

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO



FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

HOSPITAL GENERAL DE MEXICO, O.D.

**“ALTERACIONES LIPIDICAS EN PACIENTES CON VIH/SIDA EN TRATAMIENTO
ANTIRRETROVIRAL ALTAMENTE EFECTIVO”**

T E S I S D E P O S G R A D O
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE LA ESPECIALIDAD EN
M E D I C I N A I N T E R N A

P R E S E N T A:

DRA GRISEL ALEJANDRA SERVIN MARTINEZ

ASESOR DE TESIS: DR CESAR RIVERA BENITEZ



MEXICO, D.F.

2008



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.

AUTOR DE TESIS

Dra. Grisel Alejandra Servín Martínez

Residente de Medicina Interna

ASESOR DE TESIS

Dr. César Rivera Benítez

PROFESOR TITULAR DEL CURSO UNIVERSITARIO DE MEDICINA INTERNA

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO O. D.

TITULAR DEL CURSO

Dr. César Rivera Benítez

PROFESOR TITULAR DEL CURSO UNIVERSITARIO DE MEDICINA INTERNA

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO O. D.

DEDICATORIA Y AGRADECIMIENTOS.

A DIOS ya que sin él, no existiría y no hubiera podido conocer lo hermoso que es la vida.

A mi PADRE por darme todo su apoyo para lograr lo que quiero, a su incondicional cariño y amor que me ha mantenido fuerte durante este largo camino y a valorar cada detalle por muy pequeño que sea.

A mi MADRE por enseñarme a ser fuerte ante todas las circunstancias y a caerme las veces que sean necesarias si es que de ellas aprendo algo nuevo.

A mis HERMANAS que por su gran cariño y apoyo incondicional, además de enseñarme a valerme por mi misma.

A un gran maestro y amigo DR. CESAR RIVERA BENÍTEZ por enseñarme no solo medicina sino también que la amistad también es lo más valioso que tenemos los seres humanos.

A mis amigos VICTOR, JOSE LUIS, MARCO, ANGEL, ALEJANDRO por ser eso, mis amigos en las buenas y en las malas sin pedir nada a cambio.

INDICE

Introducción.....	1
Justificación.....	8
Planteamiento del problema.....	8
Objetivos.....	9
Material y métodos.....	9
Resultados.....	11
Discusión.....	12
Conclusiones.....	14
Referencias.....	16
Anexos.....	19

INTRODUCCION

La infección por el VIH/SIDA afecta alrededor de 40 000 000 de personas, es responsable de alrededor de 3 000 000 de muertes anuales y ha terminado con la vida de más de 20 000 000 de personas en todo el mundo.^{1,2}

Actualmente, más de 90 % de las infecciones por el VIH tienen lugar en países subdesarrollados, y son precisamente estos los de peor situación socioeconómica y de elevada prevalencia de enfermedades como la tuberculosis, la malaria, la esquistosomiasis etc.; muchas de ellas reconocidos cofactores que aceleran de la infección por el VIH y la progresión al síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA).^{3,4} Al término de 2005 las epidemias se agravaron en Asia central, China, Pakistán y, particularmente, en Sudáfrica no da indicios de disminuir.¹

Antes de la existencia de terapia para la infección por el VIH más de 80 % de los enfermos de SIDA en la mayoría de las naciones fallecían severamente inmunodeprimidos, padeciendo múltiples infecciones oportunistas y neoplasias en extremo agresivas.⁵

El desarrollo de la terapia para la infección por el VIH es sin duda uno de los sucesos más importantes de la medicina moderna.⁶ Desde los inicios, con la introducción de la zidovudina, prototipo de un grupo terapéutico general conocido como análogos de los nucleósidos, hasta la generalización de los inhibidores de las proteasas virales a partir de 1995, piedra angular de la terapia antirretroviral de alta eficacia (TARVAE), la actitud de pacientes y médicos pasó de ser una ciega incomprensión a un evidente optimismo.

A pesar de lo controvertido que aún resulta este tema, existen sólidas evidencias de que la TARVAE ha revolucionado los horizontes de estos enfermos. Sistemáticamente se conoce de mejoras notables en el pronóstico y la calidad de la vida de ellos, también de importantes reducciones en la morbilidad y mortalidad relacionada con el SIDA sobre todo en Norteamérica y Europa.⁷⁻⁹ Estudios basados en necropsias destacan que las muertes secundarias a infecciones oportunistas, neoplasias y estadios finales del SIDA han decrecido, y los enfermos muestran cierta preservación de la función inmune.^{10,11}

Contrastando con estos beneficios, 3 situaciones clínicas constituyen puntos álgidos de la terapia para el SIDA a escala mundial: las complicaciones metabólicas asociadas a la TARVAE; las interacciones farmacológicas entre los medicamentos antirretrovirales y los tratamientos para las infecciones oportunistas y la inmunomodulación, secundarias a los complejos mecanismos farmacocinéticos y farmacodinámicos que comparten estos; y por último, la emergente resistencia a los antirretrovirales que de manera importante obedece a supresiones incompletas de la replicación del VIH-1, que conduce a la aparición de variantes resistentes del virus. Se estima que 5,8 % del total de nuevos pacientes infectados por el VIH en los EE. UU. y Canadá tienen cepas resistentes a 2 clases de drogas antirretrovirales, comparado con 0,4 % de 6 años atrás; en Europa algunos investigadores han reportado hasta 21 %.¹².

Cuba tiene una de las epidemias más pequeñas de la región con una prevalencia de 0,06 %. Al cierre de diciembre de 2005, 6 833 individuos vivían con el VIH en la isla y 1 407 habían fallecido.¹³ A mediados de 2001 la TARVAE se generalizó a toda la población SIDA del país. Durante este período se han observado importantes resultados con fármacos genéricos de producción nacional, inherentes a reducciones significativas en la morbilidad, la mortalidad y las hospitalizaciones. Un estudio previo identificó excelentes respuestas clínica e inmunológica a la TARVAE en enfermos de 2 provincias cubanas.¹⁴

La terapia antirretroviral de alta efectividad (TARAE) en pacientes con infección por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) disminuyó la morbimortalidad del padecimiento. Sin embargo, los antirretrovirales producen alteraciones metabólicas cuya consecuencia esperable es aceleración de la aterosclerosis.²⁻⁵ Los efectos son similares a lo observado en el síndrome metabólico, patología considerada como el principal problema de salud en México.

Las anormalidades incluyen dislipidemia, lipodistrofia o lipoatrofia, intolerancia a la glucosa o diabetes, acidosis láctica, hiperfibrinogenemia, concentraciones altas de proteína C-reactiva, apolipoproteína B, inhibidor del activador de plasminógeno tipo 1, disminución en la vasodilatación arterial mediada por flujo y aumento en el grosor de la íntima de la arteria carótida.

La aparición de las complicaciones metabólicas resulta de la interacción de factores inherentes al individuo y de los efectos del tratamiento. No todos los sujetos expuestos sufren las anormalidades metabólicas del TARAE. La frecuencia con que se presentan ha sido evaluada en múltiples estudios, sin embargo, es frecuente encontrar resultados contradictorios o con una gran variabilidad.^{6,7} Limitaciones metodológicas o diferencias entre las poblaciones estudiadas son algunas de las posibles explicaciones para la diversidad de los resultados. Por ello, se requiere un análisis crítico de la información, que tome en cuenta la influencia de posibles distractores. El objetivo de esta revisión es describir la epidemiología de las complicaciones más relevantes (diabetes, lipodistrofia, dislipidemia e hipertensión arterial) y comparar los datos obtenidos de la literatura con la información existente en México.

Los pacientes afectados por el VIH tienen anormalidades en el metabolismo de las lipoproteínas que varían en su expresión clínica dependiendo del estadio de la enfermedad. La infección por VIH causa una disminución de las concentraciones plasmáticas de colesterol transportado en las lipoproteínas de alta densidad (C-HDL), 8 partículas encargadas del transporte del colesterol de los tejidos periféricos hacia el hígado y que potencialmente tienen acciones protectoras contra la aterosclerosis. La progresión hacia enfermedad sintomática causa mayor disminución del colesterol HDL y del colesterol total, además de elevación de los triglicéridos. La severidad de las alteraciones es mayor en presencia de cuentas bajas de linfocitos CD4.⁹ Estos cambios se observan en cualquier infección con repercusión sistémica; no son específicos a la infección por VIH. El inicio del TARAE causa recuperación del estado de nutrición. Por ello, las concentraciones de los lípidos sanguíneos regresan a las concentraciones previas a la infección. La magnitud de los cambios es aún mayor en los casos que desarrollan efectos adversos al tratamiento. Los antirretrovirales son causa de dislipidemia en sujetos sanos o afectados: sus acciones se observan pocos días después del inicio del tratamiento.

Desafortunadamente, en muchos estudios no han tomado en cuenta el efecto de la recuperación nutricional por contar con información previa a la infección; en consecuencia, se sobreestima la magnitud de los efectos adversos del tratamiento. Si se toma en cuenta

este fenómeno, la diferencia promedio atribuible al tratamiento es de 18 mg/dL para el colesterol, de 5 mg/dL para el colesterol LDL y un déficit de 10 mg/dL en el colesterol HDL.¹⁰

La severidad y/o la frecuencia de la dislipidemia son mayores cuando el paciente desarrolla lipodistrofia.

Los mecanismos por los que los antirretrovirales causan dislipidemia se escapan de los objetivos de este manuscrito; la información ha sido revisada en detalle en otra publicación por los autores.¹¹ De la descripción anterior se deduce que la prevalencia y el fenotipo de la dislipidemia varía dependiendo del estadio de la enfermedad. Limitaciones metodológicas de los reportes han contribuido a que los datos sean confusos. La mayoría de las poblaciones estudiadas no son representativas del grupo étnico al que pertenecen: provienen de casos seleccionados de unos cuantos centros especializados. La prevalencia observada ha sido considerada como "baja" en reportes en que la población está constituida por adultos jóvenes; sin embargo, los valores son significativamente mayores al compararse con controles de la misma edad y sexo. Además es difícil comparar los datos entre los distintos reportes, ya que se han empleado múltiples definiciones.

Con base en lo anterior la información debe ser derivada de estudios de población y los datos deben ser estratificados por la presencia o no de tratamiento, por el tipo de tratamiento y por la existencia o no de lipodistrofia. Otros determinantes de la variabilidad como el tiempo de administración y alteraciones pre-existentes en el perfil de lípidos también deben ser tomados en cuenta.

El efecto del tabaquismo, factor de riesgo muy común en esta población, no ha sido tomado en cuenta como distractor. Finalmente, se requiere de definiciones homogéneas para identificar los desenlaces clínicos a evaluar. Uno de los reportes más representativos es el estudio DAD (*Data Collection of Adverse Events of AntiHIV Drugs*) que incluye 11 cohortes provenientes de más de 20,000 casos de Europa, Estados Unidos y Australia.¹² En los pacientes vírgenes a tratamiento (n = 2,315), la dislipidemia más común fue niveles bajos de colesterol HDL (< 35 mg/dL, 25.5%), seguido de la hipertrigliceridemia (> 200

mg/dL, 15.2%); sólo 7.7% tenía valores de colesterol > 240 mg/dL. Este grupo tuvo la prevalencia más baja de toda la cohorte; esta observación se explica por la menor edad de los casos (2-3 años menos que el resto de los grupos) y el estadio de la enfermedad. Tenían la carga viral más alta, sin embargo, su peso no era distinto al resto de la población.

El efecto de la infección sobre la concentración de triglicéridos también puede ser observada en estos datos; la cuenta viral se asoció a mayores concentraciones de triglicéridos en pacientes vírgenes a tratamiento.

En el estudio DAD, la prevalencia de hipercolesterolemia es tres veces mayor en los casos tratados, en especial cuando se incluye un inhibidor de proteasa (IP). Las concentraciones de los casos que suspendieron el tratamiento eran similares al de los que no lo habían recibido; este dato sugiere que el efecto es reversible. La prevalencia mayor de dislipidemia se observó en los pacientes tratados con una combinación de inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa reversa (NNRTI por sus siglas en inglés) más IP. En ellos, la hipertrigliceridemia se encontró en 54.3%, la hipercolesterolemia en 44.1% y el colesterol HDL bajo en 23.8%. Este grupo fue el de mayor edad y tenía la mayor prevalencia de lipodistrofia (35.1%), diabetes (4.2%), hipertensión arterial (10.1%), condiciones que contribuyen a la mayor prevalencia de las anormalidades de los lípidos sanguíneos. La prevalencia de hipertrigliceridemia fue mayor en cualquier esquema que incluyera un IP. Múltiples casos de hipertrigliceridemia extrema (> 1,000 mg/dL) han sido informados en casos tratados con ritonavir, el IP asociado con más frecuencia a dislipidemia.¹³⁻¹⁶ La detección y el tratamiento oportuno de la hipertrigliceridemia extrema evita la aparición de pancreatitis aguda, dolor abdominal con enzimas pancreáticas normales, disnea, lipemia retinalis y xantomas eruptivos.¹⁷ Los efectos de la recuperación nutricional pueden ser observados en los datos del estudio DAD. Se encontró una relación inversa entre el colesterol y la concentración de linfocitos CD4, en los casos bajo tratamiento. La misma relación se encontró entre el colesterol HDL y la cuenta de CD4. Estas asociaciones se explican por la recuperación de la función inmune y la resultante recuperación nutricional; estas asociaciones no se observan en los sujetos vírgenes a tratamiento.

La prevalencia de hipercolesterolemia y de hipertrigliceridemia aumentó en proporción directa a la duración del tratamiento; este efecto fue mayor entre los tratados con NNRTI+IP. Los efectos de los IP varían entre ellos. El ritonavir es el que tiene un efecto mayor; en el extremo opuesto está el indinavir.¹⁸ Un inhibidor de proteasas en desarrollo, el atazanavir, tiene un efecto neutro en el perfil de lípidos.

Aún más, al combinarse con el ritonavir disminuye la incidencia de dislipidemia causada por el ritonavir.¹⁹ Este efecto benéfico no ha sido observado con otros antirretrovirales. El efecto de los IP sobre los lípidos debe ser disecado de la acción de otros confusores. Por ello, Savés y cols.²⁰ compararon la prevalencia de dislipidemia en casos tratados con IP contra sujetos "sanos" pareados por edad y género obtenidos de un estudio de población (MONICA).

Desafortunadamente algunas de las definiciones empleadas son distintas a las usadas en el estudio DAD. Comparado con los controles, los sujetos tratados con IP tenían una mayor prevalencia de hipertrigliceridemia (> 200 mg/dL, 32.3 vs. 13.5%) y de colesterol HDL bajo (< 40 mg/dL, 44.9 vs. 23.1%); los niveles de colesterol LDL y total no fueron diferentes entre los grupos. Los autores, además, controlaron el efecto distractor del índice de masa corporal (IMC). En ambos grupos la prevalencia de las anormalidades aumentó en relación directa con el IMC; sin embargo, el impacto de un IMC por arriba de 25 kg/m² fue mucho mayor en los casos que recibían IP. Por ejemplo, el porcentaje de los hombres con hipertrigliceridemia aumentó 2.7 veces al comparar sujetos con IMC < 20 vs IMC > 25 (20.8 vs 56.3%). La magnitud del cambio fue significativamente menor en los controles (1.6 veces; 10 vs. 16.5%) En las mujeres se encontraron las mismas tendencias, pero con prevalencias significativamente menores. Estos datos demuestran que la edad, el género y el IMC son factores determinantes de la prevalencia de la dislipidemia asociada a IP.

La asociación entre los inhibidores nucleósidos de la transcriptasa reversa (NRTI por sus siglas en inglés) y la dislipidemia es menos clara. En estudios con diseño cruzado se ha asociado la estavudina a valores mayores de colesterol y triglicéridos.^{21,22} Sin embargo, en otros estudios longitudinales y controlados, en ausencia de lipodistrofia, los ITRN no son causa frecuente de hipertrigliceridemia.^{23,24} En ausencia de lipodistrofia, ninguno de los

NNRTI se asocia a dislipidemia. Por ello es frecuente que se sustituyan IPs por NNRTIs para el manejo de la dislipidemia.²⁵ En muchos casos, esta estrategia disminuye el nivel de triglicéridos; su efecto sobre el nivel de colesterol es variable²⁶ y en ocasiones se observa un colesterol HDL mayor. También puede disminuir la lipodistrofia después de cambiar un IP por nevirapina.

Los factores identificados como predictores de dislipidemia varían notablemente entre los estudios. Los más comunes son carga viral baja, CD4 altos, preexistencia de dislipidemia, diabetes y la lipodistrofia.²⁷⁻²⁹ Otro posible factor es la etnicidad, ya que algunas poblaciones tienen predisposición para tener dislipidemias. Este factor ha sido poco explorado; se han publicado resultados contradictorios en poblaciones asiáticas. Por ejemplo, en Corea se observó en la experiencia de un centro (n = 156) que la prevalencia de dislipidemia y lipodistrofia (3.5%) era menor a la descrita en otras poblaciones.³⁰ Estas observaciones contrastan con lo descrito en Singapur (n = 410) en que se observó una prevalencia similar a lo descrito en caucásicos de hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia y lipodistrofia (46%).³¹ Problemas metodológicos son la explicación más probable de esta discrepancia. Las poblaciones asiáticas tienen en común con los originarios de Latinoamérica su predisposición para el desarrollo de síndrome metabólico, hipertrigliceridemia y colesterol HDL bajo.

La prevalencia en México del síndrome metabólico es de 26.6% (limitada a adultos entre 20 y 69 años que viven en zonas urbanas); la hipertrigliceridemia y el colesterol HDL bajo afectan a casi la mitad de la población.³² Por ello, es alta la probabilidad de que muchos casos que reciben TARAE en México tengan predisposición genética para sufrir dislipidemias.

Los resultados de la interacción entre la predisposición genética y el tratamiento antirretroviral se desconoce; de existir un efecto aditivo se esperaría que el porcentaje de casos que tuviesen dislipidemias durante el uso de TARAE sea mayor en México que lo descrito en sujetos caucásicos. Esta hipótesis debe ser explorada en estudios prospectivos multicéntricos.

JUSTIFICACION

Debido al número creciente de pacientes infectados con VIH en México y como consecuencia la mayor frecuencia en el uso de diversos esquemas de tratamiento antirretroviral, es necesario el estudio de las complicaciones asociadas a estas terapias. De las complicaciones asociadas a estos tratamientos, se encuentran los trastornos metabólicos y de estos los más frecuentemente encontrados son las dislipidemias, que debido a los escasos datos que se encuentran en la literatura nacional e internacional de las características epidemiológicas se realiza el presente estudio.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El servicio de Infectología del Hospital General de México como centro de referencia nacional, recibe diariamente gran número de enfermos con infección por VIH de los cuales a la mayoría se les inicia tratamiento antirretroviral. Estos tratamientos pueden ocasionar diversas alteraciones a nivel sistémico, dentro de estas los trastornos metabólicos como la dislipidemia, observada en los pacientes sometidos a diferentes esquemas antirretrovirales en el Servicio. Esta entidad cada vez se observa con mayor frecuencia en estos pacientes y dado que no existe información acerca de las características epidemiológicas a nivel nacional, surge la necesidad en iniciar protocolos dirigidos al estudio integral de este problema.

OBJETIVOS

Objetivo general

1. Determinar la prevalencia de dislipidemia en los pacientes con infección por VIH que se encuentran en Tratamiento antirretroviral en el Servicio de Infectología de Hospital General de México.

Objetivos específicos

- 1) Determinar la asociación causal entre el tratamiento retroviral y la presencia de hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia en pacientes con VIH.
- 2) Describir cuales son los esquemas antirretrovirales que producen dislipidemia.
- 3) Describir que tipo de dislipidemia es la más frecuente.
- 4) Describir y analizar el tratamiento médico utilizado.

Material y métodos: Se revisarán los expedientes de pacientes que tengan como diagnóstico infección por VIH durante el periodo del año 2004 al 2008 en el Servicio de Infectología del Hospital General de México.

A) Criterios de inclusión: Se incluirán los expedientes completos de los pacientes con diagnóstico serológico de Elisa y confirmatorio Western Blot para VIH, conteo de células CD4 y carga viral y perfil de lípidos tomado después de un mes del inicio de tratamiento.

B) Criterios de exclusión: Expedientes de pacientes que a juicio del investigador no tengan los datos básicos para los diagnósticos de infección por VIH y dislipidemia.

DESCRIPCION OPERACIONAL DE LAS VARIABLES.

- i. Prevalencia: Es el número de casos comprendidos en un tiempo determinado. Variable cuantitativa por grupos de edad.
- ii. Género.
- iii. Tipo de dislipidemia: niveles sanguíneo de colesterol y triglicéridos .Variable cualitativa.

Análisis estadístico. Se realizará estadística descriptiva de cada variable de estudio, reportando las medidas de tendencia central y dispersión para las variables continuas y proporciones para las variables cualitativas. Se utilizará razón de momios para determinar los factores de riesgo con IC 95%. El valor de p menor de 0.05 se considerará significativo. El análisis se realizara con el programa SPSS versión 11.

RESULTADOS

Se revisaron los expedientes de 274 pacientes con infección por VIH en tratamiento antirretroviral de los cuales los 274 pacientes reciben tratamiento antirretroviral altamente efectivo.

De los 274 pacientes 226 fueron del género masculino y 48 fueron del género femenino. En la población de pacientes estudiada la edad más frecuente es 36 años que representa el 5.5% de la población estudiada, con un rango de edad de 26 a 45 años (anexo 1)

De los 274 pacientes 71 de ellos presentaron alteraciones lipídicas manifestadas por hipercolesterolemia (anexo 2), de los cuales a su vez 15 presentaron elevación de lipoproteínas HDL y 12 de los 71 presentaron elevación de las lipoproteínas LDL y representan 25.9% de los pacientes.

En cuanto a lo que se refiere a hipertrigliceridemia de los 274 pacientes estudiados 161 pacientes quienes representan el 58.8% de la muestra desarrollaron esta alteración lipídica (anexo 3).

De estos pacientes incluidos en el estudio 117 pacientes presentaron < de 1000 copias de carga viral lo que representan el 42.7% de los pacientes (anexo 4); 172 pacientes mostraron niveles de CD4 mayores a 200 células/mL y representa 62.8% del total de la población observada (anexo 5).

Las alteraciones metabólicas en los lípidos se encontraron desde los 6 meses de haber iniciado el tratamiento antirretroviral, en la población estudiada de 274 pacientes al menos 196 de éstos lo desarrollaron en dicho tiempo, seguido por los 40 que lo desarrollaron al los 12 meses y el resto hasta los 4 a 5 años de tratamiento.

El esquema de tratamiento antirretroviral que más se asoció al desarrollo de dislipidemia fue el que consiste en tratamiento antirretroviral con Inhibidores de transcriptasa reversa no nucleósidos (ITRNN) e inhibidores de proteasas (IP).

DISCUSIÓN.

Las alteraciones metabólicas constituyen en la actualidad uno de los problemas más importantes en el manejo de los pacientes con infección por VIH, hasta el punto de que han motivado cambios en las estrategias de tratamiento y en las guías terapéuticas. Pese al interés del tema y al gran número de trabajos presentados en múltiples fuentes de información se han conseguido pocos avances en los últimos años.

Los pacientes del presente estudio reciben tratamiento antirretroviral y la gran mayoría de éstos desarrollaron dislipidemia en el transcurso del mismo sin embargo la aparición de las complicaciones metabólicas como dislipidemia resulta de la interacción de factores inherentes al individuo y de los efectos del tratamiento, como se encuentra establecido en la literatura, en donde también se describe y es importante tomar en cuenta para nuestro estudio que no todos los sujetos sufren las anormalidades metabólicas del tratamiento antirretroviral altamente efectivo.

La prevalencia y el fenotipo de la dislipidemia varían dependiendo del estadio de la enfermedad. La severidad de las alteraciones es mayor en presencia de cuentas bajas de linfocitos CD4 , probablemente debido a que en la población estudiada el conteo de CD4 era mayor la severidad de la dislipidemia fue menor.

En la literatura norteamericana diversos autores como Chang han observado , al igual que se observó en nuestro estudio, que a los seis meses de tratamiento los pacientes que toman tratamiento antirretroviral que toman inhibidores de proteasas presentan cifras significativamente superiores aunque en menor proporción algunos pacientes lo desarrollen hasta el año, los cuatro e incluso los cinco años.

El efecto de la infección sobre la concentración de triglicéridos también puede ser observada en los datos obtenidos, la cuenta viral se asoció a mayores concentraciones de triglicéridos en pacientes vírgenes a tratamiento.

En el estudio la prevalencia de hipercolesterolemia es tres veces mayor en los casos tratados, en especial cuando se incluyen inhibidor de proteasa, sin embargo no fue posible determinar si la suspensión del medicamento ocasionaba reversibilidad en los cambios del perfil lipídico como se ha descrito ya en la literatura.

Una limitación en el estudio fue no contar con variables que amplíen la información acerca de otros factores que contribuyan a la alteración del perfil lipídico de los pacientes en tratamiento antirretroviral, tal como el índice de masa corporal, pues en muchos estudios no se ha tomado en cuenta el efecto de la recuperación nutricional del paciente con VIH tras la administración del tratamiento, pues se subestima la magnitud de los efectos adversos del tratamiento, es decir, el inicio de TARAE causa recuperación del estado de nutrición, por ello, las concentraciones de los lípidos sanguíneos regresan a las concentraciones previas a la infección. La magnitud es mayor en los casos que desarrollan efectos adversos al tratamiento.

CONCLUSIONES

Se estudiaron 274 pacientes los cuales recibieron tratamiento antirretroviral altamente efectivo en un periodo comprendido de al menos 6 meses a 5 años. La mayoría de los pacientes que desarrollaron dislipidemia fueron del género masculino y 48 fueron del género femenino, sin embargo este es un dato poco significativo pues de la muestra analizada en ésta había más pacientes del sexo masculino que del femenino lo cual puede ser un factor que sesgue dichos resultado. En la población de pacientes estudiada la edad más frecuente es 36 años, con un rango de edad de 26 a 45 años.

Las alteraciones metabólicas en los lípidos se encontraron desde los 6 meses de haber iniciado el tratamiento antirretroviral y se extiende su presentación incluso hasta los 4 a 5 años posteriores de iniciado.

El esquema de tratamiento antirretroviral que más se asoció al desarrollo de dislipidemia fue el que consiste en tratamiento antirretroviral con Inhibidores de transcriptasa reversa no nucleósidos (ITRNN) e inhibidores de proteasas (IP).

De los 274 expedientes revisados de los pacientes con infección por VIH, el 59% de ellos, es decir 146 pacientes desarrollarlo a lo largo de este tratamiento un tipo de dislipidemia.

Entre los fármacos Inhibidores de proteasas usados en el tratamiento antirretroviral y que se encontraron asociados en diferente grado a dislipidemia se encontraron indinavir, nelfinavir, saquinavir y ritonavir, cuyos pacientes compartían características como edad, forma de infección, estadio de SIDA, conteo de células CD4 y carga viral. La proporción de pacientes con niveles de colesterol elevados fue significativamente mayor en paciente que recibían ritonavir y menores en pacientes que recibieron saquinavir.

En cuanto a los pacientes que recibieron tratamiento con Inhibidores de transcriptasa reversa no nucleósidos, 27 pacientes (15%), nevirapina y efavirenz. Se encontró que el efavirenz esta más asociado a elevación de colesterol total y triglicéridos que la nevirapina.

Debemos conocer perfectamente el perfil metabólico de los distintos fármacos para administrar a nuestros pacientes combinaciones eficaces y poco tóxicas y adelantarnos a la aparición de problemas para prevenirlos, sin olvidar las recomendaciones higiénico-dietéticas básicas para mejorar la calidad de vida y la tolerancia a los tratamientos de los pacientes.

BIBLIOGRAFIA

1. Palella FJ, Delaney KM, Moorman AC, Loveless MO, Fuhrer J, Satten GA. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection: HIV outpatient study investigators. *N Engl J Med* 1998; 338: 853-60.
2. Mercie P, Thiebaut R, Lavingnolle V, et al. Evaluation of cardiovascular risk factors in HIV-1 infected patients using carotid intima-media thickness measurement. *Ann Med* 2002; 34: 55-63.
3. Carr A, Samaras K, Thorisdottir A, Kaufmann GR, Chisholm DJ, Cooper DA. Diagnosis, prediction, and natural course of HIV-1 protease-inhibitor-associated lipodystrophy, hyperlipidaemia, and diabetes mellitus: a cohort study. *Lancet* 1999; 353: 2093-9.
4. Barbar G. Cardiovascular manifestations of HIV infection. *Circulation* 2002; 106(11): 1420-7.
5. Bisson G, Gross R, Miller V, Weller I, Walker A. Monitoring of long term toxicities of HIV treatments: an international perspective. *AIDS* 2003; 17: 2407-17.
6. Jain RG, Furfine ES, Pedneault L, White AJ, Lenhard JM. Metabolic complications associated with antiretroviral therapy. *Antiviral Research* 2001; 51(3): 151-77.
7. Penzak SR, Chuck SK. Hyperlipidemia associated with HIV protease inhibitors use; pathophysiology, prevalence, risk factors and treatment. *Scand J Infect Dis* 2000; 32: 111 - 23.
8. Zangerle R, Sarcletti M, Gallati H, Reibnegger G, Wachter H, Fuchs D. Decreased plasma concentrations of HDL cholesterol in HIV-infected individuals are associated with immune activation. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1994; 7: 1149-56.
9. Green ML. Evaluation and management of dyslipidemia in patients with HIV infection. *JGIM* 2002; 17: 797- 810.
10. Riddler S, Smit E, Cole S, at al. Impact of HIV infection and HAART on serum lipids in men. *JAMA* 2003; 289: 2978-82.
11. Mooser V, Carr A. Antiretroviral therapy-associated hyperlipidaemia in HIV disease . *Curr Opin Lipidol* 2001; 12: 313-19.
12. Friis-Moller N, Weber R, Reiss P, et al. Cardiovascular disease risk factors in HIV patients- association with antiretroviral therapy. Results from the DAD study. *AIDS* 2003; 17: 1179-93.
13. Echevarria KL, Hardin TC, Smith JA. Hyperlipidemia associated with protease inhibitor therapy. *Ann Pharmacother* 1999; 33: 859-63.
14. Sullivan AK, Nelson MR. Marked hyperlipidaemia on ritonavir therapy. *AIDS* 1997; 11: 938-9.
15. Koppel K, Bratt G, Eriksson M, Sandstrom E. Serum lipid levels associated with increased risk of cardiovascular disease is associated with increased risk for cardiovascular disease is associated with highly active antiretroviral therapy (HAART) in HIV-1 infection. *Int J STD AIDS* 2000; 11: 451 -5.
16. Periard D, Talenti A, Sudre P, Cheseaux JJ, Halfon P, Reymond MJ. Atherogenic dyslipidemia in HIV infected individuals treated with protease inhibitors. *Circulation* 1999; 100: 700-5.
17. Grunfeld C, Kotler D, et al. Hypertriglyceridemia in the acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Med* 1989; 86: 27-31.

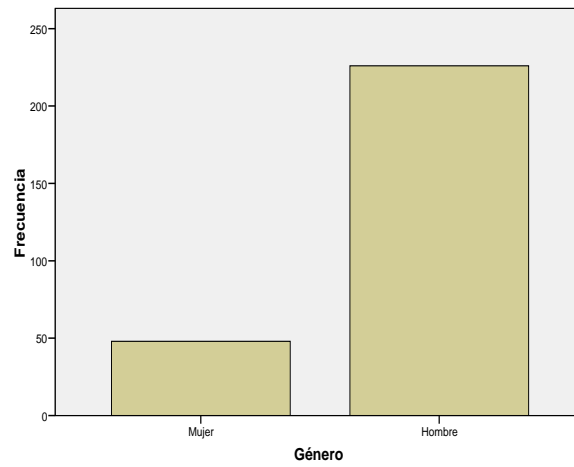
18. Vergis EN, Paterson DL, Wagener MM, Swindells S, Singh N. Dyslipidaemia in HIV-infected patients: association with adherence to potent antiretroviral therapy. *Int J STD AIDS* 2001; 12: 463-8.
19. Badaro R, DeJesus E, Lazzarin A, Jemsek J, Clotet B, Rightmire A, Thiry A, Wilber R. Atazanavir with ritonavir or saquinavir vs. lopinavir/ritonavir in patients with multiple virologic failures. Memories of 5th International Workshop on Adverse Drug Reactions and Lipodystrophy in HIV, July 8-11, Paris, France.
20. Savés M, Chene G, Ducimetiere P, et al. Risk factors for coronary heart disease in patients treated for human immunodeficiency virus infection compared with the general population. *Clin Infect Dis* 2003; 37: 292 -8.
21. Martinez E, García-Viejo M, Blanco JL, Bianchi L, Buirra E, Conget I. Impact of switching from human immunodeficiency virus type 1 protease inhibitors to efavirenz in successfully treated adults with lipodystrophy. *Clin Infect Dis* 2000; 31: 1266-73.
22. Saint-Marc T, Partisani M, Poizot-Martin I, Rouviere O, Bruno F, Avellaneda R. Fat distribution evaluated by computed tomography and metabolic abnormalities in patients undergoing antiretroviral therapy: preliminary results of LIPOCO study. *AIDS* 2000; 14: 37-49.
23. Galli M, Ridolfo AL, Adorni F, Gervasoni C, Ravasio IL, Corsico L, Gianelli E, Piazza M, Vaccarezza M, Monforte A, Moroni M. Body habitus changes and metabolic alterations in protease inhibitor –naïve HIV-1 infected patients treated with two nucleoside reverse transcriptase inhibitors. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002; 29: 21-31.
24. Rakotoambinina B, Medioni J, Rabian C, Jubault V, Jais JP, Viard JP. Lipodystrophic syndromes and hyperlipidemia in a cohort of HIV-1 infected patients receiving triple combination antiretroviral therapy with a protease inhibitor. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2001; 27: 443 -9.
25. Barreiro P, Soriano V, Blanco F, Casimiro C, de la Cruz JJ, Gonzalez-Lahoz J. Risks and benefits of replacing protease inhibitors by nevirapine in HIV-infected subjects under long-term successful triple combination therapy. *AIDS* 2000; 14: 807-12.
26. Casado JL, Arrizabalaga J, Antela A. Long-term efficacy and tolerance of switching the protease inhibitor for non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors: a 52 week, multicenter, prospective study. Eight Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Chicago, February 1999 (abstract 673).
27. Kosmiski LA, Kuritzkes DR, Lichtenstein KA, Glueck DH, Gourley PJ, Stamm ER. Fat distribution and metabolic changes are strongly correlated and energy expenditure is increased in the HIV lipodystrophy syndrome. *AIDS* 2001; 15: 1993-2000.
28. Hadigan C, Meigs JB, Corcoran C, Rietschel P, Picuch S, Basgoz N. Metabolic abnormalities and cardiovascular risk factors in adults with human immunodeficiency virus infection and lipodystrophy. *Clin Infect Dis* 2001; 32: 130-9.
29. Gervasoni C, Ridolfo AL, Trifiro G, Santambrogio S, Norbiato G, Musicco M, Clerici M, Galli M, Moroni M. Redistribution of body fat in HIV-infected women undergoing combined antiretroviral therapy. *AIDS* 1999; 13: 465-71.
30. Chang KH, Kim JM, Song YG, et al. Does race protect an oriental population from developing lipodystrophy in HIV-infected individuals on HAART. *J Infect* 2002; 44: 33-8.
31. Paton N, Earnest A, Ming Y, Karim F, Aboulhab. Lipodystrophy in a cohort of human immunodeficiency virus-infected Asian patients: prevalence, associated factors and psychological impact. *Clin Infect Dis* 2002; 35: 1244-9.

32. Aguilar-Salinas CA, Olaiz G, Valles V, Ríos JM, Gómez Pérez FJ, Rull JA, Rojas R, Franco A, Sepúlveda J. High prevalence of low HDL cholesterol concentrations and mixed hyperlipidemia in a mexican nation wide survey. *J Lipid Research* 2001; 42: 1298-307.
33. Chobonian AV, Bakris GL, Black HR, et al and the National High Blood Pressure Program Coordinating Committee. The seventh report of the Joint National Committee on prevention, detection and treatment of high blood pressure. *JAMA* 2003; 289: 2560-72.
34. Kilbourne AM, Justice AC, Rabeneck L, et al. General medical and psychiatric comorbidity among HIV/infected veterans in the post/HAART era. *J Clin Epidemiol* 2001; 54(Suppl. 1): S22-S28.
35. Dever LL, Onwari PA, Figueroa WE, et al. Hyperglycemia associated with protease inhibitors in an urban HIV/infected minority based population. *Ann Pharmacother* 2000; 34: 580-4.

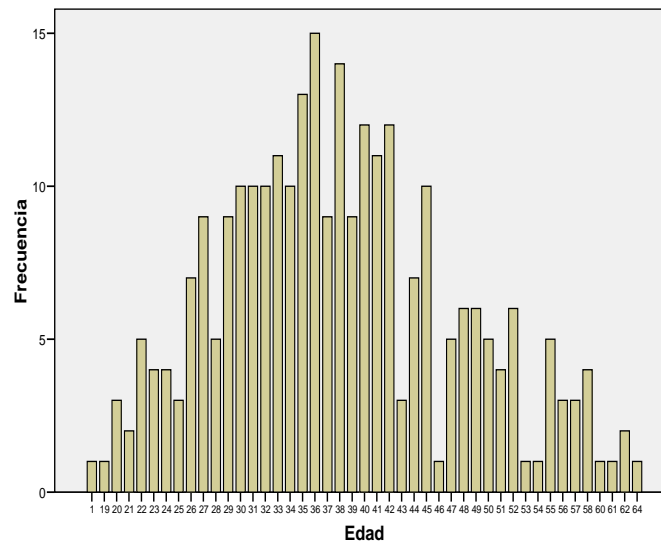
Anexo 1. Género de pacientes incluidos en el estudio.

GENERO	Número	Porcentaje
Mujer	48	17.5%
Hombre	226	82.5%
Total	274	100.0%

Género

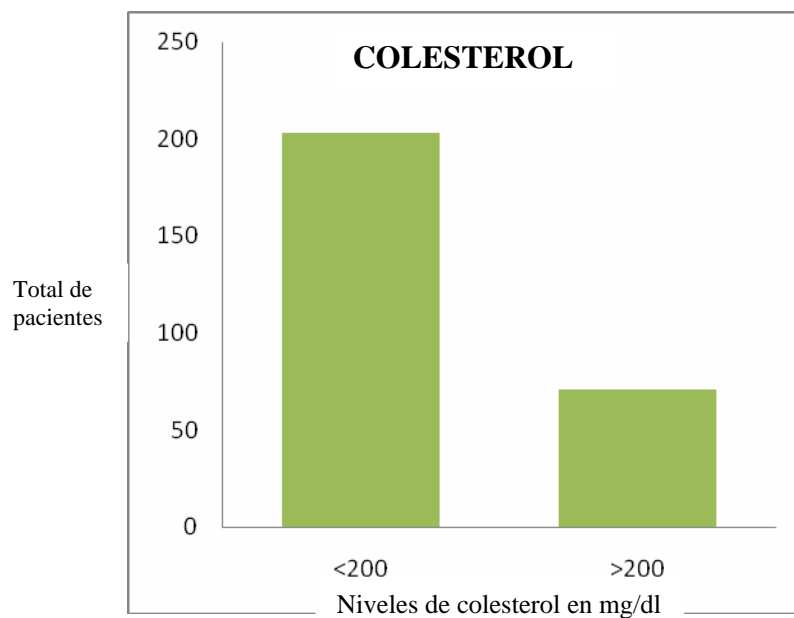


Edad



Anexo 2. Proporción de pacientes con hipercolesterolemia.

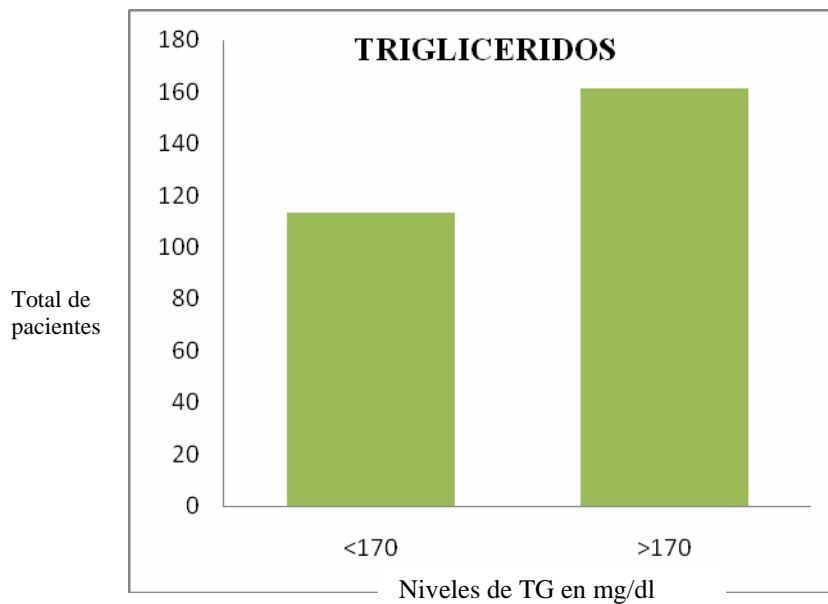
Niveles de Colesterol (mg/dl)	Número de pacientes	Porcentaje
<200	203	74.1%
> 200	71	25.9%
Total	274	100.0%



Anexo 3. Proporción de pacientes con hipertrigliceridemia.

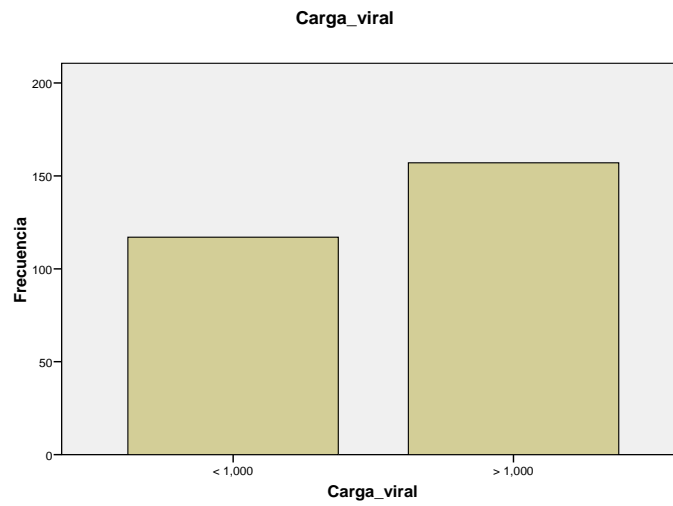
Valores de TG (mg/dl)	Número de pacientes	Porcentaje
<170	113	41.2%
> 170	161	58.8%
Total	274	100.0%

TG- Triglicéridos



Anexo 4. Carga viral

Carga Viral	Número de pacientes	Porcentaje
Válidos < 1,000	117	42.7%
> 1,000	157	57.3%
Total	274	100.0%



Anexo 5. Cuenta de células CD4.

Células CD4	Número de pacientes	Porcentaje
Válidos < 200	102	37.2%
> 200	172	62.8%
Total	274	100.0%

