



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

Instituto Nacional de Perinatología
Isidro Espinosa de los Reyes

Título de la Tesis
“Alteración en metabolismo de lípidos en pacientes embarazadas seropositivas a VIH en tratamiento con antirretrovirales”

T E S I S

Que para obtener el Título de:

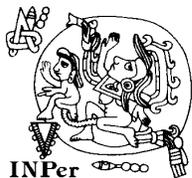
ESPECIALISTA EN GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA

PRESENTA

Dr. Ángel Elizalde Méndez

**PROFESOR TITULAR DE LA ESPECIALIZACIÓN EN
GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA**

Dr. Tomas Herrerías Canedo



NOMBRE DEL DIRECTOR DE TESIS
Dr. Ricardo Figueroa Damián

MÉXICO, D. F.

AÑO 2015



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Autorización de Tesis

Alteración en metabolismo de lípidos en pacientes embarazadas seropositivas a VIH en
tratamiento con antirretrovirales



Dr. Enrique Alfonso Gómez Sánchez

Director de enseñanza

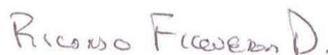
Instituto Nacional de Perinatología "Isidro Espinosa de los Reyes"



Dr. Tomas Herrerías Canedo

Profesor titular del curso en especialización en ginecología y obstetricia

Instituto Nacional de Perinatología "Isidro Espinosa de los Reyes"



Dr. Ricardo Figueroa Damián

Director de Tesis

Instituto Nacional de Perinatología "Isidro Espinosa de los Reyes"

Índice

antecedentes.....	4
Planteamiento del problema	12
Pregunta de investigación	13
hipótesis	13
objetivos	14
metodología	15
descripción del estudio	16
resultados	17
discusión	26
conclusiones	28
bibliografía.....	29

Antecedentes:

El virus de inmunodeficiencia humana se refiere a dos tipos de virus. (1)

El virus de inmunodeficiencia humana el agente causal de síndrome de inmunodeficiencia adquirida se transmite por tres vías: sexual, parenteral y vertical. Existen dos tipos de VIH el virus tipo 1 que es el que tiene distribución mundial mas amplia y tipo 2 menos prevalente y casi circunscrito a África occidental. (2)

Según los últimos datos publicados por la UNAIDS a finales de 2011 había en el mundo 34 millones de personas infectadas por el VIH entre los adultos de 15-49 años era de 4.9% frente 0.8% a nivel global. Se estima que este año hubo 2.5 millones de nuevas infecciones un 20% menos que una década antes, pero tal descenso no fue generalizado, pues en África y el Caribe disminuyeron y en Europa del este Asia central y África del norte aumentaron de modo considerable.(2)

La ONUSIDA estimo que a finales de 2011 el número de personas de 15 años o mayores que adquirió la infección en el mundo fue de 2.2 millones de las cuales cerca de 1.5 millones habrían ocurrido en África subsahariana. (3)

En América latina la epidemia de VIH continua con tendencias al estabilización de niveles comparativamente bajos cerca de 100 000 persona adquieren la infección por VIH en esta región. Particularmente en América latina la infección se esparce primordialmente en las redes de personas que forman parte del grupo de hombres que tiene sexo con hombres. (3)

Las muertes asociadas a SIDA ha disminuido significativamente en los últimos años en gran medida debido al decremento en el acceso a tratamiento antirretroviral de calidad, para el 2011 se estima que fallecieron cerca de 1.7 millones de personas debido a causas

relacionadas al SIDA, lo que representa una importante reducción al comparar con los 2.3 millones que se estimaron en 2005. En Latinoamérica el sostenido y amplio acceso al tratamiento antirretroviral ha representado un factor fundamental para reducir las muertes asociadas a SIDA de 63 000 en el 2001 a 57 000 en el 2011. (3)

En México ha permanecido estable, en 2011 la prevalencia en población adulta de entre 15-49 años era de 0.24% lo que implicaba ya que a finales de 2011 se estima que en México habían cerca de 147 137 personas viviendo con VIH en este rango de edad. (3)

El síndrome de inmunodeficiencia conocido como SIDA fue por primera vez descrito en 1980. El primer caso de SIDA en niños pequeños fue reportado en 1983. Actualmente en estados unidos con un test universal y tratamiento apropiado, la transmisión perinatal ha decrecido hasta 1%. Los caso de infección perinatal por HIV has disminuido desde 198, pero en 2004 fue aproximadamente de 138 nacidos en los estados unidos con infección por el VIH. (4)

Muchos avances se han realizado en años recientes en el tratamiento de VIH y prevención de transmisión de madre a feto. En algunas áreas del planeta en donde se cuenta con potentes antirretrovirales ha resultado en una disminución dramática en la sobrevivencia y la transmisión a los fetos hasta el 1%, en algunas zonas del planeta en donde no se tiene una combinación potente de antirretrovirales el uso de regímenes menos intensos ha resultado en disminución de transmisión de madre a hijo. Actualmente se cuenta con mas de 25 agentes antirretrovirales en 5 clases que han sido aprobados por la FDA. (4)

Se conoce que los cambios fisiológicos asociados al embarazo tiene un efecto en absorción, distribución metabolismo y excreción de medicamentos. El volumen plasmático aumenta 50%, y la grasa corporal aumenta cambiando la distribución de los

fármacos lipofílicos e hidrofílicos. En general el líquido incrementa y las concentraciones de los fármacos disminuyen. La progesterona aumenta la actividad metabólica hepática, y con eso aumenta el metabolismo de los fármacos, aumenta la excreción y aclaramiento renales de los fármacos, por todo lo anterior en ocasiones es necesario el ajuste de dosis de ciertos fármacos. (5)

Existen diversos medicamentos para el tratamiento de VIH, inhibidores de transcriptasa análogos de nucleosidos (abacavir, didanosine, emtricitabina, tenofovir y zidovudina). (5)

Los desordenes con implicaciones clínicas mas importantes son los desordenes de las lipoproteínas con elevación de triglicéridos, esto es un potente factor de riesgo para desarrollo de pancreatitis, la elevación de colesterol, está relacionado a la formación de arterioesclerosis. (6)

Conocer la magnitud y el manejo de los lípidos sanguíneos permite comprender mejor la variación del riesgo coronario entre poblaciones y dentro de la misma población a lo largo del tiempo. Pero sobre todo es útil para identificar oportunidades de reducción del riesgo cardiovascular, así como a los individuos que mas pueden beneficiarse. Sin embargo, solo unos pocos países cuentan con estudios nacionales de base poblacional sobre la distribución y el manejo de la colesterolemia, como estados unidos y china se dispone de información sobre lipoproteínas de baja densidad y triglicéridos que son las fracciones lipídicas usadas como objetivos terapéuticos. (6)

El manejo de la dislipidemia viene adecuadamente justificado en las guías de prevención de las enfermedades cardiovasculares. Sin embargo, algunos grupos especiales de personas, bien porque se encuentran en determinada etapa de la vida o bien sufren determinadas patologías como embarazadas o pacientes con infección por virus de

inmunodeficiencia humana, no son específicamente nombrados en las recomendaciones que proporcionan muchas de estas guías. (7)

El embarazo es un estado el cual se ve acompañado de múltiples cambios endocrinológicos los cuales se incluyen hiperinsulinemia, resistencia a la insulina aumento de lípidos circulantes en plasma e hipoaminoacidemia. Todos estos cambios se piensa son para asegurar un suplemento metabólico para el crecimiento fetal. También se conoce que estos cambios son directamente en relación a las hormonas placentarias. (6).

Se ha observado alteración en metabolismo de lípidos en pacientes que se encuentran bajo tratamiento antirretroviral presentan desorden en metabolismo de los lípidos provocando dislipidemia sin embargo no se ha descrito de manera adecuada los cambios que se provocan durante el embarazo. (6)

Los lípidos plasmáticos aumentan significativamente posterior a las 24 semanas de gestación, con el aumento de triglicéridos, colesterol, y ácidos grasos libres, pre beta lipoproteína proteínas de muy baja densidad, que generalmente representa un bajo porcentaje de lípidos en plasma se ve aumentado en el embarazo. Las lipoproteínas alta densidad (HDL), se encuentra elevada en un embarazo temprano, por otra parte el colesterol de baja densidad (LDL), se aumenta en el embarazo. (8)

Los valores de lípidos suelen elevarse colesterol de 205 ± 5.7 , ácido grasos libres 725 ± 9 .(8)

Los triglicéridos en plasma suelen aumentarse en pacientes embarazadas. Ya que la placenta es poco permeable a ácidos grasos y la glucosa es permeable así como los aminoácidos, lo que garantiza adecuado aporte de nutrientes. (8)

Todos esos cambios se ven presentes en el segundo trimestre del embarazo fase altamente anabólica que solo cambiara al final del embarazo. En una gestante sin

complicaciones como diabetes o pre eclampsia los niveles plasmáticos de colesterol y los triglicéridos, influidos por estrógenos, progestágenos y lactógeno placentario. Los niveles de partículas HDL y LDL, y especialmente los del LDL y VLDL, se incrementan, adquiriendo estas tres últimas un tamaño más grande y un mayor contenido de Apo- B y triglicéridos. Estas variaciones fisiológicas son consecuencias del aumento de síntesis hepática de VLDL- triglicéridos inducido por los estrógenos; de la disminución de la función lipolítica de la lipoproteína lipasa y de la lipasa hepática; de un incremento de la proteína transferidora de esteres de colesterol en el segundo trimestre y en el tercero de una intensificación de la actividad de la lipasa hormono sensible adipocítica. Las apo-lipoproteínas A1, A2 y B también experimentan elevaciones durante el embarazo, de acuerdo con las partículas que las contienen. Esta adaptación metabólica permite a la madre acumular de depósito de grasa que servirá para su consumo durante el tercer trimestre. Los triglicéridos no atraviesan la barrera feto-placentaria sin embargo por acción de lipasas se permite su hidrólisis, garantizan el paso de ácidos grasos esenciales hacia el feto .(8)

Durante la gestación el perfil lipídico de la mujer no debería diferir del que tuviera previamente. A partir del segundo trimestre momento en que, como se ha referido hay elevación e triglicéridos el cual no debe sobrepasar el percentil 95 de la población. las patologías relacionadas a hiperlipidemia se conocen como hiperlipoproteína supra filológica y se caracteriza por un exceso de colesterol o de triglicéridos superior al percentil 95 poblacional. (9).

La posibilidad de su presentación se ve influida por los mismos factores que en ausencia de embarazo diabetes, obesidad consumo de alcohol, hipotiroidismo o fármacos. Normalmente este estado desaparece posterior a la resolución de embarazo. La segunda

se conoce como hiperlipoproteinemia extrema del embarazo, definida por un aumento de la concentración de triglicéridos superior a 1000 mg/dl. es infrecuente y se acompaña de otras alteraciones subyacentes del metabolismo lipídico, como la dis-beta lipoproteinemia la deficiencia parcial de lipoproteínas y el fenotipo apo e3/e3. (9)

También la dislipidemia suele cesar a las pocas semanas tras finalizar la gestación. Los datos sobre efectos secundarios de los fármacos hipolipemiantes en las mujeres embarazadas son muy escasos. Los ensayos en animales advierten que se pueden ocasionar abortos, alteraciones teratogénicas o muerte fetal. Por ese motivo todos los hipolipemiantes están clasificados como X en las listas de fármacos en el embarazo y por tanto no deben usarse durante el embarazo; deben interrumpirse antes de la concepción. La mayor información acerca de los fármacos hipolipemiantes disponible, relativa a los humanos se refiere a estatinas. Las comunicaciones iniciales sobre las consecuencias adversas para el feto por el uso de estos fármacos apuntaban hacia malformaciones del sistema nervioso central y límbico, fundamentalmente por las que son lipotróficas; sin embargo estos hallazgos no han podido ser del todo corroborados, aun así otras descripciones incluyen anomalías cardíacas y labio leporino. Sin evidencia suficiente se recomienda la suspensión de estatinas durante la gestación. Se desconoce si los cambios lipoproteicos acontecidos en el embarazo se relacionan con un posterior desarrollo de arterioesclerosis.(8,6)

Las mujeres con número de gestaciones superior a seis tienen más posibilidad estadística de desarrollar problemas cardiovasculares pero es muy probable que un sesgo del estado educacional y económico, así como de otros factores de riesgo influya en este resultado. (10)

Esta descrito que la hipercolesterolemia materna produce en el feto un aumento de las estrias grasas aorticas acelera el desarrollo de las lesiones arterioescleróticas en la infancia y modula la expresión de genes en la pared arterial, aunque aún no se sabe con certeza si ello se traducirá en una mayor prevalencia de eventos cardiovasculares en momentos posteriores de la vida. (8)

No hay ninguna indicación para el tratamiento de la hipercolesterolemia en el embarazo. La recomendación del NCEP-ATP III en el caso de que la gestante padeciera alguna forma de hipercolesterolemia familiar es el empleo de una dieta hipolipemiente. (11).

Los fibratos, la niacina y el esetimiba se han mostrado teratogénos en animales y tampoco pueden ser usados en el embarazo. El tratamiento de hipertrigliceridemia extrema durante la gestación debe comenzar por una dieta muy pobre en grasas. Los suplementos de omega-3 parecen tener solo una modesta eficacia. La nutrición parenteral total, la aféresis de lipoproteínas la plasmaféresis y el recambio plasmático son otras opciones terapéuticas. (8)

El embarazo es una situación especial de la vida que condiciona cambios en su fisiológica y el desarrollo del producto. (9)

Las pacientes con infección por virus de inmunodeficiencia humana presentan alteraciones en el metabolismo de los lípidos por la infección por si sola, incluyendo elevación de concentraciones séricas de triglicéridos y disminución de los niveles de colesterol. La introducción de la terapia antirretroviral en la mitad de los años 90 mejora de manera importante el pronóstico de pacientes con dicha infección, con reducción de mortalidad y morbilidad, y mejora en la calidad de vida. (5)

Hay evidencia de que el tratamiento antirretroviral está asociado a síndrome lipodistrófico una alteración en el metabolismo de lípidos caracterizado por resistencia a la insulina dislipidemia y distribución anómala de grasa corporal presentándose usualmente principalmente con acumulo de grasa a nivel de vísceras abdominales y en la región cervical. Así mismo acidosis láctica y alteración en metabolismo del calcio.(12)

La dislipidemia asociada a consumo de antirretrovirales se caracteriza por elevación de concentraciones séricas de colesterol total triglicéridos LDL, VLDL y apo B bajos niveles de HDL, constituyendo un perfil aterogénico. Los cambios ocurren durante los primeros 3 meses de iniciado el tratamiento antirretroviral y hasta 6-9 meses. (13)

La hiperlipidemia en infección asociada a VIH requerirá entonces dos intervenciones control con dieta y ejercicio y eliminación de factores de riesgo por ejemplo el fumar y en segundo lugar uso de drogas que disminuyen los lípidos, en algunos casos en los que sea posible cambio de antirretrovirales por aquellos que sean menos agresivos con el metabolismo, pero este deberá cambiarse por aquel que mantenga el control virológico. (14)

Planteamiento del problema.

El síndrome metabólico es definido como la presencia de obesidad abdominal, resistencia a la insulina hipertensión, estado pro inflamatorio, estado pro trombotico y dislipidemia. (15)

El síndrome metabólico tiene una prevalencia elevada en la población general y en pacientes con infección por VIH. Se conoce que el síndrome metabólico esta fuertemente asociado al desarrollo de diabetes tipo 2, así como aterosclerosis coronaria. La patogénesis surge de la grasa abdominal especialmente en grasa visceral, es mejor entendida considerando el concepto de deposición de grasa ectópica especialmente en musculo e hígado. Las pacientes bajo tratamiento antirretroviral se ha visto de exponen a estrés mitocondrial.(15)

El tratamiento antirretroviral se ha asociado a alteraciones metabólicas crónicas como dislipidemia síndrome metabólico y lipodistrofia, los medicamentos depende de la familia se han asociado a alteraciones en el metabolismo de los lípidos por ejemplo los inhibidores de proteasa están más frecuentemente asociados a dislipidemia los inhibidores de transcriptasa análogos de nucleosidos se asocian a alteración en el perfil de lípidos. (16)

La actual epidemia de obesidad aunada a factor de riesgo como embarazo y tratamiento de antirretrovirales podría aumentar el riesgo cardiovascular en pacientes embarazadas sin embargo no se ha descrito. (16)

Pregunta de investigación:

¿Qué alteraciones metabólicas causa el uso de medicamentos antirretrovirales durante el embarazo?

¿Es más alta la frecuencia de hiperlipidemia en embarazadas VIH positivas en tratamiento antirretroviral que en embarazadas de la población general?

Hipótesis

Las alteraciones metabólicas en el embarazo relacionadas al uso de medicamentos antirretrovirales principalmente se relacionan con elevación de colesterol.

La hiperlipidemia es un problema metabólico que ocurre con mayor frecuencia en embarazadas VIH positivas en tratamiento antirretroviral en comparación a embarazadas de la población general.

Objetivos

Describir las alteraciones metabólicas identificadas en embarazadas seropositivas al VIH en tratamiento antirretroviral atendidas en el INPer.

Describir la prevalencia de hiperlipidemia en embarazadas VIH positivas en tratamiento antirretroviral atendidas en INPer.

Comparar la prevalencia de hiperlipidemia entre mujeres embarazadas VIH positivas en tratamiento antirretroviral contra embarazadas de la población general.

Metodología

- . Universo del estudio: mujeres embarazadas infectadas por el VIH
- . Muestra: mujeres embarazadas infectadas por VIH atendidas en INPer durante el periodo de Enero de 2010 a Diciembre de 2012.
- . Tipo de muestreo: no aleatorio por conveniencia

Diseño del estudio: transversal comparativo.

Descripción de variables.

Independiente: Embarazadas infectadas por el VIH en tratamiento antirretroviral.

Dependiente: hiperlipidemia

De control: edad en las pacientes, número de gestaciones, tiempo de infección por el VIH, tiempo de tratamiento antirretroviral, co-morbilidad asociada a VIH.

Descripción operativa de variables: definición de cada una de las variables

- Edad: cantidad de años que un ser ha vivido desde su nacimiento.
- Numero de gestaciones: las veces que una paciente ha presentado una concepción.
- Tiempo de infección por VIH: tiempo transcurrido desde que el virus entra al organismo hasta el momento en que el paciente se encuentra.
- Co- morbilidad asociada a VIH: presencia de uno o más trastornos oportunistas asociados a la inmunodeficiencia causado por el virus de la inmunodeficiencia humana.

Descripción general del estudio.-

Se revisó la base de datos del Departamento de Infectología del INPer de mujeres embarazadas complicadas con infección por el VIH.

De esta base de datos se obtuvieron las siguientes variables: edad, número de gestaciones, tiempo de conocerse infectados por VIH, tiempo de tratamiento antirretroviral, semanas de gestación al ingreso al instituto, semanas de gestación al inicio de tratamiento antirretroviral, valores séricos de colesterol y triglicéridos, co-morbilidad, resultado obstétrico y resultados neonatal, peso del recién nacido, semanas de gestación y complicaciones al nacimiento.

En el departamento de estadística del INPer se buscaron los datos de prevalencia de alteraciones en los valores de lípidos séricos con en las mujeres embarazadas del INPer, frecuencia de complicaciones obstétricas y de complicaciones neonatales.

El análisis de los datos se llevó a cabo mediante estadística descriptiva señalando los valores de promedios, desviaciones estándar proporciones, frecuencias y tasas de prevalencia. La comparación de las prevalencias se llevó a cabo mediante la prueba de hipótesis de chi cuadrada.

Aspectos éticos, este es un estudio de riesgo menor al mínimo ya que el estudio consistió en la obtención de datos a través del análisis de bases de datos. En todos los casos se mantuvo la confidencialidad de la información al no revelarse el nombre ni identidad de la paciente. Los datos obtenidos solamente se utilizaron para el desarrollo de esta tesis.

Resultados

Se estudiaron 118 embarazadas seropositivas al VIH, que fueron atendidas en nuestra institución en el periodo de estudio. El promedio de edad de estas pacientes fue 27.7 +/- 8, la mediana de semanas de gestación al ingreso fue 25 con un intervalo de 8 a 39. (TABLA I)

TABLA I
CARACTERISTICAS DE LOS GRUPOS DE ESTUDIO

	Embarazadas VIH (+) n = 118	Embarazadas VIH (+) con hiperlipidemia n = 19	CONTROLES Embarazadas VIH (-) n = 354	p
EDAD (promedio +/- DE)	27.7 +/- 8	24.7 +/- 5	28.2 +/-7	NS
SEMANAS DE GESTACION AL INGRESO (Mediana e intervalo)	25 (8 a 39)	21.6 (8 a 29)	22.3 (6 a 40)	NS
TRIMESTRE GESTACIONAL AL INGRESO				
No. (%) 1° trimestre	16 (13.5%)	3 (15.7%)	40 (11.2%)	NS
No. (%) 2° trimestre	52 (43.7%)	12 (63.1%)	184 (51.9%)	NS
No. (%) 3° trimestre	50 (43.3%)	4 (21.1%)	130 (36.7%)	NS
PRIMIGESTAS				
No. (%)	36 (30.5%)	4 (21.1%)	144 (40.9%)	< 0.05

Del total de embarazadas VIH+, 43 (36.4%) presentaban criterios para establecer que cursaban con un síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), las 75 (63.6%) restantes cursaban con un estado de solo infección por el VIH.

De las pacientes estudiadas 79 (67%) manifestó tener una relación de pareja estable al momento de ingreso al Instituto, 35 (29.7%) señalaron no tener una pareja estable y en 4 (3.3%) pacientes se desconoció este dato.

Veinticinco (21.2%) de las embarazadas estudiadas informaron haber tenido una sola pareja hasta el momento de su embarazo, 69 (58.4%) mencionaron haber tenido de dos a 4 parejas sexuales y 15 (12.7%) señalaron el antecedente de más de 4 parejas sexuales. En nueve (7.6%) pacientes ni se tuvo este dato.

En 108 (91.5%) de los casos, la vía de transmisión de la infección por el VIH fue sexual, mientras que hubo 10 mujeres en las que la vía fue vertical (8.5%).

Del total de pacientes, 16 (13.5%) ingresaron al Instituto durante el primer trimestre de su gestación, 52 (43.7%) durante el segundo trimestre gestacional y 50 (43.3%) en el tercero.

(TABLA I)

Treinta y seis (30.5%) embarazadas fueron primigestas, 32 (27.1%) cursaban su segunda gestación y en 50 (42.37%) era su tercer o más embarazos. Treinta (26%) mujeres tenían el antecedente de una o más pérdidas gestacionales. Once (9.2%) tuvieron el antecedente de contar con al menos un hijo previo infectado por el VIH, en dos (1.8%) obtuvo este dato.

Del grupo de embarazadas estudiadas 31 (26.3%) contaban con el antecedente de haber cursado con alguna infección previa asociada al VIH, mientras que 86 (72.8%) no tuvieron este antecedente, en una paciente no se obtuvo este dato.

En 53 (44.9%) pacientes se inició el tratamiento del VIH de manera previa al embarazo; en siete (5.9%) la terapia antirretroviral se inició durante el primer trimestre gestacional, en 34 (28.8%) durante el 2º trimestre y en 24 (20.3%) en el 3º trimestre.

Durante el embarazo de las 118 pacientes seropositivas al VIH se presentaron las siguientes complicaciones: Infecciones del tracto genitourinario 13 (11%), anemia 10 (8.4%)

pacientes, alteración en el metabolismo de carbohidratos 9 (7.6%), condilomatosis vulvo perineal 5 (4.2%), enfermedad hipertensiva del embarazo 4 (3.3%) y respectivamente un caso de miomatosis uterina, una paciente con teratoma de ovario, otra paciente con probable trombosis venosa, una con neumonía y otra con infección de vías respiratorias superiores. (TABLA II)

TABLA II

COMPARACION DEL CURSO DE LA GESTACION ENTRE EMBARAZADAS VIH POSITIVAS Y EMBARAZADAS CONTROL

VARIABLE No. (%)	EMBARAZADAS VIH + n = 118	EMBARAZADAS CONTROL n = 354	p
FRECUENCIA DE HIPERLIPIDEMIA	19 (16.1)	10 (0.3)	< 0.01
ANORMALIDAD: COLESTEROL	12 (10.1)	9 (2.5)	< 0.05
TRIGLICERIDOS	16 (13.5)	10 (2.8)	< 0.05
AMBOS	8 (6.7)	9 (2.5)	< 0.05
ANORMALIDAD METABOLISMO CARBOHIDRATOS	9 (7.6)	44 (12.4%)	NS
ENFERMEDAD HIPERTENSIVA EMBARAZO	4 (3.3)	43 (12.1%),	< 0.05

De las complicaciones obstétricas se identificaron 14 (11.8%) pacientes con parto pretérmino, dos (1.6%) se complicaron con hemorragia postparto debido a placenta previa y en una de ellas hubo la necesidad de histerectomía obstétrica. Hubo dos (1.6%) óbitos. Una (0.8%) paciente cursó con aborto a las 12.5 semanas, otra (0.8%) con hiperémesis gravídica, y una mujer con embarazo ectópico. (TABLA III)

TABLA III

COMPARACION DE LAS COMPLICACIONES OBSTETRICAS ENTRE
LOS GRUPOS DE ESTUDIO

VARIABLE No. (%)	EMBARAZADAS VIH + n = 118	Embarazadas VIH (+) con hiperlipidemia n = 19	EMBARAZADAS CONTROL n = 354	p
PARTO PRETERMINO	14 (11.8)	1 (5.2)	7 (2)	< 0.05
OBITOS	2 (1.6)	1 (5.2)	0	< 0.05
HEMORRAGIA POSTPARTO	2 (1.6)	2 (10.4)	5 (1.4)	< 0.05
PLACENTA PREVIA	2 (1.6)	2 (10.4)	4 (1.1)	< 0.05
ABORTOS	1 (0.8)	0	2 (0.5)	NS
HISTERECTOMIA OBSTETRICA	1 (0.8)	0	0	NS
EMBARAZO ECTOPICO	1 (0.8)	0	0	NS
HIPEREMESIS GRAVIDICA	1 (0.8)	0	0	NS
RUPTURA PREMATURA DE MEMBRANAS	0	0	7 (2)	NS
TOTAL	24 (20.3)	6 (31.5)	25 (7)	< 0.05

Entre los problemas psicológicos/psiquiátricos hubo tres (2.5%) embarazadas con el antecedente de toxicomanías, una paciente (0.84%) con síndrome ansioso depresivo y una mujer con ansiedad.

Cuarenta y nueve (41.5%) pacientes cursaron el embarazo sin complicación aparentes.

Promedio del peso de los recién nacido vivos fue de 2675 +/- 398 g, la mediana de la edad gestacional medida por Capurro fue de 38 semanas con un intervalo de 32 a 41. Hubo 14 (11.8%) recién nacidos parto pretérmino, dos (1.6%) óbitos, dos (1.6%) cursaron con asfixia recuperada y un (0.8%) caso de restricción en el crecimiento intrauterino (RCIU).

(TABLA IV)

TABLA IV

COMPARACION DE LAS COMPLICACIONES FETALES Y NEONATALES ENTRE LOS GRUPOS DE ESTUDIO

VARIABLE	EMBARAZADAS VIH + n = 118	Embarazadas VIH (+) con hiperlipidemia n = 19	EMBARAZADAS CONTROL n = 354	p
PESO DE RN VIVOS (promedio +/- DS)	2675 +/- 398 g	2738 +/- 350.5 g	2153 +/- 946 g,	< 0.05
PREMATUROS	14 (11.8%)	3 (15.6%)	67 (18.9%)	NS
ASFIXIA NEONATAL RECUPERADA	2 (1.6%)	2 (10.4%)	2 (0.5%)	< 0.05
RCIU	1 (0.8%)	1 (5.2%)	20 (5.6%)	NS
HIPERBILIRRUBINEMIA	0	0	13 (3.6%)	NS
SEPSIS	0	0	5 (1.4%)	NS
MUERTES NEONATALES	0	0	5 (1.4%)	NS

*RCIU: Restricción en el crecimiento intrauterino

De todas las pacientes atendidas, a 68 (57.6%) se les realizó OTB al finalizar el embarazo como método de control prenatal; 18 (15.3%) se egresaron sin ningún método de planificación, a 14 (11.9%) se le colocó un DIU, dos (1.7%) recibieron hormonales orales y otras dos (1.7%) tuvieron una histerectomía obstétrica. En 14 (11.8%) pacientes no se documentó este dato.

Pacientes VIH + con alteración en lípidos.-

Se identificaron 19 (16.1%) pacientes con alteraciones en los resultados del perfil de lípidos, a expensas de elevación en los valores de triglicéridos 16 (84.2%) pacientes, colesterol 12 (63.2%) y de ambos ocho (42.1%) embarazadas. Dos (10.5%) de ellas, además presentaron alteraciones en metabolismo de carbohidratos. (TABLA II)

De estas 19 pacientes, siete (36.8%) cursaban con criterios diagnósticos de SIDA, mientras que 12 (63.2%) solo cursaban con infección por el VIH.

En 16 (84.2%) de los casos, la vía de transmisión de la infección por el VIH fue sexual, mientras que hubo 3 mujeres en las que la vía fue vertical (15.7%). El promedio de edad de este grupo de pacientes fue 24.7 +/- 5, la mediana de semanas de gestación al ingreso fue 21.65 con un intervalo de 8 a 29.

De las 19 pacientes, tres (15.7%) ingresaron al Instituto durante el primer trimestre de su gestación, 12 (63.1%) durante el segundo y 4 (21.1%) en el tercero. Cuatro (21%) fueron primigestas, siete (36.84%) cursaban su segunda gestación y ocho (42.1%) cursaban su tercer o subsecuente embarazo. Ocho (42.1%) tuvieron el antecedente de una o más pérdidas gestacionales. Ninguna tuvo el antecedente de un hijo infectado por el VIH.

(TABLA I)

Con relación al momento de inicio del tratamiento antirretroviral, siete (36.8%) los iniciaron previo al embarazo actual, una (5.2%) inició su terapia en el primer trimestre, ocho (42.1%) durante el segundo y tres (15.7%) en el tercer trimestre.

En este grupo de pacientes se presentó un parto pretérmino (5.2%), hubo un caso (5.2%) de óbito, el cual ocurrió a las 28 semanas de gestación, se diagnosticaron dos (10.4%) pacientes con placenta previa, las cuales a su vez evolucionaron con hemorragia obstétrica y cuatro (20.8%) embarazadas se complicaron con una infección urinaria. (TABLA III)

Entre los recién nacidos, los 19 nacieron vivos. El promedio del peso de los recién nacidos vivos fue de 2738 +/- 350.5 g, con una mediana de edad gestacional al nacimiento, medida por Capurro de 38.1 semanas, con un intervalo de 36 a 41.1 semanas.

Doce niños nacieron sin complicaciones, tres (15.6%) fueron pretérmino, dos (10.4%) cursaron con asfixia recuperada, hubo un (5.2%) niño con bajo peso, uno (5.2%) presentó taquipnea transitoria del recién nacido. (TABLA IV)

De este grupo de pacientes se les realizó OTB a siete (36.9%) pacientes, otras 7 (36.9%) se egresaron sin ningún método de anticoncepción, a dos (10.4%) se les aplicó un DIU, a una (5.2%) paciente se le indicaron hormonales inyectables y a otra (5.2%) hubo necesidad de realizarle una histerectomía obstétrica.

Grupo control de seronegativas.-

Se estudió un grupo control de 354 pacientes. El promedio de edad de estas pacientes fue 28.2 +/-7, con una mediana de semanas de gestación al ingreso fue 22.3 semanas (intervalo 6 a 40). (TABLA I)

De las pacientes estudiadas 234 (66.1%) manifestó tener una relación de pareja estable. Ciento sesenta y cuatro (46.3) de las embarazadas estudiadas informaron haber tenido una sola pareja mientras que (4.9%) señalaron el antecedente de más de 4 parejas sexuales.

Del total de pacientes control, 40 (11.2%) ingresaron al Instituto durante el primer trimestre de su gestación, 184 (51.9%) durante el segundo y 130 (36.7%) en el tercero. El 40.9% fueron primigestas, 88 (24.8%) cursaban su segunda gestación y en 122 (43.4%) era su tercer o subsecuente. Ciento seis (29.9%) mujeres tenían el antecedente de una o más pérdidas gestacionales. (TABLA I)

En este grupo de pacientes las complicaciones que se diagnosticaron durante la gestación fueron las siguientes: alteraciones en el metabolismo de los carbohidratos (diabetes gestacional, diabetes pregestacional e intolerancia carbohidratos) en 44 (12.4%) pacientes, trastornos hipertensivos del embarazo en 43 (12.14%), alteraciones fetales como

malformaciones o restricción del crecimiento en 22 (6.2%), ruptura prematura de membranas con el desarrollo de parto pretérmino en 7 pacientes (2%), hemorragia obstétrica 5 (1.4%), anemia en cuatro (1.1%), placenta previa en 4 (1.1%), hubo 2 (0.56%) abortos y una (0.28%) paciente desarrolló una apendicitis. (TABLA II y III)

Las enfermedades crónicas de base que presentaron las pacientes del grupo control fueron: trastornos endocrinológicos en 23 (6.5%) pacientes, miomatosis uterina 20 (5.5%), alteraciones neurológicas 15 (4.2%), incompetencia ístmico cervical en 14 (3.9%), trastornos psiquiátricos 11 (3.1%), cardiopatías en 9 (2.5%), asma en 8 (2.2%), alteración de vías biliares en 7 (2%), enfermedad renal en 5 (1.41%), enfermedades autoinmunes 5 (1.4%), cuatro (1.1%) eran Rh negativo, dos (0.56%) cursaron con leucemia, de las cuales una murió, una paciente tuvo el antecedente de CA de mama y mastectomía radical y hubo una (0.26%) con enfermedad de Von willebrand. Hubo 93 (26.3%) mujeres sin enfermedades de fondo ni complicaciones.

El total de recién nacidos vivos fue de 366, de los cuales sin complicaciones se presentaron 237 (66.9%) pacientes En este grupo hubo 67 (18.9%) pre términos, 20 (5.6%) con bajo peso para edad gestacional, 13 (3.6%) con hiper bilirrubinemia, 10 (2.8%), nacieron con Apgar bajo y otros 10 con cardiopatía, hubo seis () pérdidas gestacionales, cinco (1.4%) muertes neonatales, sepsis neonatal en 5 (1.4%), peso grande para edad gestacional en otros cinco, enterocolitis necrotizante en cuatro (1.1%), hemorragia ventricular en otros cuatro, hipoglucemia en 3 (0.8%), trastorno de la deglución y retinopatía en otros tres respectivamente, asfixia perinatal en 2 (0.56%) y hubo un paciente con displasia tanatofórica (TABLA IV).

De las por 354 pacientes embarazadas del grupo control, se identificaron 10 (0.3%) con alteraciones en el perfil de lípidos, a expensas de triglicéridos las 10 (100%), colesterol

nueve (90%) y ambos nueve (90%). El promedio de edad de este grupo de pacientes fue 29 +/- 8 años, con una mediana de semanas de gestación al ingreso de 24 con un intervalo de 11 a 31. (TABLA II)

Ocho (80%) embarazadas manifestaron tener una relación de pareja estable y dos (20%) manifestaron no tener pareja estable. Cinco (50%) informaron haber tenido una sola pareja.

De este grupo de pacientes, dos (20 %) ingresaron al Instituto durante el primer trimestre de su gestación, cinco (50%) durante el segundo trimestre gestacional y tres (30%) en el tercero. Tres fueron primigestas, cuatro cursaban su segunda gestación y de tres era su tercer o más embarazos. Seis tuvieron el antecedente de una o más pérdidas gestacionales.

Dos cursaban una enfermedad renal como enfermedad crónica de fondo. De las complicaciones presentadas en estas pacientes se diagnosticaron tres partos pretérmino, hubo dos pacientes con alteraciones en metabolismo de carbohidratos, otras dos presentaron trastornos hipertensivos del embarazo, una cursó con un síndrome icterico y una presentó un síndrome de trasfusión feto-feto con pérdida gestacional.

Entre los productos de grupo control con hiperlipidemia el promedio del peso de los recién nacidos fue de 2153 +/- 946 g, con una mediana del Capurro de 36.4 semanas con un intervalo de 21 a 40.3 semanas. Nueve (90%) nacieron vivos, hubo tres (30%) prematuros, tres (30%) nacieron con bajo peso, hubo un recién nacido con taquipnea transitoria, otro con sepsis y otro mas con displasia broncopulmonar. Hubo una pérdida gestacional a las 21 semanas de gestación.

Discusión

Diversos estudios han mostrado la asociación entre el uso de agentes antirretrovirales y el incremento sérico de los lípidos. Olmo y cols (17) realizaron un estudio en el que a un grupo de pacientes se les interrumpió en tratamiento antirretroviral, y no se encontraron cambios en los valores de las lipoproteínas de alta densidad (HDL) con respecto al grupo en el que no se interrumpió el tratamiento. Así mismo, se observó en el primer grupo un aumento en los marcadores de riesgo cardiovascular. Nosotros observamos un aumento de dislipidemia a expensas de colesterol en pacientes tratadas con terapia antirretroviral, sin medirse otros marcadores de riesgo cardiovascular.

Livingstone y cols.(18) encontraron que en pacientes gestantes bajo tratamiento antirretroviral se elevaron los niveles de colesterol y triglicéridos, y no hubo cambio en estos valores a pesar de la resolución del embarazo en aquellas pacientes con tratamiento a base de inhibidores de la proteasa. Los resultados obstétricos entre las pacientes bajo tratamiento con inhibidores de proteasas y no proteasas fueron similares. Los bebés con mayor peso se observaron en pacientes con elevación de triglicéridos; en nuestro estudio fue posible encontrar que las pacientes bajo tratamiento antirretroviral tuvieron mayor elevación sérica de colesterol y triglicéridos, y esto se reflejó en el peso de sus neonatos, los cuales en promedio tuvieron un peso mayor en relación a los hijos de las mujeres con un perfil lipídico normal. Con respecto al perfil de lípidos de las embarazadas seropositivas al VIH, no se pudo tener un seguimiento para observar el comportamiento de los valores de lípidos posterior a la resolución del embarazo

En el año 2004 Fontas y cols. (19) observaron que en las pacientes que recibieron tratamiento con inhibidores de proteasa tuvieron una mayor elevación de triglicéridos y

HDL. En aquellas pacientes tratadas con ritonavir fue en quienes se observó la mayor elevación de triglicéridos. Las pacientes tratadas con inhibidores de la transcriptasa inversa también tuvieron una elevación significativa de triglicéridos. En nuestro estudio todas las pacientes con tratamiento antirretroviral y que presentaron elevación de perfil de lípidos se observó elevación de colesterol.

En 2006 Florida. y cols. (20) informaron los hallazgos de que los niveles de lípidos en suero se elevaban progresivamente entre el primer y el tercer trimestre del embarazo, principalmente en pacientes con tratamiento con inhibidores de la proteasa, y su efecto se vio principalmente en los triglicéridos, ya que en el colesterol el resultado fue menos consistente, en contraste nosotros encontramos principalmente elevación del colesterol.

Conclusiones:

- Las pacientes embarazadas bajo tratamiento con agentes antirretrovirales tendieron a presentar elevación de triglicéridos y colesterol, por lo que es importante instaurar un tratamiento válido para el embarazo con el fin de reducir el riesgo cardiovascular a futuro, ya que aun no está claro el efecto de embarazo sobre dicho riesgo.
- Se ha señalado que el establecer un tratamiento con dieta y ejercicio es lo ideal durante el embarazo.
- El aumento de peso del recién nacido durante la gestación se ha relacionado con un incremento en triglicéridos maternos, sin embargo aun se carece de suficiente evidencia para establecer la relación clara de estos dos.
- Es importante evaluar a todas las pacientes con elevación de las concentraciones de lípidos séricos de manera posterior a la resolución del embarazo, con el fin de conocer si una vez concluido el embarazo existe una reducción en los lípidos. En otros estudios no se ha descrito este efecto, sin embargo se carece de una evidencia definitiva.
- Es necesario evaluar a cada paciente en particular, por ejemplo conocer si previo al embarazo ya había cambios en el perfil de lípidos y si hay co-morbilidades como obesidad, diabetes o alguna alteración metabólica de manera previa a su embarazo, lo cual nos pudieran alertar sobre pacientes de mayor riesgo metabólico.

Bibliografía.

1. Easterbrook PJ, Irvine CJ, Vitoria M, Shaffer N, Muhe LM, Negussie EK, et al. Developing the 2013 WHO consolidated antiretroviral guidelines: AIDS. 2014 Mar;28:S93–S100.
2. Lozano de León-Naranjo F. Infección por el VIH (I). Med - Programa Form Médica Contin Acreditado. 2014 Feb;11(49):2893–901.
3. <http://www.Censida.salud.gob.mx/interior/cifras>
4. Donovan M, Palumbo P. Diagnosis of HIV: Challenges and Strategies for HIV Prevention and Detection Among Pregnant Women and Their Infants. Clin Perinatol. 2010 Dec;37(4):751–63.
5. Mirochnick M, Best BM, Clarke DF. Antiretroviral Pharmacology: Special Issues Regarding Pregnant Women and Neonates. Clin Perinatol. 2010 Dec;37(4):907–27.
6. Melmed S, Williams RH. Williams textbook of endocrinology. Philadelphia: Elsevier/Saunders; 2011.
7. Lugassy DM, Farmer BM, Nelson LS. Metabolic and Hepatobiliary Side Effects of Antiretroviral Therapy (ART). Emerg Med Clin North Am. 2010 May;28(2):409–19.
8. Gabbe SG, editor. Obstetrics: normal and problem pregnancies. 6th ed. Philadelphia: Elsevier/Saunders; 2012. 1 p.

9. Creasy RK, Resnik R, Greene MF, Iams JD, Lockwood CJ, editors. Creasy and Resnik's maternal-fetal medicine: principles and practice. Seventh edition. Philadelphia, PA: Elsevier/Saunders; 2014.
10. Herrera E, Ortega-Senovilla H. Disturbances in lipid metabolism in diabetic pregnancy – Are these the cause of the problem? *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2010 Aug;24(4):515–25.
11. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA J Am Med Assoc.* 2001 May 16;285(19):2486–97.
12. Gillard BK, Raya JL, Ruiz-Esponda R, Iyer D, Coraza I, Balasubramanyam A, et al. Impaired Lipoprotein Processing in HIV Patients on Antiretroviral Therapy: Aberrant High-Density Lipoprotein Lipids, Stability, and Function. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2013 Jul 1;33(7):1714–21.
13. Duro M, Sarmiento-Castro R, Almeida C, Medeiros R, Rebelo I. Lipid profile changes by high activity anti-retroviral therapy. *Clin Biochem.* 2013 Jun;46(9):740–4.
14. Walsh D, editor. *Palliative medicine.* Philadelphia, PA: Saunders/Elsevier; 2009. pag: 1475.

15. Grundy SM. Definition of Metabolic Syndrome: Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association Conference on Scientific Issues Related to Definition. *Circulation*. 2004 Jan 19;109(3):433–8.
16. Moreno-Cuerda VJ, Morales-Conejo M, Rubio R. Efectos secundarios potencialmente graves del tratamiento antirretroviral. *Med Clínica*. 2006 May;126(19):744–9.
17. Olmo M, Saumoy M, Alonso-Villaverde C, Peñaranda M, Gutiérrez F, Romeu J, et al. Impact of antiretroviral therapy interruption on plasma biomarkers of cardiovascular risk and lipids: 144-week final data from the STOPAR study: Biomarkers in ART interruption study. *HIV Med*. 2012 Apr;n/a–n/a.
18. Livingston EG, Cohn SE, Yang Y, Watts HD, Bardequez AD, Jones TB, et al. Lipids and lactate in human immunodeficiency virus-1 infected pregnancies with or without protease inhibitor-based therapy. *Obstet Gynecol*. 2007 Aug;110(2 Pt 1):391–7.
19. Fontas E, van Leth F, Sabin CA, Friis-Møller N, Rickenbach M, d' Arminio Monforte A, et al. Lipid profiles in HIV-infected patients receiving combination antiretroviral therapy: are different antiretroviral drugs associated with different lipid profiles? *J Infect Dis*. 2004 Mar 15;189(6):1056–74.
20. Floridia M, Tamburrini E, Ravizza M, Tibaldi C, Ravagni Probizer MF, Anzidei G, et al. Lipid profile during pregnancy in HIV-infected women. *HIV Clin Trials*. 2006 Aug;7(4):184–93.