

Trabajo final de la Carrera de Posgrado de Especialización en Clínica Médica

Facultad de Ciencias Médicas - Universidad Nacional de Rosario

Año 2015

DISLIPEMIAS ASOCIADAS AL
VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA Y
AL TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL

Autora: Otal, Fernanda Soledad

Tutor: Bértola, Diego

Especialista en Clínica Médica. Instructor del Servicio de Clínica Médica del Hospital Provincial del Centenario. Rosario. Santa Fe. Argentina.

Tutora: Lagrutta, Mariana

Especialista en Clínica Médica. Instructora del Servicio de Clínica Médica del Hospital Provincial del Centenario. Rosario. Santa Fe. Argentina.

ÍNDICE:

Índice.....2

Referencias de abreviaturas utilizadas.....3

Introducción.....4

Objetivos.....5

Material y Métodos.....5

Definiciones.....6

Resultados.....8

Discusión.....17

Conclusiones.....21

Limitaciones.....21

Anexo 1 (Consentimiento informado).....22

Anexo 2 (Ficha de recolección de datos).....25

Bibliografía.....28

REFERENCIAS DE ABREVIATURAS UTILIZADAS:

VIH: Virus de la Inmunodeficiencia Humana.

SIDA: Síndrome de inmunodeficiencia adquirida.

DLP: Dislipemia.

HDL-colesterol: lipoproteína de alta densidad.

LDL-colesterol: lipoproteína de baja densidad.

VLDL-colesterol: lipoproteína de muy baja densidad.

TARV: Tratamiento antirretroviral.

ITIN: Inhibidores de la Transcriptasa Inversa Análogos de Nucleósidos.

ITINN: Inhibidores de la Transcriptasa Inversa No Análogos de Nucleósidos.

IP: Inhibidores de la Proteasa.

IE: Inhibidores de la Entrada.

II: Inhibidores de la Integrasa.

INHIBIDORES DE LA TRANSCRIPTASA INVERSA		INHIBIDORES DE LA PROTEASA	INHIBIDORES DE LA ENTRADA	INHIBIDORES DE LA INTEGRASA
ITIN	ITINN			
Zidovudina (AZT)	Nevirapina (NVP)	Saquinavir (SQV)	Enfuvirtida (T-20)	Raltegravir (RTG)
Didanosina (ddI)	Efavirenz (EFV)	Ritonavir (RTV)	Maraviroc (MVC)	
Lamivudina (3TC)	Etravirina (ETV)	Indinavir (IDV)		
Abacavir (ABC)		Nelfinavir (NFV)		
Estavudina (d4T)		Lopinavir (LPV)		
Tenofovir (TDF)		Fosamprenavir (FPV)		
Emtricitabina (FTC)		Atazanavir (ATV)		
		Tipranavir (TPV)		
		Darunavir (DRV)		

INTRODUCCIÓN:

El advenimiento de la infección por el VIH al inicio de la década de los 80 y su consecuencia final, el SIDA, generó un grave problema sanitario, tanto desde el punto de vista de la morbimortalidad como en lo referente a aspectos sociales y gastos en asistencia.

La introducción de la terapia antirretroviral altamente efectiva modificó el curso evolutivo de esta enfermedad, transformándola en muchos casos en una enfermedad crónica pero contenible terapéuticamente. Sin perjuicio de lo anterior, comenzaron a observarse nuevas situaciones mórbidas, teóricamente derivadas de esta terapia combinada.

Dentro de la toxicidad derivada de los fármacos antirretrovirales, los trastornos metabólicos, especialmente de las grasas, representan actualmente un desafío para el tratamiento del paciente VIH positivo.

Por otra parte, como en otras infecciones, la causada por el VIH es acompañada por disturbios en el metabolismo lipídico y glucídico. Estas anomalías están presentes aun sin terapia antirretroviral.

Aunque por el momento carecemos de una definición clara del síndrome de lipodistrofia, bajo este nombre se incluyen tanto alteraciones morfológicas como analíticas. Aparte de los efectos negativos de tipo cosmético, las consecuencias de las alteraciones metabólicas propias del síndrome de lipodistrofia son inciertas. La mayor preocupación es el desarrollo de enfermedades cardiovasculares, asociada a trastornos metabólicos y de obesidad troncal en otros contextos.

Las alteraciones del metabolismo glucídico y lipídico, y su rol como factores de riesgo cardiovascular en el paciente VIH, así como las dificultades en el manejo terapéutico, constituyen un nuevo y apasionante campo de trabajo en el área de la medicina interna, la endocrinología y de la infectología.

OBJETIVOS:

Objetivo primario:

- Conocer los distintos tipos de alteraciones lipídicas y su prevalencia en los pacientes infectados por el VIH, con o sin tratamiento antirretroviral.

Objetivos secundarios:

- Determinar si las alteraciones del metabolismo lipídico halladas en los pacientes tratados con terapia antirretroviral difiere de acuerdo al tipo de fármaco utilizado.
- Determinar si existe relación entre el tipo de alteración lipídica y el grado de progresión de la enfermedad de base.
- Determinar la relación entre tratamiento antirretroviral, la presencia de lipodistrofia y dislipemia.
- Analizar la necesidad de screening de las alteraciones del perfil lipídico en pacientes infectados por VIH.
- Comparar los resultados obtenidos con los hallados en la literatura de fuentes nacionales e internacionales.

MATERIAL Y MÉTODOS:

El trabajo pertenece a un estudio de tipo descriptivo, de corte transversal.

La población estudiada corresponde a pacientes de ambos sexos, mayores de 18 años de edad, con serología positiva para VIH que acudieron a consulta al Hospital Provincial del Centenario de la ciudad de Rosario (ya sea a consultorio externo como a sala de internación general), seleccionados al azar, en el período comprendido entre Julio y Noviembre del año 2014.

A todos ellos, previo consentimiento informado (ANEXO 1), se les realizó una entrevista y se les tomó una muestra de sangre para análisis bioquímico programado, con ayuno de 10 horas.

Dentro de la entrevista (ANEXO 2), los datos a saber se dividen ocho categorías e incluyen:

- Datos personales, los cuales fueron codificados a fin de mantener la confidencialidad de la identidad del paciente.
- Historia de la infección por VIH (tiempo de evolución, carga viral y recuento de CD4, fecha de inicio de tratamiento antirretroviral y esquema de tratamiento actual). De no ser conocidos estos datos por el paciente, los mismos serán obtenidos de su historia clínica.

- Presencia de lipodistrofias.
- Historia de dislipemia (en caso de contar ya con el diagnóstico: tiempo de evolución, perfil lipídico al momento del diagnóstico y tratamiento hipolipemiente instaurado si hubiera; de no contar con diagnóstico o determinaciones previas las mismas serán solicitadas).
- Presencia de otras enfermedades o gestación (a fin de descartar posibles causas de dislipemia secundaria).
- Otros fármacos (de igual manera, a fin de descartar posibles causas de dislipemia secundaria).
- Hábitos en el estilo de vida que podrían contribuir al desarrollo de dislipemia.
- Antecedentes familiares de dislipemia.

En cuanto al análisis bioquímico sanguíneo, las determinaciones incluyen perfil lipídico (colesterol total, HDL-colesterol, LDL-colesterol y triglicéridos) y hemograma, glucosa, urea, creatinina, albúmina, bilirrubina, fosfatasa alcalina, TSH y hemoglobina glicosilada (estos últimos a fin de detectar posibles causas de dislipemia secundaria).

En caso de hallarse el paciente en tratamiento hipolipemiente, los valores de perfil lipídico considerados para análisis son los previos al inicio de dicho tratamiento.

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital Provincial del Centenario (Dictamen Número 499).

Los datos fueron analizados por el programa estadístico IBM SPSS Statistics versión 19. La significancia de las diferencias correspondientes a las variables cuantitativas se estimaron mediante la prueba de la *t de Student* o pruebas no paramétricas según corresponda. Las diferencias correspondientes a las variables cualitativas se estimaron mediante la prueba de significancia exacta de Fisher. Se consideró diferencia estadísticamente significativa cuando el valor de “p” era inferior a 0,05.

Los gráficos fueron realizados en hojas de cálculo del programa Microsoft Excel.

DEFINICIONES:

Clasificación de lípidos y lipoproteínas de la ATP III (Adult Treatment Panel III):

1. Colesterol Total (mg/dL):
 - Deseable: < 200
 - Borderline alto: 200-239
 - Alto: >240
2. LDL Colesterol (mg/dL):

- Óptimo: <100
 - Cerca/encima del óptimo: 100-129
 - Borderline alto: 130-159
 - Alto: 160-189
 - Muy alto: >190
3. HDL Colesterol (mg/dL):
- Bajo: <40
 - Alto: >60
4. Triglicéridos séricos (mg/dL):
- Normal: <150
 - Borderline alto: 150-199
 - Alto: 200-499
 - Muy alto: >500

Rangos de valores normales de las determinaciones solicitadas:

1. Hemoglobina: 11 – 16 g/dL
2. Hematocrito: 35 – 50 %
3. Glóbulos blancos: 4000 – 9000/ml
4. Plaquetas: 150.000 – 400.000/ml
5. Glucemia: 70 – 100 mg/dL
6. Urea: 16 – 49 mg/dL
7. Creatinina: 0,7 – 1,2 mg/dL
8. Albúmina: 3,4 – 4,8 g/dL
9. Bilirrubina total: 0 – 1,5 mg/dL (Directa: 0 – 0,3; Indirecta: 0 – 0,8)
10. Fosfatasa alcalina: 40 – 129 U/L
11. Hemoglobina glicosilada: 4,8 – 6%
12. Tirotrofina (TSH): 0,27 – 4,2 μ UI/ml

Lipodistrofia:

1. Lipoatrofia periférica:
 - Disminución de la grasa subcutánea en mejillas, extremidades y nalgas.
 - Venas superficiales prominentes en extremidades.
2. Lipoacumulación central:
 - “Joroba de Búfalo” (aumento de la grasa subcutánea dorsocervical).
 - Aumento del perímetro abdominal (acumulación de grasa visceral).
 - Aumento del volumen mamario (acumulación de tejido glandular).
 - Acumulación de grasa subcutánea en regiones supraclaviculares.

RESULTADOS:

1. Descripción de la población total estudiada.

La población a analizar se compone de 54 personas, todas ellas con diagnóstico de certeza de infección por el VIH.

De dicha población, 31 (57,4%) son mujeres (**Gráfico 1**). La media de edad es de 41,59 años (con una edad mínima de 18 años y una edad máxima de 65 años) y con la siguiente distribución etaria: 13 pacientes (24%) menores de 35 años, 36 pacientes (66,6%) de entre 35 y 55 años y 5 pacientes (9,4%) mayores a 55 años de edad (**Gráfico 2**).

Gráfico 1: Distribución según el sexo

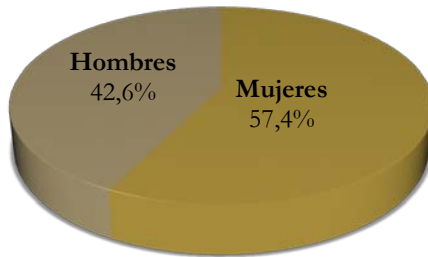
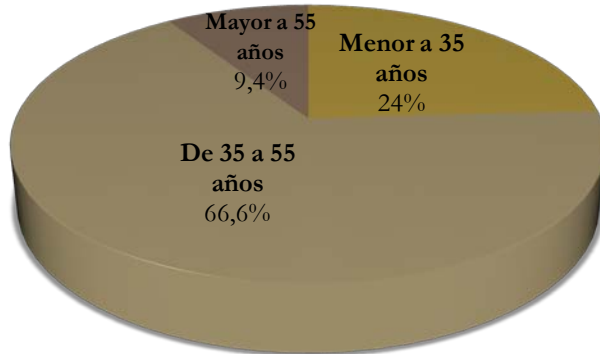
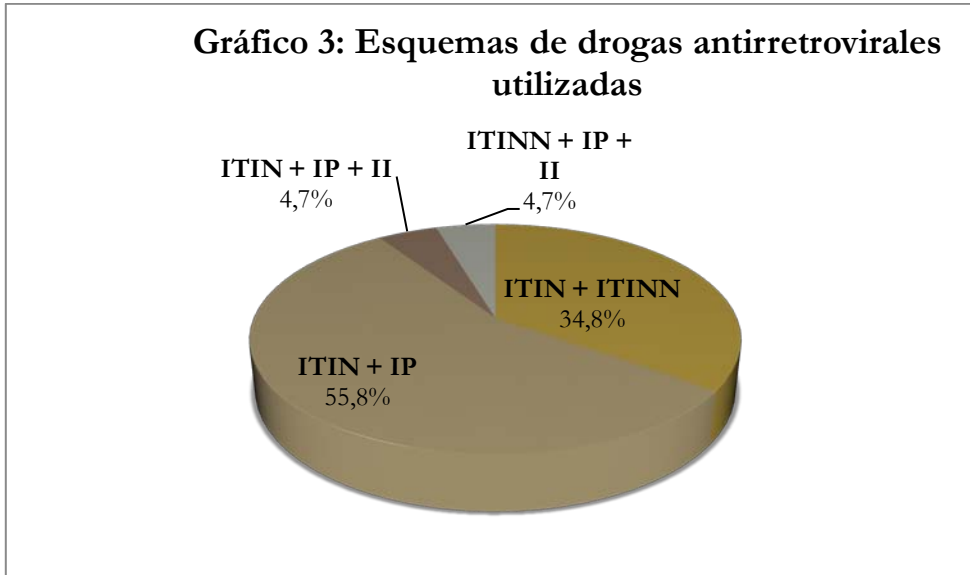


Gráfico 2: Distribución etaria

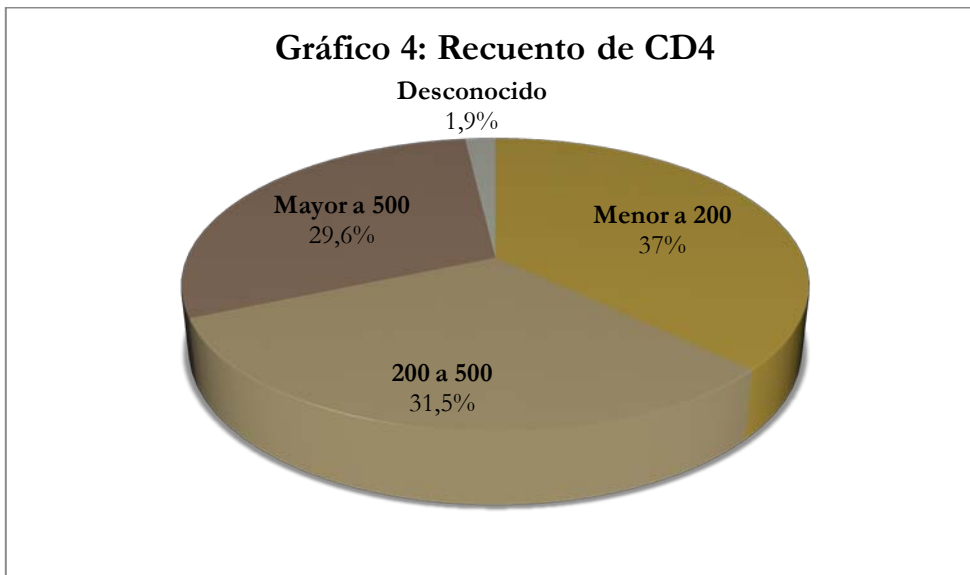


De la totalidad de las personas, 43 de ellas (79,6%) realiza TARV. En el siguiente gráfico se pueden observar los distintos esquemas de drogas antirretrovirales empleados y su

proporción (24 pacientes -55,8%- utiliza ITIN + IP; 15 pacientes -34,8%- ITIN + ITINN; 2 pacientes -4,7%- ITIN + IP + II y 2 pacientes -4,7%- ITINN + IP + II)(Gráfico 3).



En cuanto al recuento de linfocitos CD4 de los pacientes estudiados, 20 de ellos (37%) presenta valores menores a 200 CD4/ml; 17 pacientes (31,5%) valores de entre 200 y 500 CD4/ml; 16 pacientes (29,6%) valores mayores a 500 CD4/ml y en un paciente (1,9%) no se cuenta con el dato (Gráfico 4).



2. Descripción de la población con dislipemia.

De la población total estudiada, 42 personas (77,7%) presentaron algún tipo de dislipemia.

Dislipemias asociadas al VIH y al tratamiento antirretroviral

De este subgrupo de la muestra podría hacerse un análisis similar al previo. Se compone de 25 mujeres (59,5%) y 17 hombres (40,5%); con la siguiente distribución etaria: 10 pacientes (23,8%) menores de 35 años, 28 pacientes (66,7%) de entre 35 y 55 años y 4 pacientes (9,5%) mayores a 55 años de edad.

De las personas con diagnóstico de dislipemia, 32 de ellas (76,2%) realiza TARV; detallándose a continuación los distintos esquemas de drogas antirretrovirales empleados y su proporción: 18 pacientes -56,25%- utiliza ITIN + IP; 11 pacientes -34,37%- ITIN + ITINN; 2 pacientes -6,25%- ITIN + IP + II y 1 paciente -3,13%- ITINN + IP + II.

Por último, en cuanto al recuento de linfocitos CD4, 17 de ellos (40,5%) presenta valores menores a 200 CD4/ml; 12 pacientes (28,6%) valores de entre 200 y 500 CD4/ml; 12 pacientes (28,6%) valores mayores a 500 CD4/ml y en un paciente (2,3%) no se cuenta con el dato.

3. Análisis de los distintos tipos de dislipemia en relación al estado inmunológico del paciente.

Clasificando los pacientes según su recuento de linfocitos CD4 (< 200/ml; 200-500/ml y > 500/ml), puede observarse cuáles son las dislipemias que predominan según el estado inmunológico (**Tabla 1 y Gráficos 5; 6; 7 y 8**).

Tabla 1: Tipo de dislipemia en relación al recuento de linfocitos CD4.

RECuento DE LINFocITOS CD4							
< 200/ml		200-500/ml		> 500/ml		Desconocido	
DLP	n	DLP	n	DLP	n	DLP	n
↓HDL	8	↑Col + ↑TG	6	↑Col	5	↑Col + ↑TG	1
↓HDL + ↑TG	4	↓HDL + ↑TG	3	↑Col + ↑TG	3	↑Col	0
↑Col	2	↑Col	1	↓HDL	2	↓HDL	0
↑Col + ↑TG	2	↓HDL	2	↑TG	2	↑TG	0
↑TG	1	↑TG	0	↓HDL + ↑TG	0	↓HDL + ↑TG	0

Gráfico 5: DLP en pacientes con CD4 < 200/ml

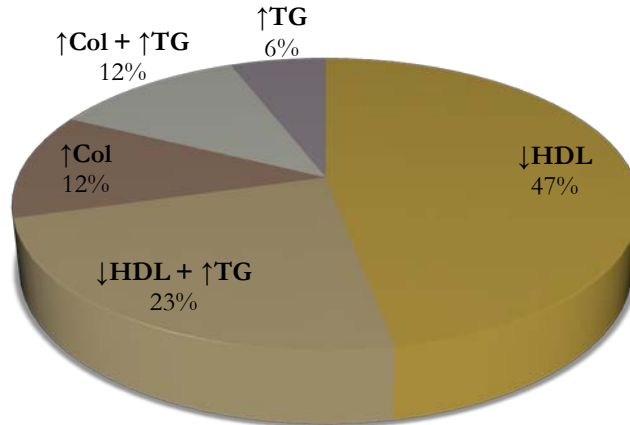


Gráfico 6: DLP en pacientes con CD4 200-500/ml

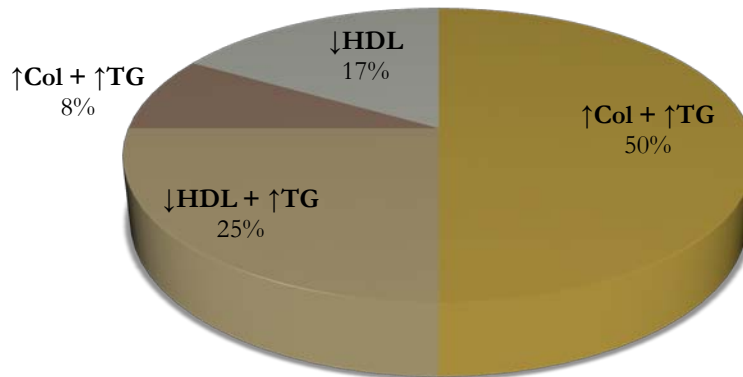
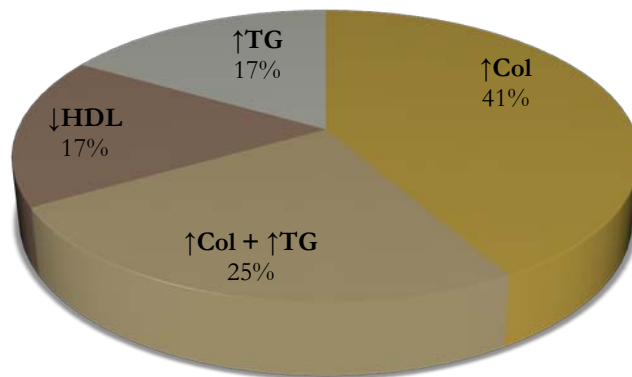
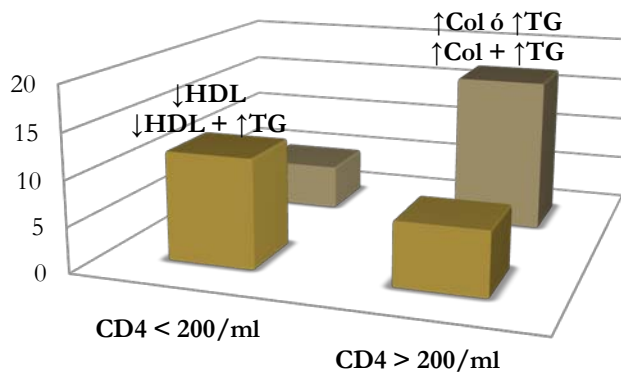


Gráfico 7: DLP en pacientes con CD4 > 500/ml



Puede observarse que en el grupo de pacientes con recuento de linfocitos CD4 menor a 200/ml, el 70% (12 de 17 personas) presenta disminución de colesterol-HDL o disminución de colesterol-HDL más aumento de triglicéridos ($p = 0,051$ y $p = 0,95$). Por otra parte, en pacientes con recuento de linfocitos CD4 mayor a 200/ml, el 70% (17 de 24 personas) presenta aumento de colesterol total, aumento de triglicéridos o aumento de ambos.

Gráfico 8: Tipo de dislipemia en relación al recuento de linfocitos CD4



4. **Análisis de los distintos tipos de dislipemia en relación al esquema de drogas antirretrovirales utilizado.**

Dislipemias asociadas al VIH y al tratamiento antirretroviral

La relación entre los distintos tipos de dislipemia y los esquemas de drogas antirretrovirales utilizados puede observarse en la **Tabla 2** y los **Gráficos 9; 10 y 11**.

Tabla 2: Tipo de dislipemia en relación al esquema antirretroviral utilizado.

Tipo de dislipemia	Esquema de tratamiento antirretroviral				Sin TARV
	ITIN + ITINN	ITIN + IP	ITIN + IP + II	ITINN + IP + II	
Sin DLP	4	6	0	1	1
↑Col	6	1	0	0	1
↑TG	0	3	0	0	0
↑Col + ↑TG	3	6	1	0	2
↓HDL	2	5	1	0	4
↓HDL + ↑TG	0	3	0	1	3

Gráfico 9: DLP en pacientes con ITIN + ITINN

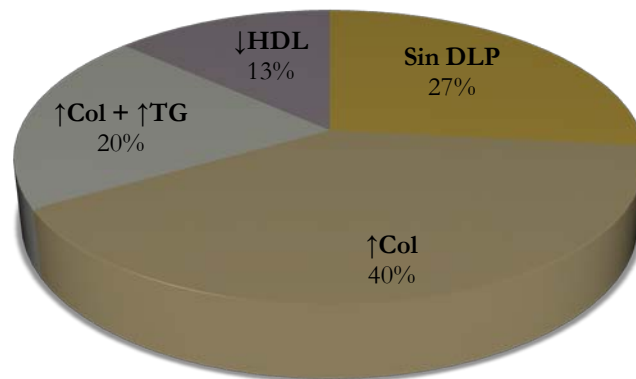
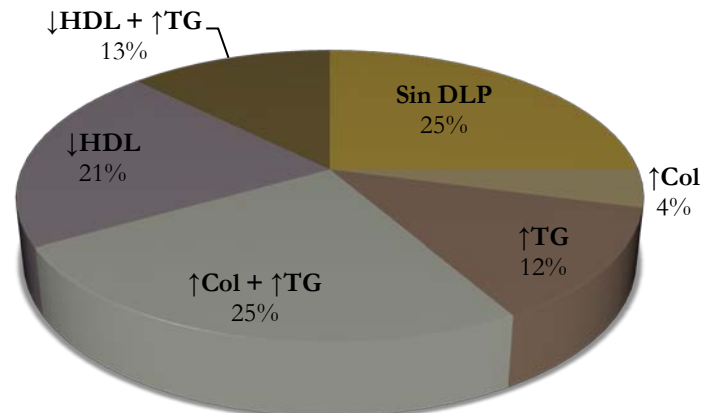
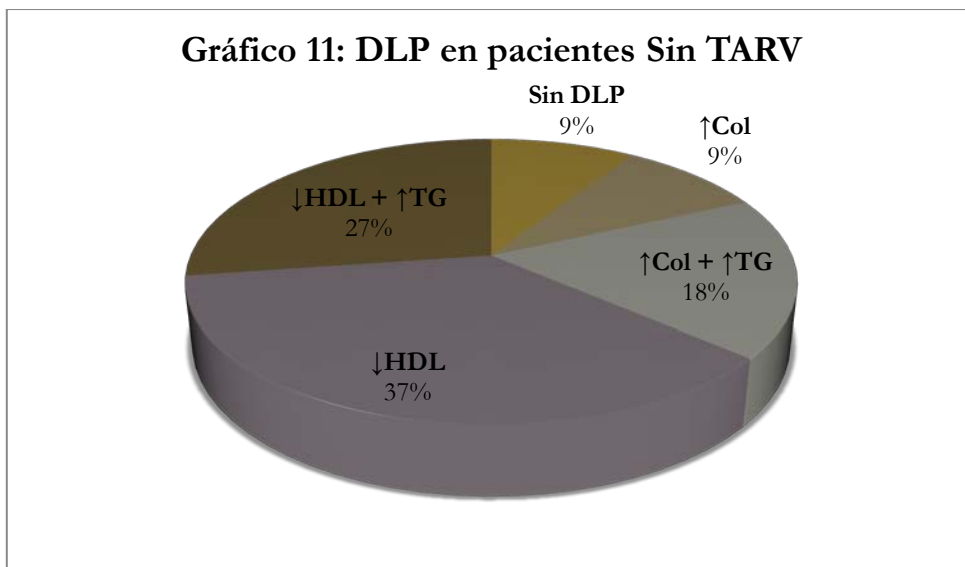


Gráfico 10: DLP en pacientes con ITIN + IP





Dado el bajo número de pacientes, la muestra no resulta suficiente para arrojar datos concluyentes. El 73% de los pacientes en tratamiento con ITIN + ITINN y el 75% de los pacientes en tratamiento con ITIN + IP presentan algún tipo de dislipemia (predominando el aumento de colesterol total, el aumento de triglicéridos o el aumento de ambos); de todas maneras no es posible establecer relación entre dislipemia y un grupo específico de drogas antirretrovirales.

Por otra parte, el 91% de los pacientes sin TARV presenta algún tipo de dislipemia, correspondiendo el 64% a disminución de colesterol-HDL o disminución de colesterol-HDL más aumento de triglicéridos.

En la siguiente tabla (**Tabla 3**), se observan los valores promedios de colesterol total, HDL-colesterol y triglicéridos en relación al tratamiento instituido.

Cabe destacarse que el promedio de los valores de HDL-colesterol es menor en los pacientes que no realizan tratamiento antirretroviral en comparación con aquellos que sí realizan. Por otra parte, en este último grupo, el valor promedio de colesterol total es mayor (no siendo significativas las diferencias entre los distintos esquemas de drogas antirretrovirales).

Tabla 3: Valores promedios de Colesterol Total, HDL-Colesterol y triglicéridos en relación al tratamiento instituido.

	SIN TTO	ITIN + ITINN	ITIN + IP
COL TOTAL (mg/dL)	149	201	174
HDL (mg/dL)	30	47	41
TRIGLICÉRIDOS (mg/dL)	152	129	174

Dislipemias asociadas al VIH y al tratamiento antirretroviral

A modo de resumen de los dos últimos apartados, todos estos datos se encuentran volcados en la siguiente tabla (**Tabla 4**).

Tabla 4: Tipo de dislipemia en relación al esquema antirretroviral y recuento de linfocitos CD4.

Dislipemia	Tratamiento antirretroviral										
	ITIN + ITINN			ITIN + IP			Sin TARV			ITIN + IP + II	ITINN + IP + II
	CD4 < 200/ml	CD4 200-500/ml	CD4 > 500/ml	CD4 < 200/ml	CD4 200-500/ml	CD4 > 500/ml	CD4 < 200/ml	CD4 200-500/ml	CD4 > 500/ml		
↑Col	2	1	3			1			1		
↑TG				1		2					
↑Col + ↑TG		1	2	1	4	1	1	1		1	
↓HDL	1		1	2	2	1	4			1	
↓HDL + ↑TG				3			1	2			1

5. Análisis de los pacientes con Síndrome de Lipodistrofia.

De los 54 pacientes analizados en la población total, 11 de ellos (20,3%) presenta algún tipo de lipodistrofia, sea lipoatrofia periférica o lipoacumulación central.

De los 11 pacientes, 5 (45%) son mujeres y 6 (55%) son hombres. En cuanto a la distribución etaria, 1 de ellos es menor a 35 años, 8 pacientes tienen entre 35 y 55 años y 2 pacientes son mayores de 55 años. En relación al estado inmunológico, 8 pacientes (73%) presentan recuentos de linfocitos CD4 mayores a 200/ml y sólo 3 pacientes (27%) recuentos por debajo de 200 CD4/ml.

No es clara la asociación entre lipodistrofia y dislipemia, ya que 5 pacientes no presentan dislipemia y 6 sí lo hacen (dos disminución de HDL, dos aumento de colesterol, uno aumento de triglicéridos y uno aumento de colesterol y triglicéridos).

Por otra parte, 10 de los 11 pacientes se encuentran con TARV; el 80% de los esquemas incluye IP y el ritonavir se encuentra presente en la totalidad de ellos.

En la siguiente tabla se encuentran volcados todos los datos del grupo de pacientes con lipodistrofia (**Tabla 5**).

Dislipemias asociadas al VIH y al tratamiento antirretroviral

Tabla 5: Pacientes con lipodistrofia.

PACIENTES CON LIPODISTROFIA					
SEXO	EDAD	CD4/ml	DISLIPEMIA	ESQUEMA deTARV	DROGAS UTILIZADAS
Masculino	42	19	↓HDL	Sin TARV	
Femenino	56	934	↑Col	ITIN + ITINN	3TC + ABC + EFV
Masculino	55	625	↑Col	ITIN + ITINN	TDF + FTC + NVP
Masculino	40	79	Sin DLP	ITINN + IP + II	NVP + RTV + TPV + RTG
Femenino	38	350	↑Col + ↑TG	ITIN + IP	3TC + ABC + RTV + LPV
Femenino	50	938	Sin DLP	ITIN + IP	3TC + TDF + RTV + ATV
Femenino	47	536	↑TG	ITIN + IP	TDF + FTC + RTV + LPV
Masculino	54	546	Sin DLP	ITIN + IP	ABC + TDF + RTV + ATV
Masculino	65	315	↓HDL	ITIN + IP	AZT + 3TC + RTV + FPV
Femenino	49	1200	Sin DLP	ITIN + IP	ABC + TDF + RTV + LPV
Masculino	33	41	Sin DLP	ITIN + IP	AZT + 3TC + RTV + LPV

6. Otros datos analizados.

Más allá de los datos expuestos hasta el momento, se analizaron otras variables; todas ellas posibles causas de dislipemia secundaria (**Tabla 6**).

Tabla 6: Causas de dislipemia secundaria.

ESTILO DE VIDA	COMORBILIDADES		FÁRMACOS	
Tabaquismo	Hipotiroidismo	Diabetes mellitus	Tiazidas	Corticoesteroides
Sedentarismo	Colestasis	Porfiria	Estrógenos	Antipsicóticos
Obesidad	Insuf. Renal Crónica	Gestación	Progestágenos	Ciclosporina
	Síndrome nefrótico		Beta-bloqueantes	Retinoides

Dentro de los pacientes que presentaban algún tipo de dislipemia, el tabaquismo se encontró presente en 17 de 42 pacientes (40%); por otra parte en los pacientes sin dislipemia fue hallado en 6 de 12 pacientes (50%).

En cuanto a la obesidad (considerada como Índice de Masa Corporal mayor a 30 kg/m²) se diagnosticó en 7 de los 42 pacientes con dislipemia (17%); no habiendo pacientes obesos en el grupo de los no dislipémicos.

Otras variables menos frecuentes fueron el etilismo (en un paciente con dislipemia y en un paciente sin dislipemia) y el sedentarismo (en tres pacientes con dislipemia y en uno sin dislipemia).

En relación a enfermedades concomitantes que pudieran ser causa de dislipemias secundarias, dentro del grupo de pacientes con dislipemia un paciente tiene diagnóstico de hipotiroidismo, dos pacientes diagnóstico de diabetes y uno de insuficiencia renal crónica.

Por último, y en cuanto a fármacos recibidos, dentro del grupo de pacientes con dislipemia, un paciente se encuentra en tratamiento con betabloqueantes, uno con hidroclorotiazida y uno con antipsicóticos.

DISCUSIÓN:

El VIH causa una infección crónica de larga evolución. Ésta produce una inmunodepresión progresiva como consecuencia de la destrucción de linfocitos T CD4 (+), cuyo estadio final es el SIDA, definido como la aparición de una serie de enfermedades oportunistas secundarias a la destrucción del sistema inmunitario.

La introducción del tratamiento antirretroviral de gran actividad en el año 1996 ha modificado espectacularmente la historia natural de la infección por el VIH en el segmento de población que puede acceder a él, retrasando la progresión a SIDA y aumentando de forma significativa su supervivencia.

Como contrapartida a lo anterior, comenzaron a observarse nuevas situaciones mórbidas, teóricamente derivadas de esta terapia combinada.

Dentro de la toxicidad derivada de los fármacos antirretrovirales, los trastornos metabólicos, especialmente de los lípidos, representan actualmente un desafío para el tratamiento del paciente VIH positivo ¹.

El VIH per se es capaz de producir alteraciones que derivan en aterosclerosis acelerada y complicaciones cardiovasculares posteriores. Distintos mecanismos causales han sido propuestos para explicar este fenómeno, entre los que se encuentran la *dislipemia asociada al VIH*, el daño y disfunción endoteliales y un estado inflamatorio crónico con hipercoagulabilidad.

En el curso de la infección por el VIH, en la etapa precoz asintomática desde el punto de vista clínico, aparecen niveles bajos de HDL-colesterol, seguidos de niveles bajos de LDL-colesterol. Posteriormente, de manera tardía en el curso de la infección, los niveles de triglicéridos van ascendiendo.

Se desconoce con exactitud por qué se producen estos cambios en el perfil lipídico, aunque se han postulado varios mecanismos. La elevación de los triglicéridos se debe en parte a una sobreproducción de VLDL-colesterol junto a un aclaramiento reducido de las mismas, ambos procesos hepáticos. La hipertrigliceridemia se relaciona con un pobre control virológico y aumento de los niveles circulantes de TNF- α (Factor de Necrosis Tumoral- α). El TNF- α interfiere en la oxidación de ácidos grasos libres y atenúa la supresión de la lipólisis mediada por insulina, lo que deriva en una lipólisis exagerada. Por otra parte, se ha demostrado que el HIV-1, a través de su proteína *Nef*, afecta el funcionamiento del

transportador de ABCA1 (ATP-binding cassette transporter A1) que se encarga del flujo de salida del colesterol en los macrófagos. Esta alteración contribuye a la acumulación de colesterol dentro de estas células (“*foam cells*”), que tienen un rol muy importante en la formación de placas de ateroma. Además, el aumento de los niveles de triglicéridos y la disminución de HDL, conlleva a la aparición de LDL- β o LDL pequeñas y densas, las cuales son fácilmente oxidadas y estimulan la producción de endotelinas y la proliferación de macrófagos en la pared arterial, con un papel importante en la génesis de la aterosclerosis.

Estos cambios en el perfil lipídico son proporcionales al descenso de CD4, que refleja la severidad de la infección. Cuando coexisten niveles altos de triglicéridos y bajos de HDL-colesterol, incluso con aumento mínimo o nulo de LDL-colesterol se incrementa el riesgo de enfermedad coronaria.

En concordancia con los hallazgos en la literatura ^{2,3}, en los resultados obtenidos de nuestra población en estudio, se puede observar que en el grupo de pacientes con recuento de linfocitos CD4 menor a 200/ml, el 70% (12 de 17 personas) presenta disminución de colesterol-HDL o disminución de colesterol-HDL más aumento de triglicéridos.

Un segundo escenario está conformado por los pacientes que se encuentran bajo tratamiento antirretroviral; ellos presentan a nivel lipídico elevación de los niveles de triglicéridos, que en ocasiones es muy importante, y elevación de los niveles de colesterol total y colesterol-LDL sin cambios en el colesterol-HDL. Estos cambios a nivel del colesterol y triglicéridos al inicio no fueron considerados, quizás porque los pacientes tenían esos niveles descendidos antes del uso de la terapia con antirretrovirales. El aumento del colesterol total y colesterol-LDL, asociado con el tratamiento, lleva estos valores al rango de la normalidad.

El riesgo de enfermedad cardiovascular difiere de acuerdo a los tipos de droga antirretroviral utilizados.

Los IP son las drogas que más se han relacionado con el aumento de eventos cardiovasculares. Dentro de este grupo, fueron asociadas de forma estadísticamente significativa a infarto de miocardio indinavir y lopinavir-ritonavir. En cuanto a otros de los IP evaluados, nelfinavir y saquinavir no aumentan el riesgo en forma significativa y fosamprenavir y atazanavir tampoco han sido vinculados a este tipo de efectos adversos.

Dentro del grupo de las drogas ITIN que fueron asociadas con mayor riesgo cardiovascular se encuentran abacavir y, en menor grado, didanosina.

No se ha observado aumento en la incidencia de enfermedad cardiovascular con el uso de ITINN. Si bien efavirenz puede aumentar levemente los triglicéridos, este efecto no parece traducirse en un aumento del riesgo cardiovascular; e incluso algunos estudios con

nevirapina reportaron que produce un aumento del colesterol- HDL, sugiriendo que esta droga podría tener un efecto beneficioso.

Nuevamente, en coincidencia con lo publicado en la literatura ^{2,3}, del análisis de nuestra población, surge que el 73% de los pacientes en tratamiento con ITIN + ITINN y el 75% de los pacientes en tratamiento con ITIN + IP presentan algún tipo de dislipemia (predominando el aumento de colesterol total, el aumento de triglicéridos o el aumento de ambos). De todas maneras no es posible establecer relación entre dislipemia y un grupo específico de drogas antirretrovirales.

Las alteraciones metabólicas secundarias al tratamiento antirretroviral se observan con mayor frecuencia en los pacientes que presentan el conocido “*síndrome de lipodistrofia asociada al HIV*” ⁴. En él se incluyen tanto alteraciones morfológicas como analíticas. Engloba diversos trastornos, que consisten en una redistribución de la grasa visceral y subcutánea (lipoatrofia periférica o lipoacumulación central) y alteraciones en el perfil lipídico e hidrocarbonado, tales como hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, resistencia a la insulina e hiperlactacidemia. No existen criterios objetivos para el diagnóstico de los cambios del hábito corporal, basándose éste en el reconocimiento subjetivo por parte del paciente y del médico.

Si bien en un primer momento estos problemas fueron atribuidos exclusivamente a los IP, en la actualidad sabemos que las alteraciones de la grasa corporal pueden afectar también a personas infectadas por el VIH que han recibido exclusivamente ITIN o en combinación o no con un ITINN, aunque la inclusión de los IP en el régimen antirretroviral aumenta el riesgo y acelera la progresión de la lipodistrofia.

Resulta difícil determinar la prevalencia de lipodistrofia porque el diagnóstico de esta entidad se ha basado en definiciones clínicas subjetivas. Las tasas de prevalencia de lipodistrofia que se han comunicado oscilan entre el 2 y el 81% ⁵.

En nuestro grupo, de los 54 pacientes analizados en la población total, 11 de ellos (20,3%) presenta algún tipo de lipodistrofia, sea lipoatrofia periférica o lipoacumulación central; encontrándose 10 de los 11 pacientes con tratamiento antirretroviral; el 80% de los esquemas incluye inhibidores de proteasa y el ritonavir se encuentra presente en la totalidad de ellos.

No obstante, si se define al síndrome de lipodistrofia por la presencia de alteraciones tanto morfológicas (redistribución de la grasa visceral) como analíticas (alteraciones en el perfil lipídico e hidrocarbonado), el diagnóstico de síndrome de lipodistrofia en estos pacientes se hace menos consistente, ya que sólo el 55% de ellos presenta dislipemia asociada al cambio corporal.

De todo lo expuesto se desprende que es esencial un screening riguroso de los efectos adversos relacionados con el tratamiento y la búsqueda de factores de riesgo para enfermedad cardiovascular ^{4, 6, 7}.

Es recomendable prestar atención a otros factores que puedan acelerar la enfermedad vascular, como tabaquismo, obesidad, etilismo; que si bien por el pequeño tamaño de la muestra no se ha podido establecer una relación de causalidad con dislipemia, son factores que aumentan claramente el riesgo cardiovascular.

Para evaluar el riesgo cardiovascular en prevención primaria se utilizan los siguientes parámetros: edad, sexo, tabaquismo, diabetes, presión arterial sistólica y valores de lípidos séricos. Los scores más frecuentemente utilizados para definir la probabilidad de un determinado evento en un determinado lapso de tiempo (por ejemplo el score de Framingham y el score del JBS-2 –Joint British Societies) tienden a infravalorar el riesgo cardiovascular en este grupo de pacientes, dado que no tienen en cuenta factores de riesgo relevantes en esta población como carga viral, tipo de tratamiento antirretroviral recibido, coinfecciones, etc.

No obstante, parece razonable extrapolar la práctica aplicada a la población general.

Un manejo adecuado de los factores de riesgo cardiovascular puede resumirse en el enfoque ABCDE ^{8,9}:

- ✓ A: *aspirin* (aspirina). Podría estar indicada en pacientes seleccionados con moderado-alto riesgo de enfermedad cardiovascular.
- ✓ B: *blood pressure control* (control de la presión arterial).
- ✓ C: *cholesterol management and cigarette smoking cessation* (manejo del colesterol y abandono del hábito tabáquico).
- ✓ D: *diabetes management* (manejo de la diabetes).
- ✓ E: *exercise* (actividad física).

Para finalizar, la dislipemia en estos pacientes debe manejarse agresivamente. Un perfil lipídico debe ser solicitado en todos los pacientes al momento del diagnóstico de la infección, antes del inicio o de un cambio del esquema de drogas antirretrovirales, uno a dos meses luego de iniciar o cambiar el tratamiento y cada seis a doce meses luego.

Los objetivos a lograr se definen en base al nivel de riesgo considerado. El tratamiento incluye medidas no farmacológicas para todos los individuos, más allá de la necesidad de utilizar drogas hipolipemiantes ¹⁰.

Si éstas son necesarias, las estatinas son las drogas de primera elección. Dado que los IP inhiben la enzima CYP3A4, sinvastatina y lovastatina están contraindicadas. Pravastatina es la única estatina que no se metaboliza por esta vía y puede utilizarse, aunque sus efectos

Dislipemias asociadas al VIH y al tratamiento antirretroviral

son modestos. Atorvastatina y rosuvastatina pueden interactuar en menor grado con los IP y se las puede utilizar titulando la dosis con precaución si se requiere un efecto más potente.

La hipertrigliceridemia leve-moderada puede ser controlada con estatinas, intentando obtener valores menores a 150 mg/dL. Si los valores son mayores a 500 mg/dL, quizás sea necesario utilizar un fibrato. Se prefiere la monoterapia con estatinas debido al mayor riesgo de interacciones medicamentosas y efectos adversos con la terapia combinada, excepto que la hipertrigliceridemia sea severa (>500 mg/dL).

Si la dislipemia es un problema y la sensibilidad lo permite, debe cambiarse de IP a los más nuevos, como atazanavir, que tiene menos efectos desfavorables en este sentido.

CONCLUSIONES:

1. La infección por VIH *per se* es causa de alteraciones en el metabolismo lipídico (descenso de colesterol HDL y aumento de triglicéridos).
2. El tratamiento antirretroviral produce también alteraciones en el metabolismo lipídico que son diferentes a las de los pacientes infectados sin tratamiento (hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia).
3. Dado el bajo tamaño muestral del presente estudio, no es posible determinar una asociación entre tratamiento antirretroviral, lipodistrofia y dislipemia.
4. Es imperioso en esta población un correcto screening, detección de los factores de riesgo y manejo de la enfermedad cardiovascular.

LIMITACIONES:

La principal limitación del presente trabajo la constituye el tamaño de la muestra; no pudiendo llegar debido al mismo a resultados estadísticamente significativos.

ANEXO 1:

CONSENTIMIENTO INFORMADO

TÍTULO DEL PROYECTO:

Dislipemias asociadas al virus de la inmunodeficiencia humana y al tratamiento antirretroviral.

INVESTIGADORA PRINCIPAL:

Otal, Fernanda Soledad

TUTOR DEL PROYECTO:

Bértola, Diego

Considerando la enfermedad que usted padece, le solicitamos su consentimiento para participar en un estudio del que le informamos a continuación. Antes de decidir si quiere participar o no, le rogamos lea detenidamente este documento que incluye la información sobre este proyecto. Puede formular todas las preguntas que le surjan y solicitar cualquier aclaración sobre cualquier aspecto del mismo.

Si usted accede a participar en este estudio, se le pedirá responder preguntas en una entrevista y se le va a extraer (o se le ha extraído ya) una muestra de sangre para utilizarla con fines de investigación, con objeto de aumentar los conocimientos acerca de las posibles alteraciones del metabolismo lipídico en pacientes infectados por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana y bajo tratamiento antirretroviral.

La participación en este estudio es estrictamente voluntaria. La información que se recoja será confidencial y no se usará para ningún otro propósito fuera de los de esta

Dislipemias asociadas al VIH y al tratamiento antirretroviral

investigación. Sus respuestas a la entrevista serán codificadas usando un número de identificación y por lo tanto, serán anónimas.

Si tiene alguna duda sobre este proyecto, puede hacer preguntas en cualquier momento durante su participación en él. Igualmente, puede retirarse del proyecto en cualquier momento sin que eso lo perjudique en ninguna forma. Si alguna de las preguntas durante la entrevista le parecen incómodas, tiene usted el derecho de hacérselo saber al investigador o de no responderlas.

Si usted tiene preguntas adicionales durante el estudio acerca de la investigación o de sus derechos como sujeto de investigación, puede dirigirse al Comité de Ética en Investigación del Hospital Provincial del Centenario, tel: (0341) 153-66 9541. En caso de problemas relacionados con la investigación o de cualquier otro problema, sírvase ponerse en contacto con la Dra. Otal (Tel: 0341 156-249360).

Desde ya le agradecemos su participación.

Dislipemias asociadas al VIH y al tratamiento antirretroviral

Yo..... con
DNI..... declaro que he leído la Hoja de Información al paciente, de la que se me ha entregado una copia. Se me han explicado las características del estudio, los derechos que puedo ejercitar, y las previsiones sobre el tratamiento de datos y muestras. He recibido suficiente información sobre el estudio.

Sé que se mantendrá en secreto mi identidad y que se identificarán mis muestras con un sistema de codificación. Soy libre de revocar mi consentimiento en cualquier momento y por cualquier motivo, sin tener que dar explicación y sin que repercuta negativamente sobre cualquier tratamiento médico presente o futuro.

Yo doy mi consentimiento para que se utilicen mis muestras y los datos asociados como parte de este proyecto de investigación.

Fecha: Firma del paciente:

Constato que he explicado las características del proyecto de investigación.

Nombre del Investigador o la persona designada para proporcionar la información: Otaí, Fernanda Soledad.

Fecha: Firma:

ANEXO 2:

PLANILLA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

NOMBRE Y APELLIDO: _____

FECHA DE NACIMIENTO: _____ D.N.I.: _____

SEXO: _____ EDAD: _____

CÓDIGO DEL PACIENTE: _____

TELÉFONO DE CONTACTO: _____

FECHA DEL DIAGNÓSTICO DE HIV: _____

CARGA VIRAL ACTUAL: _____ RECUENTO DE CD4 ACTUAL: _____

FECHA DE INICIO DE TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL: _____

TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL ACTUAL: _____

TIEMPO DE EVOLUCIÓN DEL ESQUEMA ACTUAL: _____

EXPLORACIÓN CLÍNICA (PRESENCIA DE LIPODISTROFIA)

LIPOATROFIA PERIFÉRICA: _____

LIPOACUMULACIÓN CENTRAL: _____

EN CASO DE CONTAR YA CON DIAGNÓSTICO DE DISLIPEMIA:

FECHA DE DIAGNÓSTICO DE DISLIPEMIA: _____

VALORES AL MOMENTO DEL DIAGNÓSTICO:

COL TOTAL: _____ HDL: _____ LDL: _____ TRIGLICÉRIDOS: _____

TRATAMIENTO HIPOLIPEMIANTE: _____ FECHA DE INICIO: _____

VALORES ACTUALES:

Dislipemias asociadas al VIH y al tratamiento antirretroviral

COL TOTAL: _____ HDL: _____ LDL: _____ TRIGLICÉRIDOS: _____

SIN DIAGNÓSTICO O DETERMINACIONES PREVIOS:

VALORES ACTUALES:

COL TOTAL: _____ HDL: _____ LDL: _____ TRIGLICÉRIDOS: _____

OTRAS ENFERMEDADES:

HIPOTIROIDISMO		DIABETES MELLITUS	
COLESTASIS		OBESIDAD	
INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA		PORFIRIA	
SÍNDROME NEFRÓTICO		GESTACIÓN	

FÁRMACOS:

THIAZIDAS		CORTICOESTEROIDES	
ESTRÓGENOS		ANTIPSICÓTICOS	
PROGESTÁGENOS		CICLOSPORINA	
BETA-BLOQUEANTES		RETINOIDES	

ESTILO DE VIDA:

ETILISMO: _____

TABAQUISMO: _____

SEDENTARISMO: _____

ANTECEDENTES FAMILIARES DE DISLIPEMIA:

FAMILIARES DE PRIMER GRADO: _____

Dislipemias asociadas al VIH y al tratamiento antirretroviral

FAMILIARES DE SEGUNDO GRADO: _____

OTROS DATOS DE LABORATORIO (a fin de descartar causas de dislipemia secundaria):

Hemograma: _____

Glicemia: _____

Urea: _____

Creatinina: _____

Albúmina: _____

Bilirrubina: _____

Fosfatasa alcalina: _____

TSH: _____

Hemoglobina glicosilada: _____

BIBLIOGRAFÍA:

1. Vacarezza Consani M, Vázquez Pedrouzo R, Savio Larriera E. Alteraciones del metabolismo lipídico en pacientes infectados por VIH. *Rev Med Uruguay* 2003; 19: 45-52.
2. Riddler SA, Smit E, Cole SR, et al. Impact of HIV infection and HAART on serum lipids in men. *JAMA*. 2003 Jun 11; 289(22):2978-82.
3. Grunfeld C1, Pang M, Doerrler W, et al. Lipids, lipoproteins, triglyceride clearance, and cytokines in human immunodeficiency virus infection and the acquired immunodeficiency syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 1992 May; 74(5):1045-52.
4. Steven Grinspoon, M.D., and Andrew Carr, M.D. Cardiovascular Risk and Body-Fat Abnormalities in HIV-Infected Adults. *N Engl J Med* 2005; 352:48-62 January 6.
5. Bonjoch A, Torralba M, Montiel P et al. Incidence of lipodystrophy syndrome in 672 HIV infected patients maintaining the initial highly antiretroviral active therapy. 1 International AIDS Society Conference on HIV. Pathogenesis and treatment; 2001 July 8-11; Buenos Aires, Argentina.
6. Lundgren JD1, Battegay M, Behrens G, et al; EACS Executive Committee. European AIDS Clinical Society (EACS) guidelines on the prevention and management of metabolic diseases in HIV. *HIV Med*. 2008 Feb; 9(2):72-81.
7. Agostini M, Nocciolino L, et al. Prevalencia de dislipidemias en embarazadas en HIV+, bajo tratamiento antirretroviral de alta eficacia. *Rev Méd Rosario* 74: 63-68, 2008.
8. Blaha MJ1, Bansal S, Rouf R, et al. A practical "ABCDE" approach to the metabolic syndrome. *Mayo Clin Proc*. 2008 Aug; 83(8):932-41.
9. Post WS1. Predicting and preventing cardiovascular disease in HIV-infected patients. *Top Antivir Med*. 2011 Dec; 19(5):169-73.
10. Janet Lo. Dyslipidemia and lipid management in HIV-infected patients. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2011 Apr; 18(2): 144–147.
11. Bértola D. HIV-SIDA: la etapa de la enfermedad cardiovascular. XX Congreso Internacional de Medicina; 2012 1-2 Noviembre; Buenos Aires, Argentina.