celular por efecto citotóxico mediada por el sistema inmune. Será muy importante trabajar en la precisión de estos mecanismos puesto que el bloquearlos se convertiría en uno de los acercamientos más interesantes en la terapia antirretroviral (Ídem).

La respuesta inmune activada por el huésped es heterogénea, no obstante la respuesta mediada por los linfocitos CD8+ (linfocitos T citotóxicos) es considerada la más importante. Para que se lleve a cabo esta respuesta inmune de tipo citotóxica es necesaria la presencia y adecuada función de los linfocitos T CD4+, por lo que al encontrarse afectadas estas células se ve igualmente comprometida la capacidad del cuerpo para luchar contra organismos virales (Lu et al., 2015).

#### **4.5 Epidemiología**

El VIH continua siendo un importante problema de salud pública a nivel mundial, contando con más de 35 millones de muertes hasta ahora, en el año 2015, el VIH fue causante de 1,1 millones de fallecimientos a nivel mundial; con una prevalencia para finales del año 2017 de 36,9 millones de personas en todo el mundo, de los cuales 1,8 millones fueron casos nuevos; lo cual a pesar de haber disminuido comparado con años previos, continua siendo una cantidad mayor a la esperada (UNAIDS, 2017).

La región más afecta a nivel mundial sigue siendo el África subsahariana, con alrededor de 20 millones de personas viviendo actualmente con el VIH; lo que representa poco más del 50% de las personas afectadas. Si tomamos a consideración todo el continente africano, podemos encontrar que tres cuartas partes de las personas viviendo con el virus se encuentra ahí (UNAIDS 2018 Estimates, s.f.).



La infección por el VIH se diagnóstica mediante estudios del suero sanguíneo en los que se detecta la presencia o ausencia de anticuerpos contra el virus o antígenos específicos. En términos generales los resultados de estas pruebas, o por lo menos los cribados iniciales, se encuentran disponibles para el mismo día en que se realizan, esto es esencial para el tratamiento y la atención más precoz.

De acuerdo a datos de ONUSIDA 2018, para finales del año 2017 del total de pacientes viviendo con VIH se calcula que solo 27,5 millones conocen su estatus de portadores; de estos, solo 21,7 millones se encontraban bajo tratamiento antirretroviral, y únicamente 17,5 millones contaba con una carga viral suprimida.

Entre los años 2000 y 2015, se logró una reducción en las nuevas infecciones por el VIH de un 35% y las muertes relacionadas con el SIDA en un 28%, lo que se traduce en 8 millones de vidas. Este logro se ha dado como resultado de grandes esfuerzos realizados en los últimos años a través de diferentes programas internacionales contra el VIH llevados a cabo tanto por la ONU como por la OMS con el apoyo de la sociedad civil y múltiples instituciones privadas y no gubernamentales (Ídem).

ONUSIDA estimó que para el año 2016 México tuvo una incidencia de casos de VIH por 1000 habitantes de 0.10, manteniéndose una tendencia a la baja con lo encontrado en 2005 (0.12) y 2010 (0.11); lo que contrasta con lo que se logró registrar por parte de la Dirección General de Epidemiología, que en ese mismo año de acuerdo al número de casos que se lograron registrar en todo el país se llegó a una incidencia de 6 casos por cada 100 000 habitantes (UNAIDS, 2017).

En cuanto a las metas establecidas por la ONU que establece que por lo menos el 90% de los portadores debe conocer su estatus de seropositivo, más del 90% deben recibir tratamiento y más del 90% deben tener una carga viral suprimida, para el último reporte con estimaciones del 2016 en México solo se cuenta con información con respecto a pacientes seropositivos recibiendo tratamiento, un 60%; y, aquellos



bajo tratamiento que tengan una carta viral suprimida son únicamente el 50%. Lo que demuestra que aún queda mucho por hacer para el control de esta pandemia (Ídem).

En México de acuerdo al Registro Nacional de Casos de SIDA, el cual inicio en 1983 y se encuentra actualizado hasta el segundo trimestre del 2018, existe un total de 198 598 casos de SIDA correspondiendo el 82.1% a hombres y el 17.9% a mujeres; y un total de 78 067 casos registrados como seropositivos a VIH, 77.1% de hombres contra un 22.9% de mujeres. Cabe mencionar que de que se realiza este registro histórico se mantienen registrados como vivos 39.8% de los casos de SIDA (79 223) y el 97.4% de los registrados como seropositivos a VIH (76 053); encontrándose con un estado de “desconocido” el 7.5 y 2.4% respectivamente (Secretaría de Salud, Dirección General de Epidemiología & Centro Nacional para la Prevención y el Control del VIH y el SIDA, 2018).

El grupo de edad más afectado se encuentra entre los 20 y los 49 años de edad con el 83.4% de todos los casos registrados con SIDA en el país; siendo la vía de transmisión más común la sexual, con 2 502 casos en lo que va del año 2018, sin haberse presentado algún caso de transmisión sanguínea (casos postransfusionales o por exposición laboral) y con 35 casos para usuarios de drogas intravenosas, 20 perinatales y 87 bajo el rubro de no especificado (Ídem).

Pata el estado de Tabasco, desde 1984 hasta la última actualización, el número de casos notificados que continúan registrados como seropositivos a VIH es de 2 984, 2 077 hombres y 907 mujeres, lo que representa el 3.8% con respecto al total de casos en el país; esto nos deja en noveno lugar en prevalencia a nivel nacional (Ídem).

Por otra parte la mortalidad por cada 100 000 habitantes a nivel nacional había presentado una tendencia a la alta desde que se tiene un registro adecuado en 1990, con 1.73, hasta el punto más alto en 2008, con 4.66; ya habiendo previamente presentado fluctuaciones en los valores, por ejemplo 4.56 en 1996 posteriormente 4.18 en el año 2000. Sin embargo en los últimos tres años registrados parece



presentarse una tendencia a la baja: 3.93 en 2015, 3.79 en 2016 y 3.45 en 2017 (ídem).

#### **4.6 Factores de riesgo**

Se habla de que todo adulto debería realizarse por lo menos en una ocasión a los largo de su vida una prueba para VIH; sin embargo, la población con mayor riesgo de adquirir la infección por VIH son:

- Hombres y mujeres con vida sexual activa, quienes independientemente de su preferencia sexual, no utilicen algún método de barrera mecánica como protección (condón).

- Hombres y mujeres que padezcan cualquier enfermedad de transmisión sexual y realizan prácticas sexuales sin protección.

- Parejas sexuales de:

- Portadores del VIH.

- Personas que, a su vez, tienen varios compañeros sexuales.

- Transfundidos con sangre o hemoderivados que no fueron sometidos

a la prueba de detección del VIH

- Usuarios de drogas inyectables que comparten agujas o jeringas contaminadas

- Personas expuestas a condiciones de riesgo, diversas de la actividad sexual: Transfundidos con sangre o hemoderivados, que no hayan sido sometidos a la prueba de detección del VIH.

- Hijos nacidos de madres ya portadoras del VIH.

- Personal de salud o cuidadores que atienden a pacientes portadores del VIH.

- Personas que tengan punción con agujas potencialmente contaminadas con sangre (acupuntura, perforaciones, tatuajes) (Branson et al., 2006).

#### **4.7 Impacto socioeconómico**

La infección por VIH y el SIDA, como con muchas otras enfermedades, vas a más allá de lo individual y el efecto que tiene en el portador, trascendiendo y teniendo un efecto en varios niveles. Uno de los grandes impactos que puede tener se relaciona



con la familia y la comunidad en la que habita el portador; sin embargo, no existen suficientes estudios en el ámbito médico, psicológico y sociológico que tenga como objeto primario a los familiares de los enfermos (Kalichman, DiMarco, Austin, Luke & DiFonzo, 2003).

Resulta sumamente primordial el conocer las diferentes reacciones y conductas familiares que se van dando frente a los pacientes con VIH y SIDA, sobre la base del apoyo o rechazo que pueda desarrollar toda la familia o alguno de sus miembros para con el paciente. El SIDA se encuentra revestido de una carga de diferentes mitos supersticiones por parte de la población como resultado de la falta de educación al respecto de esta enfermedad en todos los niveles de la población. Esto facilita que las familias y la sociedad en general se puedan convertir en el terreno perfecto para el desarrollo de diferentes crisis al momento de llevarse a cabo el diagnóstico de algún familiar (Ídem).

El impacto del diagnóstico de infección por el virus de la inmunodeficiencia humana se basa en los puntos siguientes:

- Cambios en los roles afectivos como dependencia o exclusión y rechazo de un miembro de la familia sobre otro.
- Modificación de la dinámica familiar al no ser aceptado socialmente el paciente portador de VIH.
- Trauma familiar dado al conocer la enfermedad de un ser amado.
- Marginación de la familia en diferentes aspectos como reuniones, o eventos sociales.
- Incremento de la orfandad (Danziger, 1994).

Una proporción importante de la carga económica en los pacientes con VIH/SIDA es el costo del tratamiento. El gasto promedio anual del tratamiento de pacientes con VIH en la era de antirretrovirales fue estimado en \$19, 912 dólares; con un estimado a lo largo de la vida en \$367,134 dólares (Gebo et al., 2010). En México el gasto total en VIH durante el año 2013 se estimó en \$692 730 026 dólares; provenientes de



aportaciones del servicio público interno (\$623 004 602 dólares), servicio privado interno (\$67 838 159 dólares), e internacional (\$1 887 265 dólares) (UNAIDS, 2017).

#### **4.8 Manifestaciones clínicas**

Un número importante de personas que contraen la infección por el VIH no suele presentar sintomatología en la fase aguda de la infección, es decir, se mantienen asintomáticos. En aquellos que presentan clínica se le conoce como síndrome retroviral agudo, aparece entre dos y seis semanas posteriores a la infección y asemeja al de una mononucleosis infecciosa con fiebre, mialgias, linfadenopatía, sudoración nocturna, náuseas, vómitos y diarrea; tendrá una duración de pocos días a una semana (Cohen, Shaw, McMichael & Haynes, 2011).

Un conjunto de manifestaciones clínicas que se ve compartida por varias enfermedades, lo que hace que la mayoría de los pacientes seropositivos no reciban el diagnóstico oportuno en el momento del cuadro agudo de la infección.

Durante la fase aguda de la infección, las técnicas de cribado usuales darán negativo debido a que no detectan directamente el virus, sino los anticuerpos que serán producidos como respuesta del sistema inmune, lo que suele llevarse a cabo alrededor de la décimo segunda semana después de la exposición. Al contrario, las pruebas de carga viral, que contabilizan el número de copias del ARN del virus en la sangre, pueden dar como resultado en las etapas finales del síndrome retroviral agudo un recuento elevado de copias (Cohen, Gay, Busch & Hecht, 2010).

La fase crónica de la infección por VIH se suele llamar también de latencia clínica porque el portador es asintomático, es decir, no presenta síntomas que puedan asociarse con la infección; esto no quiere decir que el virus se encuentre inactivo, por el contrario, durante la fase crónica el VIH se multiplica incesantemente. Se calcula que diariamente se producen entre mil y diez mil millones de nuevas partículas virales y son destruidos alrededor de cien millones de linfocitos T CD4 (Dahabieh, Battivelli & Verdin, 2015).



Los pacientes son asintomáticos gracias a que el sistema inmune tiene una gran capacidad para regenerar las células destruidas por el virus, pero pueden presentar adenopatías y la disminución del conteo de plaquetas en la sangre. La reacción ante la presencia del virus termina por desgastar al sistema inmunológico; en ausencia de tratamiento, la mayoría de los portadores del virus desarrollan el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) en un plazo de 5 a 10 años (Fauci & Lane, 2017).

El SIDA constituye una etapa crítica durante la infección por VIH, durante esta fase de la infección el portador del VIH posee un sistema inmunológico demasiado deprimido el cual ha perdido casi toda capacidad para reponer los linfocitos T CD4+ que ha ido perdiendo durante la replicación del VIH; de esta forma, el portador del virus es susceptible a una gran cantidad de infecciones oportunistas las cuales podrían conducir a su fallecimiento. La neumonía por *P. jirovecci*, el sarcoma de Kaposi, la tuberculosis pulmonar o extrapulmonar, la candidiasis bronquial y la retinitis por citomegalovirus son algunas de las infecciones más recurrentes que afectan a los pacientes seropositivos con un síndrome de inmunodeficiencia adquirida (Ídem).

La mayoría de los portadores de VIH que llegan a desarrollar SIDA y no reciben tratamiento antirretroviral tienen alta mortalidad a corto plazo; sin embargo, incluso en las etapas más críticas de la enfermedad la terapia antirretroviral puede llegar a controlar la enfermedad. Estos medicamentos pueden darle al paciente una mejor calidad de vida y aumentan de manera importante la sobrevida, no obstante, a pesar de todos los avances y buenos resultados obtenidos en diferentes ensayos clínicos sobre diferentes dianas terapéuticas, la infección por el VIH persiste como uno de los más graves problemas en salud pública a nivel mundial y es considerado un tema prioritario en los programa de salud de la Organización Mundial de la Salud (Montaner et al., 2014).

Para disminuir la morbimortalidad derivada de la infección por el VIH, mejorar la calidad de vida de los pacientes y disminuir la incidencia de los casos es de esencial



importancia homogenizar los criterios y procedimientos para la vigilancia epidemiológica de este padecimiento. En este contexto la vigilancia epidemiológica del VIH/SIDA es un elemento fundamental en la lucha contra la enfermedad.

#### **4.9 Diagnóstico**

De acuerdo a las guías de práctica clínica vigentes en nuestro país, todas las personas pertenecientes a grupos vulnerables, o aquellos con signos y síntomas de infección por el virus de la inmunodeficiencia humana, se debe realizar siempre una prueba de escrutinio con ELISA y confirmar en caso de ser positiva con Western-Blot. La sensibilidad y especificidad de una prueba de ELISA se aproxima a 99.5% y 96.3% respectivamente, siendo la prueba de cuarta generación la más indicada (Centro Nacional para la Prevención y Control del VIH y el Sida, 2018).

Las pruebas de laboratorio confirmatorias utilizadas de manera más frecuente son el Western Blot (WB) y el inmunoblot recombinante o inmunoensayo en línea (LIA) que tienen por lo menos, dependiendo de la generación, el mismo nivel de sensibilidad que el ELISA y una especificidad superior. Ambas técnicas pueden incorporar antígenos de envoltura de VIH-2 lo que permite diagnosticar este tipo vírico (Ídem).

El Western Blot es una metodología en la que las diferentes proteínas víricas se logran separar de acuerdo a su peso molecular a través de electroforesis en gel de poliacrilamida y se transfieren a una membrana de nitrocelulosa a la cual se le añade e incuba el suero del paciente, ya habiendo realizado esto se da la visualización mediante la marcación de proteínas con el uso de anticuerpos primarios, si el suero posee anticuerpos frente a una proteína se produce una banda coloreada que define la reactividad (Ídem).

Detecta así anticuerpos frente a las glicoproteínas de envoltura gp160, gp120 y gp41, las codificadas por el gen gag p55, p24 y p17 y las proteínas enzimáticas p66, p51 y p31; existen casas comerciales que incluyen al menos una proteína del gen env de



VIH-2 lo que permite identificar las infecciones producidas por dicho tipo vírico (Papadopoulos-Eleopoulos, Turner & Papadimitriou, 1993).

Se puede entonces concluir que en el protocolo diagnóstico de la infección por el VIH, para considerar un resultado como positivo, se recomienda el uso de dos a tres técnicas con distinto principio o base antigénica; siendo obligado que para la confirmación una de ellas sea el inmunoblot o Western Blot. Las técnicas serológicas de cuarta generación acortan el periodo ventana a 13-15 días, debido a que incluyen la detección de antígeno-p24.

La detección del genoma-VIH (ADN proviral/ARN) complementara el diagnóstico serológico en situaciones complejas; y, la viremia plasmática (carga viral) tiene utilidad en el seguimiento de los pacientes seropositivos, para comprobar la adecuada respuesta y control de la enfermedad o el fallo virológico al régimen antirretroviral en uso, pero no debe usarse como prueba de escrutinio. Las pruebas de resistencia se deben utilizar para establecer la necesidad de modificaciones en el tratamiento, y detectar la presencia de cepas resistentes en los nuevos diagnósticos (Centro Nacional para la Prevención y Control del VIH y el Sida, 2018).

#### **4.10 Tratamiento**

El objetivo principal del tratamiento es mejorar la calidad de vida de los individuos afectados por la infección del virus de la inmunodeficiencia humana; para esto se requiere de un equipo multidisciplinarios, que incluye médicos, psicólogos, especialistas en nutrición. Tener éxito en el tratamiento de esta compleja enfermedad es reflejo no solo del apego que tienen los pacientes al mismo, sino también de su capacidad de reintegrarse a una vida laboral y social adecuada (Department of Health and Human Services, 2018).

##### **4.10.1 Tratamiento no farmacológico**

Nutrición: La desnutrición severa y la pérdida de peso han sido problemas comunes desde el inicio de la epidemia de VIH/SIDA. En un estudio de cohorte realizado en



Boston, denominado NHFL (Nutrition for Healthy Living), se incluyeron a 466 pacientes, de los cuales el 18% tenían una pérdida de peso >10% desde su primera visita, el 21% una pérdida de peso >15% sostenida durante 6 meses y un 8% un IMC <20%. Otro problema nutricional que enfrentan los pacientes con VIH es el sobrepeso, la obesidad y la lipodistrofia, debido a los efectos de los medicamentos retrovirales. Con respecto a esto, el estudio NHFL 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 (Hendricks, Mwamburi, Newby & Wanke, 2008).

Existen numerosos consensos que emiten recomendaciones nutricionales a la población infectada por el VIH; en general, estas guías para el manejo nutricional nos dicen que la ingesta calórica diaria para pacientes con VIH/SIDA requiere un 10 a 15% más energía por día para mantener el metabolismo basal (aproximadamente 400 Kcal adicionales para hombres y 300 Kcal adicionales para mujeres; así como alrededor de 50 a 100% más proteínas para un total 85 gramos/día en hombres y 72 gramos/día en mujeres. Finalmente, las calorías totales se ajustan en función de otras variables como estilo de vida, actividad física, presencia de fiebre, etc. y, en caso de anabolismo, se pueden añadir otras 5-10 cal/kg (Food and Nutrition Technical Assistance Project, Academy for Educational Development & World Health Organization, 2001).

Atención psicológica a los pacientes afectados: Cuando se le acaba de comunicar a una persona que está infectada por el VIH, esta suele pasar por un cambio importante en sus percepciones, proyectos, relaciones, vivencias y expectativas, que requiere un gran esfuerzo de adaptación psicológica. Pueden aparecer sentimientos de culpabilidad o de arrepentimiento, sufrimiento personal o por la familia temor o tristeza y miedo a perder autonomía personal; sin embargo, los sentimientos depresivos, o de culpabilidad, pueden persistir en todo el curso de la enfermedad, condicionando conductas sociopatológicas, entre ellas, aislamiento, conductas de regresión,



tendencia suicida (Medical Foundation for AIDS & Sexual Health, British Psychological Society & British HIV Association, 2011).

#### **4.10.2 Terapia farmacológica.**

El tratamiento antirretroviral ha transformado a la infección por el VIH y al SIDA, de una enfermedad que se consideraba como mortal a una enfermedad crónica que les permite a las personas en tratamiento incorporarse a una vida productiva. Desde 1996, con la introducción de la terapia antirretroviral en nuestro país, el pronóstico se ha modificado de tal forma que, antes de la era de antirretrovirales, la sobrevivencia de un paciente diagnosticado con VIH era menor a dos años.

El tratamiento antirretroviral (TAR) está recomendado para todas las personas que viven con VIH, independientemente de la cuenta de células CD4 y de la presencia o no de síntomas, con el objetivo de reducir el riesgo de progresión de la enfermedad y prevenir la transmisión del VIH (Department of Health and Human Services, 2018).

La descripción de la terapia antirretroviral, no es el objetivo de esta tesis, más bien se centra en dar importancia del inicio de la terapia antirretroviral de forma oportuna, es decir para todas las personas que viven con VIH, independientemente de la cuenta de células CD4 y de la presencia o no de síntomas, con el objetivo de reducir el riesgo de progresión de la enfermedad y prevenir la transmisión del VIH.

Corresponde al médico especialista en VIH, la decisión de la combinación de terapia antirretroviral de acuerdo a las guías de práctica clínica y a la normativa vigente, tomando en cuenta, las comorbilidades del paciente, la tolerancia a los medicamentos, las posibles reacciones adversas, y la disponibilidad de antirretrovirales (Ídem). A continuación, describo las principales familias de antirretrovirales:

##### **4.10.2.1 Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos y nucleótidos (ITIAN)**

Son fármacos que inhiben la transcriptasa inversa del VIH por un mecanismo competitivo con los nucleósidos/nucleótidos fisiológicos, de los que difieren



únicamente en pequeños cambios en la molécula de ribosa; se incorporan a la cadena de DNA viral, interrumpiendo la elongación de la misma y, como consecuencia, la replicación viral. Se dividen en análogos de bases púricas: adenosina (didanosina) y guanosa (abacavir) y análogos de bases pirimidínicas: timidina (zidovudina y estavudina) y citidina (emtricitabina, lamivudina) (Breckenridge, 2009).

Algunos ITIAN se glucuronidan, por lo que otros fármacos que afecten la glucuronidación pueden modificar sus concentraciones. Sin embargo, las interacciones de los análogos de nucleósidos se deben fundamentalmente a la potenciación de su toxicidad, por ejemplo: anemia con la asociación de AZT a ribavirina, cotrimoxazol, o ganciclovir, entre otros (Department of Health and Human Services, 2018).

No se recomienda la asociación de ribavirina y didanosina por aumento del riesgo de toxicidad mitocondrial (pancreatitis, acidosis láctica); en lo posible se evitará también el uso simultáneo de ribavirina con ZDV o d4T por toxicidad hematológica o mitocondrial. Lamivudina, emtricitabina, estavudina y tenofovir se eliminan principalmente por vía renal (Ídem).

Se ha descrito aumento del riesgo de toxicidad renal al asociar tenofovir a algunos inhibidores de la proteasa potenciados con ritonavir, de la misma forma la combinación de tenofovir con otros fármacos nefrotóxicos debe evitarse en lo posible. La resistencia de clase más característica del VIH a los ITIAN se debe a la aparición de combinaciones variables de las mutaciones denominadas TAM o NAM (thymidine or nucleoside associated mutations) (Ídem).

Son 6 mutaciones en la región del gen pol del VIH que codifica la transcriptasa inversa: M41L, D67N, K70R, L210W, T215Y/F, K219Q/E, el grado de resistencia a los diferentes ITIAN depende del número y de las mutaciones presentes; además existen unas mutaciones en aquel mismo gen que confieren resistencia concreta a uno o



varios ITIAN. Así, la mutación M184 V/I, por ejemplo, confiere resistencia completa a lamivudina y emtricitabina, la L74 V es característica de didanosina y la K65R disminuye la sensibilidad a los ITIAN no timidínicos (Johnson et al., 2011).

Con muy poca frecuencia pueden seleccionarse complejos de multirresistencia a los ITIAN. El complejo de la 151 (A62 V, V75I, F77L, F116Y, Q151 M) afecta a todos los nucleósidos a excepción del tenofovir. El complejo de inserción 69 (M41L A62 V, 69 inser, K70R, L210W, T215Y/F, K219Q/E) afecta a todos los ITIAN (Ídem).

Los efectos adversos más característicos de los ITIAN aparecen a largo plazo y se relacionan con su toxicidad mitocondrial; aunque por su mecanismo de acción todos los análogos pueden producir toxicidad mitocondrial, se produce con más frecuencia con los análogos de timidina. Dependiendo del fármaco y del tejido implicado, las manifestaciones clínicas pueden ser muy variables: miopatía (zidovudina), neuropatía (estavudina, didanosina, zalcitabina), esteatosis hepática y acidosis láctica (didanosina, estavudina, zidovudina), pancreatitis (didanosina, estavudina) y lipoatrofia periférica (posiblemente todos los análogos pero predominantemente con estavudina y también zidovudina) (Department of Health and Human Services, 2018).

Se han comercializado un total de 8 ITIAN, uno de los cuales (zalcitabina, ddC) se retiró del mercado por su toxicidad y compleja posología. Actualmente están disponibles 7, que por orden alfabético son: abacavir, didanosina, emtricitabina, estavudina, lamivudina, tenofovir y zidovudina (Department of Health and Human Services, 2018).

#### **4.10.2.2 Inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos (ITINN)**

Son fármacos que inhiben la transcriptasa inversa del VIH por un mecanismo no competitivo, constituyen un grupo heterogéneo desde el punto de vista molecular y se unen directamente y de manera reversible al centro catalítico de la transcriptasa inversa o en un lugar cercano al mismo, provocando un cambio conformacional en la



enzima e inhibiendo su actividad DNA polimerasa, tanto la dependiente del DNA como del RNA (Breckenridge, 2009).

Son metabolizados fundamentalmente a nivel hepático, con intervención de diferentes isoenzimas del citocromo P450, especialmente de CYP3A4, y también por glucurononjugación; además, son potentes inductores de CYP3A4 y de otras enzimas, pudiendo producirse interacciones metabólicas muy relevantes. En algunos casos pueden comportarse además como inhibidores de algunas isoenzimas, dando lugar a interacciones complejas y difícilmente predecibles (Ídem).

El efecto inductor de los no nucleósidos sobre el CYP3A4 puede dar lugar a reducción de la eficacia de muchos fármacos, como anticonceptivos orales, estatinas o antimicrobianos como claritromicina, itraconazol o ketoconazol. En el caso de efavirenz, la competición por el CYP3A4 podría producir inhibición del metabolismo y posible aparición de efectos adversos graves y/o potencialmente mortales con algunos fármacos como cisaprida, midazolam, triazolam, pimozida, bepridil o alcaloides ergóticos, por lo que no deben emplearse en combinación (Department of Health and Human Services, 2018).

Efavirenz y etravirina también pueden comportarse como inhibidores de las isoenzimas 2C9/19 y es por ello que podrían aumentar el efecto de los fármacos que se eliminan por estas vías como el voriconazol. En otras ocasiones son los fármacos asociados los que modifican los niveles del antirretroviral, como es el caso de carbamacepina, que podrían reducir la eficacia de estos ARV (Ídem).

Los ITINN de primera generación son fármacos de baja barrera genética, de manera que en los fallos virológicos muy a menudo aparecen mutaciones de resistencia y una sola mutación confiere resistencia de alto grado. Las reacciones de hipersensibilidad, especialmente en forma de exantema cutáneo, son los efectos adversos más frecuentemente asociados al tratamiento con ITINN, especialmente a nevirapina y



etravirina; la hepatotoxicidad también aparece con cierta frecuencia, particularmente con nevirapina. Las alteraciones del SNC son características de efavirenz (Ídem).

#### **4.10.2.3 Inhibidores de la proteasa (IP)**

Los IP bloquean la proteasa del VIH, impidiendo la maduración de las proteínas virales e inhibiendo de forma potente la replicación viral; la proteasa es una enzima que actúa fragmentando las proteínas precursoras de gag y gag-pol para formar los componentes polipeptídicos virales funcionales. La inhibición de la proteasa no impide que se sinteticen los grandes polipéptidos virales codificados por gag y gag-pol, pero al no fragmentarse no son funcionales y no se producen virus con capacidad infectiva (Breckenridge, 2009).

Los IP tienen una estructura química parecida a los péptidos virales sustrato de la proteasa, con una elevada afinidad para el dominio activo de la misma, inhibiendo su actividad catalítica; Actúan de forma directa sin necesitar ninguna transformación en la célula. Los primeros IP tenían grandes inconvenientes (efectos secundarios, concentraciones plasmáticas en el límite inferior del rango terapéutico, posología compleja) que limitaban enormemente su eficacia terapéutica (Flexner, 1998).

Con el advenimiento del ritonavir a dosis bajas como potenciador de los otros IP cambió radicalmente la eficiencia de los fármacos de esta familia, tiene su efecto al inhibir al sistema enzimático del citocromo P450 aumentando sus concentraciones plasmáticas. Por este motivo se producen interacciones farmacocinéticas muy relevantes con importantes aumentos de las concentraciones de fármacos tales como los inmunodepresores (ciclosporina, tacrolimus, sirolimus), las estatinas o los antagonistas del calcio, entre otros (Von Moltke et al., 1998).

Por otro lado, ritonavir también tiene un efecto inductor de varias isoenzimas del citocromo P450 como el CYP1A2 o 2C9/19, así como de la glucuronidación; por este motivo, puede reducir la eficacia de algunos fármacos que se eliminan por estas vías como el voriconazol. En pacientes coinfectados por VIH y tuberculosis, no debe



emplearse rifampicina si están recibiendo IP por riesgo de reducción de la eficacia del tratamiento antirretroviral (Ídem).

Algunos IP pueden dar una reacción de tipo Antabus® cuando se asocian a disulfiram, metronidazol o sulfonilureas, por su contenido en etanol: RTV en solución oral (43% v/v) y en cápsulas (12% p/p), TPV en cápsulas de (7% p/p) y LPV/r en solución oral de (42% p/p). A diferencia de la solución oral, ni las cápsulas ni los comprimidos de Kaletra® (LPV/r) contienen etanol (Mangum & Graham, 2001).

Una característica importante de los IP potenciados es su elevada barrera genética para el desarrollo de resistencias, debiendo acumularse múltiples mutaciones para que el virus sea resistente; esta elevada barrera genética conduce a dos hechos destacables: 1) en los pacientes que presentan fallo virológico tras un tratamiento inicial con IP en ausencia de mutaciones basales (naive) el virus no suele seleccionar ninguna mutación en la proteasa, y 2) en determinadas situaciones resulta eficaz la monoterapia con un IP potenciado, hecho impensable con otras familias de ARV (Wang, Lv & Chu, 2015b) (Department of Health and Human Services, 2018).

Cuando ya existen mutaciones de resistencia en la proteasa la barrera genética se reduce y en los fallos virológicos pueden aparecer nuevas mutaciones; en esta situación se ha observado que los IP de última generación, especialmente DRV, ofrecen una barrera genética más elevada que los otros IP34 (Wang, Lv & Chu, 2015b).

Algunos efectos adversos de los IP se han considerado de clase, especialmente las alteraciones digestivas (diarrea, náuseas, vómitos, dolor abdominal) y metabólicas (dislipidemia, resistencia a la insulina, diabetes mellitus); a pesar de ello, existen diferencias notables entre los diferentes IP. Los IP que con mayor frecuencia se asocian con diarrea y otras alteraciones digestivas de intensidad moderada a grave son nelfinavir, lopinavir/ritonavir (LPV/r), fosamprenavir/r (FPV/r) y tipranavir/r (TPV/r), mientras que con saquinavir/r (SQV/r), atazanavir/r (ATV/r) o darunavir/r (DRV/r) la



incidencia es considerablemente inferior (Department of Health and Human Services, 2018).

Asimismo, los IP con un mejor perfil metabólico son ATV/r y DRV/r. También se considera un efecto secundario de clase de los IP un aumento del riesgo de hemorragias que se ha observado en los pacientes con hemofilia. La familia de los IP es la que más ARV nuevos ha aportado a lo largo de la última década, mejorando notablemente la tolerabilidad y la posología (Ídem).

Actualmente están comercializados 9 IP, que por orden alfabético son: ATV, DRV, FPV, indinavir, LPV, nelfinavir, ritonavir (RTV), SQV y TPV. IDV y NFV ya prácticamente no se utilizan en ningún escenario clínico y no se comentaran. Actualmente RTV tampoco se utiliza como fármaco ARV, pero se utiliza a pequeñas dosis infraterapéuticas como potenciador de prácticamente todos los IP (Ídem).

#### **4.10.2.4 Inhibidores de la fusión.**

Inhibe la fusión de la cubierta viral del VIH con la membrana celular, impidiendo la penetración del contenido viral en los linfocitos. El fármaco más representativo de este grupo es enfuvirtida (ENF), su actividad frente al VIH es independiente de correceptor utilizado (CCR5 y/o X4) y su perfil de resistencias es completamente diferente al de los otros ARV; su disponibilidad fue muy importante para los pacientes con virus multirresistentes, especialmente cuando apareció TPV/r, que permitió elaborar un régimen con al menos dos fármacos plenamente activos (Breckenridge, 2009).

La barrera genética de ENF es baja y si no se acompaña de otros fármacos activos rápidamente aparecen mutaciones de resistencia, perdiendo su eficacia. ENF se comercializa como Fuzeon® en jeringas de 90 mg y debe administrarse por vía subcutánea, no está aprobado en niños menores de 6 años (Department of Health and Human Services, 2018).



La biodisponibilidad tras su administración subcutánea es del 80%. Se elimina mediante catabolismo de sus aminoácidos constituyentes y no es sustrato ni influye en la actividad de ninguno de los sistemas metabólicos de los otros ARV, por lo que no es susceptible de presentar interacciones metabólicas relevantes (Department of Health and Human Services, 2018).

#### **4.10.2.5 Antagonistas de los correceptores CCR5**

Disponemos de un inhibidor de los correceptores CCR5: maraviroc; está indicado en el tratamiento de la infección por el VIH- 1 con tropismo CCR5 detectable mediante test tropismo validado y en combinación con otros fármacos ARV. Actúa bloqueando la entrada del VIH a las células humanas y no es eficaz frente a virus con tropismo dual, mixto o X445 (Kanmogne & Woollard, 2015).

En pediatría no se han establecido la seguridad y la eficacia en pacientes menores de 16 años. MVC es sustrato de CYP3A4, pero no es inhibidor ni inductor del mismo, los inhibidores e inductores de CYP3A4 alteran profundamente los parámetros farmacocinéticos de MVC, recomendándose cambios en su dosis, sin que este modifique significativamente las concentraciones de otros fármacos. En general se ajustarán las dosis cuando se administra con inhibidores del CYP3A4 como por ejemplo IP/r (con excepción de TPV/r y FPV/r), cuando se administra con fármacos inductores como EFV o rifampicina (Giaquinto et al., 2018).

MVC requiere ajuste de dosis en falla renal en caso de asociarse a inhibidores potentes del CYP3A4 y se han descrito aumentos de sus concentraciones plasmáticas en pacientes con insuficiencia hepática, aunque se desconoce la posible importancia clínica que ello pueda suponer. El perfil de resistencias de MVC es completamente diferente al de los otros ARV, hasta el momento se han descrito dos mecanismos principales de resistencia (Kanmogne & Woollard, 2015).

El primero y más frecuente es la emergencia de virus con tropismo X4 preexistentes como población minoritaria al inicio del tratamiento. El segundo mecanismo resulta de la selección de mutaciones en diferentes regiones de la envoltura (gp 120) que



impiden la interacción entre el virus y el receptor CCR5. Es un fármaco habitualmente muy bien tolerado, con un excelente perfil metabólico y de tolerabilidad digestiva y sin efectos adversos particulares (Ídem).

#### **4.10.2.6 Inhibidores de la integrasa**

Actúan bloqueando la actividad de la enzima integrasa, evitando la integración del virus en el DNA celular (Breckenridge, 2009). Raltegravir, y recientemente dolutegravir por ejemplo está indicado en el tratamiento de la infección por el VIH-1, VIH-2, tropismo R5, X4 y dual, en combinación con otros fármacos ARV; No se han establecido la seguridad y la eficacia en pacientes menores de 16 años y puede tomarse con o sin comidas (Department of Health and Human Services, 2018).

RAL no es sustrato ni influye en la actividad del citocromo P450, se metaboliza por glucuronidación (UGT1A1), sin inhibir ni inducir esta enzima; Los inhibidores e inductores de UGT1A1 modifican los parámetros farmacocinéticos de RAL, pero en la mayoría de los casos no se recomiendan cambios en su dosificación por el amplio margen terapéutico de este fármaco. Solo debería valorarse aumento de dosis de RAL en caso de asociación con rifampicina, sin requerir ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal o hepática leve a moderada (Ídem).

Tiene un perfil de resistencias completamente diferente al de los otros ARV. La resistencia aparece por mutaciones en el gen de la integrasa en posiciones próximas al centro catalítico, por tres vías: Q148HKR, N155HS o Y143R. Para que se produzca una disminución significativa de la sensibilidad al fármaco debe asociarse alguna otra mutación complementaria a cualquiera de las anteriores. RAL es un fármaco habitualmente muy bien tolerado, con un excelente perfil metabólico y de tolerabilidad digestiva (Castillo, Corio, Garritano, Amaya & Gutierrez, 2018).

#### **4.11 Complicaciones de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana.**

El VIH es un virus predador y altamente evolucionado que elude los intentos de nuestro sistema inmune para defendernos, la evolución desde la adquisición del virus



hasta el desarrollo de SIDA es muy variable para cada individuo e independiente de la vía de transmisión. La gran variabilidad en el curso de la infección por VIH-1 resulta de una compleja relación entre factores del huésped y del virus que desemboca en diferentes formas y tiempos de progresión desde el momento de la infección al desarrollo de SIDA (Fauci & Lane, 2017).

El entendimiento de las causas de estas diferencias en progresión será de gran ayuda para establecer un manejo preventivo y terapéutico óptimo y para ello es necesario comprender diferentes aspectos del binomio implicado, es decir, tanto del huésped como del virus. La magnitud en que cada uno de estos dos protagonistas influye en el desarrollo de enfermedad y en la velocidad en que esta ocurre es muy difícil de precisar y en la literatura existen como consecuencia aquellos que consideran que es prácticamente un evento regulado por el huésped y otros que lo atribuyen directamente al virus (Langford, Ananworanich & Cooper, 2007).

Existen diferentes tipos de progresión determinados por el tiempo que ocurre desde la infección hasta el desarrollo de SIDA, denominado también periodo de latencia clínica. Los progresores típicos constituyen a 80-85% de las personas infectadas por VIH y desarrollan SIDA en una mediana de tiempo de siete a 10 años mientras que los progresores rápidos (10-15%) lo hacen en tres años o menos y los lentos progresores (5-10%) en más de 10 años (Ídem).

En este grupo se incluyen también una serie de individuos denominados No progresores a largo plazo (NPLP), que son alrededor de 2% y que abarca individuos que no han desarrollado SIDA por más de 13 años y en algunos casos han permanecido asintomáticos hasta 23 años. La definición de estos dos grupos aún no es clara y se usa no sólo el tiempo mencionado, sino éste combinado con las cuentas de células CD4+ que generalmente se mantienen constantes ( $=$  o  $\geq$  600/mm<sup>3</sup>) aunque en niveles por debajo de los normales y los niveles de carga viral, que generalmente son bajos ( $<$  10,000 copias/mL) (Ídem).



Las complicaciones médicas asociadas a la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana, se pueden resumir en:

- Infecciones oportunistas: Se define como una infección oportunista (IO), aquella causada por un patógeno, que habitualmente no causa enfermedad en individuos inmunocompetentes, sino a individuos con sistema inmunológico comprometido. En la infección por virus de inmunodeficiencia humana, las IO representan dos terceras partes de los fallecimientos en pacientes no tratados con ARV, o con inicio en etapas tempranas (Centers for Disease Control and Prevention, National Institutes of Health & HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America, 2018).

- Autoinmunidad: Los fenómenos de autoinmunidad en la infección por VIH y en el SIDA, son comunes; las patologías las enfermedades autoinmunes pueden ser la primera manifestación de una inmunodeficiencia, por lo que deben más frecuentemente asociadas son las citopenias autoinmunes y las enfermedades reumatológicas (Calabrese, Kirchner & Shrestha, 2005).

- La presencia de inflamación crónica en pacientes VIH contribuye a la patogénesis de muchas otras condiciones médicas ubicadas en la cronicidad, incluyendo la enfermedad cardiovascular y cerebrovascular, diabetes, enfermedad renal crónica y cáncer. Varios estudios sugieren que estas enfermedades ocurren con mayor frecuencia o presentan síntomas a edades más tempranas por la combinación de factores que incluyen la propia inflamación, el tratamiento antirretroviral, los cambios fenotípicos inmunológicos (Barbaro, Fisher & Lipshultz, 2001).

#### **4.12 Síndrome metabólico y el virus de la inmunodeficiencia humana**

A medida que aumentan la esperanza de vida en las personas con infección por el VIH, la presencia de síndrome metabólico va cobrando mayor importancia. En los últimos años esta relación ha sido objeto de estudio en numerosos ensayos clínicos, y por distintas disciplinas dentro de la medicina y la nutrición; y es que, además de la misma infección por el VIH, la terapia antirretroviral altamente activa contribuye en cierta medida al desarrollo de complicaciones metabólicas, incluidas la dislipidemia,



resistencia a la insulina, y cambios en la compartimentalización del tejido graso (lipoatrofía periférica con acumulación central de la grasa).

En 1999, Carr et al detalló las anomalías metabólicas y en los lípidos de los portadores del VIH con lipodistrofia, en especial aquellos bajo manejo con inhibidores de proteasa, encontrando algunas similitudes con el síndrome metabólico.

El síndrome metabólico engloba alteraciones en glucosa, insulina, y el metabolismo de lípidos, esto en asociación con obesidad abdominal y cifras elevadas de tensión arterial. Este Síndrome metabólico aumenta la mortalidad por enfermedad arterial coronaria al doble, incluso tras ajustarse para el género, la edad, los niveles de actividad física o el perfil de colesterol (Alberti, Zimmet & Shaw, 2005).

En los Estados Unidos de América el síndrome metabólico afecta a un 34.2% de la población adulta (Moore, Chaudhary & Akinyemiju, 2017), en nuestro país se han venido hablando de cifras en cuanto a la prevalencia de alrededor de un 25%; en concordancia con la última encuesta nacional en salud del 2012 la cual apuntaba a que uno de cada 4 adultos cumplen criterios para síndrome metabólico. En cuanto a la relación con el VIH la incidencia de síndrome metabólico se estima desde un 7% hasta un 45%, dependiendo del diseño del estudio, la clasificación utilizada, la terapia antirretroviral empleada y el tiempo de cursar con la enfermedad (Duro et al., 2018).

Estudios realizados por Jerico et al. y Samaras et al. relacionaron la presencia de síndrome metabólico con la exposición a inhibidores de proteasa (Samaras et al., 2006). Jacobson et al. igualmente señaló la relación entre el síndrome metabólico y el tratamiento con lopinavir/ritonavir (Jacobson et al., 2006). Es por esto que diferentes asociaciones y organizaciones en sus recomendaciones para el tratamiento toman ya a consideración el perfil de lípidos de los pacientes para realizar o no algún ajuste en la familia de antirretrovirales empleada.



## **5. OBJETIVOS**

### **5.1 General**

Identificar la prevalencia de Síndrome Metabólico en los pacientes con infección por el VIH bajo seguimiento y control por el CAPASITs de Casablanca durante el periodo noviembre 2017 a julio 2018.

### **5.2 Específicos**

- Establecer el número de pacientes con síndrome metabólico.
- Describir si existe relación entre un fármaco antirretroviral y el síndrome metabólico
- Conocer el perfil de lípidos más comúnmente asociado al VIH/SIDA en nuestra población



## **6. METODO**

El trabajo se realiza en el Centro Ambulatorio para la Prevención y Atención en SIDA e Infecciones de Transmisión Sexual, ubicada en Casablanca durante los meses de noviembre 2017 a julio 2018, teniendo la oportunidad de revisar expedientes de los pacientes del turno matutino, logrando construir una tabla de Excel. A continuación se describe los elementos de la metodología.

### **6.1 Tipo de Estudio**

La investigación es de tipo descriptivo, transversal y observacional incluyendo 347 pacientes portadores del VIH, cabe mencionar que se los pacientes contaban con un historial médico que oscilaba desde los seis meses hasta los 21 años.

### **6.2 Universo y Muestra**

- **Universo:** Pacientes en la consulta externa del Centro Ambulatorio Para Atención en Sida y otras Infecciones de Transmisión Sexual de Casablanca.
- **Espacio:** Centro Ambulatorio Para Atención en Sida y otras Infecciones de Transmisión Sexual de Casablanca, Villahermosa, Tabasco.
- **Muestra:** 347 pacientes provenientes de la consulta matutina del Centro Ambulatorio Para Atención en Sida y otras Infecciones de Transmisión Sexual

### **6.3 Criterios de inclusión y exclusión**

- **Inclusión:** Pacientes mayores de 18 años, portadores del virus de inmunodeficiencia humana sin importar su clasificación por la CDC, bajo tratamiento antirretroviral.
- **Exclusión:** Pacientes con mal apego al tratamiento y aquellos que no quisieran formar parte del estudio.



## **6.4 Instrumento y método de recolección de datos**

### **• Instrumento:**

Elaboramos una hoja de recolección de datos en Microsoft Excel que abarca: nombre, número de expediente, edad, género, estado civil, escolaridad, ocupación, factor de riesgo para la infección, diabetes mellitus, hipertensión arterial sistémica, tabaquismo, talla, peso, cifras tensionales, niveles de glucosa, creatinina, urea, colesterol total, LDL y HDL, triglicéridos, año de diagnóstico, carga viral inicial y actual; así como recuento de CD4 inicial y actual; tratamiento antirretroviral; y si cumple criterio para SIDA.

### **• Método de recolección de datos:**

Se obtuvo recolección de datos de acuerdo al sistema de información proporcionado por la dirección del CAPASITs, así como revisión de expedientes clínicos, el periodo de revisión cubrió cuatro meses, asistiendo de lunes a viernes.

## **6.5 Análisis de los datos**

Se definió síndrome metabólico de acuerdo a los criterios de la Asociación Americana del Corazón (AHA) y el Instituto Nacional del Corazón, Pulmón y la Sangre de estados Unidos (NHLBI); los cuales correlacionan con los criterios del Panel para Tratamiento de Adultos IV (ATP IV). Los criterios requieren tres o más de los siguientes: circunferencia de la cintura  $>102$  cm en hombres o  $>88$  cm en mujeres, triglicéridos  $>150$  mg/dl, HDL  $<50$  mg/dl en mujeres y  $<40$  mg/dl en hombres, glucosa  $>100$  mg/dl, TAS  $>130$  mm Hg, o TAD  $>85$  mm Hg.

Se realizó el análisis estadístico con el programa STATA 15. Para evaluar el cumplimiento de la normalidad en la distribución de los datos, se utilizó la prueba de Kolmogórov-Smirnov. Las variables categóricas se presentaron como frecuencias absolutas y porcentajes y se compararon con el cálculo de Chi cuadrada.

Con el objetivo de comparar las variables cuantitativas, que resultaron no paramétricas, se calcularon las medianas y aplicó la prueba U de Mann-Whitney. Finalmente se utilizó un modelo de regresión multivariante para determinar la asociación de las variables independientes con el síndrome metabólico.



## 7. RESULTADOS

Se recolectó información de 347 pacientes con diagnóstico de infección por VIH atendidos en el CAPASITS de la Colonia Casablanca durante noviembre 2017 a julio 2018, quienes tuvieron una edad media de 34.6 años (DE=9.4) para un rango de 14 a 63 años. Las pacientes del género femenino representaron el 19.6%, a la vez que los hombres fueron el 80.4%. De acuerdo con su estado civil, se clasificaron en soltero, casado y en unión libre, con 74.6%, 8.7% y 16.7%, respectivamente; mientras que, por escolaridad, se encontró que la gran mayoría (98.3%) cuenta con algún grado de estudios.

Con el objetivo de analizar a qué se dedicaban los pacientes al momento de su atención, se les preguntó cuál es su ocupación, de forma que en sus respuestas sobresale que el 27.9% no trabaja y el 5.2% son estudiantes. Todos los participantes del estudio se encontraron entre los niveles socioeconómicos bajo y medio (Tabla 1).

Tabla 1. Características generales de los pacientes.

	<b>Media <math>\pm</math> DE</b>	<b>Mínimo-Máximo</b>
Edad	34.6 $\pm$ 9.4	14 – 63
	<b>No. de pacientes</b>	<b>Porcentaje (%)</b>
Genero		
Hombre	279	80.4
Mujer	68	19.6
Estado civil		
Soltero	259	74.6
Casado	30	8.7
Unión libre	58	16.7
Escolaridad		
Sin estudios	6	1.7
Primaria	50	14.4
Secundaria	99	28.5
Preparatoria	109	31.4
Licenciatura	79	22.8
Posgrado	4	1.2
Ocupación		
Trabaja	188	54.2



No trabaja	97	27.9
Estudiante	18	5.2
Labores del hogar	44	12.7
Nivel socioeconómico		
Bajo	168	48.4
Medio	179	51.6
Alto	0	0.0

Fuente: Expedientes Clínicos

Con respecto a los hábitos sexuales relacionados con la epidemiología del VIH, se encontró que el número de parejas sexuales varió de 10 a 200 por paciente, donde la media fue de 32.5. A su vez que, el tipo de relación sexual más practicado fue el homosexual (42%), seguido del heterosexual (35.4%), en este apartado una pequeña porción (4.6%) prefirió no responder. Al preguntar sobre la frecuencia de uso de preservativos (condones), ninguno respondió que los usa regularmente, la mayoría que sí, pero de forma intermitente (82.7%), y un grupo más reducido (11.5%), que no los usa en absoluto (Tabla 2).

Tabla 2. Hábitos sexuales de los pacientes

	<b>Media ± DE</b>	<b>Mínimo-Máximo</b>
	<b>No. de pacientes</b>	<b>Porcentaje (%)</b>
Número de parejas sexuales	32.5 ± 29.1	10 – 200
Tipo de relación sexual		
Bisexual	62	17.87
Heterosexual	123	35.45
Homosexual	146	42.07
No respondió	16	4.61
Uso regular de condón		
Sí	0	0.0
No	40	11.53
Intermitente	287	82.71
No respondió	20	5.76
Uso de drogas durante relaciones sexuales		
Sí	10	2.88
No	337	97.12

Fuente: Expedientes Clínicos



En cumplimiento del primer y principal objetivo de este estudio se logro determinar que la prevalencia del SM en pacientes con VIH/SIDA fue de un 18.73% (IC 99.5% 12.85–24.61). Posteriormente se logra hacer el analisis de cada componente. En el apartado de las características antropométricas y metabólicas, se halló que los promedios de peso y talla de los pacientes fueron de 69.9 kg y 1.6 m, respectivamente. Estos datos fueron útiles en el cálculo de los IMC en los mismos pacientes, quienes tuvieron una media de 25.9 kg/m<sup>2</sup>. También se analizaron las medidas del perímetro de cintura media (media=87.4) y los valores de tensión arterial sistólica (media=110.1) y diastólica (media=69.6), en conjunto con la glicemia y valores de lípidos en sangre. Las medias de estos datos y sus respectivas desviaciones estándares, así como sus mínimos y máximos, se pueden revisar en la Tabla 3.

Tabla 3. Características antropométricas y metabólicas de los pacientes.

	<b>Media ± DE</b>	<b>Mínimo – máximo</b>
Peso (kg)	69.9 ± 13.3	40 – 125
Talla (m)	1.6 ± 0.1	1.4 – 1.87
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	25.9 ± 4.7	16.2 – 46.0
Perímetro de cintura (cm)	87.4 ± 10.5	60 – 120
Tensión arterial sistólica (mmHg)	110.1 ± 12.4	80 – 141
Tensión arterial diastólica (mmHg)	69.6 ± 9.9	40 – 100
Glicemia (mg/dl)	100.1 ± 31.1	60 – 404
Colesterol (mg/dl)	167.4 ± 44.9	60 – 493
Triglicéridos (mg/dl)	164.2 ± 105.0	50 – 995
LDL (mg/dl)	124.1 ± 42.1	20 – 451
HDL (mg/dl)	44.6 ± 12.6	8 – 107

Fuente: Expedientes Clínicos

Como parte del seguimiento integral a los pacientes que se atienden en el CAPASITs Casablanca, se realiza detección, manejo y referencia de las comorbilidades y complicaciones que estos presentan.

En la Tabla 4 se muestran las frecuencias con las que se encontraron los diferentes factores de riesgo que comprenden el SM de acuerdo a los criterios ATP-IV



distribuidos por género, donde destacan como más frecuentes la hipertrigliceridemia con una prevalencia total de 45.82% (36,31% en hombres y 9.51% en mujeres), hipoalfalipoproteinemia con 31.69% (25.64% en hombres y 6.05% en mujeres) y glucosa alterada en ayuno con el 26.79% (21.9% en hombres y 4.89% en mujeres).

Tabla 4. Frecuencia de los factores de riesgo que constituyen al Síndrome Metabólico distribuidos por genero

	Hombre		Mujeres	
	No. de pacientes	Frecuencia (%)	No. de pacientes	Frecuencia (%)
Perímetro abdominal	24	8.60	19	27.9
Hipertrigliceridemia	126	45.16	33	48.5
Hipoalfalipoproteinemia	89	31.89	21	30.88
Glucosa alterada en ayuno	76	27.24	17	25
Tensión arterial sistólica elevada	16	5.73	0	0
Tensión arterial diastólica elevada	5	1.79	0	0

Fuente: Expedientes Clínicos

Para analizar detalladamente las características clínicas relacionadas con VIH que presentan los pacientes que participaron en este estudio, se recopiló información acerca de los parámetros de laboratorio específicos determinados durante el diagnóstico de la infección por este virus y en la consulta de seguimiento más reciente. En esta última y con respecto a la primera, se observa disminución en las medias de los valores de carga viral y aumento del promedio de CD4 por mm<sup>3</sup> (Tabla 5).

En el mismo análisis, el tiempo promedio desde la detección de la infección por VIH fue de 4.3 años, con mínimos de un año y máximos de 21. Todos los pacientes fueron reportados con tratamiento antirretroviral instalado entre ITIAN, ITINN, inhibidores de la proteasa e inhibidores de la integrasa, destacándose los ITIAN como los mas recetados ya sea en combinación con un ITINN o con un IP. Finalmente, 55.9% (n=194) de todos los pacientes se encontraron diagnosticados con SIDA.



Tabla 5. Características clínicas relacionadas con VIH

	<b>Media ± DE</b>	<b>Mínimo-Máximo</b>
Tiempo desde la detección (años)	4.3 ± 3.4	1 – 21
Carga viral a la detección (copias/ml)	337649.2 ± 603253	449 – 5076355
Carga viral más reciente (copias/ml)	59111.3 ± 294501.7	1 – 3290000
Nivel de CD4 a la detección (células/mm <sup>3</sup> )	234.9 ± 210.6	3 – 1203
Nivel de CD4 más reciente (células/mm <sup>3</sup> )	418.5 ± 260.9	6 – 1652
	<b>No. de pacientes</b>	<b>Porcentaje (%)<sup>†</sup></b>
Diagnóstico de SIDA		
Sí	194	55.9 <sup>†</sup>
No	153	44.1 <sup>†</sup>
Historial de tratamiento farmacológico		
ITRAN	342	98.6 <sup>†</sup>
Abacavir	1	0.29
Tenofovir	4	1.17
Abacavir + entricitabina	2	0.58
Abacavir + lamivudina	52	15.20
Tenofovir + emtricitabina	272	79.53
Tenofovir + lamivudina	2	0.58
Zidovudina + lamivudina	9	2.63
ITINN	260	74.9 <sup>†</sup>
Efavirenz	254	97.69
Etravirina	2	0.77
Nevirapina	4	1.54
Inhibidores de la proteasa	85	24.5 <sup>†</sup>
Atazanavir	3	3.53
Darunavir	2	2.35
Atazanavir + ritonavir	30	35.29
Darunavir + ritonavir	5	5.88
Lopinavir + ritonavir	45	52.94
Inhibidores de la integrasa	12	3.5 <sup>†</sup>
Elvitegravir	1	8.33
Raltegravir	11	91.67

Nota: (\*) porcentajes con respecto al subgrupo que pertenecen, salvo que se indique su cálculo con relación al total de pacientes (†).

Fuente: Expedientes Clínicos

Con el objetivo de establecer cuáles son las características generales y clínicas que contribuyen significativamente al desarrollo del síndrome metabólico en los pacientes con infección por VIH que acuden al CAPASITs Casablanca, se elaboró un modelo de regresión logística donde las variables independientes fueron determinadas a partir del análisis bivariado entre estas y el síndrome metabólico. En las Tablas 6 y 7 se pueden observar los valores de significancia estadística ( $p < 0.05$ ) según la prueba de hipótesis realizada (U de Mann Whitney o Chi cuadrada).



Para la ejecución del modelo multivariado se descartaron las variables consideradas dentro de la definición del síndrome metabólico y las que mostraron colinealidad completa con la variable de respuesta. De un total de 5 criterios evaluados, sólo el uso de inhibidores de proteasa (RR 4.62; IC 95% 3.00 – 7.11) demostro tener cualidades predictivas para presentar el síndrome metabólico con una p estadísticamente significativa ( $p < 0.0001$ ). Por otra parte el uso de inhibidores de transcriptasa inversa no analogos de nucleotidos (RR 0.26; IC 95% 0.17 – 0.41,  $p < 0.0001$ ) se encontro tiene cualidades para disminuir el riesgo de presentar SM, lo que podria explicarse por su efecto al aumentar los niveles de HDL; sin embargo, esto debiera ser estudiado de manera ma extensa (Tabla 8).

Tabla 6. Características de los pacientes de acuerdo con el diagnóstico de síndrome metabólico (variables cuantitativas)

Característica	Pacientes sin síndrome metabólico (n=282)			Pacientes con síndrome metabólico (n=65)			p
	Mediana	Media	DE	Mediana	Media	DE	
Edad (años)	32.5	34.2	9.3	36.0	36.6	9.7	0.067
Peso (kg)	67.0	67.7	12.2	80.0	79.3	14.25	<b>0.000</b>
Talla (m)	1.65	1.64	0.10	1.64	1.63	0.1	0.318
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	24.9	25.0	4.1	29.5	29.7	4.9	<b>0.000</b>
Perímetro de cintura (cm)	85.0	84.8	8.9	103.0	98.7	9.7	<b>0.000</b>
Tensión arterial sistólica (mmHg)	110.0	106.8	9.5	130.0	124.1	14.0	<b>0.000</b>
Tensión arterial diastólica (mmHg)	70.0	67.5	8.1	85.0	78.8	11.6	<b>0.000</b>
Glicemia (mg/dl)	93.0	94.1	15.2	113.0	126.2	57.8	<b>0.000</b>
Colesterol (mg/dl)	175.0	165.3	45.7	160.5	176.3	40.7	<b>0.015</b>
Triglicéridos (mg/dl)	158.0	156.9	96.5	136.5	196.1	132.2	<b>0.000</b>
LDL (mg/dl)	114.0	121.6	41.6	132.0	135.0	43.0	<b>0.009</b>
HDL (mg/dl)	45.0	45.2	12.2	38.0	41.6	14.1	<b>0.005</b>
Años desde la detección	4.0	4.3	3.4	4.0	4.4	3.3	0.662
Carga viral a la detección (copias/ml)	133408	344884	624659	122538	306816	505031	0.892
Carga viral más reciente (copias/ml)	30	63022	310351	19	42202	213981	0.348
Nivel de CD4 a la detección (células/mm <sup>3</sup> )	188.0	234.6	211.4	173.0	236.4	208.9	0.770
Nivel de CD4 más reciente (células/mm <sup>3</sup> )	380.5	423.3	271.1	360.0	398.3	208.94	0.776

Fuente: Expedientes Clínicos



Tabla 7. Características de los pacientes de acuerdo con el diagnóstico de síndrome metabólico (variables cualitativas)

Característica	Sin síndrome metabólico (n=282)		Con síndrome metabólico (n=65)		p
	n	%	n	%	
Sexo					
Hombre (n=279)	234	67.4	45	13.0	<b>0.016</b>
Mujer (n=68)	48	13.8	20	5.8	
Diabetes mellitus tipo 2 (n=16)	3	20.0	13	80.0	<b>0.000</b>
Hipertensión arterial sistémica (n=17)	1	5.9	16	94.1	<b>0.000</b>
Dislipidemia (n=123)	85	69.1	38	30.9	<b>0.000</b>
Hipercolesterolemia (n=22)	20	90.1	2	9.9	0.394
Hipertrigliceridemia (n=57)	42	73.7	15	26.3	0.108
Dislipidemia mixta (n=44)	23	52.3	21	47.7	<b>0.000</b>
Hábito tabáquico (n=50)	41	82.0	9	18.0	0.886
ITIAN (n=342)	277	98.22	65	100	0.279
ITINN (n=260)	231	81.91	29	44.61	<b>0.000</b>
Inhibidores de la proteasa (n=85)	46	16.31	39	60	<b>0.000</b>
Inhibidores de la integrasa (n=12)	8	2.8	4	6.1	0.187

Nota: ITIAN, Inhibidores de la Transcriptasa inversa Análogos de Nucleósidos y Nucleótidos; ITINN, Inhibidores de la Transcriptasa Inversa No Nucleósido.

Fuente: Expedientes Clínicos

Tabla 8. Variables consideradas en el modelo de regresión logística

Características	RR	IC 95%	P
SIDA	0.81	0.52 – 1.25	0.3547
ITIAN	2.29	0.15 – 32.85	0.5416
ITINN	0.26	0.17 – 0.41	<0.0001
Inhibidor de proteasa	4.62	3.00 – 7.11	<0.0001
Inhibidor de integrasa	1.85	0.80 – 4.27	0.1455

Nota: ITIAN, Inhibidores de la Transcriptasa inversa Análogos de Nucleósido y Nucleótidos; ITINN, Inhibidores de la Transcriptasa Inversa No Nucleósido, SIDA, Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida.

Fuente: Expedientes Clínicos



## 8. DISCUSIÓN

La prevalencia real del síndrome metabólico en pacientes portadores del VIH continua siendo muy controvertido debido a los amplios rangos que se han reportado en diferentes estudios; Y, aunque las variaciones se pueden dar dependiendo del criterio usado para determinar la presencia de SM, al comparar los resultados en modelos similares seguimos observando una variación significativa.

Mondy et al., (2007) reportó una prevalencia del 25.5% en pacientes seropositivos, un valor similar a lo escrito por Jacobson et al. en 2006. Por otra parte Calza et al. (2017) realiza un estudio a lo largo de Italia obteniendo una prevalencia del 20.9%. Finalmente, Nguyen, Peer, Mills & Kengne. (2016) realizan un metanálisis de 65 estudios encontrando variaciones, la prevalencia más baja es de 16% y la más elevada de 31%. En este estudio encontramos una prevalencia de 18.73% correlacionando adecuadamente con lo encontrado en la literatura para los pacientes con VIH y algo de llamar la atención si notamos que la edad media de la población que estudiamos es de 34.6 años, y en este grupo de edad la prevalencia para SM en poblaciones no portadoras del VIH se reporta entre el 5 y 7% (Ogbera, 2010) (Nolan, Carrick-Ranson, Stinear, Reading & Dalleck, 2017). En nuestro país por ejemplo, Pacheco-Armenta y Jáquez-Torres (2017) Encontraron en una población del estado de Guerrero una prevalencia del 6.6% para pacientes entre los 31 y 40 años de edad; con una prevalencia global del 63.03%, sin embargo esto para una media en la edad de 50.16 años.

Esta prevalencia de SM está relacionada principalmente a cifras de tensión arterial y glucosa sérica en ayuno elevadas; más del 80% de los pacientes con alguna de estas características, al realizar el análisis completo, cumplió con los criterios necesarios para definir SM, con un énfasis en las cifras de TA. Esto puede ser reflejo de la disfunción endotelial ocasionada por el VIH (Marincowitz et al., 2018). En tercer lugar encontramos al perfil de lípidos alterado, ya sea con HDL bajo o LDL alto, como uno



de los condicionantes del SM en nuestro estudio, este hecho podría relacionarse al tratamiento que se le da a estos pacientes, hecho que se discute más adelante.

Mondy et al. (2007) encontraron que la media del IMC para pacientes con VIH y SM fue mayor comparado con aquellos que no tenían SM (31 vs 25.8 kg/m<sup>2</sup>), valores similares a lo encontrado en este estudio (29.7 vs 25 Kg/m<sup>2</sup>); sin embargo a pesar de esto el IMC que encontramos para ambos grupos no se encuentra en rangos tan altos como se podría pensar para pacientes con SM, ambos grupos inclusive por debajo de los 30 kg/m<sup>2</sup>; lo cual puede estar dado por el mismo VIH ocasionando un estado de mal nutrición proteico calórica con perfil de lípidos alterado y concentración de la grasa a nivel abdominal; lo que contribuye a la alta morbilidad. En cuanto a otras características antropométricas y metabólicas podemos encontrar las mismas similitudes en el perímetro abdominal en ambos grupos y ambas poblaciones, 104cm en pacientes con SM y 86.5cm en pacientes sin el SM descrito por Mondy et al. (2007). Si analizamos la relación entre IMC y PA en los pacientes de nuestro estudio vemos que van de la mano y que son un reflejo del inadecuado control metabólico que presentan; sin embargo, sería interesante establecer si cursan con lipodistrofia o lipoatrofia la cual puede condicionar mayor riesgo por el acumulo de grasa a nivel abdominal a pesar de tener un IMC no tan elevado.

En el perfil lipídico se encuentran ciertas diferencias que pueden reflejar la herencia propia de los grupos estudiados; hablando del CT los pacientes con SM presentaban niveles medios de 176.3 mg/dl comparado con 165.3 mg/dl en aquellos sin SM; mientras que en 2006, Samaras et al. Encontró, en una cohorte de pacientes australianos, niveles de 224.8 mg/dl en aquellos con SM y 204.9 mg/dl en los que no lo tenían. Con esto podemos ir identificando el PL característico de la población que estudiamos, llamando la atención que en ambos grupos los niveles de CT se encuentran por debajo de límite superior normal, a diferencia de lo que reportan otros autores algo no esperado en este estudio.



Los niveles de HDL que reportan se encuentran en 34.8 mg/dl en pacientes con SM y 46.4 mg/dl sin SM (IDEM), correlacionando nuevamente con los datos que reportamos (35.6 mg/dl con SM y 45.2 mg/dl sin SM). Aquí haciendo la diferencia que en el grupo sin SM la media se encuentra por debajo de la meta para control en pacientes del género femenino, lo que puede formar parte de un PL aterogénico a pesar de un CT adecuado.

Por otra parte el colesterol LDL reportado por Samaras et al. (2006) fue de 77 mg/dl para aquellos con SM y 119 mg/dl sin SM lo que contrasta con lo encontrado en nuestro estudio donde los mayores niveles de LDL se encuentran en el grupo con SM (135 mg/dl) a diferencia del grupo sin SM (104 mg/dl) el cual presenta una mediana discretamente por arriba del valor límite para ser incluido en el SM debido a los valores tan altos presentados por algunos pacientes (451 mg/dl el más elevado) sin llegar a cumplir todos los criterios para integrar un SM. A pesar de esto sí vemos la correlación lógica entre presentar SM y una media más elevada en los valores de LDL, hecho que no logra reportar Samaras et al. (2006).

Los resultados encontrados con estos componentes del PL en la población que estudiamos nos llevan a pensar que a pesar de tener valores que pudieran ser aceptables para el CT, al momento de hacer la separación entre LDL y HDL vemos una tendencia hacia niveles más bajo de HDL con más altos de LDL como el PL característico de la población; quizá con rangos aun adecuados en algunos pacientes (sobre todo de LDL), pero que de mantenerse la tendencia e ir presentando en el tiempo una mayor progresión hacia el descontrol metabólico y lipídico, propio de la enfermedad y del tratamiento de la misma, estaríamos hablando del perfil más aterogénico existente posible para los pacientes con VIH.

Siguiendo este patrón los valores de triglicéridos se encuentra por arriba del límite para ser tomado como criterio en ambos grupos (196.1 mg/dl con SM y 156.9 mg/dl sin SM) y esto se reproduce en diferentes estudios como lo reportado hace un año por Raposo et al. de 151.3 mg/dl sin SM y 187.8 mg/dl con SM (Raposo et al., 2017). Nuevamente esto evidencia el riesgo mayor que tienen los pacientes para diferentes comorbilidades sobre todo a edades más tempranas.



Algo que podría impresionar en primera instancia en nuestro estudio la alta asociación entre hipertensión arterial y SM; de todos los pacientes con HAS más del 90% cumplen criterios para SM, sin embargo cuando observamos lo que se encuentra descrito en la literatura, podemos ver que los valores no son fuera de lo común; por ejemplo: en 2010 Worm et al. Reporta una prevalencia de SM del 41.6%, donde el 96.1% de los pacientes con cifras tensionales en rangos de hipertensión arterial cumplen criterios para SM; igualmente, en 2012 Krishnan et al. Con una prevalencia un poco más parecida a la nuestra (20%) reportó en el seguimiento rangos por arriba del 70% para hipertensos con criterio de SM.

Los niveles de glucosa sérica presentados por los pacientes en este estudio, a pesar de no encontrarse tan distantes en pacientes con o sin SM [113 mg/dl y 93 mg/dl respectivamente], son de gran valor estadístico pues justamente el primero se encuentra por arriba del punto de corte para ser incluido en el SM y el segundo no. Esto igualmente no siempre se logra reproducir en todos los estudios aunque la regla es que el valor este cercano a los 100 mg/dl o superior; como lo reportó en 2012 Krishnan et al. (83 mg/dl sin SM y 99 mg/dl con SM). Esto refleja el efecto de la resistencia a la insulina en etapas tempranas de la infección por VIH; lo que podrá, principalmente en aquellos que no reciban tratamiento, contribuir al daño de la célula pancreática y al desarrollo de diabetes mellitus.

Finalmente hay que hacer énfasis en el tratamiento del VIH y la relación con el SM, históricamente los IP han sido la familia e antirretrovirales que más se ha relacionado a la presencia de SM; Esto se acredita a los efectos sobre ApoB, GLUT 4 y nSREPB, los cuales alteran el perfil del lípidos y favorecen la lipodistrofia (Laskey & Siliciano, 2014). En este estudio, y de la mano a lo ya descrito en la literatura (Echecopar-Sabogal, D'Angelo-Piaggio, Chanamé-Baca & Ugarte-Gil, 2017), se reportó que los portadores del VIH que usen IP tienden más al desarrollo de SM, con un RR de 4.62 ( $P < 0.0001$ ). Por otra parte se encontró de manera inesperada, aunque igualmente ya reportado (Young et al., 2005) en la literatura, que los ITINN presentan el efecto contrario con un RR de 0.26 ( $P < 0.0001$ ).



## 9. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

### 9.1 Conclusiones

Tras haber realizado este estudio en 347 pacientes que acudieron a consulta en el Centro Ambulatorio para la Prevención y Atención en SIDA localizado en Casablanca en el periodo comprendido de Noviembre 2017 a Julio del 2018 se halló lo siguiente:

1. Se encontró que del total de pacientes con el VIH un 18.73% cumplen criterios para ser catalogados con Síndrome Metabólico, una prevalencia más alta de lo esperado para el grupo de edad.
2. El 69.7% de la población estudiada cuenta con por lo menos un criterio del SM, lo que no solo evidencia el alto riesgo de complicaciones metabólicas y cardiovasculares en el tiempo; sino que además aumentan el grado de dificultad para el tratamiento de las demás comorbilidades infecciosas y neoplásicas que son frecuentes en esta población.
3. En relación al perfil de lípidos las dislipidemias en general fueron la complicación más común presentada por los pacientes con VIH encontrando hipertrigliceridemia en un 45.16% e hipoalfalipoproteinemia en un 31.89% de los pacientes, siendo este el PL más característico.
4. Los IP fueron la familia de antirretrovirales que presentó mayor asociación con el SM presentando un RR de 4.62 (3.00 – 7.11;  $P > 0.0001$ ), tal y como se esperaba dado los efectos ocasionados en el metabolismo de los lípidos.
5. De manera sorprendente se encontró un aparente efecto beneficioso con el uso de los ITINN con un RR de 0.26 (0.17 – 0.41;  $P > 0.0001$ ). Podría deberse a su efecto elevando niveles de HDL, sin embargo requiere mayor estudio.



## 9.2 Recomendaciones

1. Informar a la población portadora de VIH sobre el riesgo de presentar el SM y las complicaciones cardiometabólicas que esto conlleva.
2. Educar sobre las conductas de riesgo que aceleran la presentación del SM y los efectos deletéreos que conlleva para la salud.
3. Establecer guías de tratamiento para enfermedades crónicas en pacientes portadores del VIH, esto para hacer referencia no solo de cuando es el momento preciso para iniciar un tamizaje, en que punto se debe iniciar tratamiento y cuales son las precauciones a tomar cuando iniciamos tratamiento.
4. Iniciar líneas de investigación sobre el valor de iniciar TARA sin IP en pacientes seleccionados con alto riesgo CV.
5. Continuar las líneas de investigación sobre el efecto de los ITINN en el perfil de lípidos y su efecto en el SM.



## 10. REFERENCIAS

- AIDSinfo. (s.f.). Recuperado 26 julio, 2018, de <https://aidsinfo.nih.gov/understanding-hiv-aids/fact-sheets/19/73/the-hiv-life-cycle>
- Alberti, K. G. M., Zimmet, P., & Shaw, J. (2005). The metabolic syndrome—a new worldwide definition. *The Lancet*, 366(9491), 1059–1062.
- Barbaro, G., Fisher, S. D., & Lipshultz, S. E. (2001). Pathogenesis of HIV-associated cardiovascular complications. *The Lancet Infectious Diseases*, 1(2), 115–124.
- Bonsignori, M., Liao, H., Gao, F., Williams, W. B., Alam, S. M., Montefiori, D. C., & Haynes, B. F. (2017). Antibody-virus co-evolution in HIV infection: paths for HIV vaccine development. *Immunological Reviews*, 275(1), 145–160.
- Branson, B. M., Handsfield, H. H., Lampe, M. A., Janssen, R. S., Taylor, A. W., Lyss, S. B., & Clark, J. E. (2006). *Revised Recommendations for HIV Testing of Adults, Adolescents, and Pregnant Women in Health-Care Settings* (55(RR14);1-17). Recuperado de <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5514a1.htm>
- Breckenridge, A. (2009). Pharmacology of drugs for HIV. *Medicine*, 37(7), 374–377.
- Calabrese, L. H., Kirchner, E., & Shrestha, R. (2005). Rheumatic Complications of Human Immunodeficiency Virus Infection in the Era of Highly Active Antiretroviral Therapy: Emergence of a New Syndrome of Immune Reconstitution and Changing Patterns of Disease. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, 35(3), 166–174.
- Calza, L., Colangeli, V., Magistrelli, E., Rossi, N., Rosselli Del Turco, E., Bussini, L., . . . Viale, P. (2017). Prevalence of metabolic syndrome in HIV-infected patients naive to antiretroviral therapy or receiving a first-line treatment. *HIV Clinical Trials*, 18(3), 110–117.
- Carr, A., Samaras, K., Thorisdottir, A., Kaufmann, G. R., Chisholm, D. J., & Cooper, D. A. (1999). Diagnosis, prediction, and natural course of HIV-1 protease-inhibitor-associated lipodystrophy, hyperlipidaemia, and diabetes mellitus: a cohort study. *The Lancet*, 353(9170), 2093–2099.
- Castillo, S., Corio, C., Garritano, G., Amaya, L. C., & Gutierrez, M. (2018). Mutational pathways of resistance to inhibitors of integrase (INIs) in patients treated with first generation INIs and their impact in Dolutegravir sensitivity.. *International Journal of Infectious Diseases*, 73, 100.
- Center for Disease Control. (s.f.). 1993 Revised Classification System for HIV Infection and Expanded Surveillance Case Definition for AIDS Among Adolescents and Adults. Recuperado 14 agosto, 2018, de [https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/00018871.htm?c\\_cid=journal\\_search\\_promotion\\_2018](https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/00018871.htm?c_cid=journal_search_promotion_2018)
- Centers for Disease Control and Prevention, National Institutes of Health, & HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. (2018). *Guidelines for Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents* (reviewed May 29, 2018). Recuperado de [https://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adult\\_oi.pdf](https://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adult_oi.pdf)
- Centers of Disease Control and Prevention, National Institutes of Health, American Academy of HIV Medicine, & International Association of Providers of AIDS



- Care. (2014). *Recommendations for HIV Prevention with Adults and Adolescents with HIV in the United States*. Recuperado de <https://stacks.cdc.gov/view/cdc/44064>
- Centro Nacional para la Prevención y Control del VIH y el sida. (s.f.). Epidemiología y Registro Nacional de Casos de VIH y sida / Centro... Recuperado 14 septiembre, 2018, de <https://www.gob.mx/censida/articulos/epidemiologia-registro-nacional-de-casos-de-sida?idiom=es>
- Centro Nacional para la Prevención y Control del VIH y el Sida. (2018). *Guía para la Detección del Virus de la Inmunodeficiencia Humana*. Recuperado de [https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/286892/Gu\\_a\\_de\\_detecci\\_n\\_de\\_VIH\\_Censida\\_2018\\_VF.pdf](https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/286892/Gu_a_de_detecci_n_de_VIH_Censida_2018_VF.pdf)
- Chun, T., Engel, D., Berrey, M. M., Shea, T., Corey, L., & Fauci, A. S. (1998). Early establishment of a pool of latently infected, resting CD4+ T cells during primary HIV-1 infection. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 95(15), 8869–8873.
- Cohen, M., Gay, C., Busch, M., & Hecht, F. (2010). The Detection of Acute HIV Infection. *The Journal of Infectious Diseases*, 202(S2), 270–277.
- Cohen, M. S., Shaw, G. M., McMichael, A. J., & Haynes, B. F. (2011). Acute HIV-1 Infection. *New England Journal of Medicine*, 364(20), 1943–1954.
- Dahabieh, M. S., Battivelli, E., & Verdin, E. (2015). Understanding HIV Latency: The Road to an HIV Cure. *Annual Review of Medicine*, 66(1), 407–421.
- Danziger, R. (1994). The social impact of HIV/AIDS in developing countries. *Social Science & Medicine*, 39(7), 905–917.
- Deeks, S. G., Lewin, S. R., & Havlir, D. V. (2013). The end of AIDS: HIV infection as a chronic disease. *The Lancet*, 382(9903), 1525–1533.
- Deeks, S. G., Overbaugh, J., Phillips, A., & Buchbinder, S. (2015). HIV infection. *Nature Reviews Disease Primers*, , 15035. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2015.35>
- Department of Health and Human Services. (2018). *Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents Living with HIV* (reviewed May 30, 2018). Recuperado de <http://www.aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf>.
- Duro, M., Manso, M., Barreira, S., Rebelo, I., Medeiros, R., & Almeida, C. (2018). Metabolic syndrome in human immunodeficiency virus-infected patients. *International Journal of STD & AIDS*, , 095646241877518.
- Echecopar-Sabogal, J., D'Angelo-Piaggio, L., Chanamé-Baca, D. M., & Ugarte-Gil, C. (2017). Association between the use of protease inhibitors in highly active antiretroviral therapy and incidence of diabetes mellitus and/or metabolic syndrome in HIV-infected patients: A systematic review and meta-analysis. *International Journal of STD & AIDS*, 29(5), 443–452.
- Fauci, A., & Lane, H. (2017). Enfermedad por virus de inmunodeficiencia humana: SIDA y trastornos relacionados. In D. Kasper, A. Fauci, S. Hauser, D. Longo, J. Jameson, & J. Localzo (Eds.), *Harrison's principles of internal medicine* (19<sup>a</sup> ed., pp. 1506–1587). Ciudad de México, México: Mc Graw Hill.
- Feinstein, M. J., Bahiru, E., Achenbach, C., Longenecker, C. T., Hsue, P., So-Armah, K., . . . Lloyd-Jones, D. M. (2016). Patterns of Cardiovascular Mortality for HIV-Infected Adults in the United States: 1999 to 2013. *The American Journal of Cardiology*, 117(2), 214–220.



- Flexner, C. (1998). HIV-Protease Inhibitors. *New England Journal of Medicine*, 338(18), 1281–1293.
- Food and Nutrition Technical Assistance Project, Academy for Educational Development, & World Health Organization. (2001). *HIV/AIDS: A Guide For Nutrition, Care and Support*. Recuperado de <http://www.who.int/hac/techguidance/pht/8518.pdf>
- Freiberg, M. S., Leaf, D. A., Goulet, J. L., Goetz, M. B., Oursler, K. K., Gibert, C. L., . . . Justice, A. C. (2009). The Association Between the Receipt of Lipid Lowering Therapy and HIV Status Among Veterans Who Met NCEP/ATP III Criteria for the Receipt of Lipid Lowering Medication. *Journal of General Internal Medicine*, 24(3), 334–340.
- Galloway, N., Doitsh, G., Monroe, K., Yang, Z., Muñoz-Arias, I., Levy, D., & Greene, W. (2015). Cell-to-Cell Transmission of HIV-1 Is Required to Trigger Pyroptotic Death of Lymphoid-Tissue-Derived CD4 T Cells. *Cell Reports*, 12(10), 1555–1563.
- Gebo, K. A., Fleishman, J. A., Conviser, R., Hellinger, J., Hellinger, F. J., Josephs, J. S., . . . Moore, R. D. (2010). Contemporary costs of HIV healthcare in the HAART era. *AIDS*, 24(17), 2705–2715.
- Giaquinto, C., Mawela, M. P., Chokephaibulkit, K., Negra, M. D., Mitha, I. H., Fourie, J., . . . Heera, J. (2018). Pharmacokinetics, Safety and Efficacy of Maraviroc in Treatment-experienced Pediatric Patients Infected With CCR5-Tropic HIV-1. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, 37(5), 459–465.
- Grinsztejn, B., Luz, P. M., Pacheco, A. G., Santos, D. V. G., Velasque, L., Moreira, R. I., . . . Veloso, V. G. (2013). Changing Mortality Profile among HIV-Infected Patients in Rio de Janeiro, Brazil: Shifting from AIDS to Non-AIDS Related Conditions in the HAART Era. *PLoS ONE*, 8(4), 59768.
- Hendricks, K. M., Mwamburi, D. M., Newby, P., & Wanke, C. A. (2008). Dietary patterns and health and nutrition outcomes in men living with HIV infection. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 88(6), 1584–1592.
- HIV/AIDS | CDC. (s.f.). Recuperado 14 agosto, 2018, de <https://www.cdc.gov/actagainstaids/basics/whatishiv.html>
- Jacobson, D. L., Tang, A. M., Spiegelman, D., Thomas, A. M., Skinner, S., Gorbach, S. L., & Wanke, C. (2006). Incidence of Metabolic Syndrome in a Cohort of HIV-Infected Adults and Prevalence Relative to the US Population (National Health and Nutrition Examination Survey). *JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, 43(4), 458–466. <https://doi.org/10.1097/01.qai.0000243093.34652.41>
- Johnson, V. A., Calvez, V., Günthard, H. F., Paredes, R., Pillay, D., Shafer, R., . . . Richman, D. D. (2011). 2011 Update of the Drug Resistance Mutations in HIV-1. *Topics in Antiviral Medicine*, 19(4), 156–164.
- Kalichman, S. C., DiMarco, M., Austin, J., Luke, W., & DiFonzo, K. (2003). Stress, Social Support, and HIV-Status Disclosure to Family and Friends Among HIV-Positive Men and Women. *Journal of Behavioral Medicine*, 26(4), 315–332.
- Kanmogne, G., & Woollard, S. (2015). Maraviroc: a review of its use in HIV infection and beyond. *Drug Design, Development and Therapy*, , 5447.
- Kaur, J. (2014). A Comprehensive Review on Metabolic Syndrome. *Cardiology • Research and Practice*, 2014, 1–21. <https://doi.org/10.1155/2014/943162>



- Kiama, C. N., Wamicwe, J. N., Oyugi, E. O., Obonyo, M. O., Mungai, J. G., Roka, Z. G., & Sum, A. M. (2018). Prevalence and factors associated with metabolic syndrome in an urban population of adults living with HIV in Nairobi, Kenya. *Pan African Medical Journal*, 29.
- Krishnan, S., Schouten, J. T., Atkinson, B., Brown, T., Wohl, D., McComsey, G. A., . . . Jacobson, D. L. (2012). Metabolic Syndrome Before and After Initiation of Antiretroviral Therapy in Treatment-Naive HIV-Infected Individuals. *JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, 61(3), 381–389.
- Laskey, S. B., & Siliciano, R. F. (2014). A mechanistic theory to explain the efficacy of antiretroviral therapy. *Nature Reviews Microbiology*, 12(11), 772–780.
- Langford, S. E., Ananworanich, J., & Cooper, D. A. (2007). Predictors of disease progression in HIV infection: a review. *AIDS Research and Therapy*, 4(1), 11.
- Lu, W., Mehraj, V., Vyboh, K., Cao, W., Li, T., & Routy, J. (2015). CD4:CD8 ratio as a frontier marker for clinical outcome, immune dysfunction and viral reservoir size in virologically suppressed HIV-positive patients. *Journal of the International AIDS Society*, 18(1), 20052.
- Mangum, E. M., & Graham, K. K. (2001). Lopinavir-Ritonavir: A New Protease Inhibitor. *Pharmacotherapy*, 21(11), 1352–1363.
- Marincowitz, C., Genis, A., Goswami, N., De Boever, P., Nawrot, T. S., & Strijdom, H. (2018). Vascular endothelial dysfunction in the wake of HIV and ART. *The FEBS Journal*, .
- Medical Foundation for AIDS & Sexual Health, British Psychological Society, & British HIV Association. (2011). *Standards for psychological support for adults living with HIV*. Recuperado de <http://www.medfash.org.uk/uploads/files/p17abjllhe7as89k45i1icg1f121.pdf>
- Mondy, K., Overton, E. T., Grubb, J., Tong, S., Seyfried, W., Powderly, W., & Yarasheski, K. (2007). Metabolic Syndrome in HIV-Infected Patients from an Urban, Midwestern US Outpatient Population. *Clinical Infectious Diseases*, 44(5), 726–734.
- Montaner, J. S., Lima, V. D., Harrigan, P. R., Lourenço, L., Yip, B., Nosyk, B., . . . Kendall, P. (2014). Expansion of HAART Coverage Is Associated with Sustained Decreases in HIV/AIDS Morbidity, Mortality and HIV Transmission: The “HIV Treatment as Prevention” Experience in a Canadian Setting. *PLoS ONE*, 9(2), 87872.
- Moore, J. X., Chaudhary, N., & Akinyemiju, T. (2017). Metabolic Syndrome Prevalence by Race/Ethnicity and Sex in the United States, National Health and Nutrition Examination Survey, 1988–2012. *Preventing Chronic Disease*, 14. <https://doi.org/10.5888/pcd14.160287>
- Nguyen, K. A., Peer, N., Mills, E. J., & Kengne, A. P. (2016). A Meta-Analysis of the Metabolic Syndrome Prevalence in the Global HIV-Infected Population. *PLOS ONE*, 11(3), 0150970.
- Nolan, P. B., Carrick-Ranson, G., Stinear, J. W., Reading, S. A., & Dalleck, L. C. (2017). Prevalence of metabolic syndrome and metabolic syndrome components in young adults: A pooled analysis. *Preventive Medicine Reports*, 7, 211–215.
- Ogbera, A. O. (2010). Prevalence and gender distribution of the metabolic syndrome. *Diabetology & Metabolic Syndrome*, 2(1), 1.



- Pacheco-Armenta, M. C., & Jáquez-Torres, J. A. (2017). Prevalencia síndrome metabólico en la consulta externa. *Revista de Sanidad Militar*, 71, 264–275.
- Papadopoulos-Eleopoulos, E., Turner, V. F., & Papadimitriou, J. M. (1993). Is a Positive Western Blot Proof of HIV Infection? *Nature Biotechnology*, 11(6), 696–707.
- Raposo, M. A., Armiliato, G. N. A., Guimarães, N. S., Caram, C. A., Silveira, R. D. S., & Tupinambás, U. (2017). Metabolic disorders and cardiovascular risk in people living with HIV/AIDS without the use of antiretroviral therapy. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 50(5), 598–606.  
<https://doi.org/10.1590/0037-8682-0258-2017>
- Samaras, K., Wand, H., Law, M., Emery, S., Cooper, D., & Carr, A. (2006a). Prevalence of Metabolic Syndrome in HIV-Infected Patients Receiving Highly Active Antiretroviral Therapy Using International Diabetes Foundation and Adult Treatment Panel III Criteria: Associations with insulin resistance, disturbed body fat compartmentalization, elevated C-reactive protein, and hypoadiponectinemia. *Diabetes Care*, 30(1), 113–119.
- Samaras, K., Wand, H., Law, M., Emery, S., Cooper, D., & Carr, A. (2006b). Prevalence of Metabolic Syndrome in HIV-Infected Patients Receiving Highly Active Antiretroviral Therapy Using International Diabetes Foundation and Adult Treatment Panel III Criteria: Associations with insulin resistance, disturbed body fat compartmentalization, elevated C-reactive protein, and hypoadiponectinemia. *Diabetes Care*, 30(1), 113–119.
- Secretaría de Salud, Dirección General de Epidemiología, & Centro Nacional para la Prevención y el Control del VIH y el SIDA. (2018). *Vigilancia Epidemiológica de casos de VIH/SIDA en México* (Actualización segundo trimestre 2018). Recuperado de [https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/391168/RN\\_2do\\_trim\\_2018.pdf](https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/391168/RN_2do_trim_2018.pdf)
- Sharp, P. M., & Hahn, B. H. (2011). Origins of HIV and the AIDS Pandemic. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 1(1), 006841–006844.
- Shaw, G. M., & Hunter, E. (2012). HIV Transmission. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 2(11), 006965.
- Tate, T., Willig, A. L., Willig, J. H., Raper, J. L., Moneyham, L., Kempf, M., . . . Mugavero, M. J. (2012). HIV infection and obesity: where did all the wasting go? *Antiviral Therapy*, 17(7), 1281–1289.
- Tongo, M., Dorfman, J. R., & Martin, D. P. (2015). High Degree of HIV-1 Group M (HIV-1M) Genetic Diversity within Circulating Recombinant Forms: Insight into the Early Events of HIV-1M Evolution. *Journal of Virology*, 90(5), 2221–2229.
- UNAIDS 2018 Estimates. (s.f.). Epidemic transition metrics. Recuperado 5 agosto, 2018, de <http://www.unaids.org/es/topic/data>
- UNAIDS. (2017). *UNAIDS DATA 2017* (UNAIDS/JC2910E). Recuperado de [http://www.unaids.org/sites/default/files/media\\_asset/20170720\\_Data\\_book\\_2017\\_en.pdf](http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/20170720_Data_book_2017_en.pdf)
- Von Moltke, L. L., Greenblatt, D. J., Grassi, J. M., Granda, B. W., Duan, S. X., Fogelman, S. M., . . . Shader, R. I. (1998). Protease Inhibitors as Inhibitors of Human Cytochromes P450: High Risk Associated with Ritonavir. *The Journal of Clinical Pharmacology*, 38(2), 106–111.



- Wang, Y., Lv, Z., & Chu, Y. (2015a). HIV protease inhibitors: a review of molecular selectivity and toxicity. *HIV/AIDS - Research and Palliative Care*, , 95.
- Wang, Y., Lv, Z., & Chu, Y. (2015b). HIV protease inhibitors: a review of molecular selectivity and toxicity. *HIV/AIDS - Research and Palliative Care*, , 95.
- Weiss, U. (2001). AIDS. *Nature*, 410(6831), 961. <https://doi.org/10.1038/35073800>
- Worm, S., Sabin, C., Weber, R., Reiss, P., El-Sadr, W., Dabis, F., . . . Lundgren, J. (2010). Risk of Myocardial Infarction in Patients with HIV Infection Exposed to Specific Individual Antiretroviral Drugs from the 3 Major Drug Classes: The Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs (D:A:D) Study. *The Journal of Infectious Diseases*, 201(3), 318–330.
- Young, J., Weber, R., Rickenbach, M., Furrer, H., Bernasconi, E., Hirschel, B., . . . Bucher, H. C. (2005). Lipid profiles for antiretroviral-naïve patients starting PI- and NNRTI-based therapy in the Swiss HIV Cohort Study. *Antiviral Therapy Journal*, 10, 585–591.

Universidad Juárez Autónoma de Tabasco.  
México.



Universidad Juárez Autónoma de Tabasco.  
México.