



11213
15

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MEDICAS Y
NUTRICION "SALVADOR ZUBIRAN"

ALTERACIONES METABOLICAS EN PACIENTES
CON VIH DURANTE EL TRATAMIENTO
ANTIRETROVIRAL

TESIS DE POSTGRADO
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
ESPECIALISTA EN ENDOCRINOLOGIA
P R E S E N T A .

DRA. BEATRIZ Y. *Loredo* LOREDO CORONADO

TUTORES: DR. CARLOS AGUILAR SALINAS
DR. SERGIO HERNANDEZ JIMENEZ



MEXICO, D. F.

2003

4



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

**TESIS
CON
FALLA DE
ORIGEN**

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN
SALVADOR ZUBIRÁN



INCMNSZ
INSTITUTO NACIONAL
DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN
"DR. SALVADOR ZUBIRÁN"
DIRECCIÓN DE ENSEÑANZA
TESIS PARA OBTENER EL GRADO DE
ESPECIALISTA EN ENDOCRINOLOGÍA

**ALTERACIONES METABÓLICAS EN PACIENTES CON VIH
DURANTE EL TRATAMIENTO ANTIRETROVIRAL**



DR LUIS F. USCANGA DOMINGUEZ
JEFE DE ENSEÑANZA DE POSTGRADO INNCMSZ



DR FRANCISCO J. GÓMEZ-PÉREZ
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE ENDOCRINOLOGÍA INNCMSZ



ASESORES DE TESIS. DR CARLOS AGUILAR SALINAS
DR SERGIO HERNÁNDEZ JIMÉNEZ

AGRADECIMIENTOS

Agradezco especialmente al Dr Carlos Aguilar- Salinas y al Dr Sergio Hernández Jiménez por su apoyo para la realización de este trabajo.

PRÓLOGO

En la última década se han publicado números estudios sobre las alteraciones metabólicas inducidas por el uso de fármacos antirretrovirales en pacientes infectados con virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).

Segun datos reportados en la Encuesta Nacional de Enfermedades Crónicas y la Encuesta Nacional de Salud, en nuestra población existe una alta prevalencia de enfermedades integrantes del síndrome metabólico (diabetes, hipertensión, obesidad, dislipidemia).

Dado lo anterior, se estima que las alteraciones metabólicas vistas en el tratamiento del paciente con VIH se observen con mayor frecuencia en nuestra población, por lo que ha surgido la necesidad de conocer la prevalencia, incidencia, factores de riesgo y tipo de alteraciones del síndrome metabólico.

RESÚMEN

ALTERACIONES METABÓLICAS EN PACIENTES CON VIH DURANTE EL TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL.

Introducción: Las personas con infección con VIH desarrollan anomalías metabólicas en relación al tratamiento antirretroviral y/o por la infección misma. Dentro de las alteraciones metabólicas que complican el tratamiento de los pacientes con infección por VIH, se incluyen anomalías en el metabolismo de la glucosa (resistencia a la insulina y diabetes), dislipidemia (hipertrigliceridemia y disminución de colesterol de alta densidad (C-HDL)), y aumento variable en las partículas de colesterol de baja densidad (C-LDL), así como lipodistrofia.

Objetivo: Conocer la prevalencia de alteraciones metabólicas con diferentes tratamientos antirretrovirales en pacientes con VIH durante su seguimiento en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición.

Material y métodos: En este estudio retrospectivo, transversal, se revisaron los expedientes de 440 pacientes con VIH. Se registraron antecedentes familiares y personales relacionados a síndrome metabólico. Se analizaron las siguientes variables: glucosa, triglicéridos, colesterol total, HDL-C, LDL-C, ácido úrico, transaminasas, fosfatasa alcalina, carga viral, índice de masa corporal (IMC), tensión arterial (TA) y tipo de tratamiento antirretroviral, durante su seguimiento en 3 visitas consecutivas.

Resultados: De los 440 pacientes con VIH, 88.8% eran hombres. La edad promedio fue de 34.8 años. 34.2% tenían historia familiar en primer grado de diabetes mellitus, 21.1% historia familiar de cardiopatía isquémica y 3.9% de dislipidemias; 52.4% de los pacientes tenían antecedentes de tabaquismo. Durante el seguimiento se observó un incremento progresivo en cada visita en los niveles de glucosa, triglicéridos, LDL-C y disminución de HDL-C, estas alteraciones se relacionaron con el incremento progresivo de peso.

Conclusión: Los datos obtenidos en esta revisión, demostraron que las alteraciones metabólicas encontradas en los pacientes infectados con VIH son principalmente dislipidemia (hipertrigliceridemia, HDL-c baja) e hiperglucemia. Dichos cambios se relacionaron al aumento del IMC. No se encontró correlación con la carga viral durante el seguimiento.

ÍNDICE

| | |
|----------------------------------|----|
| PRÓLOGO | 4 |
| RESÚMEN | 5 |
| INTRODUCCIÓN | 7 |
| - Marco teórico conceptual | 7 |
| - Justificación | 22 |
| HIPOTESIS | 22 |
| OBJETIVOS | 22 |
| MATERIAL Y METODOS | 23 |
| ANÁLISIS ESTADÍSTICO | 25 |
| RESULTADOS | 26 |
| GRAFICAS | 31 |
| DISCUSION | 38 |
| BIBLIOGRAFIA | 41 |

MARCO TEÓRICO

El uso de terapia antirretroviral altamente activa (TARAA) ha tenido una reducción significativa en la morbilidad y mortalidad de pacientes infectados por VIH, suprimiendo casi completamente la replicación del virus. Sin embargo, con los nuevos tratamientos antiretrovirales se ha desarrollado toxicidad a corto y mediano plazo que tiene impacto en la calidad de vida de estos pacientes¹⁻⁴.

Los diferentes regímenes de TARAA incluyen la combinación de medicamentos de tres diferentes categorías: inhibidores de transcriptasa reversa de tipo nucleósido (ITRN), inhibidores de transcriptasa reversa de tipo no nucleósido (ITRNN) e inhibidores de proteasas (IP). Los ITRNN y los ITRN inhiben a la transcriptasa reversa y suprimen la replicación del genoma viral. Los regímenes más frecuentes incluyen dos ITRN (abacavir, didanosida, lamivudina, estavudina, zalcitabina, zidovudina), en combinación con uno o dos IP (amprenavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir) y/o un ITRNN (efavirenz, nevirapina)^{1-4,5,6}.

Varios estudios clínicos y epidemiológicos han reportado en la última década, la asociación de alteraciones metabólicas denominadas en su conjunto como síndrome metabólico con el uso de fármacos antirretrovirales en pacientes infectados por el VIH.^{5,1} El síndrome metabólico incluye dislipidemia (hipertriglicidemia, elevación de colesterol de baja densidad -LDL- y disminución de colesterol de alta densidad -HDL), resistencia a insulina, intolerancia a carbonhidratos o diabetes, obesidad centripeta, hipertensión arterial, hiperuricemia, y cambios protrombóticos e inflamatorios²⁰.

Inicialmente se reportó un síndrome caracterizado por lipatrofia y lipodistrofia que se ha asociado con alteraciones metabólicas secundarias a la terapia antirretroviral, sobre todo con la denominada TARAA^{1,2,5,6}. La presentación clínica de estas alteraciones es similar a síndromes congénitos de lipodistrofia, los cuales se caracterizan por cursar con resistencia a la insulina o diabetes mellitus, dislipidemia y redistribución de tejido adiposo²¹.

El término de lipodistrofia asociado a VIH fue reconocido desde 1996, inicialmente descrito por algunos autores como "joroba de búfalo", síndrome de obesidad troncal o lipomatosis simétrica^{1, 9, 10}

En los últimos años se han reportado además otras manifestaciones metabólicas como dislipidemia, disregulación en el metabolismo de la glucosa, hipertensión, acidosis láctica y disminución de la densidad mineral ósea¹.

Lipodistrofia

En 1997 se reportó el primer caso de lipodistrofia en un paciente con VIH¹¹. Los primeros cambios clínicos descritos fueron lipohipertrfia en la región posterior del cuello, región pectoral y abdomen. Después se reportó una prevalencia del 8 al 13% de lipodistrofia facial y en extremidades, acompañada de aumento del perímetro abdominal, cambios asociados al uso de IP¹². Concomitante con estos cambios anatómicos se observó un aumento de las concentraciones de ácido láctico en suero y toxicidad mitocondrial por disfunción hepática. El patrón de distribución de grasa y las alteraciones metabólicas ha sido variable según el tipo de tratamiento antirretroviral¹.

Características de redistribución de grasa corporal de pacientes con VIH y TARAA.

| Datos clínicos | IP + INRT | INRT | SIDA terminal |
|------------------------------------|-----------|------|---------------|
| Pérdida de grasa facial y cervical | - | - | - |
| Venas superficiales prominentes | - | ? | - |
| Incremento de grasa cervical | - | ? | - |
| Grasa dorsal | - | - | - |
| Ginecomastia | - | - | - |
| Incremento de grasa visceral | - | +? | - |
| Peso corporal | - | - | - |
| Masa magra | - | ? | - |

Chen D, Misra A, et al. Lipodystrophy in Human Immunodeficiency Virus - Infected. JCEM 2002; 87 (11):4845-4856.

Según diferentes reportes, la prevalencia de lipodistrofia varía del 2 al 84% en adultos y del 1 al 43% en niños.^{6, 9, 10, 11, 13} Los cambios antropométricos y redistribución de grasa también varían según el tiempo de tratamiento. Generalmente ocurre a los 10 ó 18 meses del inicio del tratamiento antirretroviral⁵ y su prevalencia aumenta hasta el 50% después de 12 meses con esquemas antirretrovirales que incluyen IP. De este grupo de fármacos, el

más frecuentemente relacionado a lipodistrofia es el ritonavir, seguido de saquinavir

Estudios observacionales han identificado que dentro de los factores de riesgo para el desarrollo de lipodistrofia asociada a infección por VIH se incluyen tiempo de exposición a los IP e ITRN, edad mayor de 40 años, duración y severidad de la enfermedad por HIV, carga viral, conteo de CD4 e IMC. Estudios de análisis multivariado han reportado que la acumulación de grasa tiene correlación con el sexo femenino, menor carga viral e IMC alto, mientras que la depleción de grasa se asocia con IMC bajo y con el uso de estavudina.

Han surgido varias hipótesis para explicar el desarrollo de lipodistrofia asociada a VIH-TARAA:

1. La inhibición de CRBPA-1 por Inhibidores de Proteasa da como resultado apoptosis y alteración en la diferenciación de adipocitos periféricos y proliferación de adipocitos viscerales e intraabdominales conllevando a los cambios típicos de la distribución grasa en estos pacientes. Disminución en la depuración de lipoproteínas circulantes producida por la liberación de citocinas.
2. Incremento en la actividad de la proteína ligadora de elementos reguladores de esterol (SRERP) la cual altera la diferenciación de los adipocitos y disminuye los niveles de leptina, contribuyendo al desarrollo de lipodistrofia.
3. Las proteínas relacionadas a VIH-1 (Tat, Vpr, Vif, Vpu, Rev, Nef) son elementos importantes en la replicación viral y en las función celular. Se ha descrito en estudios in vitro, que Vpr inhibe la actividad de los receptores activadores de la proliferación de peroxisomas (PPAR), lo cual influye en la diferenciación y apoptosis de adipocitos. Tat ha sido implicado en la activación del factor nuclear κB con la subsecuente inducción del factor de necrosis tumoral alfa (FNT- α), el cual inhibe la captación de ácidos grasos libres por adipocitos. El FNT- α causa directamente resistencia a insulina por inhibición de la señalización de la traducción de insulina en el receptor de insulina, por fosforilación de IRS-1, y disminución de la traslocación de GLUT-4.

Dislipidemia

Los cambios en el metabolismo de lípidos varían según el fármaco antirretroviral. La dislipidemia relacionada con la administración de TARAA se reportó inicialmente con el uso de ritonavir, aún incluso en la primera semana del inicio del tratamiento. En pacientes tratados con IP, los niveles de triglicéridos aumentan en promedio 113%, con un aumento concomitante del colesterol total, así como de lipoproteína (a) (Lpa). Hasta el momento actual, no se han descrito cambios en los niveles de colesterol de alta densidad (HDL). El aumento en niveles de colesterol y triglicéridos es mayor en pacientes tratados con efavirenz y ritonavir, respectivamente^{11,12,13}. De todos los IP, el indinavir es el que parece tener menos efectos sobre lípidos, los inhibidores de transcriptasa reversa de tipo nucleósido y la nevirapina no parecen producir efectos significativos en lípidos¹⁴. La hiperlipidemia es producida por la supresión de lipasa lipoproteica, así como por el incremento en la lipogénesis por estimulación de la sintetasa hepática de triglicéridos.^{12,14}

Ateroesclerosis y riesgo cardiovascular

Dados los cambios metabólicos observados en el tratamiento antirretroviral para VIH, es esperable que se produzca un incremento en el riesgo cardiovascular^{15,16}.

La ateroesclerosis prematura que ocurre en los pacientes infectados por VIH, es multifactorial¹⁷. La proteína reguladora del HIV "Tat", produce disfunción endotelial directa (por medio de la disminución de la actividad de la óxido nítrico sintetasa), aumenta el estrés oxidativo y la expresión de moléculas de adhesión. A su vez, los NRTIs también producen alteraciones en la función endotelial.¹⁸

Se han publicado diversas series que demuestran el aumento de eventos cardiovasculares en pacientes con VIH y el uso de TARAA que incluyan Pis^{17,19,20}. La incidencia varía del 1.5 al 2% en pacientes con VIH que reciben Pis. Sin embargo, aún cuando existen algunos reportes que demuestran aumento en ciertos marcadores de riesgo coronario como son PAI-1 (inhibidor del activador del plasminógeno) y APT (activador del plasminógeno tisular)^{21,22,23} en los eventos cardiovasculares ocurridos en pacientes con VIH tratados con IP.

También se han evidenciado otros factores de riesgo cardiovascular tradicionales (historia familiar de enfermedad coronaria, tabaquismo, hipertensión, diabetes mellitus e hiperlipidemia).^{47,48} Nina Fris y cols., recientemente publicaron un estudio prospectivo multicéntrico que tuvo por objeto determinar los factores de riesgo para enfermedad cardiovascular asociados con antirretrovirales; los factores de riesgo principales fueron edad, carga viral suprimida y dislipidemia.⁴⁹ Klein y cols. reportaron una serie de más de 4000 pacientes con VIH, una mayor tasa de eventos cardiovasculares, en comparación con personas no infectadas (6.5 vs 3.8 eventos en 1000 personas/año).

En el estudio retrospectivo de Frankfurt, se encontró un aumento de 4 veces en la incidencia de infarto agudo al miocardio en pacientes con infección por VIH desde la administración de esquemas de TARAA que incluyen IP, en comparación con los esquemas antirretrovirales previos al uso de IP.⁵⁰

Para demostrar la presencia de aterosclerosis prematura en estos pacientes algunos investigadores han realizado estudios usando ultrasonografía de arterias coronarias y carótidas, así como tomografía computarizada con emisión de electrones.⁴⁹ Es de particular interés que en las biopsias realizadas durante los procedimientos de revascularización coronaria de estos pacientes se ha detectado la presencia de germen infeccioso como citomegalovirus y *Chlamidia pneumoniae*.^{49,51}

Alteraciones en el metabolismo de glucosa

Los estudios más recientes indican que, además de la hiperinsulinemia, los pacientes con VIH y síndrome de lipodistrofia tienen elevados los niveles de PAI-1 y tPA, y que el tratamiento con metformin disminuye significativamente los niveles de estas dos proteínas y de insulina, lo que sugiere que los medicamentos que sensibilizan a la insulina pueden mejorar el perfil de riesgo cardiovascular en estos pacientes.^{47,48} Además, la hiperinsulinemia por sí sola puede ser aterogénica y promover el crecimiento y migración de las células vasculares de músculo liso; asimismo, el tratamiento con IP disminuye la vasodilatación en pacientes con VIH, lo que promueve la disfunción endotelial.^{15,27,43}

El tratamiento TARAA, particularmente IPs se ha asociado con aproximadamente 1% a 20%^{4,12,13,14} según la serie revisada para el desarrollo de DM2, aunque en algunos estudios mediante CTOG se encontro hasta 7% vs. 05% del grupo control, los pacientes con VIH y lipodistrofia 35% resultaron intolerantes a carbohidratos por CTOG vs 5% del grupo control. Estudios recientes postulan que los IPs alteran la tolerancia a la glucosa en pacientes infectados por VIH debido a dos mecanismos 1) induccion de resistencia a insulina en músculo y tejido adiposo y 2) por disminución en la funcion de la célula B pancreática.

Otros estudios han informado hasta una incidencia de 40% para Síndrome Metabólico asociado con TARAA.¹⁵

Alteraciones metabólicas en pacientes con VIH con lipodistrofia

| VARIABLES | Temprana | Media | Tardia |
|---------------------------|----------|------------|--------|
| TOS | Normal | Normal o + | ** |
| Colesterol | - | - | - |
| VLDL | Normal | Normal o + | ** |
| HDL | - | Disminuye | - |
| LDL | Normal | - | - |
| Glucosa | - | Normal o + | - |
| Insulina | - | - | - |
| Índice glucosa - insulina | - | Normal o + | - |

De Sellmeyer D, Grunfeld D. Endocrine and Metabolic Disturbances in Human Immunodeficiency Syndrome. Endocrine Reviews 1996; 17(5): 514-23.

Cambios metabólicos de los pacientes con VIH con TARAA

| VARIABLES | SIDA | ITRN | IP + ITRN |
|------------------------|--------|--------|-----------|
| Colesterol total | - | - | + |
| Colesterol-HDL | - | - | - |
| Colesterol-LDL | - | - | - |
| Triglicéridos | + | - | - |
| Glucosa ayuno | - | + | + |
| Tolerancia a glucosa | Normal | Normal | - |
| Insulina | - | Normal | + |
| Resistencia a insulina | | | - |

ITRN = Inhibidores de transcriptasa reversa de tipo nucleosido IP = Inhibidores de proteasas
 + aumento, - disminución, - poco claro, + presente, - ausente

Los primeros cambios asociados al uso de Inhibidores de Proteasa (IP) en relación al síndrome metabólico son hipertrigliceridemia, hiperinsulinemia e incremento de péptido C, estos cambios ocurren antes de los cambios antropométricos; para algunos autores como Grunfeld y Carr el primer cambio metabólico es una disminución en HDL colesterol e hipertrigliceridemia.^{4,13}

Patogénesis:

Otros autores consideran que los mecanismos responsables de hiperlipidemia en pacientes con VIH tratados con TARAA son ^{4,6,12,15,19,24}

1. Sobreproducción de partículas VLDL por el hígado. Se ha encontrado que los IP estimulan *in vitro* la producción de lipoproteínas ricas en triglicéridos en las células HepG2. Existe una menor degradación de apolipoproteína B-100 dentro de las células hepáticas, lo que puede contribuir a la sobreproducción de las partículas VLDL.
2. Retraso en la eliminación de lipoproteínas ricas en triglicéridos. Se piensa que los IP producen dislipidemia inhibiendo las proteínas humanas que están involucradas en el metabolismo de lípidos, incluyendo las aspartil proteasas, las cuales tienen homología con el sitio catalítico de la proteasa de HIV-1, a la cual se unen todos

- los IP. Una de esas proteínas es la relacionada con el receptor de LDL (LRP). Sin embargo, no hay evidencia experimental para esta hipótesis y los estudios en roedores muestran que la disrupción específica de LRP se asocia con hiperlipidemia sólo después de la disrupción del receptor de LDL.
3. Incremento en la actividad de la proteína ligadora de elementos reguladores de esterol (SREBP) la cual altera la diferenciación de los adipocitos (lo cual contribuye a la lipodistrofia) y disminuye los niveles de leptina (12). En hepatocitos SREBP induce genes lipogénesis, lo cual incrementa la producción de VLDL, el incremento en los niveles de lípidos y disminución en los niveles de leptina causa resistencia a la insulina y esto ocasiona activación SREBP, perpetuando este ciclo.
 4. Proteína tipo 1 transportadora del ácido retinoico celular (CRBPA-1), la cual se une al ácido retinoico intracelular facilitando su conversión a 9-cis-RA, el cual actúa como ligando para el receptor retinoico X (RXR) que son ligandos dependientes de factores de transcripción como PPAR gamma, esto da como resultado la formación de un complejo molecular (9-cis-RA-RXR-PPAR γ) que interactúa en la transcripción genética y diferenciación de adipocitos.
 5. La inhibición de CRBPA-1 por Inhibidores de Proteasa da como resultado apoptosis y alteración en la diferenciación de adipocitos periféricos y proliferación de adipocitos viscerales e intraabdominales conllevando a los cambios típicos de la distribución grasa en estos pacientes.
 6. Inhibición de la traslocación y actividad intrínseca del transportador de glucosa (GLUT 4) que se expresa principalmente en tejido adiposo y músculo esquelético, este mecanismo está implicado en el desarrollo de resistencia a insulina.
 7. También tienen un papel importante los factores genéticos, como polimorfismos en apo E, proteína plasmática involucrada en el transporte de colesterol, que reconoce receptores de LDL, tiene un gen polimórfico con 3 isoformas (E2,3,y 4). La isoforma E4 se ha relacionado con resistencia insulina y aterosclerosis. CIII que se ha encontrado en algunos pacientes con infección por VIH, se desconoce el impacto que pueden tener los antiretrovirales en la expresión clínica de estos polimorfismos lipídicos.

8. Existen semejanzas con el síndrome de Cushing. La valoración del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal en pacientes con VIH y lipodistrofia revela que estos pacientes mantienen el ritmo circadiano del cortisol y una respuesta normal a dexametasona. Sin embargo, el cortisol puede sintetizarse en el tejido adiposo (conversión de cortisona a cortisol) por la enzima 11 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 1, ya que la expresión de esta enzima y de receptores de glucocorticoides es mayor en la grasa visceral que en la subcutánea. Por lo anterior, se piensa que una concentración elevada de glucocorticoides a nivel local, aún sin hipercortisolismo sistémico, pueda inducir adiposidad regional; sin embargo, no se ha demostrado que este mecanismo contribuya al desarrollo de lipodistrofia en esta población.
9. Alteraciones consecutivas a antirretrovirales no IP, como es el caso de la inhibición de DNA polimerasa γ , requerida para la replicación de DNA mitocondrial (asociada a lipodistrofia) por los INRT, sin conocimiento aún de su efecto causal en complicaciones metabólicas.
10. El tratamiento antirretroviral con nucleósidos se ha asociado con toxicidad mitocondrial, que resulta en acumulación de piruvato y el desarrollo subsecuente de acidosis láctica lo cual es un disparador potente de la muerte de adipocitos; esto se acentúa con la combinación con Inhibidores de Proteasa. La anormalidad se presenta en los primeros seis meses de tratamiento y es más frecuente en los tratados con estavudina en comparación con lo observado con zidovudina u otros antirretrovirales. Por otro lado, el uso combinado de estavudina con didanosina se asocia a una mayor frecuencia de esta alteración en comparación con otras combinaciones y el abacavir se asocia con menos frecuencia.
11. Hiperlactacidemia. Con la terapia antirretroviral altamente activa la dosis promedio acumulativa de ITRN es mayor que la utilizada previamente. Existen reportes de acidosis láctica y esteatosis hepática en pacientes con VIH que están en tratamiento con ITRN, aunque los estudios retrospectivos y prospectivos han mostrado que, afortunadamente, la acidosis láctica o la esteatosis hepática severas son muy poco frecuentes en este tipo de pacientes. Las manifestaciones

clínicas generadas por la hiperlactatemia son muy diversas, y el cuadro clínico varía desde severo, compensado crónico, hasta intermitente asintomático. Sin embargo, en estos pacientes la hiperlactatemia puede ocurrir por otras causas más comunes, como hipoxia, sepsis, deficiencia de tiamina, intoxicación por alcohol, trastornos mitocondriales o neoplasias

12. El incremento en los niveles de ácidos grasos libres en la circulación esplénica, es asociado con incremento en la síntesis de triglicéridos, lo que contribuye a la resistencia a insulina por vía del metabolismo competitivo de sustratos (denominado ciclo de Randle)

13. Recientemente se ha demostrado en estudios transversales que los pacientes infectados con VIH tienen hipoadiponectinemia y disminución de los niveles de leptina. La adiponectina es una citoquina, la cual es expresada en adipocitos, contribuyendo al aumento en la sensibilidad hepática a la insulina, por inhibición de enzimas hepáticas gluconeogénicas, su disminución en pacientes con VIH, (principalmente asociado con NRTIs) contribuye al desarrollo de resistencia a la insulina, por aumento de grasa abdominal y elevación de triglicéridos. La leptina también es sintetizada y secretada por adipocitos, producto del gen OB en el cromosoma 6 en roedores, la deficiencia de leptina, se ha asociado con el desarrollo de obesidad en estos roedores, la leptina ejerce su efecto inhibiendo el apetito (por inhibición del neuropeptido Y) que conlleva a menor ingesta de alimento, aumento de la oxidación de grasa y pérdida de peso. ^{11, 12}

14. La administración de adiponectina y leptina en modelos murinos con diabetes y lipodistrofia, mejoró notablemente la resistencia a insulina, al mejorar la sensibilidad a insulina, por aumento del transporte y oxidación de ácidos grasos libres y reducción de lípidos intramocelulares.¹³

Es interesante que los Inhibidores de proteasa no solo inducen dislipidemia en pacientes infectados con VIH, ya que pacientes que reciben estos medicamentos como profilaxis, también desarrollan alteraciones en lípidos y en el metabolismo de glucosa; los pacientes infectados con VIH estables, presentan altos niveles de depuración de insulina y una sensibilidad en los tejidos periféricos incrementada, cuando se comparan mediante

clamp insulinémico euglicémico con pacientes no infectados.⁴ Este incremento en la captación hepática es debida a un aumento de la disposición no oxidativa de la misma.

Mecanismos involucrados en la dislipidemia en pacientes infectados con VIH que reciben TARAA



Tratamiento de lipodistrofia:

Para tratamiento de lipodistrofia existen algunos estudios prospectivos, aunque con la limitante de poco número de pacientes, como el uso de GH recombinante que mejora la distribución de grasa truncal, pero empeora la tolerancia a la glucosa. Y el uso de leptina en pacientes infectados con VIH, encontrándose mejoría en cuanto a resistencia a insulina y lipodistrofia

Los estudios de sustitución de fármacos antiretrovirales para tratar la lipodistrofia, se pueden agrupar en dos posibilidades. La sustitución de los inhibidores de proteasa por un inhibidor de transcriptasa inversa no nucleósido, como vevirapina o efavirenz o un nucleósido como abacavir, constituyendo la primera estrategia de sustitución, y la que cuenta con mayor número de estudios, la reversión completa de los cambios corporales no se ha informado en ningún estudio, en algunos estudios de sustitución de PIs que

sugieren mejoría de la lipodistrofia, los resultados favorables se restringen a la obesidad abdominal, la lipodistrofia generalmente no mejora., recientemente se ha informado la estavudina por otros inhibidores de la transcriptasa inversa nucleosidos como zidovudina o abacavir , tienen ligera mejoría de la lipodistrofia.^{40, 41, 42, 43}

La metformina en el tratamiento de lipodistrofia de acuerdo a dos estudios se observó una disminución de la grasa intrabdominal al cabo de 2 a 3 meses. Las glitazonas no han demostrado efectos significativos en lipodistrofia.^{44, 45}

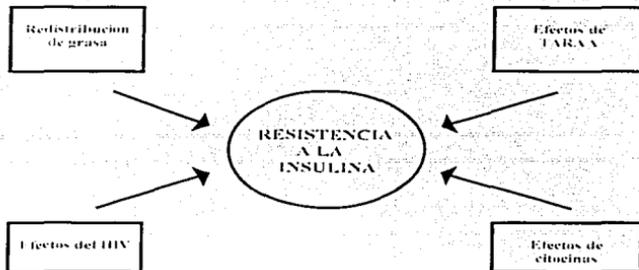
En cuanto a las medidas generales para tratar las alteraciones de la distribución de la grasa corporal, existen pocos estudios que evalúen el efecto de una dieta en estos pacientes. El ejercicio físico también puede ser importante para tratar las alteraciones de la grasa corporal.

Tratamiento de dislipidemia:

Para el tratamiento farmacológico de la dislipidemia, existen numerosos estudios que consideran que antes de considerar la prescripción de fármacos hipolipemiantes, se debe considerar la suspensión de medicamentos como inhibidores de proteasa, esto de acuerdo a la respuesta virológica e inmunológica y/o cambiar por un fármaco antiretroviral equipotente con los inhibidores de proteasa.^{46, 47}

Datos de los estudios obtenidos indican que la resolución de la dislipidemia puede no ser completa. De acuerdo a varias revisiones de estudios en pacientes con VIH, las estatinas son el fármaco de elección si la hipercolesterolemia es la alteración metabólica predominante. Se recomienda evitar el uso concomitante de inhibidores de proteasa con simvastatina y lovastatina ya que se metaboliza a través de la isoenzima 3 A4 del citocromo P450, y la fluvastatina que lo hace a través de la isoenzima 2C9 del mismo citocromo, debido a que aumenta su toxicidad. Los inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleosidos son inductores del citocromo P-450 y pueden disminuir las concentraciones plasmáticas de las estatinas. La pravastatina que no interacciona con el citocromo P-450 y la atorvastatina, que lo hace con su isoenzima 3 A4, en menor medida que las otras estatinas constituyen el tratamiento de elección en los pacientes infectados por el VIH.^{48, 49, 50} El tratamiento de la elección de la hipertrigliceridemia son los fibratos, debido que disminuyen niveles de triglicéridos mediante un aumento en la actividad de lipoproteinlipasa, e inducen también una reducción de LDL -C. Gemfibrozil es el que se ha utilizado con mayor frecuencia en los pacientes infectados con VIH. Si es necesario se pueden combinar estatinas y fibratos.^{51, 52}

MECANISMOS ASOCIADOS A RESISTENCIA A LA INSULINA EN PACIENTES CON VIH DURANTE TRATAMIENTO ANTIRETROVIRAL



Tratamiento para resistencia a insulina:

En cuanto al tratamiento farmacológico para los pacientes con VIH que presentan resistencia a insulina y/o diabetes mellitus. Existen varios estudios que demuestran el efecto benéfico en pacientes con sobrepeso y lipoacumulación, el riesgo de acidosis láctica con metformin es excepcional.⁴⁴⁻⁴⁵ Si la lipotrofia es el cambio corporal predominante, el tratamiento con tiazolidenonas parecía prometedor, sin embargo en un estudio reciente con rosiglitazona no se observó mejoría de la lipotrofia subcutánea y además se asoció con un incremento de hipertrigliceridemia e hipercolesterolemia, aunque la resistencia a la insulina mejoró.⁵²

Tratamiento de complicaciones metabólicas en pacientes con VIH durante TARAA

| Complicaciones | Tratamiento | Mecanismo de acción |
|-------------------------------|--|--|
| Hipertriglicidemia | <ul style="list-style-type: none"> - Dieta, ejercicio - Cambio a otro TARAA - Fibratos (gemfibrozil, fenofibrato) | Activación de PPAR α |
| Hipercolesterolemia | <ul style="list-style-type: none"> - Dieta, ejercicio - Cambio a otro TARAA - Estatinas (atorvastatina) | Inhibición de HMG-CoA reductasa |
| DM tipo II | <ul style="list-style-type: none"> - Dieta, ejercicio - Metformin - Sulfonilureas - Insulina - Glitazonas | <ul style="list-style-type: none"> - Sensibiliza a insulina/promueve gluconeogenesis - Estimula secrecion de insulina - Promueve utilizacion de glucosa - Agonista PPAR γ/promueve accion insulina |
| Acidosis láctica | Antidiabéticos | <ul style="list-style-type: none"> - Revierte los índices lactato/piruvato y β OH butirato/acetacetato. Mejora función mitocondrial |
| Aumento de grasa abdominal | <ul style="list-style-type: none"> - Metformin - Hormona de crecimiento - Hormona de crecimiento | <ul style="list-style-type: none"> - Estimulan el catabolismo y favorecen pérdida de peso |
| Disminucion de grasa corporal | <ul style="list-style-type: none"> - Esteroides anabólicos - Glitazonas | Estimulan el anabolismo y favorecen ganancia de peso |

Lineamientos para la valoración de pacientes con VIH y tratamiento con TARAA :^{39,40}

1. **Obtener un perfil de lípidos en ayuno antes de iniciar la TARAA y repetirlo en un lapso de 2 a 3 meses.**
2. **La evaluación de la dislipidemia debe ser como en otros pacientes en relación a la consideración de la etiología y establecimiento del riesgo cardiovascular.**
3. **Causas secundarias deben tratarse o eliminarse si es posible.**
4. **El nivel de riesgo cardiovascular será la guía para intensidad del tratamiento. Esto es muy importante particularmente en la prevención primaria**
5. **No se han establecido metas específicas de niveles de colesterol LDL en pacientes con infección por VIH. La AACTG (Adult AIDS Clinical Trial Group Cardiovascular Disease Focus Group) recomienda aplicar las guías de la NCEP (National Cholesterol Education Program), que sugieren establecer la meta de niveles de colesterol LDL de acuerdo al riesgo cardiovascular.**

En el tercer reporte se identificó al síndrome metabólico como meta secundaria, debido a la evidencia en su participación en el riesgo de enfermedad coronaria. Para pacientes con triglicéridos mayores a 500 mg/dl se recomienda tratamiento para disminuirlos antes de establecer el riesgo cardiovascular por los niveles de colesterol LDL.

JUSTIFICACIÓN:

El advenimiento de la infección por VIH y su consecuencia final, el síndrome de inmunodeficiencia adquirida, ha generado un problema de salud en nuestro país. En la última década, con el advenimiento de la terapia antiretroviral altamente activa, ha ocurrido un cambio en la infección por VIH a ser una enfermedad crónica, con situaciones morbosas derivadas de la misma, como es el síndrome de lipodistrofia y sus consecuencias metabólicas.

En nuestro país no existen hasta el momento reportes descriptivos de la prevalencia de alteraciones metabólicas en este grupo poblacional, asimismo se desconoce la incidencia de cambios morfológicos y metabólicos con el tratamiento antiretroviral altamente activo TARAA en la población mexicana, por lo que resulta importante realizar estudios prospectivos y retrospectivos para identificar cuantitativamente la magnitud de problema de salud en nuestro país, por el riesgo cardiovascular que esto conlleva y así identificar factores de riesgo para desarrollar estrategias de prevención y tratamiento oportuno.

OBJETIVO GENERAL:

Conocer la prevalencia e incidencia de alteraciones metabólicas con diferentes tratamientos antiretrovirales en pacientes con infección por Virus de Inmunodeficiencia Humana durante su seguimiento en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

1. Conocer las diferencias en alteraciones metabólicas y morfológicas entre terapia antiretroviral convencional y TARAA.
2. Analizar influencia de tiempo de exposición con cada régimen terapéutico y el desarrollo de complicaciones metabólicas
3. Conocer la influencia de la carga viral, género, IMC, en el desarrollo del síndrome de lipodistrofia.
4. Determinar la frecuencia de lipodistrofia asociada a infección por VIH y/o tratamiento antiretroviral altamente activa

5. Determinar si la historia familiar de síndrome metabólico o diabetes es un factor de riesgo mayor para desarrollar complicaciones metabólicas en pacientes con VIH tratados con TARAA en una muestra de población mexicana.
6. Establecer si el nivel de lípidos basal es un factor de riesgo pronóstico para el desarrollo del síndrome de lipodistrofia en esta muestra de población estudiada.

MATERIAL Y METODOS:

Tipo de estudio. Retroactivo, longitudinal, de una muestra poblacional.

Entre enero de 1985 y julio de 2003, 550 pacientes, fueron estudiados en el Instituto Nacional de la Nutrición Salvador Zubiran con diagnóstico confirmado de VIH mediante Prueba de ELISA en dos determinaciones y prueba confirmatoria por Western Blot en pacientes asintomáticos y ELISA en una o dos determinaciones en pacientes con sospecha clínica de enfermedad definitiva, al momento de ingreso al Instituto, que acudían regularmente a la consulta externa en la clínica de VIH de este Instituto.

Se eligieron 440 expedientes del total de los 550 pacientes iniciales, los cuales eran vírgenes a tratamiento, o bien no recibieran tratamiento antirretroviral altamente activo (TARAA) que contaban por lo menos de 3 visitas consecutivas, que contarán con historia clínica, exploración física con mediciones antropométricas y bioquímicas con las variables que a continuación se describen, con un periodo no mayor de 6 meses entre cada visita.

La localización de los pacientes se logró mediante la revisión en los archivos de la Institución en base a listas de diagnósticos principales de ingreso así como casos de defunciones.

VARIABLES analizadas:

Antecedentes familiares para DM y dislipidemia

Tabaquismo

Peso

Talla

IMC

Presión sistólica

Presión diastólica

Cintura

Carga viral

Glucosa

Colesterol total

Triglicéridos

HDL-C

LDL-C

Acido úrico

Transaminasas

Fosfatasa alcalina

Tipo de tratamiento antiretroviral..

Duración del tratamiento antiretroviral

Duración y estado de infección por VIH.

Para realizar el diagnóstico de **síndrome metabólico** en nuestra población estudiada se tomaron los criterios del ATP III : El paciente debía de contar de por lo menos 3 factores de riesgo para diagnóstico .

| Factor de riesgo | |
|--------------------|------------------------|
| Obesidad abdominal | Circunferencia cintura |
| Hombre | > 102 cm |
| Mujer | > 88 cm |
| Triglicéridos | >150mg/dl |
| HDL colesterol | |
| Hombre | <40mg/dl |
| Mujer | <50mg/dl |
| Presión arterial | >130/85mmHg |
| Glucosa de ayuno | >110mg/dl |

Para valorar la incidencia del Síndrome de Lipodistrofia, se tomaron en cuenta alteraciones en la distribución de la grasa :

Lipohipertrofia: Obesidad troncal
Acumulación de grasa dorsocervical
Ginecomastia.

Lipoatrofia: Reducción de grasa subcutánea en cara y región glútea
Hipotrofia de extremidades pélvicas y torácicas.

Criterios de inclusión:

1.- Pacientes con diagnóstico de infección por VIH, que contaran por lo menos con 3 visitas consecutivas en un lapso menor de 6 meses entre cada evaluación.

Criterios de exclusión:

- 1.- No contar con por lo menos 3 visitas consecutivas en un lapso no mayor de 6 meses
- 2.- Embarazo
- 3.- Pacientes con uso de esteroides.
- 4.- Pacientes que recibieran TARAA previo a su ingreso al Instituto.

ANALISIS ESTADISTICO:

El analisis estadistico se realizó mediante software SPSS, para de terminación de prueba T pareada y se confirmaron los datos por analisis de varianza ANOVA.

RESULTADOS:

De los 440 pacientes con VIH, 88.8% eran hombres. La edad promedio fue de 35 años, 34.2% tenían historia familiar de primer grado de diabetes mellitus; 21.1% tenían historia familiar de cardiopatía isquémica y 3.9% de dislipidemias, 52.4% de los pacientes tenían antecedentes de tabaquismo, 4.2% tenían intolerancia a carbohidratos al momento de ingreso al Instituto. (Tabla 1)

Las variables metabólicas basales de los pacientes infectados con VIH al ingreso al Instituto fueron media de glucosa 91 mg/dl , triglicéridos 152mg/dl , colesterol total 146mg/dl , HDL-C 36 mg/dl , LDL-C 80mg/dl , carga viral 166.967, IMC 23.8, presión arterial sistólica: 116 mmHg, presión arterial diastólica 65 mmHg (tabla2)

(tabla 1) Características basales de los pacientes al ingresar al INNSZ

| | N (total=440) | % |
|------------------------------|------------------|------|
| Hombres | 317 | 88.8 |
| Mujeres | 40 | 11.2 |
| Edad | 34.9 | - |
| Antec. fam. DM 1er grado | 150 | 34.2 |
| Antec. fam. DM 2do grado | 34 | 7.7 |
| Intolerancia a carbohidratos | 15 | 4.2 |
| Síndrome metabólico | 29 | 6.6 |
| Dislipidemia | 14 | 3.9 |
| Cardiopatía isquémica | 75 | 21.1 |
| Tabaquismo | 196 | 52.4 |
| Acantosis nigricans | 35 | 9.8 |
| Lipodistrofia | 37 | 10.4 |

Durante el seguimiento de este grupo de pacientes en el Instituto, encontramos en la evaluación de la primera visita que un 95.5% de los pacientes (n=420) recibían inhibidores de transcriptasa reversa nucleosídicos, 27% de ellos (n=113) recibían inhibidores de transcriptasa reversa no nucleosídicos, y 53% (n=223), inhibidores de Proteasa... de los cuales un 26% (n=108) correspondía a indinavir, 12.6% (n=53) ritonavir, 11.9% (n=50) saquinavir, 13.1% (n=55) nelfinavir, kaletra 1.4% (n=6) y amprenavir 0.5% (n=2).

En la segunda visita encontramos que de los 440 pacientes valorados un 63% (n=277) recibían inhibidores de transcriptasa reversa nucleosídicos (ITRN) , 20% (n=89) recibían inhibidores de transcriptasa reversa no nucleosídicos (ITRNN), y 44.5% (n=196) inhibidores de proteasa (IP) de los cuales, 20.5% (n=90) recibían indinavir, 12% (n=54) ritonavir, 9.5%

(n=42) saquinavir, 11% (n=50) nelfinavir, 3.5% (n=16) kaletra y 1% (n=4) recibían amprenavir.

En la tercera visita se encontró que un 78% de los pacientes recibían ITRN, 25.5% recibían ITRNN, 60% IP, de ellos 22% recibían indinavir, 18% correspondieron con ritonavir, con el mismo porcentaje de pacientes que recibían saquinavir y nelfinavir, y en menor proporción kaletra 5% y amprenavir 55% del total de IP. (tabla2)

Durante las siguientes visitas (primera, segunda y tercera) (tabla 1) se observó un decremento significativo en la carga viral. En paralelo hubo una recuperación progresiva de peso, concomitantemente con elevación de glucosa, 97 ± 25.5 mg/dl, 100 ± 27.6 mg/dl y 101 ± 17.6 mg/dl, respectivamente; triglicéridos 205 ± 125 , 250 ± 145 , y 285 ± 172 mg/dl y moderadamente de LDL, con disminución substancial de HDL, 38 ± 10 , 40 ± 13.5 y 37 ± 11.5 mg/dl respectivamente en cada visita. (tabla2)

(Tabla2) Valores promedio de las diferentes variables durante el seguimiento de los pacientes con VIH en el INNSZ.

| | Basal | Visita 1 | Visita 2 | Visita3 |
|-----------------------------------|---------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| Fármaco antirretroviral | | | | |
| - Nucleosido | | 95.5% | 93% | 79.8% |
| - No nucleosido | | 27.0% | 20.2% | 79.5% |
| - Inh proteasa | | 53.1% | 44.5% | 25.5% |
| Peso (kg) | 65.3 ± 11.5 | 67.6 ± 10.1* | 68.5 ± 8.6* | 65.4 ± 10 |
| TA sistólica | 114.7 ± 11.72 | 115.5 ± 11.37 | 120.3 ± 12.8 | 120.6 ± 12.6 |
| TA diastólica | 115 ± 11.9 | 75.3 ± 9.08 | 78.59 ± 10.05 | 79.8 ± 10.4 |
| Carga viral | 195097-237599 | 39520-186788 | 14954-20141 | 4856-33836 |
| Glucemia de ayunas (mg/dl) | 91.1 ± 26.52 | 97.4 ± 26.5 | 100 ± 26.7 | 100.4 ± 17.6 |
| Triglicéridos (mg/dl) | 152.5 ± 74.7 | 205.7 ± 124.6* | 250 ± 144.2* | 284.7 ± 172.5* |
| Colesterol total (mg/dl) | 145.7 ± 37.5 | 178.5 ± 147.9* | 202.6 ± 149.0* | 196.6 ± 61.32 |
| C - HDL (mg/dl) | 36.27 ± 13.15 | 38.8 ± 10.33* | 40 ± 13.46 | 37.2 ± 11.4 |
| C - LDL (mg/dl) | 80.0 ± 28.16 | 100.97 ± 36.18 | 107 ± 36.42 | 107.4 ± 43.92 |

*p<0.01 en comparación a la visita inicial

Al analizar las diferentes variables en cada valoración, mediante prueba de T pareada, se observó el mayor aumento en los niveles de triglicéridos, sobre todo en la primera visita, en comparación con niveles basales de 53% (p<0.01), en la segunda visita aumentaron un 38% (p < 0.01 en comparación a niveles de triglicéridos en la primera visita y tercera visita 34.5% (p<0.01) en comparación a los niveles de la segunda visita. (ver tabla 2)

En cuanto a niveles de colesterol también aumentaron 31%.22% y1.7%. en la primera, segunda y tercera visita respectivamente.; los niveles de HDL-C disminuyeron , en la primera evaluación 2.7% ($p<0.01$) respecto a niveles basales, y segunda valoración 1.2% respecto a niveles de HDL-C en la primera visita , sin embargo aumentaron en la tercera visita un 4.7%, comparativamente a niveles en la segunda visita. Los parametros de TAS y TAD también aumentaron 0.5 y 2%, en la primera valoración, 1.2 y 2% respectivamente en la segunda visita, solo con significancia estadística en la TAD en ambas valoraciones. Esto se correlaciono con un aumento en peso de 2.5% entre el promedio basal y la primera valoración ($p<0.01$) y aumento de 0.5% en peso en la segunda visita , en comparación con la primera ($p=0.077$) ,de 0.9% ($p<0.01$) de diferencia entre la segunda y tercera evaluación y 3.7% ($p<0.01$) al comparar el peso promedio entre la valoración inicial y valoración final (ver tabla 3)

La presencia de acantosis nigricans y lipodistrofia estuvo presente en 9.5% y 10% respectivamente, en la primera valoración, al realizar analisis multivariado, se encontró que durante el seguimiento, el porcentaje de los pacientes que desarrollaron lipodistrofia fue de 16%.

(Tabla3) Diferencias entre las variables durante cada valoración en pacientes con VIH
Prueba de T pareada

Visita basal a visita 1

| | N | Media | D.E. | 95% IC | T | P |
|--------------------------|-----|-------|-------|----------|------|--------|
| Triglicéridos (mg/dl) | 215 | 53.2 | 117.5 | 37.4-69 | 6.6 | P<0.01 |
| Colesterol total (mg/dl) | 203 | 31.8 | 38.3 | 26.5-37 | 11.8 | P<0.01 |
| HDL (mg/dl) | 157 | 2.7 | 12.0 | 0.8-4.6 | 2.8 | P<0.01 |
| Peso (kg) | 210 | 2.59 | 5.5 | 1.8-3.3 | 6.7 | P<0.01 |
| TA sistólica (mmHg) | 185 | 0.5 | 10.4 | 1.0-2.0 | 0.5 | P=0.50 |
| TA diastólica (mmHg) | 185 | 2.0 | 9.7 | 0.6-0.72 | 2.8 | P<0.01 |

Visita 1 a visita 2

| | | | | | | |
|--------------------------|-----|-----|-------|-----------|-----|--------|
| Triglicéridos (mg/dl) | 224 | 38 | 125.5 | 21.4-54 | 4.5 | P<0.01 |
| Colesterol total (mg/dl) | 223 | 22 | 153.3 | 18.42-3 | 2.1 | P=0.03 |
| HDL (mg/dl) | 186 | 1.2 | 12.9 | 0.36-1.0 | 1.2 | P=0.20 |
| Peso (kg) | 211 | 0.4 | 3.73 | 3.04-0.66 | 1.7 | P=0.07 |
| TA sistólica (mmHg) | 166 | 1.2 | 8.7 | 2.5-9.7 | 1.8 | P=0.06 |
| TA diastólica (mmHg) | 165 | 1.0 | 9.2 | 0.5-3.4 | 2.7 | P<0.01 |

Visita 2 a visita 3

| | | | | | | |
|--------------------------|-----|-----|-------|----------|-----|--------|
| Triglicéridos (mg/dl) | 104 | 34 | 142.4 | 6.7-92.1 | 6.7 | P<0.01 |
| Colesterol total (mg/dl) | 101 | 1.7 | 46.1 | 7.3-10.8 | 0.3 | P=0.7 |
| HDL (mg/dl) | 52 | 3.7 | 17.7 | 1.0-8.3 | 2.5 | P<0.01 |
| Peso (kg) | 50 | 0.9 | 6.9 | 0.3-1.5 | 3.2 | P<0.01 |

Visita basal a visita 3

| | | | | | | |
|-----------|----|-----|-----|---------|-----|--------|
| Peso (kg) | 50 | 3.7 | 6.9 | 2.3-5.2 | 5.3 | P<0.01 |
|-----------|----|-----|-----|---------|-----|--------|

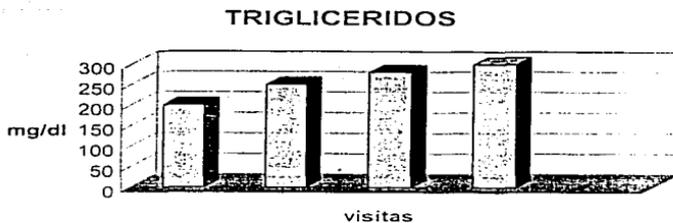
Para analizar los efectos de Inhibidores de Proteasa (IP) sobre las diferentes variables metabólicas y cambios antropométricos se realizó análisis multivariado ANOVA. , los mayores cambios fueron relacionados con TAS, acantosis nigricans, lipodistrofia, glucosa, ácido úrico, con $p < 0.05$.

(Tabla 4) Analisis de variables metabólicas con el uso de IP mediante ANOVA

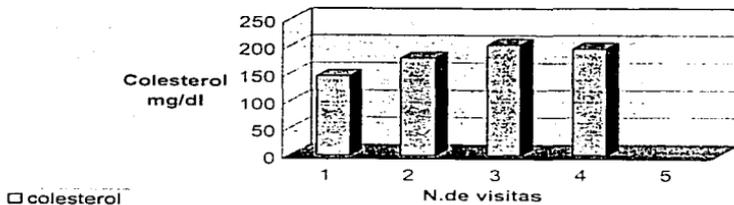
| Variables | Inhibidor de Proteasa | | | | F | p |
|--------------------------|-----------------------|------------------|-----|------------------|---------|--------|
| | Si | | No | | | |
| | n | $\bar{x} \pm DE$ | n | $\bar{x} \pm DE$ | | |
| Peso (kg) | 175 | 67.1 ± 11 | 138 | 67 ± 11.3 | 0.005 | 0.94 |
| TA sistólica (mmHg) | 141 | 118 ± 10 | 125 | 112 ± 10.8 | 3.415 * | 0.00* |
| TA diastólica (mmHg) | 141 | 79 ± 9 | 125 | 74 ± 8.3 | 3.31 | 0.06 |
| Acantosis nigricans | 197 | 0.13 ± 0.3 | 160 | 0.2 ± 0.24 | 4.10 | 0.04* |
| Lipodistrofia | 197 | 0.15 ± 0.3 | 160 | 3.75 ± 0.19 | 14.1 | 0.00* |
| Glucosa (mg/dl) | 187 | 94.5 ± 14 | 150 | 101 ± 34.6 | 5.4 | 0.02* |
| Triglicéridos (mg/dl) | 173 | 195 ± 105 | 138 | 218 ± 144 | 2.4 | 0.11 |
| Colesterol total (mg/dl) | 175 | 175 ± 41 | 142 | 182 ± 55 | 1.75 | 0.18 |
| HDL (mg/dl) | 161 | 39.4 ± 10 | 94 | 37 ± 9.8 | 1.39 | 0.24 |
| LDL-C (mg/dl) | 125 | 101 ± 31 | 86 | 86 ± 41.8 | 0.002 | 0.95 |
| Acido úrico (mg/dl) | 85 | 5.9 ± 1.4 | 46 | 5.2 ± 1.2 | 5.6 | 0.002* |
| AST (U/L) | 185 | 39.6 ± 106 | 152 | 33 ± 21 | 0.43 | 0.51 |
| ALT (U/L) | 185 | 43.2 ± 149 | 152 | 34.9 ± 35 | 0.45 | 0.49 |
| Fosfatasa alcalina (| 181 | 92.9 ± 38 | 146 | 123 ± 216 | 3.4 | 0.06 |

* $P < 0.05$ significancia estadística

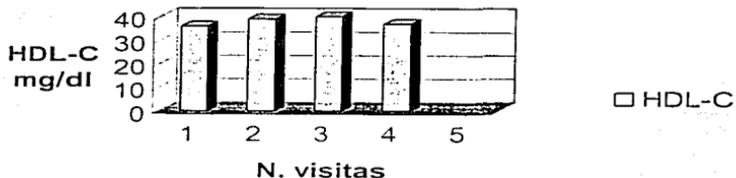
GRAFICAS:



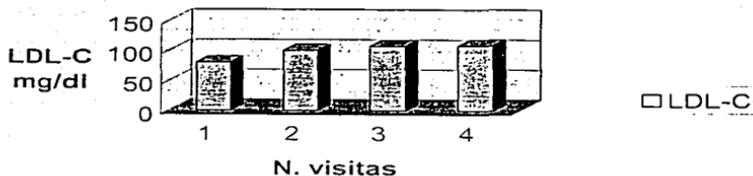
Niveles de colesterol durante el seguimiento de pacientes con VIH con TARAA



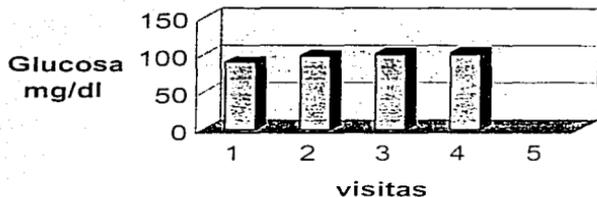
Niveles de HDL-C durante el seguimiento de pacientes con VIH con TARAA



Niveles de LDL-C durante el seguimiento de pacientes con VIH con TARAA



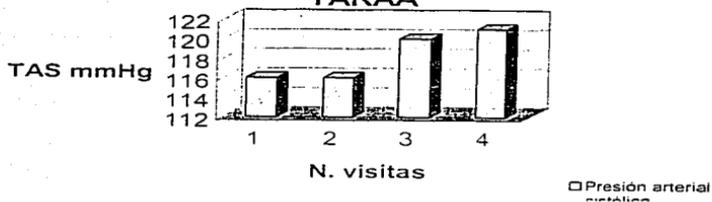
Niveles de glucosa durante el seguimiento de pacientes con VIH



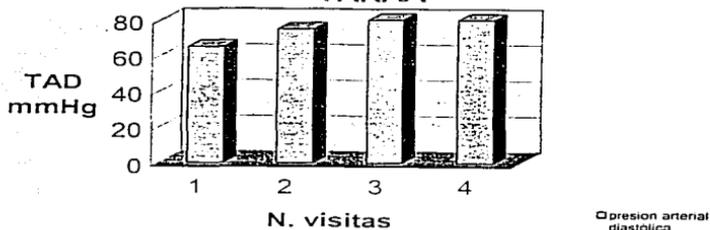
Determinación de peso en el seguimiento de pacientes con VIH con TARAA



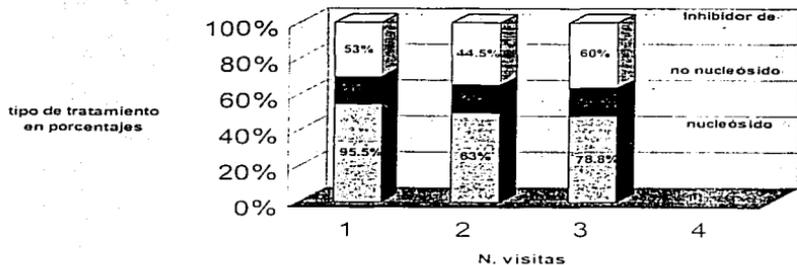
Determinaciones de TAS durante el seguimiento de pacientes con VIH con TARAA



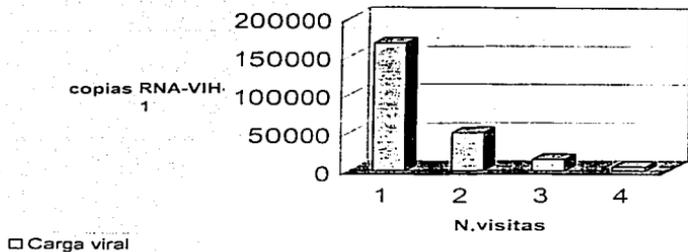
Determinación de TAD durante el seguimiento de pacientes con VIH con TARAA



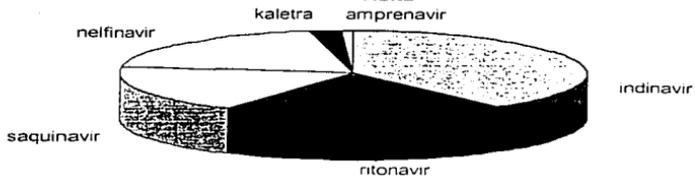
Tipo de tratamiento antiretroviral durante el seguimiento de pacientes con VIH con TARAA



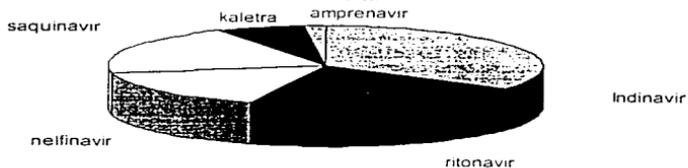
Carga viral durante el seguimiento de pacientes con VHI con TARAA en INNSZ



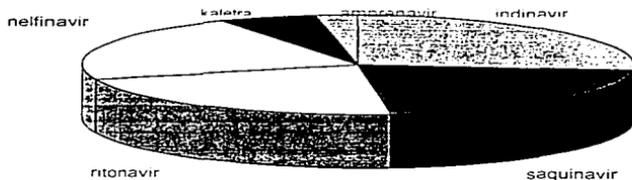
Inhibidor de proteasa en pacientes con VIH en la primera visita



Inhibidores de proteasa en pacientes con VIH en la segunda visita



Inhibidores de proteasa en pacientes con VIH 3ra visita



DISCUSION

Este estudio retrospectivo se evaluaron los registros de 1990 a 2003); la mayoría de los pacientes en la primera evaluación se encontraban recibiendo triple esquema antirretroviral a base de inhibidores de la transcriptasa reversa nucleosídicos (95.55%), no nucleosidos (25%) e inhibidores de proteasas (53%)., en la segunda evaluación (44%) recibían inhibidores de proteasa (IPs), aumentando hasta 60% el número de pacientes que recibían IPs en la tercera valoración. Los inhibidores de proteasas más utilizados fueron indinavir y ritonavir.

Durante el seguimiento se observó un decremento significativo de la carga viral. En paralelo hubo una recuperación en el peso y aumento en los niveles de glucosa, triglicéridos y colesterol LDL, los cambios mayores se observaron en la concentración de triglicéridos. El porcentaje de los casos que desarrollaron lipodistrofia durante el tratamiento fue de 16%, siendo aparentes los cambios morfológicos desde la primera visita en que se encontró en un 10%. Estos datos concuerdan con varias series que presentan cifras de 11 a 33%.

Asimismo los cambios en lípidos son similares a los descritos en la literatura^{4,5}. Se observó una notable mejoría en la cifra de colesterol total y C-HDL posterior al tratamiento en probable relación con la mejoría del estado inmunológico de los pacientes.

El principal cambio metabólico inducido por TARAA se observó en triglicéridos, encontrándose relación con el aumento progresivo de peso. Sin embargo aunque también observamos aumento de los niveles de colesterol y LDL-c, estos no alcanzaron significancia estadística, es importante mencionar que en nuestro estudio no observamos disminución en los niveles de HDL-C durante el seguimiento, a excepción de la última valoración. El decremento fue leve, sin observarse diferencia estadísticamente significativa, respecto a esto el resultado de los estudios es controversial, ya que en algunos estudios se reportan disminución de HDL, y en otros no se informan cambios significativos. Sin embargo la mayoría de las series han reportado hipocolesterolemia en etapas tempranas de la infección VIH. (Grunfield et al)²

Encontramos una alta predisposición genética para diabetes mellitus en la población de pacientes con VIH estudiada, la tercera parte de los pacientes tenían antecedentes en

primer grado para diabetes mellitus, y solo 7% para familiares en segundo grado, este último porcentaje parece estar infraestimado.

Así mismo un 4% de los pacientes tenían antecedentes de dislipidemia y la mitad de los pacientes eran fumadores. Interesantemente encontramos que una tercera parte de los pacientes evaluados tenían algún tipo de alteración metabólica a su ingreso al instituto, aún antes de recibir tratamiento antirretroviral; de ellos un 6.5% de nuestra población estudiada de pacientes con VIH cumplían con criterios para síndrome metabólico según ATP III. Esto es concordante con los resultados de la Organización Mundial de la Salud que informa una prevalencia de síndrome metabólico de 9.1%, sin embargo en la tercera Encuesta Nacional de Salud se encontró que la prevalencia de síndrome metabólico en la población mexicana es de 21.4%.¹¹

Al determinar una asociación entre inhibidores de proteasas y los diferentes componentes del síndrome metabólico se encontró significancia estadística en triglicéridos, glucosa, ácido úrico, peso y TAS ($P < 0.05$), colesterol, HDL-C, LDL-C, TAD, no tuvieron asociación estadísticamente significativa.

Este estudio tiene ciertas limitaciones, debido a que es un estudio retrolectivo, las alteraciones en glucosa pueden estar infraestimadas, debido a que solo tomamos el nivel de glucosa de ayuno, sin embargo no se realizó determinación de insulina y curva de tolerancia a la glucosa oral (CTOG) para realizar un diagnóstico más preciso; encontramos un valor promedio basal de glucosa de 91 mg/dl y en la valoración final de 100 mg/dl, estas cifras según un estudio realizado recientemente en nuestro Instituto por varios investigadores¹⁴ demostró que niveles basales >94.5 mg/dl era un punto de corte para predecir intolerancia a carbohidratos y glucosa >96.5 mg/dl diabetes al momento de realizar una curva de tolerancia a los carbohidratos (sensibilidad 72.2% y 76%, especificidad 60% y 62.4% respectivamente)

Así mismo los cambios morfológicos como lipodistrofia y lipatrofia también pueden estar infraestimados debido a que en los primeros años de revisión no se encontraron mediciones antropométricas o anotaciones de datos clínicos de resistencia a insulina, como acantosis nigricans u obesidad central, debido a que no se buscaban intencionadamente y es hasta en los últimos 5 años en que debido a múltiples publicaciones con respecto a la lipodistrofia, es que se busca intencionadamente cambios morfológicos y alteraciones metabólicas.

Asimismo no se pudo evaluar en cuanto a precisión de tiempo y con cada tipo de tratamiento antiretroviral el tiempo de aparición de cambios morfológicos y alteraciones metabólicas, debido a la variación de tiempo de las evaluaciones entre los pacientes

Sin embargo se observaron cambios metabólicos sobre todo a nivel de triglicéridos, como promedio de 2 a 12 meses después de iniciar Inhibidores de proteasa, especialmente indinavir y ritonavir. En cuanto a los cambios en lípidos no se obtuvo el registro de pacientes que recibieron estatina y/ fibrato, y duración en tiempo, debido a que esto influye directamente en la determinación de lípidos en cuanto a valoraciones recientes e iniciales.

Otra limitante de nuestro estudio fue en relación a la carga viral, aunque evidentemente se demostró en este estudio una disminución progresiva de la carga viral después de TARAA, relacionado con la recuperación inmunológica del pacientes, los expedientes revisados en los primeros años 1990-1995, no contaban todos con carga viral

Los datos obtenidos en esta revisión, demostraron que las alteraciones metabólicas encontradas en los pacientes infectados por VIH, son principalmente dislipidemia (hipertriglicéridemia, HDL baja,) e hiperglucemia. El principal determinante de estos cambios fue el aumento del IMC

Se puede concluir que además del tratamiento antirretroviral podrían desempeñar un papel en el desarrollo de alteraciones metabólicas, factores dependientes del huésped, como la predisposición genética, la dieta y la actividad física

A pesar de las limitaciones mencionadas en este estudio, los resultados son concordantes con lo reportado en la literatura, en esta población de pacientes con VIH parece influir importantemente además de la terapia antirretroviral la predisposición genética y la alta prevalencia de síndrome metabólico en la población mexicana sobre todo entre los 20 y 40 años de edad. De acuerdo a esto resultaría interesante realizar estudios prospectivos con metodología más precisa como curva de tolerancia a la glucosa con determinación de insulinas, péptido C, tomografía con positrones o DEXA para medición de grasa visceral, para detectar en forma temprana pacientes susceptibles a tener complicaciones metabólicas con TARAA e iniciar tratamiento preventivo con fármacos sensibilizadores a insulina o tratamiento hipolipemiente con fibratos o estatinas. Lo que resultaría a largo plazo una disminución en el riesgo cardiovascular que conlleva este síndrome de lipodistrofia asociado a VIH.

Bibliografia:

1. Currier J. Management of metabolic complications of therapy. *AIDS* 2002; 16 (suppl 4) S171-176
2. Grunfeld C, Kotler D, et al. Hypertriglyceridemia in de Acquired Immunodeficiency Syndrome. *Am J Med* 1989;86:27-31.
3. Disler O, Cooper. Hyperlipidemia and inhibitors of HIV protease. *Curr Opin Clin* 2001 4: 99-103.
4. Leow, MK, Addy L. Human Immunodeficiency Virus / Highly Active Antiretroviral Therapy Associated Metabolic Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2003. 88:1961-1976.
5. Carr A, Cooper DA. A syndrome of peripheral lipodystrophy, hiperlipidemia and insuline resistance in patients receiving HIV protease inhibitors. *AIDS* 1998; 12: F51-F58.
6. Dali Chen. Lipodystrophy in Human Immunodeficiency Virus-Infected Patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2002. 87: 4845-4856.
7. Hans W, Mariuz P. Mechanism for the deterioration in glucose tolerance associated with HIV protease inhibitor regimens. *Diabetes* 2003; 52: 918-25.
8. Periad D. Atherogenic dyslipidemia in HIV infected individuals treated with protease inhibitors. *Circulation* 1999;100:700-705.
9. Safrin S, Grunfeld C. Fat distribution and metabolic changes in patients with HIV. *AIDS* 1999;13:2493-2505.
10. Carr A, Samaras K. A syndrome of peripheral lipodystrophy, hyperlipidemia and insulin resistance in patients receiving HIV protease inhibitors. *AIDS* 1998; 12: 51-58.
11. Samaras K. Diagnosis, prediction and natural course of HIV-1 protease inhibitor associated lipodystrophy. Hyperlipidemia and Diabetes Mellitus: a cohort study. *Lancet* 1999. 353: 2093-2099
12. Carr A, Samaras K, Cooper DA. Pathogenesis of HIV-1 protease inhibitor-associated peripheral lipodystrophy hyperlipidaemia and insulin resistance. *Lancet* 1998. 31: 1881-3
13. Muge S, Kinloch-De-Loes D, et al. Lipodystrophy in Patients Naive to HIV infection. *AIDS* 1999; 13: 735-737.
14. Sellmeyer D, Grunfeld C, et al. Endocrine and Metabolic Disturbances in Human Immunodeficiency Syndrome. *Endocrine Reviews* 1996; 17:518-529.
15. Miller J, Mallon P, et al. Prospective evaluation of the effects of antiretroviral the therapy on body composition in HIV-1 infected men starting therapy. *AIDS* 2003; 17:976-81.

16. Ninna Friis-Moller, Weber. Cardiovascular disease risk factors in HIV patients association with antiretroviral therapy . Results from the DAD study . AIDS 2003, 17:1179-1193.
17. Bozzette S, Christopher F, *et al*. Cardiovascular and Cerebrovascular Events in Patients Treated for Human Immunodeficiency Virus Infection. N Engl J Med 2003; 348: 702-710.
18. Kuritzkes D, Currier J . Cardiovascular Risk Factors and Antiretroviral Therapy. N Engl J Med 2003; 348 679-80
19. Green M. Evaluation and Management of Dyslipidemia in Patients with HIV Infection. J Gen Inter Med 2002, 17 797-810
20. Valk M, Reiss P. Lipid profiles associated with antiretroviral drug choices. Curren Infect Dis 2003;16 19-23
21. Reeds D, Mittendorfer B. Alterations in lipid kinetics in men with HIV dyslipidemia. Am J Physiol Endocrinol Metab 2003; 285: 490-497.
22. Romano R, Rudich A. Agent and cell type specificity in the induction of insulin resistance by HIV protease inhibitors. AIDS 2003;17:23-32.
23. Ledru E, Christeff N. Alteration of tumor necrosis factor alfa T-cell following potent antiretroviral therapy, contribution to the development of human immunodeficiency virus-associated lipodystrophy syndrome. Blood 2000, 2:3191-3198.
24. Addy C, Gavrilu A, *et al*. Hypoadiponectinemia is Associated with Insulin Resistance, Hypertriglyceridemia, and Fat Redistribution in Human Immunodeficiency Virus-Infected Patients Treated with Highly Active Antiretroviral Therapy. J Clin End Metaboli 2003, 93:627-636.
25. Wachenberg LB. Subcutaneous and visceral adipose tissue: their relation to the metabolic syndrome. Endocrine Reviews 2000; 21:697-638.
26. Arioglu E, Shima V, *et al*. Leptin-Replacement Therapy for Lipodystrophy. N Engl J Med 2002; 346. 570-571.
27. Joffe BI, Panz VR. From lipodystrophy syndromes to diabetes mellitus. Lancet 2001; 357 1379-80.
28. Matetzky S. Acute Myocardial Infarction in Human Immunodeficiency virus infected patients. Arch Intern Med 2003; 163:457-60
29. Hui D. HIV protease inhibitors and atherosclerosis. J Clin Invest 2003;111: 317-18.
30. Fisac C, Fumero A. Randomized Trial of metabolic and body composition changes in patients switching from PI containing regimens to abacavir, efavirenz nevirapine. 9th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, 2002

31. Barriero, Soriano V. Risk and benefits of replacing protease inhibitors by nevirapine in patients under long-term successful triple combination therapy. *AIDS* 2000; 14: 807-12.
32. Martinez E, Lozano L. Reversion of metabolic abnormalities after switching from HIV-1 protease inhibitors. *AIDS* 1999; 13: 805-10.
33. Martinez E, Garcia-Viejo. Impact of switching from human immunodeficiency virus protease inhibitors to efavirenz in successfully treated adults lipodystrophy. *Clin Infect Dis* 2000; 311: 266-73
34. Knopp RH. Drug treatment of lipid disorders. *N Engl J Med* 1999; 34:1498-501.
35. Henry K, Melroe H. Atorvastatin and gemfibrozil for protease-inhibitor-related lipid abnormalities. *Lancet* 1998. 352: 1031-2
36. Murillas J, Martin T. Atorvastatin for protease inhibitor-related hyperlipidaemia. *AIDS* 1999. 13:1924-5
37. Hewitt RG, Shelton MJ. Gemfibrozil effectively lower protease inhibitor-associated hypertriglyceridemia in HIV-1 positive patients. *AIDS* 1999;13:868-9.
38. Calza L, Manfredi R. Statins and fibrates for the treatment of hyperlipidaemia in HIV-infected patients receiving HAART. *AIDS* 2003; 17:851-9.
39. Charles MD, Currier J. Current management challenges in HIV: Tolerability of antiretrovirals and metabolic complications. *AIDS* 2003; 17: 221-223.
40. Schambelan M, Carr A, Currier J. Management of metabolic complication associated with antiretroviral therapy for HIV-1 Infection: Recommendations of an International AIDS Society-USA panel. *AIDS* 2002; 31:257-275.
41. Moyle G. Comparisson of three abacavir- based substitution approaches *AIDS* 2003. 33:22-28.
42. Flexner Ch, Wood A. HIV protease inhibitors. *N Engl J Med* 1998; 338:1281-90.
43. Mare S, Touraine. Effects of Metformin on insulin resistance and central adiposity in patients receiving protease inhibitor therapy. *AIDS* 1999; 13:1000-2
44. Hadingan C, Grispoon S. Metformin in the treatment of HIV lipodystrophy syndrome. *JAMA* 2000; 284:472-7.
45. Penzak S. Management of Protease Inhibitor-associates hyperlipidemia. *Am J. Cardiovasc Drug* 2002; 2: 91-106.
46. Grispoon S. Insulin resistance in the HIV-lipodystrophy syndrome. *Trends Endocrinol Metab* 2001; 12: 413-9
47. Hadigan C, Meigs JB, Rabe J, D'Agostino RB, Wilson PWF, Lipinska I, et al. Increased PAI-1 and tPA antigen levels are reduced with metformin therapy in HIV-

infected patients with fat-redistribution and insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 939-43

48. Hadigan C, Rabe J, Grinspoon S. Sustained benefits of metformin therapy on markers of cardiovascular risk in human immunodeficiency virus-infected patients with fat redistribution and insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 4611-15
49. Dube D, Sprecher K, Henry JA, Aberg FJ, Torriani HN, Hodis J, et al. Preliminary guidelines for the evaluation and management of dyslipidemia in HIV-infected adults receiving antiretroviral therapy. Recommendations of the adult ACTG cardiovascular disease focus group. *Clin Infect Dis* 2000;31:1467-75
50. Ford SE, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the Metabolic Syndrome Among US Adults. *JAMA* 2002;287:356-9
51. Gazzaruso C, Sacchi P, Garzaniti A, Fratino P, Bruno R, Filice G. Prevalence of metabolic syndrome among HIV patients. *Diabetes Care* 2002;25:1253-4
52. Gelaton MC, Mynarcik DC, Quick JL, Steigbigel RT, Fuhrer J, Brathwaite CE, et al. Improved insulin sensitivity and body fat distribution in HIV infected patients treated with rosiglitazone: a pilot study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002;31:163-70
53. Head G, Mehta NJ, Khan IA, Mehta RN, Gowda RM. Acute coronary syndrome in patients with human immunodeficiency virus disease. *Angiology* 2002;53:545-9
54. Hruz PW, Murata H, Mueckler M. Adverse metabolic consequences of HIV protease inhibitor therapy: the search for a central mechanism. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2001; 280. E549- E553.
55. Jain RG, Furfine ES, Pedneault L, White AJ, Lenhard JM. Metabolic complications associated with antiretroviral therapy. *Antiviral Research* 2001; 51: 151-77
56. John M, Mallal S. Hyperlactatemia syndromes in people with HIV infection. *Curr Op Infect dis* 2002; 15:23-9
57. Klein D. Do protease inhibitors increase the risk for coronary disease among HIV positive patients-follow up. 8th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, 2001. Chicago, IL, USA.
58. Mary-Krause M. impact of treatment with protease inhibitor (PI) on myocardial infarction (MI) occurrence in HIV-infected men. 8th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections 2001, Chicago, IL, USA.
59. Mooser V, Carr A. Antiretroviral therapy-associated hyperlipidaemia in HIV Disease 2001,12:313-19
60. Fernando-Real Insulin Resistance and Chronic Cardiovascular Inflammatory syndrome. *Endocrine Reviews* 2003; 24: 278-301.

61. Palella FJ, Delaney KM, Moorman AC, et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection: HIV Outpatient Study Investigators. *N Engl J Med* 1998; 338:853-60
62. Garg A. Lipodystrophies. *Am J Med* 2000; 108:143-152.
63. Aguilar-Salinas CA, Rojas R, Gomez-Perez FJ. Analysis of the agreement between the World Health Organization criteria and the National Cholesterol Education Program-III definition of the metabolic syndrome: results from a population based survey. *Diabetes Care* 2003. In press.
64. Robles-Osorio ML, Aguilar-Salinas CA, Gomez-Perez FJ, Rull-Rodrigo JA. Puntos de corte para diagnóstico de intolerancia a la glucosa y diabetes, así como factores relacionados con ambos diagnósticos. Abstract, XLII Congreso Nacional de Endocrinología. Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología, A. C. Leon, Guanajuato 2002.