

**IMPACTO EN LOS PARÁMETROS DEL PERFIL LIPÍDICO CON EL USO DE ESTATINAS VS FIBRATOS EN
PACIENTES ADULTOS CON VIH: REVISIÓN SISTEMÁTICA Y METANÁLISIS**

Autores Principales:

Andrea Gómez Rodríguez

Jairo David Torres

Medicina Interna

Asesor Metodológico:

Dr. Juan Carlos Villar

Médico Internista, Epidemiólogo

Karen Moreno Medina

Fisioterapeuta, Epidemióloga

Fundación Cardioinfantil

Universidad del Rosario

Escuela de Medicina y Ciencias de la salud

Departamento de Investigaciones

TABLA DE CONTENIDO

I. Introducción	6
II. Marco teórico.....	7
III. Pregunta de investigación	10
IV. Objetivo general	10
V. Objetivos específicos.....	10
VI. Metodología.....	10
VII. Estrategias de Búsqueda.....	12
VIII. Evaluación de riesgo de sesgos.....	12
IX. Análisis de la información	12
X. Procedimiento para garantizar aspectos éticos en las investigaciones en sujetos humanos y animales.....	13
XI. Resultados.....	16
XII. Discusión	26
XIII. Limitaciones.....	29
XIV. Conclusiones.....	30
XV. Cronograma	13
XVI. Presupuesto.....	15
XVII. Bibliografía	31

CONTENIDO DE FIGURAS

Figura 1. Flujograma.....	16
Figura 2. Riesgo de sesgos.....	18
Figura 3. Resumen de calidad metodológica de cada uno de los estudios.....	19
Figura 4. Cambio en Colesterol Total.....	21
Figura 5. Cambio en LD.....	22
Figura 6. Cambio en HDL.....	23
Figura 7. Cambio en Triglicéridos.....	24

CONTENIDO DE TABLAS

Tabla 1. Características de los estudios incluidos.....	17
Tabla 2. Descripción de la metodología para la obtención de resultados.....	20
Tabla 3. Evaluación de calidad, sistema GRADE.....	25

RESUMEN

Introducción: Las recomendaciones para el manejo de la dislipidemia en pacientes VIH son extrapoladas de la población general. Es claro que el perfil de riesgo en estos pacientes es diferente a la población general, siendo un interrogante, cual es la mejor estrategia hipolipemiente basada en la evidencia en estos pacientes. El objetivo de este estudio es evaluar la evidencia actual del mejor tratamiento hipolipemiente, comparando la eficacia de las estatinas vs fibratos en pacientes adultos con VIH y dislipidemia.

Metodología: Se realizó una revisión sistemática de la literatura y metaanálisis. La revisión de la literatura se realizó en las bases de datos de EMBASE, MEDLINE, LILACS y COCHRANE central database y systematic reviews. Se incluyeron ensayos clínicos aleatorizados comparando el tratamiento de estatinas vs fibratos en pacientes adultos con VIH. El desenlace primario fue evaluar los cambios en el nivel de lípidos (colesterol total, LDL, TAG, aumento de HDL). Se realizó la evaluación del riesgo de sesgo con base en los criterios descritos en *Cochrane Handbook of Systematic Reviews*, y la fortaleza de la evidencia se evaluó utilizando el sistema GRADE.

Resultados: De 1128 estudios, se incluyeron 3 estudios. Dos de ellos compararon estatinas vs fibratos y uno de ellos comparó estatinas vs fibratos + ezetimibe. Los efectos de la intervención en los niveles del perfil lipídico, para el caso de colesterol total fue una diferencia de medias de -13.84 mg/dl (IC: -52.0, 24,3). Para el caso de LDL se obtuvo una diferencia de medias de -10.34 mg/dl, (IC: -30,1, 9.4), los cambios en HDL fue de -3.12 mg/dl (IC: -7.5, 1.2), y para los cambios de triglicéridos se obtuvo una diferencia de medias de 73.64 mg/dl (IC: -231.6, 381.9).

Discusión: Hasta el momento la evidencia disponible para realizar recomendaciones sobre el uso de una estrategia hipolipemiente específica en pacientes VIH con dislipidemia es de baja calidad. Los resultados obtenidos en este estudio no son interpretables por la imprecisión evidenciada en los diferentes desenlaces. Hacen falta

ensayos clínicos con mayor número de participantes para resolver las limitaciones de precisión, así como el mayor tiempo de seguimiento para poder evaluar desenlaces de mortalidad y eventos cardiovasculares. A pesar de no lograrse significancia estadística en los desenlaces, se puede observar una tendencia a mejor control de CT, HDL y LDL con las estatinas y de los recuentos de triglicéridos con el uso de fibratos.

Palabras clave: *VIH, dislipidemia, estatinas, fibratos, revisión sistemática*

I. INTRODUCCION

La mortalidad asociada a eventos cardiovasculares es mayor en pacientes infectados por VIH (*virus de la inmunodeficiencia humana*). Factores propios del huésped, de la infección, así como los derivados del tratamiento antirretroviral, contribuyen en conjunto a este aumento del riesgo. El tipo de alteraciones metabólicas en este grupo de pacientes difieren del comportamiento clásico del prototipo de pacientes con alto riesgo cardiovascular, caracterizándose por depósito anormal del tejido graso y aumento predominante en los niveles de triglicéridos; además, la farmacocinética de los antiretrovirales aumenta el riesgo de efectos adversos con el tratamiento tradicional con estatinas (1).

Las recomendaciones actuales para el manejo de la dislipidemia en el paciente VIH son extrapoladas de la población general. Es claro que el perfil de riesgo es diferente en estos pacientes y las estrategias para el cálculo del riesgo cardiovascular en la población general, no son extrapolables a este grupo de pacientes. De igual manera el riesgo de interacción medicamentosa de las estatinas con los antiretrovirales aumenta la probabilidad de efectos secundarios.

Por otro lado, no existe evidencia de tipo meta-análisis publicada hasta el momento. Por lo anterior descrito se realizará una revisión sistemática de la literatura y meta análisis sobre la evidencia actual del mejor tratamiento hipolipemiante, comparando estatinas vs fibratos en pacientes VIH con dislipidemia.

II. MARCO TEORICO

La epidemia de la infección por VIH ha evidenciado un importante cambio desde el advenimiento de la terapia antiretroviral; pasando de ser una infección con alta mortalidad a corto plazo, para convertirse en una enfermedad crónica.

Las causas de morbilidad y mortalidad en este grupo de pacientes también han dado un cambio epidemiológico importante, convirtiendo la enfermedad cardiovascular en una de las principales complicaciones de la infección crónica y el tratamiento.

En un estudio que analizó la incidencia de VIH en la cohorte de pacientes participantes del “Veterans Aging Cohort Study Virtual Cohort”, se analizaron 55000 controles contra 27000 pacientes infectados por VIH sin antecedente de enfermedad cardiovascular, encontrando que el riesgo de infarto agudo de miocardio (IAM) fue mayor en los pacientes VIH (HR 1.48, 95% CI, 1.27-1.72) , con diferencia que persistía siendo significativa para cada grupo de edad; así como en el grupo de supresión virológica. La importancia de este estudio radica en que es la primera vez que se logró tener una cohorte que permitiera controlar los posibles sesgos derivados de diferencias en marcadores biológicos de riesgo; así, como diferencias étnicas o sociodemográficas.(2)

Las razones que explican el aumento del riesgo cardiovascular son el resultado de múltiples interacciones epidemiológicas, biológicas e inmunológicas del huésped; así como efectos secundarios del tratamiento antirretroviral. Los factores de riesgo cardiovascular tradicionales se han descrito en mayor prevalencia para este grupo poblacional desde las descripciones iniciales de la epidemia. (3)

Desde el punto de vista biológico e inmunológico; la replicación del VIH se ha visto asociada con aumento en biomarcadores inflamatorios como la proteína C reactiva (PCR), interleucina 6, dímero D, entre otras; que han sido independientemente asociadas con eventos cardiovasculares en pacientes con VIH. De igual manera, el VIH también puede producir lesión endotelial mediante moléculas de adhesión y la proteína “Tat”, que

de forma indirecta estimula la proliferación de células de músculo liso vasculares e induce trastornos en la coagulación. (4–6)

En una población de 23,468 pacientes con VIH, que hacen del estudio poblacional DAD, se evidenció que la prevalencia de dislipidemia es del 44.9% siendo el segundo factor de riesgo cardiovascular modificable más prevalente después del tabaquismo y tiene características diferentes durante el curso de la enfermedad (7). Usualmente predominan los niveles altos de triglicéridos (TGC) y bajos de lipoproteínas de colesterol de alta densidad (HDLc) durante el inicio de la enfermedad. Cuando se ha iniciado el tratamiento, se evidencia aumento en los niveles de colesterol total (CT), lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), lipoproteínas de colesterol de baja densidad (LDLc), apolipoproteína B (apoB); y niveles bajos de HDLc (8).

En un estudio realizado por Asztalos et al, en 176 con VIH en tratamiento antirretroviral, se logró demostrar que no solo es más frecuente la prevalencia de hipertrigliceridemia en estos pacientes como ya se ha descrito, sino que sus valores aumentados, así como los niveles bajos de HDL se traducían en incremento del engrosamiento de la íntima media carotídea, como marcador indirecto validado del riesgo cardiovascular. De especial atención, también se reportó que los cambios en el colesterol LDL no modificaron esta variable, para este grupo estudiado (9).

El desarrollo de dislipidemia en pacientes infectados por el VIH también obedece a una etiología multifactorial donde a grandes rasgos podemos dividirla en efectos derivados del virus; así como, efectos derivados de la terapia antirretroviral.

El VIH per se, ha demostrado alterar el perfil de lipoproteínas, disminuir la depuración lipídica, aumentar la síntesis hepática de VLDL y aumentar el riesgo de aterogénesis, tanto en estudios in vitro, animales; así como en ensayos clínicos en humanos. (1) El estudio SMART dejó importante evidencia del efecto directo del VIH sobre los desenlaces cardiovasculares evidenciado por la mayor prevalencia de eventos cardiovasculares, renales y hepáticos (HR 1.7; IC 1.1–2.5, p 0.009) evidenciados en el grupo que no se mantuvo la supresión viral por discontinuación del tratamiento. (10) Del mismo estudio; subanálisis posteriores describieron que la suspensión del tratamiento antirretroviral se

asoció a disminución en los valores de HDLc; y a su vez, los niveles de HDLc bajos, fueron mejores indicadores de enfermedad cardiovascular que los niveles de LDLc. (11)

Algunos medicamentos parte de los esquemas de tratamiento antirretroviral también se han relacionado directamente con dislipidemia y otras alteraciones metabólicas tales como lipodistrofia, pérdida de grasa subcutánea, resistencia a la insulina, osteopenia y acidosis láctica. Los reportes iniciales fueron con el uso de inhibidores de proteasa (IP); sin embargo, también se han descrito con los inhibidores de la transcriptasa reversa nucleósidos (ITRN) y no nucleósidos (ITRNN) (12).

Debido al alto impacto de la dislipidemia como uno de los factores que explican el aumento en el riesgo cardiovascular de los pacientes con VIH, el presente estudio pretende realizar una revisión sistemática de la mejor evidencia disponible sobre la comparación en eficacia y seguridad de los tratamientos que han sido el pilar en el manejo de la dislipidemia, como lo son las estatinas y fibratos.

La única guía disponible para el manejo de la dislipidemia en pacientes VIH fue publicada en el 2003 y actualmente se encuentra retirada por la IDSA (13). Las recomendaciones actuales de la IDSA recomiendan adherirse a las recomendaciones del NCEP-ATP III, las cuales son guías diseñadas para la población general (14).

Por ende el interés de este estudio es realizar una revisión sistemática de la literatura y meta-análisis para evaluar el efecto de las estatinas vs fibratos en pacientes adultos con VIH y dislipidemia que estén recibiendo terapia antirretroviral.

III. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es el efecto sobre los parámetros del perfil lipídico con el uso de estatinas vs fibratos, en pacientes adultos con VIH recibiendo terapia antiretroviral?

IV. OBJETIVO GENERAL

Encontrar la mejor evidencia respecto a los efectos de la terapia con estatinas vs fibratos, sobre los parámetros del perfil lipídico en pacientes adultos con VIH recibiendo terapia antiretroviral.

V. OBJETIVOS ESPECIFICOS

- Comparar los cambios en colesterol total con el uso de estatinas vs fibratos en pacientes adultos con VIH con terapia antiretroviral.
- Comparar los cambios del LDL con el uso de estatinas vs fibratos en pacientes adultos con VIH con terapia antiretroviral.
- Comparar los cambios de HDL con el uso de estatinas vs fibratos en pacientes adultos con VIH con terapia antiretroviral.
- Comparar los cambios de triglicéridos con el uso de estatinas vs fibratos en pacientes adultos con VIH con terapia antiretroviral.

VI. METODOLOGIA

1. TIPO DE ESTUDIO

Revisión sistemática de la literatura y meta análisis. La revisión de la literatura se realizó en las bases de datos EMBASE, MEDLINE (a través del portal Pubmed), LILACS, COCHRANE Central Database y COCHRANE Systematic reviews.

Periodo de tiempo: Desde 1991 hasta junio de 2014.

2. CRITERIOS DE INCLUSION DE LOS ESTUDIOS

2.1 Tipos de estudios

- Ensayos clínicos aleatorizados comparando el tratamiento con estatinas vs fibratos en pacientes adultos con VIH.

2.2 Tipos de participantes

- Pacientes adultos con VIH y dislipidemia en manejo con terapia antiretroviral.

2.3 Tipos de intervenciones

- Estatinas (atorvastatina, fluvastatina pravastatina, rosuvastatina, lovastatina, simvastatina).

2.4 Comparaciones

- Fibratos (gemfibrozilo, fenofibrato, benzafibrato, ciprofibrato).

2.5 Desenlace primario

- Modificación sobre los parámetros del perfil lipídico.

2.6 Desenlaces secundarios:

- Mortalidad cardiovascular y por todas las causas.
- Compuesto de enfermedad coronaria, IAM no fatal y eventos tromboembólicos.

3. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Pacientes con VIH que aún no hayan iniciado tratamiento antiretroviral
- Estudios que no realicen la comparación directa de estatinas y fibratos

- Estudios realizados en animales.
- Resúmenes que no tuvieran la información suficiente para realizar el metanálisis.

VII. ESTRATEGIA DE BUSQUEDA

La estrategia de búsqueda se estableció con las palabras clave que identifican a la población y la intervención de interés. Para cada una de las bases de datos se utilizaron combinaciones y restricciones según el motor de búsqueda (Anexo 1).

Se realizó una primera estrategia de selección con base a título y resumen, posteriormente por texto completo.

Dos evaluadores independientes realizaron la selección de los estudios según los criterios de inclusión. Un tercer evaluador conocedor del protocolo resolvió las discrepancias. Los datos se extrajeron según un formato pre-establecido.

Se descartaron los diferentes estudios por no ser la población de estudio, el diseño de interés, tipo de intervención o evaluar otro tipo de desenlaces de interés. Se seleccionaron los estudios de texto completo. No hubo restricción en el lenguaje.

Dos autores de forma independiente priorizaron los desenlaces acordes al sistema GRADE.

VIII. EVALUACION DEL RIESGO DE SESGO

Se utilizaron los criterios descritos en “Cochrane Handbook of Systematic Reviews”, versión 5.1.0, para evaluar el riesgo de sesgos. Nos enfocamos en la valoración de los siguientes sesgos: sesgo de selección (generación de la secuencia y ocultación de la asignación), sesgo de realización (cegamiento de los participantes y del personal), sesgo de detección (cegamiento de los evaluadores de resultados), sesgo de desgaste (datos de resultados incompletos) y sesgo de notificación (notificación selectiva de los resultados.) La fortaleza de la evidencia se evaluó utilizando el sistema GRADE. Dos autores de forma independiente evaluaron el riesgo de sesgo.

IX. ANALISIS DE LA INFORMACION

Se realizó un análisis descriptivo de los estudios elegibles y evaluación de sesgos según las características establecidas en el manual para revisiones sistémicas de Cochrane.

Para las variables continuas se evaluó la diferencia de medias ponderadas. Se calculó el tamaño del efecto estimado y su intervalo de confianza del 95%. La heterogeneidad se evaluó con el estadístico I^2 . La información se analizó con el software *Review Manager* versión 5.3.

X. PROCEDIMIENTO PARA GARANTIZAR ASPECTOS ETICOS EN LA INVESTIGACIONES EN SUJETOS HUMANOS Y ANIMALES

De acuerdo a la resolución No. 008430 de 1993 del Ministerio de Salud colombiano, el presente estudio puede ser catalogado como sin riesgo ético, ajustado a recomendaciones internaciones de investigación clínica.

XI. RESULTADOS

1. Descripción de los estudios

Se obtuvieron en total 1128 resultados (Cochrane Central 204; Cochrane Systematic reviews 151; Medline 268; EMBASE 498; LILACS 7). Se descartaron 166 artículos por estar duplicados y 959 por no cumplir con los criterios de selección (415 por no corresponder a la población de estudio, 217 por no tratarse de la intervención a analizar, 242 por no corresponder al diseño de interés, 79 por no tener otros desenlaces de interés, 6 por corresponder a resúmenes sin información suficiente). El total de artículos elegibles fue de 3 (Figura 1, Tabla 1) (15–17)

Figura 1. Flujograma.

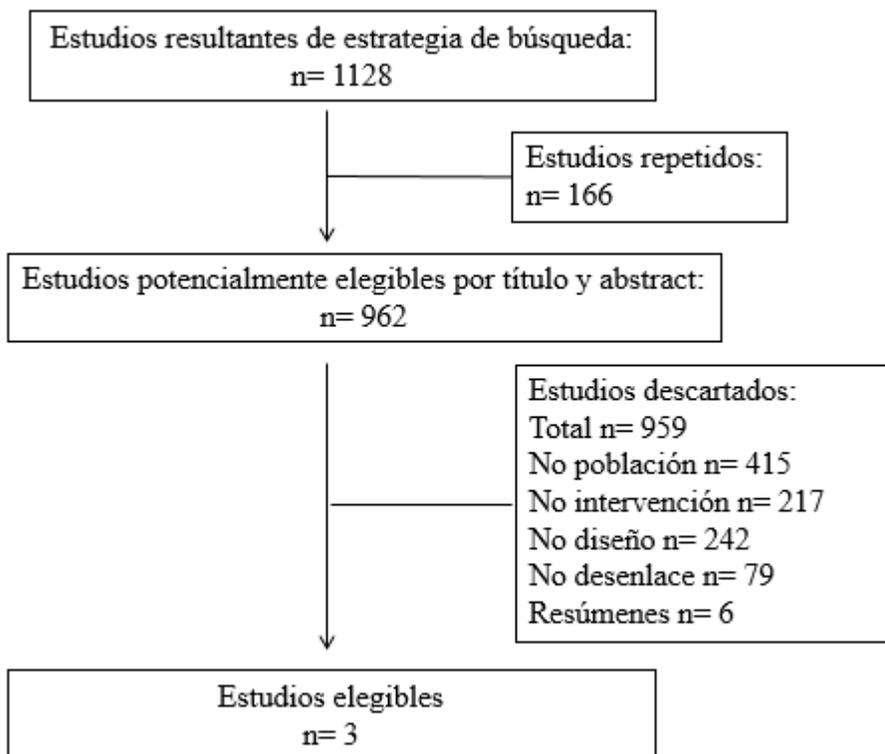


Tabla 1. Características de los estudios incluidos.

Estudio	Población	Intervención	Comparación	Desenlaces
ABERG et al New York, 2005	170 pacientes HIV + dislipidemia + terapia antiretroviral por más de 6 meses	Pravastatina	Fenofibrato	Alcanzar la meta según lo establecido por NCEP basado en los valores absolutos de LDL, TAG y HDL a la semana 12. Seguridad y tolerancia a la semana 12. Disminución de los niveles de LDL, TAG, HDL semana 28 y 48.
CALZA et al Italia, 2003	106 pacientes con HIV y terapia antiretroviral por 12 meses	Estatinas (pravastatina, fluvastatina)	Fibratos (gemfibrozilo, fenofibrato, bezafibrato)	Disminución de los niveles de colesterol total y triglicéridos. Variaciones en colesterol HDL y LDL (mg/dl, % de reducción). Seguimiento a 6 meses y 1 año.
GRANDI et al Italia, 2014	41 pacientes con HIV y dislipidemia con terapia antiretroviral por al menos 12 meses (inhibidores de proteasa)	Pravastatina	Fenofibrato + Ezetimibe por 6 meses	Disminución en los niveles de colesterol total, HDL, LDL, TAG (mg/dl). Seguimiento 6 meses.

2. Riesgo de sesgo de los estudios incluidos

Los 3 estudios correspondieron a ensayos clínicos aleatorizados. Sin embargo, dos de ellos presentaron diferencias sistemáticas entre las características iniciales de los grupos que se compararon dado a que no especificaron los métodos utilizados para ocultación

de la secuencia. Grandi et al utilizó un sistema computarizado para la aleatorización de la muestra, considerándolo de bajo riesgo para el sesgo de selección.

Ninguno de los estudios realizó cegamiento de los participantes, de la intervención o de los evaluadores. Por la ausencia de cegamiento podría existir diferencias sistemáticas entre los grupos en la atención proporcionada a las intervenciones, en la exposición a factores diferentes a la intervención de interés y entre los grupos en la forma en que se hayan determinado los resultados. Se consideran los 3 estudios de alto riesgo para sesgo de realización y detección.

En el estudio de Grandi et al, se suspendió el uso de estatina en un paciente por aumento en los niveles de creatin quinasa. En el estudio de Aberg et al en el 2.3% (n=4) de los participantes se excluyeron del análisis por ausencia de información a la semana 12. No existen diferencias sistemáticas entre los grupos en la tasa de abandono, ni entre los hallazgos presentados o no presentados, siendo de bajo riesgo para sesgo de desgaste y notificación. Los análisis presentados en los estudios fueron realizados por protocolo.

En el estudio de Calza et al se excluyó 7 pacientes por abandono del tratamiento o falta de adherencia, sin especificar a cuál grupo de intervención pertenecían. Se considera que podría existir diferencias sistemáticas entre los grupos en la tasa de abandono, siendo de alto riesgo para sesgo de desgaste (Figura 2,3).

Figura 2. Riesgo de sesgos.

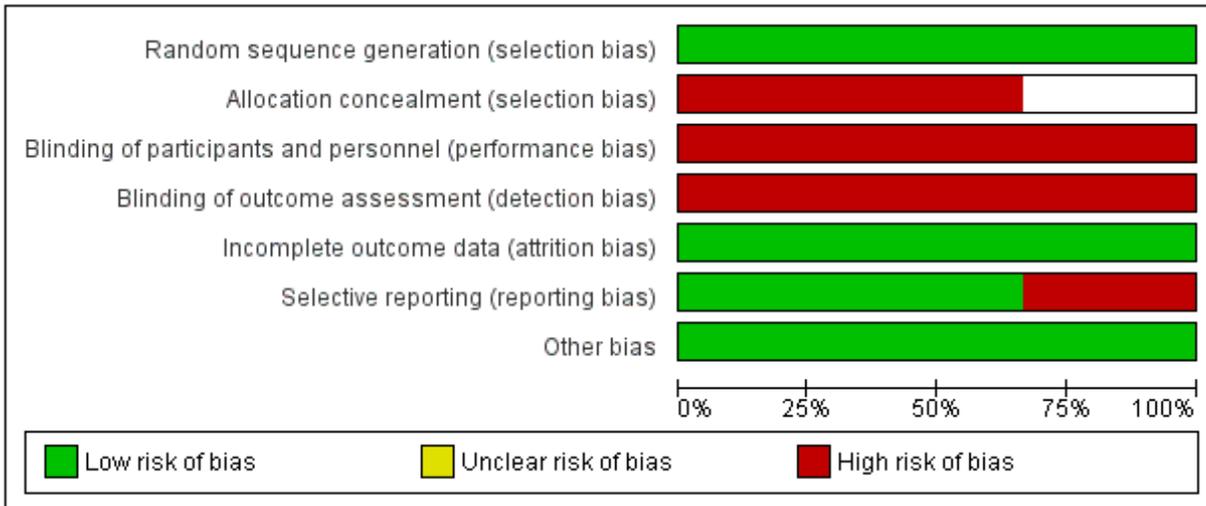


Figura 3. Resumen de calidad metodológica de cada uno de los estudios.

	Grandi et al	Calza et al	Aberg et al	
	+	+	+	Random sequence generation (selection bias)
	?	-	-	Allocation concealment (selection bias)
	-	-	-	Blinding of participants and personnel (performance bias)
	-	-	-	Blinding of outcome assessment (detection bias)
	+	-	+	Incomplete outcome data (attrition bias)
	+	+	+	Selective reporting (reporting bias)
	+	+	+	Other biases

Risk of Bias Summary

3. Extracción de la información.

Para la valoración de los desenlaces se obtuvieron variables continuas correspondientes al cambio medio en los diferentes elementos del perfil lipídico (Colesterol total, LDL, HDL, triglicéridos), la desviación estándar del cambio medio y el número de participantes de cada brazo de intervención.

El estudio Aberg et al. reportó los datos en medianas y rangos de los cuales se extrapoló la media igual al valor de la mediana, asumiendo una distribución normal de los resultados. De igual manera, el estudio de Aberg et al, reportó el rango total de cambio en cada grupo de intervención para cada desenlace, y a partir de este rango se calculó la desviación estándar del cambio medio. Dado que fue el único estudio que reportó esta información, se extrapolo esta variable a los demás estudios. Para el cálculo de la desviación estándar se asumió que el 95% de los datos del rango total del cambio corresponde a 2 desviaciones estándar y a partir de este valor se calculó el equivalente a una desviación estándar.

Por otro lado, en el estudio de Calza et al, no se reportaron HDL y LD al inicio del tratamiento, por lo cual se extrapolo el HDL del promedio reportado en el corte transversal DAD (18), y el LDL se calculó a partir de la fórmula de Friedwald. (Tabla 2).

Tabla 2. Descripción de la metodología para la obtención de resultados.

		Valor Basal	Valor Final	Cambio Medio	DS Cambio Medio
CT	Aberg	4	Mediana calculada	4	DS calculada
	Grandi	Media DS	Media DS	Media calculada	1
	Calza	Media	Media	Media	1
LDL-c	Aberg	4	Mediana calculada	4	DS calculada
	Grandi	Media DS	Media DS	Media calculada	1
	Calza	3	Media calculada	Media calculada	1
HDL-c	Aberg	4	Mediana calculada	4	DS calculada
	Grandi	Media DS	Media DS	Media calculada	1
	Calza	2	Media calculado	Media calculado	1
Triglicéridos	Aberg	4	Mediana calculada	4	DS calculada
	Grandi	Media DS	Media DS	Media calculada	1
	Calza	Media	Media	Media	1

1: Extrapolado de Aberg et al
2. Extrapolado estudio DAD
3. Calculado por friedwald a partir de valores reportados y extrapolados
4. Se asumió mediana igual a la media

4. Efectos de la intervención.

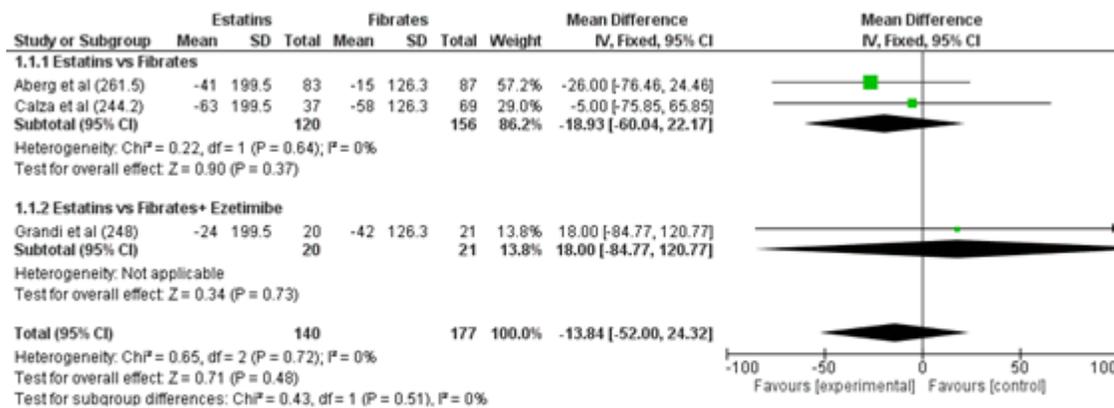
4.1. Colesterol total.

En el estudio de Aberg et al y Calza et al se encontró una diferencia de medias de -26 mg/dl de colesterol total (IC: -76.4, 24.4), y de -5 mg/dl, (IC: -75.8, 65.8) respectivamente. Al meta analizar los dos estudios se obtuvo una diferencia de medias de -18.9 mg/dl, favoreciendo el grupo de intervención con estatinas, sin alcanzar la significancia estadística (IC: -60.0, 22.1), con heterogeneidad del 0%.

Por otro lado, el estudio de Grandi et al comparó estatinas vs fibratos + ezetimibe. En este estudio se observó una diferencia de medias de 18 mg/dl, (IC: -84.7, 120.7).

Al meta-analizar los 3 estudios se obtiene una diferencia de medias de -13.84 mg/dl (IC: -52,0, 24.3), sin lograr diferencia estadísticamente significativa en la diferencia de medias para estatinas vs fibratos. Sin embargo, las estimaciones puntuales en el cambio de colesterol total tienden a favorecer la intervención con estatinas. La heterogeneidad es de 0% (Figura 4).

Figura 4. Cambios en Colesterol Total.



Forest plot of comparison: 1 Estatinas vs Fibrates, outcome: 1.1 Total Colesterol.

4.2 Cambios en LDL.

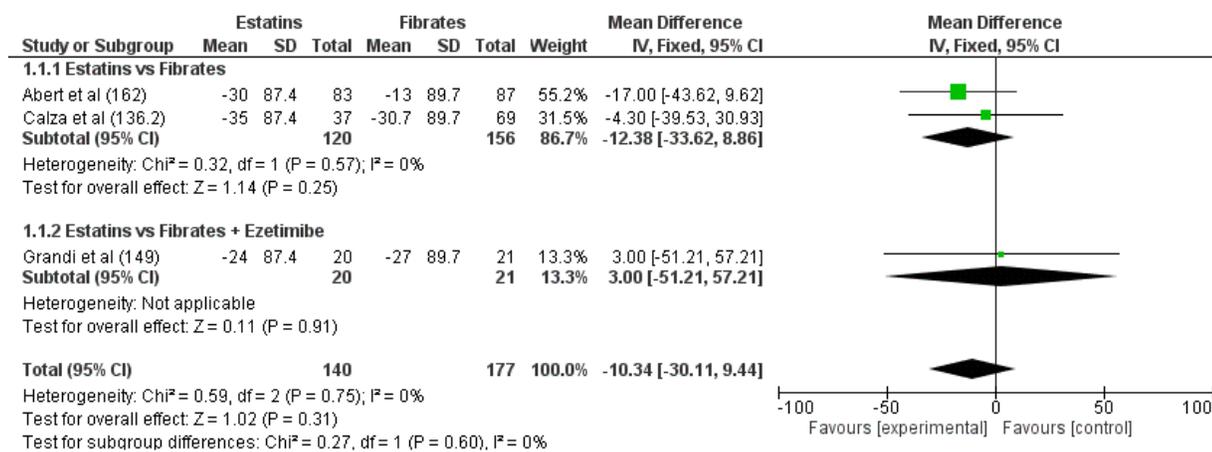
Para el caso del LDL, (Figura 5), en el estudio de Aberg et al y Calza et al se encontró una diferencia de medias de -17 mg/dl, (IC: -43.6, 9.6) y de -4.3 mg/dl, (IC: -39.53, 30.9).

Al meta analizar los dos estudios se obtuvo una diferencia de medias de -12.38 mg/dl favoreciendo al grupo de estatinas, sin lograr la significancia estadística (IC: -33.6, -8.86). La heterogeneidad fue del 0%.

El estudio de Grandi et al comparó estatinas vs fibratos + Ezetimibe. Se encontró una diferencia de medias de 3 mg/dl con un (IC: -51.2, 57.2).

Al meta analizar los 3 estudios se obtuvo una diferencia de medias de -10.34 mg/dl de LDL, con una tendencia a favor de las estatinas, sin lograr diferencia estadísticamente significativa en la diferencia de medias (IC: -30.1, 9.4). La heterogeneidad fue del 0%.

Figura 5. Cambios en LDL



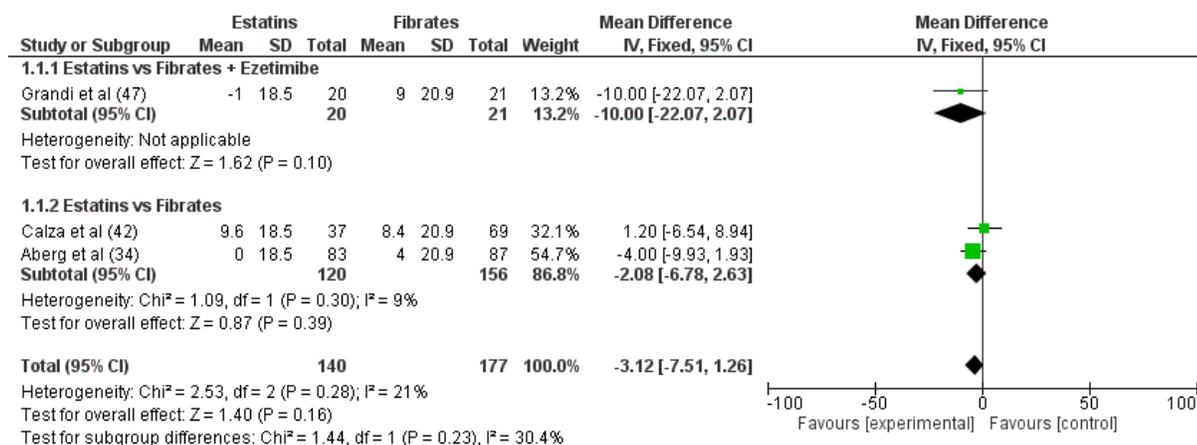
4.3 Cambios en HDL.

Grandi et al comparo estatinas vs fibratos + Ezetimibe, encontrando una diferencia de medias de -10 mg/dl de HDL, (IC: -22.0, 2.0).

Por otro lado, dos estudios compararon estatinas vs fibratos. Calza et al y Aberg et al presentaron una diferencia de medias no estadísticamente significativas de 1.2 mg/dl, (IC: -6.5, 8.9) y de -4 mg/dl, (IC: -9.9, 1.9) respectivamente. Al meta analizar estos dos estudios se observó una diferencia de medias no estadísticamente significativa de -3.12 (IC:-7.5, 1.2) y una heterogeneidad baja del 21%.

Al meta analizar los 3 estudios se observó una diferencia de medias no estadísticamente significativa de -3.12 mg/dl (IC: -7.5, 1.2). Se observó un efecto neutro sin favorecer a los fibratos o estatinas para el aumento del HDL, con una heterogeneidad baja, del 30.4% (Figura 6).

Figura 6. Cambios en HDL.



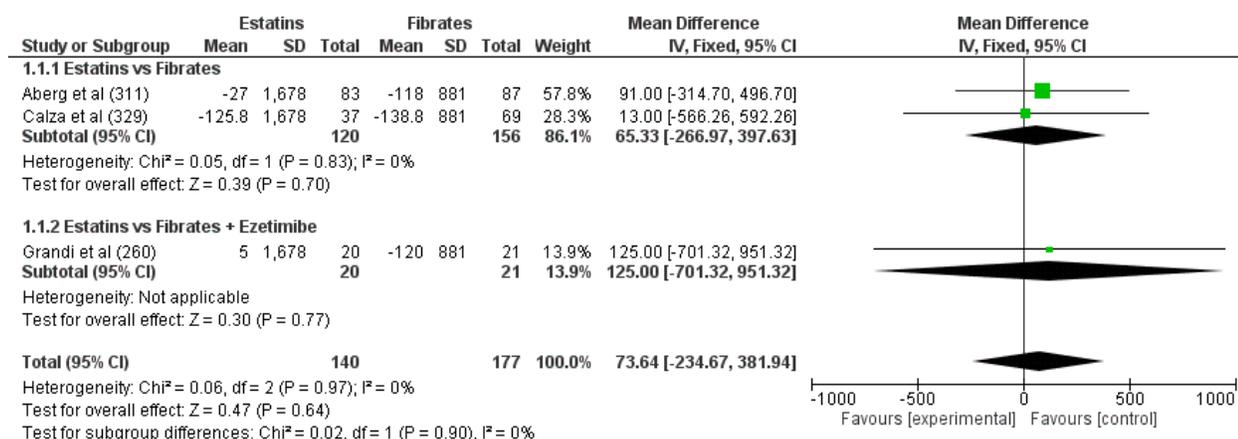
4.4 Cambios en triglicéridos.

Aberg et al y Calza et al tuvieron una diferencia de medias de 91 mg/dl, (IC: - 314.7,496.7) y de 13 mg/dl, (IC -566.2, 592.2) respectivamente, es esta ocasión favoreciendo la intervención con fibratos. Al meta analizar los 2 estudios se encontró una diferencia de medias no estadísticamente significativo del 63.55 mg/dl (IC -266.9, 397.6). Con heterogeneidad del 0%.

En el estudio de Grandi et al comparó estatinas vs fibratos + Ezetimibe, se obtuvo con una diferencia de medias de 125 mg/dl, (IC: -701.3, 951.3).

Al meta analizar los 3 estudios se obtuvo una diferencia de medias de 73.64 mg/dl, (IC: -231.6, 381.9), que tampoco logró la diferencia estadísticamente significativa, sin embargo, la tendencia favorece la intervención con fibratos. La heterogeneidad fue del 0% (Figura 7).

Figura 7. Cambios en Triglicéridos



5. Calidad de la evidencia

La calidad de los 3 estudios para todos los desenlaces es de muy bajo grado. Existieron inconsistencias en los resultados, debido a la diferencia en la evaluación de los datos en los diferentes estudios.

No hubo ausencia de evidencia directa debido a que se estudió la población, la intervención y el desenlace de interés. Existió imprecisión en los estudios por el bajo número de sujetos incluidos, número de eventos y el amplio intervalo de confianza del estimador. Por último, el sesgo de publicación es de alto riesgo dado que se dispone de solo 3 ensayos clínicos aleatorizados de pequeño tamaño.

En el caso de la evaluación de los desenlaces, se considera un alto riesgo de sesgo debido a que no se realizó ningún tipo de cegamiento (Tabla 2).

Tabla 3. Evaluación de calidad, sistema GRADE.

Quality assessment						
Participants (studies) Follow up	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Publication bias	Overall quality of evidence
Total Cholesterol (IMPORTANT OUTCOME; Better indicated by lower values)						
317 (3 studies) 27 weeks	serious ¹	serious ²	no serious indirectness	very serious ^{3,4,5}	undetected	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW ^{1,2,3,4,5} due to risk of bias, inconsistency, imprecision
LDL (IMPORTANT OUTCOME; Better indicated by lower values)						
317 (3 studies) 27 weeks	serious ¹	serious ²	no serious indirectness	serious ^{3,4,5}	undetected	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW ^{1,2,3,4,5} due to risk of bias, inconsistency, imprecision
HDL (IMPORTANT OUTCOME; Better indicated by lower values)						
317 (3 studies) 27 weeks	serious ¹	serious ²	no serious indirectness	very serious ^{3,4,5}	undetected	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW ^{1,2,3,4,5} due to risk of bias, inconsistency, imprecision
Triglycerides (IMPORTANT OUTCOME; Better indicated by lower values)						
317 (3 studies) 27 weeks	serious ¹	serious ²	no serious indirectness	very serious ^{3,4,5}	undetected	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW ^{1,2,3,4,5} due to risk of bias, inconsistency, imprecision

¹ Open design

² Evaluation of outcomes

³ pilot study

⁴ Confidence interval

⁵ Number of participants

XII. DISCUSION

A pesar del perfil de alto riesgo cardiovascular, el papel de la dislipidemia asociada a la infección y tratamiento en la población infectada por VIH y la gran cantidad de trabajos publicados, este es el primer meta análisis diseñado para evaluar diferencias en

desenlaces terapéuticos entre las dos principales estrategias de manejo farmacológico de la dislipidemia.

A pesar de las razones expuestas, podemos ver como en una lista total de más de 900 trabajos publicados al respecto, solamente 3 de ellos cumplieron los criterios de inclusión para ser comparados, sin tener las características ideales de rigurosidad en sus diseños y reporte de resultados. Este es el primer esfuerzo realizado para resumir de la forma más objetiva posible la mejor evidencia actual respecto al manejo de la dislipidemia en los pacientes con infección por VIH.

Siendo los pacientes con VIH un grupo poblacional con un perfil de riesgo diferente a la población general; prevaleciendo por ejemplo la hipertrigliceridemia como principal alteración del perfil lipídico y marcador de riesgo cardiovascular, las recomendaciones actuales de la IDSA son adherirse a las recomendaciones dadas por las guías NCEP-ATP III diseñadas para población general, y fundamentadas en escalas de riesgo no aplicables a la población VIH (9).

En una población de 23,468 pacientes con VIH, que hacen parte del estudio poblacional DAD, se evidenció que la prevalencia de dislipidemia es del 44.9% siendo el segundo factor de riesgo cardiovascular modificable más prevalente después del tabaquismo (7).

Dentro de los estudios incluidos en esta revisión sistemática, en el estudio de Calza et al, analizaron el nivel plasmático de lípidos en 656 pacientes VIH que estuvieran bajo terapia antiretroviral por al menos 12 meses. 106 pacientes con dislipidemia que no respondieron a una dieta hipolipemiante y ejercicio físico por 6 meses, fueron aleatorizados a bezafibrato, gemfibrozilo, fenofibrato, pravastatina o fluvastatina. Se les realizó un seguimiento a 12 meses evaluando como desenlace la disminución en el nivel de triglicéridos, colesterol total, HDL y LDL. El tratamiento con fibratos mostro una reducción predominante en el nivel de triglicéridos y las estatinas mostraron una reducción mayor en el colesterol total; sin embargo, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas de acuerdo a la clase o el tipo de hipolipemiante. En general la tolerabilidad de ambas estrategias fue mayor del 90% y no se describieron abandonos de la

intervención derivadas de efectos adversos. Ninguna estrategia logro modificar la prevalencia de lipodistrofia y el uso de ritonavir se asoció a mayor prevalencia de hipertrigliceridemia y refractariedad a la intervención.

Aberg et al, evaluaron la respuesta clínica de la pravastatina vs fenofibrato en pacientes VIH con dislipidemia y terapia antiretroviral. Los pacientes tenían que estar recibiendo antiretrovirales por más de 6 meses y además, tenían que estar bajo una dieta estricta y ejercicio por al menos 30 días. A estos pacientes se les realizó un seguimiento a 48 semanas. Los pacientes que fallaron en alcanzar la meta (LDL <100, TAG <200, HDL >35), según lo estipulado por NCEP (National Cholesterol Education Program) a las 12 semanas recibieron terapia dual en la semana 16, lo cual solo nos permitió evaluar de forma comparativa las intervenciones realizadas hasta la semana 12; sin embargo es importante resaltar que dado el número insuficiente de pacientes que alcanzaron metas, se decidió suspender de forma temprana y ofrecer a todos los participantes terapia dual.

A la semana 12 de seguimiento, la monoterapia con pravastatina logró que el 36% de los sujetos alcanzaron la meta de LDL, 49% de HDL, 18% TAG. El tratamiento con fenofibrato alcanzo la meta en el 9%, 66% y 48% para LDL, HDL y TAG respectivamente. Cuatro pacientes, 3 en fenofibrato y 1 en pravastatina descontinuaron la terapia por toxicidad a las 12 semanas. Se describió mialgias, elevación creatin-quinasa, pancreatitis y elevación asintomática de la lipasa.

Grandi et al, evaluaron la eficacia y tolerabilidad de ezetimibe + fenofibrato vs pravastatina en pacientes VIH con dislipidemia tratados con inhibidores de proteasa por al menos 12 meses, en los que el ejercicio y dieta no fueron efectivos por lo menos 3 meses. 42 pacientes fueron aleatorizados a ezetimibe + fenofibrato vs pravastatina por 6 meses. 1 paciente presento elevación de la creatin quinasa por encima de 5 veces el valor normal en el grupo de pravastatina por lo que fue necesario suspender el medicamento.

Hasta el momento la evidencia disponible para realizar recomendaciones sobre el uso de una estrategia hipolipemiente específica en pacientes VIH con dislipidemia es de baja

calidad. Los resultados obtenidos en este estudio no son interpretables por la imprecisión evidenciada en los diferentes desenlaces.

Hacen falta ensayos clínicos con mayor número de participantes para resolver las limitaciones de precisión, así como el mayor tiempo de seguimiento para poder evaluar desenlaces de mortalidad y eventos cardiovasculares.

A pesar de no lograrse significancia estadística en los desenlaces, se puede observar una tendencia a mejor control de CT, HDL y LDL con las estatinas y de los recuentos de triglicéridos con el uso de fibratos.

En total el 3.8% (n: 12) de los pacientes fueron retirados de los estudios tanto por no adherencia y efectos adversos asociados a la terapia hipolipemiente; sin embargo, la imprecisión en el estudio de Calza et al, no nos permite diferenciar el comportamiento entre los dos grupos. Se puede deducir que estatinas y fibratos son intervenciones seguras para esta población, conservando la limitación para el uso de estatinas metabolizadas por las vías CYP 3A4, que no fueron utilizadas en ninguno de estos estudios.

No se encontraron estudios diseñados para evaluar el impacto comparativo en mortalidad con estas estrategias, así como tampoco en desenlaces cardiovasculares mayores. Posterior a la búsqueda realizada en esta revisión sistemática, se ha publicado otra revisión dirigida a evaluar la evidencia publicada dirigida a evaluar la eficacia y seguridad de la estatinas en pacientes con VIH en tratamiento antirretroviral, encontrando al igual que en nuestra revisión la ausencia de evidencia encaminada a evaluar desenlaces cardiovasculares con estrategias hipolipemiente en este grupo poblacional (19). A pesar de tenerse claramente identificado el perfil de dislipidemia en la población de pacientes con VIH y el aumento del riesgo cardiovascular asociado al aumento en los valores de triglicéridos, aún sigue siendo un interrogante fuera de los alcances de este y otros estudios, si el control agresivo de esta variable se traduce en una reducción del riesgo cardiovascular.

XVIII. LIMITACIONES

La comparabilidad de los resultados se vio limitada por diferencias en las unidades de análisis y la ausencia de reporte de los desenlaces requeridos para los cálculos de comparabilidad; sin embargo, para lograr la mejor aproximación a estos resultados se extrapolaron los datos faltantes a partir de los resultados obtenidos en los estudios que si los reportaran. Una dificultad importante de esta limitante se resume en el ejemplo del rango en el cambio de triglicéridos reportado por Aberg; y a partir del cual se calcularon las desviaciones estándar del cambio para cada desenlace, en el cual hay reducciones extremas de hasta 3 mil unidades en los valores de triglicéridos, lo cual genera imprecisión por el intervalo de confianza tan amplio.

La baja calidad de los estudios por ausencia de reporte completo de los desenlaces, inconcistencia e imprecisión no permitió realizar una mejor descripción de los desenlaces.

XIV. CONCLUSIONES

- Hasta el momento la evidencia disponible para realizar recomendaciones sobre el uso de una estrategia hipolipemiente específica en pacientes VIH con dislipidemia es de baja calidad. Los resultados obtenidos en este estudio

no son interpretables por la imprecisión evidenciada en los diferentes desenlaces.

- A pesar del amplio número de estudios sobre el manejo de la dislipidemia en pacientes VIH, se cuenta con un número pequeño de ensayos clínicos aleatorizados que comparen la eficacia clínica de estatinas vs fibratos.
- Sin haberse logrado una significancia estadística, se evidencia una tendencia a mejor control de niveles de CT, DL, HDL con el uso de estatinas, y de los triglicéridos con el uso de fibratos.
- Hacen falta ensayos clínicos aleatorizados diseñados con mayor número de pacientes y tiempo de seguimiento que evalúen desenlaces cardiovasculares y mortalidad en pacientes VIH con dislipidemia.

XV. CRONOGRAMA

Año	Primer Año	Segundo año	Tercer año
-----	------------	-------------	------------

	Enero/2014				Enero/2015				Enero/2016			
	Diciembre/2014				Diciembre/2015				Diciembre/2016			
Meses	1	6	9	12	1	6	9	12	1	6	9	12
Actividades												
Planteamiento de la Pregunta de investigación.			X									
Presentación y aprobación de la pregunta de investigación.				X								
Construcción del Protocolo de investigación.							X					
Revisión y ajustes del protocolo de investigación a cargo del Tutor.									X			
Realización de la revisión sistemática.										X		
Análisis de resultados y meta análisis.											X	

Revisión y ajustes cargo del Tutor.											X	
Informe final y Conclusiones												X
Publicación de los resultados del trabajo												X

XVI. PRESUPUESTO

	Cantidad	Descripción	Valor individual	Valor total
Recursos humanos				\$1,500,000
Honorarios de investigadores				
Materiales				\$ 500,000
Papel Carta 1 Resma, Tinta Impresora, Folders, Anillado				
Servicios técnicos				\$ 2,000,000
Análisis estadísticos de datos. Traducción de texto final a segunda lengua para publicación en revista indexada.				
Otros				\$2,000,000
Transporte y refrigerio				
Total				\$5,000,000

XVII. BIBLIOGRAFIA

1. Kelesidis T, Currier JS. Dyslipidemia and cardiovascular risk in human immunodeficiency virus infection. *Endocrinol Metab Clin North Am*. Elsevier Inc; 2014;43(3):665–84.
2. Freiberg MS, Chang C-CH, Kuller LH, Skanderson M, Lowy E, Kraemer KL, et al. HIV infection and the risk of acute myocardial infarction. *JAMA Intern Med*. 2013;173(8):614–22.
3. Triant VA. Cardiovascular disease and HIV infection. *Curr HIV/AIDS Rep*. 2013;10(3):199–206.
4. Duprez DA, Neuhaus J, Kuller LH, Tracy R, Bellosso W, De Wit S, et al. Inflammation, coagulation and cardiovascular disease in HIV-infected individuals. *PLoS One*. 2012;7(9).
5. Gresele P, Falcinelli E, Sebastiano M, Baldelli F. Endothelial and platelet function alterations in HIV-infected patients. *Thromb Res*. Elsevier Ltd; 2012;129(3):301–8.
6. Triant V a, Meigs JB, Grinspoon SK. Association of C-reactive protein and HIV infection with acute myocardial infarction. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2009;51(3):268–73.
7. Skene A, Ph D, Steg PG, Storey RF, Harrington RA. Combination Antiretroviral Therapy and the Risk of Myocardial Infarction. *N Engl J Med*. 2009;349(21):1045–57.
8. Grunfeld C, Delaney JAC, Wanke C, Currier JS, Scherzer R, Biggs ML, et al. Preclinical atherosclerosis due to HIV infection: carotid intima-medial thickness measurements from the FRAM study. *AIDS*. 2009;23(14):1841–9.
9. Asztalos BF, Matera R, Horvath K V, Horan M, Tani M, Polak JF, et al. Cardiovascular Disease-Risk Markers in HIV Patients. *J AIDS Clin Res*. 2015;5(7):1–8.
10. Saglio G, Wook Kim D, Issaragrisil S, Courtre P le, Etienne G, Lobo C, et al. CD4+ Count–Guided Interruption of Antiretroviral Treatment. *N Engl J Med*. 2010;362(24):2251–9.
11. Duprez DA, Kuller LH, Tracy R, Otvos J, Cooper DA, Hoy J, et al. Lipoprotein particle subclasses, cardiovascular disease and HIV infection. *Atherosclerosis*. 2009;207(2):524–9.
12. Lake JE, Currier JS. Metabolic disease in HIV infection. *Lancet Infect Dis*. Elsevier Ltd; 2013;13(11):964–75.
13. M.P. D, J.H. S, J.A. A, C.J. F, J.G. G, K.T. T, et al. Guidelines for the evaluation and management of dyslipidemia in human immunodeficiency virus (HIV)-infected

adults receiving antiretroviral therapy: Recommendations of the HIV Medicine Association of the Infectious Disease Society of America and the Adult. *Clin Infect Dis*. M.P. Dube, Wishard Hospital, OPW-430, Indianapolis, IN 46202, United States; 2003;37(5):613–27.

14. Aberg JA, Gallant JE, Ghanem KG, Emmanuel P, Zingman BS, Horberg MA. Primary care guidelines for the management of persons infected with HIV: 2013 update by the HIV medicine association of the infectious diseases society of America. *Clin Infect Dis*. 2014;58(1):1–10.
15. Grandi AM, Nicolini E, Rizzi L, Caputo S, Annoni F, Cremona AM, et al. Dyslipidemia in HIV-positive patients: a randomized, controlled, prospective study on ezetimibe+fenofibrate versus pravastatin monotherapy. *J Int AIDS Soc*. Switzerland; 2014;17:19004.
16. Aberg JA, Zackin RA, Brobst SW, Evans SR, Alston BL, Henry WK, et al. A randomized trial of the efficacy and safety of fenofibrate versus pravastatin in HIV-infected subjects with lipid abnormalities: AIDS Clinical Trials Group Study 5087. *AIDS Res Hum Retroviruses*. United States; 2005 Sep;21(9):757–67.
17. Calza L1, Manfredi R, Chiodo F. Statins and fibrates for the treatment of hyperlipidaemia in HIV-infected patients receiving HAART. *AIDS*. L. Calza, Dept. of Clin./Experimental Medicine, University of Bologna, S. Orsola Hospital, 40138 Bologna, Italy; 2003;17(6):851–9.
18. Friis-Møller N, Weber R, Reiss P, Thiébaud R, Kirk O, d'Arminio Monforte A, et al. Cardiovascular disease risk factors in HIV patients--association with antiretroviral therapy. Results from the DAD study. *AIDS*. 2003;17(8):1179–93.
19. Feinstein MJ, Achenbach CJ, Stone NJ, Lloyd-Jones DM. A Systematic Review of the Usefulness of Statin Therapy in HIV-Infected Patients. *Am J Cardiol*. Elsevier Inc.; 2015;115(12):1760–6.

ANEXO 1. Estrategia de Búsqueda.

BASE DE DATOS	TÉRMINOS	RESULTADOS
Cochrane Central	HIV AND (atorvastatin OR fluvastatin OR pravastatin OR rosuvastatin OR lovastatin OR simvastatin OR statins OR gemfibrozil OR fenofibrate OR bezafibrate OR fibrates) AND (Death OR mortality OR Acute Myocardial Infarction OR stroke OR lipids change OR lipid level OR HDL OR LDL OR TAG OR triglyceride OR cholesterol OR dyslipidemia OR transient ischemic attack)	204
Cochrane Database	HIV AND (atorvastatin OR fluvastatin OR pravastatin OR rosuvastatin OR lovastatin OR simvastatin OR statins OR gemfibrozil OR fenofibrate OR bezafibrate OR fibrates) AND (Death OR mortality OR Acute Myocardial Infarction OR stroke OR lipids change OR lipid level OR HDL OR LDL OR TAG OR triglyceride OR cholesterol OR dyslipidemia OR transient ischemic attack)	151
Medline	HIV AND (atorvastatin OR fluvastatin OR pravastatin OR rosuvastatin OR lovastatin OR simvastatin OR statins OR gemfibrozil OR fenofibrate OR bezafibrate OR fibrates) AND (Death OR mortality OR Acute Myocardial Infarction OR stroke OR lipids change OR lipid level OR HDL OR LDL OR TAG OR triglyceride OR cholesterol OR dyslipidemia OR transient ischemic attack)	268
EMBASE	HIV AND (atorvastatin OR fluvastatin OR pravastatin OR rosuvastatin OR lovastatin OR simvastatin OR statins OR gemfibrozil OR fenofibrate OR bezafibrate OR fibrates)('clinical trial'/de OR 'cohort analysis'/de OR 'controlled clinical trial'/de OR 'controlled study'/de OR 'double blind procedure'/de OR 'drug dose comparison'/de OR 'meta analysis'/de OR 'multicenter study'/de OR 'prospective study'/de OR 'randomized controlled trial'/de OR 'randomized controlled trial (topic)'/de OR 'retrospective study'/de OR 'systematic review'/de)	498
LILACS	VIH AND (estatinas atorvastatina OR fluvastatina pravastatina OR rosuvastatina OR lovastatina OR simvastatina/ atorvastatin OR fluvastatin pravastatin OR rosuvastatin OR lovastatin OR simvastatin OR fibratos OR gemfibrozilo OR fenofibrato OR benzafibrato)	7