

DISLIPEMIAS EN PACIENTES VIH

Dyslipidemia in patients with HIV

Dislipidemias em pacientes HIV

Puppo D¹, Valiño J²,
Torales M³, Durante S⁴,
Pandolfi M⁵

1 Internista. Prof. Adjunto
de Clínica Médica. Udelar.
Montevideo.

2 Internista. Nefrólogo. Prof.
Agregado de Clínica Médica.
Udelar. Montevideo.

3 Internista. Infectólogo.
Intensivista. Ex Prof. Adjunto
de Clínica Médica. Udelar.
Montevideo.

4 Residente de Medicina
Interna. Hospital Pasteur.
Montevideo.

5 Asistente de Clínica Médica.
Hospital Pasteur. Montevideo.

Autor responsable: Dr. Daniel
Puppo Néciga. Convención
1481 /202. Montevideo.
Uruguay. Tel:(598)29086941.
E-mail: danipune@gmail.com

Resumen

Desde la introducción de la terapia antirretroviral de alta efectividad (TARV) en el tratamiento de los enfermos VIH/SIDA, se asistió a un cambio en la evolución de la enfermedad, transformándola en una entidad crónica y terapéuticamente contenable.

El aumento de la sobrevida, se acompañó de enfermedades asociadas, cobrando relevancia las cardiovasculares, más precoces y severas. Las dislipemias tienen un papel de primer orden en esta patología. En el presente trabajo se analizan su incidencia y características en infectados por VIH, con y sin tratamiento con TARV.

El patrón lipídico difirió en la etapa pre-tratamiento (HDL bajo, Col. total bajo y TG normales) y bajo TARV (aumento notorio de los TG y en menor medida del Col.T y LDL), con una asociación significativa con el uso de Inhibidores de Proteasa (IP) y niveles de CD 4 menores de 200/mm³.

Palabras clave: Virus de Inmunodeficiencia Humana. Síndrome de Inmunodeficiencia adquirida. Terapia antirretroviral. Dislipemias.

Abstract

Since the introduction of highly active antiretroviral therapy (ART) in the treatment of HIV/AIDS patients, we have observed a change in the development of the disease,

Trabajo recibido: 06 de
mayo de 2014. Aceptado:
18 de agosto 2014

becoming a chronic therapeutically containable condition.

The increase in survival goes together with associated diseases; cardiovascular ones have become relevant, being earlier and more severe. Dyslipidemias have a leading role in this pathology. In this work, we analyze their incidence and characteristics in HIV patients, with and without ART treatment.

Lipid profile was different in the pre-treatment stage (low HDL, low total Cholesterol and normal TG) from the stage under ART (marked increase of TG and to a lesser extent of total Cholesterol and LDL), with a significant association of the use of Protease Inhibitors (PIs) and CD4 levels lower than 200/mm³.

Key words: Human Immunodeficiency Virus HIV – Acquired immunodeficiency syndrome. Antiretroviral therapy. Dyslipidemias.

Resumo:

Desde a introdução da terapia anti-retroviral de alta eficácia (TARV) no tratamento de pacientes com HIV / AIDS, ocorreu uma mudança no curso da doença, tornando-se uma entidade crônica, terapeuticamente controlável.

O aumento da sobrevivência foi acompanhada por doenças associadas, fazendo destaque aquelas de origem cardiovascular, mais precoces e mais graves. As dislipidemias têm um papel de liderança nesta patologia. Neste estudo são analisadas a incidência e as características de infectados pelo HIV, com e sem tratamento com TARV.

O padrão lipídico diferiu na etapa de pré-tratamento (HDL baixo, Colesterol Total baixo e TG normal) e baixo TARV (aumento marcado dos TG e, em menor medida do Colesterol Total e do LDL), com associação significativa com o uso de Inibidores da Protease (IP) e níveis do CD 4 abaixo de 200 / mm³.

Palavras-chave: Vírus da Imunodeficiência Humana. Síndrome da Imunodeficiência Adquirida. Terapia anti-retroviral. Dislipidemias

Introducción

La infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), genera un importante impacto médico y social, por su mayor incidencia en la población joven y laboralmente activa. (1,2)

La terapia antirretroviral (TARV) redujo significativamente su morbilidad y mortalidad, al tiempo que comenzaron a observarse nuevas situaciones mórbidas, derivadas de este tratamiento. (1,3)

En la cohorte americana del HIV Outpatient Study (HOPS), compuesta por más de 5.600 pacientes infectados por VIH, reclutados entre 1993 y 2002, se registraron sólo 2 casos de infarto agudo de miocardio (IAM) en la época inicial, con un incremento a 19 casos con el uso de los tratamientos combinados.

A partir de 1996, coincidiendo con la introducción de los inhibidores e la proteasa (IP) el riesgo cardiovascular (RCV) se multiplicó por 6. (4,5)

En el estudio multicéntrico DAD se objetivó que por cada año de recibir los nuevos tratamientos de combinación se incrementa el riesgo cardiovascular (RCV) en un 26%, el que es mayor con los nuevos tratamientos que combinan múltiples drogas antirretrovirales. (4,6,7, 8) En este incremento tienen un papel protagónico de primer orden las alteraciones del metabolismo lipídico.

Los estudios cardiológicos de Helsinki y el estudio PROCAM concluyen que la coexistencia de niveles altos de TG y bajos de HDL-colesterol, incluso con aumento mínimo o nulo de LDL- colesterol, incrementa significativamente el riesgo de enfermedad coronaria.(9,10)

La dislipemia asociada al VIH se caracteriza por una elevación en la concentración

plasmática de triglicéridos (TG) y descenso de HDL-colesterol, pudiendo observarse un aumento del colesterol total (CT) y de LDL-colesterol. Este patrón de HDL-colesterol bajo y TG elevados ha sido denominado dislipemia aterogénica. (11)

El desarrollo de dislipemias en pacientes VIH involucra múltiples factores: inflamatorios, hormonales, genéticos y los relacionados directamente a la TARV. (12)

Las alteraciones metabólicas inherentes a la infección por el VIH se deben a que los lípidos y las lipoproteínas forman parte de la inmunidad natural, variando al desencadenarse la reacción inflamatoria inespecífica. (13).

La apoproteína A1 (apo A1), que es el mayor componente proteico de las lipoproteínas de alta densidad (HDL), es uno de los factores antivíricos en la lucha orgánica contra el VIH inhibiendo la infección celular por este virus. (1, 14, 15)

Algunas citoquinas (interferón alfa, interleuquinas, factor de necrosis tumoral) juegan un rol importante en la patogenia de las dislipemias en pacientes infectados por VIH. Las citoquinas median también en la producción de LDL oxidadas, de endotelina y de óxido nítrico, responsables de la disfunción endotelial y de la proliferación de macrófagos. (1)

Los disturbios en el metabolismo lipídico y glucídico asociados a la infección por VIH se observan tanto en los pacientes tratados con TARV como en los que no reciben este tratamiento. (11,15)

En el curso de la infección por VIH, en una primera etapa desciende el colesterol total, con niveles bajos de HDL-colesterol seguidos de un descenso de LDL-colesterol. Posteriormente, de manera tardía en el curso de la infección los niveles de TG ascienden. (16,17) Estos cambios son proporcionales al descenso de CD4.

Al inicio de la TARV se normalizan estas alteraciones lipídicas, quizás debido a una corrección del trastorno inmunitario provocado por el VIH; posteriormente aumentan los niveles de TG y los de colesterol total y LDL- colesterol sin cambios en la concentración de HDL-colesterol. (14,18)

La introducción de los IP en la TARV (aprobado por la FDA entre 1995-1997), disminuyó la mortalidad directamente vinculada al VIH (notoria reducción de la carga viral, incremento de los linfocitos CD4 y disminución de las infecciones por oportunistas), a la par que aumentaban las relacionadas a las dislipemias. (16, 19,20)

Entre 1993-1998 Tsiodras y col. en una población de 221 pacientes infectados por VIH, encontraron una asociación independiente entre el consumo de IP, hiperglicemia, hiperlipidemia y lipodistrofia. (19)

En Uruguay se realizó entre 1999-2000 en el Instituto de Higiene del Ministerio de Salud Pública, actualmente Servicio de Enfermedades Infecciosas (SEIC) un estudio descriptivo transversal que concluyó que la TARV produce alteraciones lipídicas diferentes a la del paciente infectado sin tratamiento y que los IP son los fármacos antirretrovirales que producen alteraciones lipídicas mas severas. (1).

La patogenia de las dislipemias asociadas a TARV es compleja. Los IP reducen el catabolismo de VLDL y aumentan la producción de VLDL. (13,21)

Otro mecanismo responsable es el aumento de la síntesis hepática de TG a través de una expresión de enzimas claves en la biosíntesis de TG mediada por IP. (22).

Además los IP interfieren en la formación del complejo LRP1, reduciendo el almacenamiento de grasas y aumentando los niveles plasmáticos de ácidos grasos libres.

Objetivos

Objetivo general:

Estudiar la prevalencia y características de dislipemias en pacientes infectados por VIH, relacionándolas con un grupo control seronegativo.

Objetivos específicos:

- Identificar y tipificar la dislipemia, en una población VIH/SIDA.
- Relacionarla con el nivel de CD4.
- Identificar sus modificaciones con la TARV.

Material y métodos

Se realizó un estudio retrospectivo, descriptivo, en una muestra aleatoria de pacientes infectados por VIH en seguimiento durante cinco años (2005-2010) en el Servicio de Enfermedades Infecciosas (SEIC). Se analizaron historias clínicas elegidas al azar. Los datos recolectados se volcaron en un protocolo que registraba: edad, sexo, recuento de linfocitos CD4, si recibía TARV, si la misma incluía IP y perfil lipídico. Se utilizó como grupo control a pacientes que concurren a realizarse el carné de salud, similar en cuanto a edad y sexo.(1)

El programa estadístico utilizado fue el SSPS, versión 11.0, aplicando la prueba de chi cuadrado en las variables estadísticas

Resultados

La muestra abarcó a 52 pacientes VIH positivos, 21 de sexo masculino y 31 de sexo femenino (tabla 1), con una media de edad de 41 años.

El número de CD4 fue menor a $200/\text{mm}^3$ en 18/52 (FR 0.4) y mayor a $200/\text{mm}^3$ en 31/52 (FR 0.6). (Tabla 2).

Recibían TARV 36/52 (FR 0.71) y no la recibían 16/52 (FR 0.29). Dentro de éstos 10/36 incluían IP (0.27).

Tabla 1. Distribución de frecuencia por sexo del grupo VIH

	Frecuencia absoluta	Frecuencia relativa
Femenino	21	0,42
Masculino	31	0,58
Total	52	1,00

Tabla 2. Distribución de frecuencia por recuento de Linfocitos CD4 del grupo VIH.

	Frecuencia absoluta	Frecuencia relativa
CD4 < 200 mm^3	18	0,40
CD4 > 200 mm^3	34	0,60
Total	52	1,00

Tabla 3- Distribución de frecuencia de pacientes VIH + con TARV.

	Frecuencia absoluta	Frecuencia relativa
Con TARV	36	0,71
Sin TARV	16	0,29
Total	52	1,00

Tabla 4. Distribución de frecuencia de pacientes VIH con TARV incluyendo IP.

	Frecuencia absoluta	Frecuencia relativa
TARV c/IP	10	0,27
TARV s/IP	26	0,73
Total	36	1,00

Tabla 5 –Comparación de los valores medios de las fracciones del perfil lipídico de los diferentes grupos en relación con la TARV

Lipidograma (mg/dl)	Controles	HIV s/TARV	HIV c/TARV c/IP	Hiv c/TARV s/IP
CT	186.1	176.7	190.5	189.3
TG	104.4	171.3	185.0	141.9
LDL	116.7	113.1	119.5	98.7
HDL	48.6	40.8	37.8	43.7

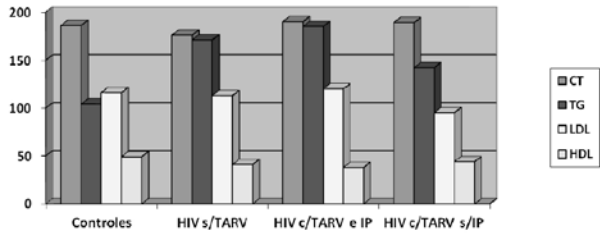


Figura 1. Comparación de los valores medios de las fracciones del perfil lipídico de los diferentes grupos en relación con la TARV

Tabla 6 – Dislipemias y su tipo vs recuento de CD 4.

	CD4 >200 mm/3	CD4 <200/mm3
CT>200 mg%	0.29	0.73
TG>150 mg%	0.38	0.47
HDL< 40 mg%	0.41	0.40

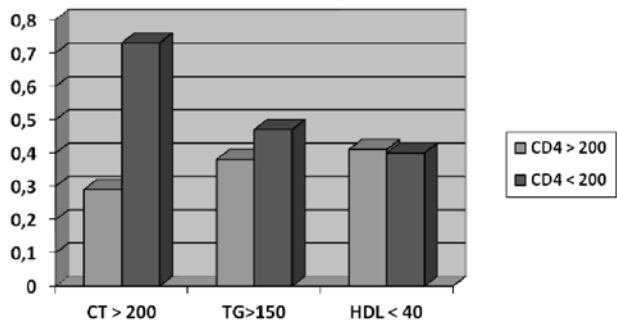


Figura 2. Comparación de la presencia de dislipemias según recuento de linfocitos CD4.

Discusión

En los pacientes HIV positivos que no recibían TARV el nivel medio de colesterol total y de LDL fue menor al de la población seronegativa estudiada. (Tabla 5 y figura 1). Estos pacientes, en relación la grupo control, presentaron niveles de triglicéridos superiores y menores de HDL.

La introducción de la TARV cambia este perfil lipídico al aumentar los niveles medios de colesterol total y de LDL, que incluso superan a los de la población control, junto a un incremento mayor de los TG y un mayor descenso de la porción HDL, lo que es más acentuado con el uso de IP.

La prevalencia de dislipemias fue mayor en los pacientes VIH positivo con recuento de CD 4 menor a 200/mm³, como se observa en la tabla 6 y la figura 2.

Conclusiones

- La prevalencia de dislipemias fue mayor en los pacientes VIH que en el grupo control
- La infección por VIH en sí misma produce alteraciones del metabolismo lipídico.
- Las alteraciones lipídicas son más marcadas con recuento de CD4 < 200 mm³.
- La introducción de la TARV provoca dislipemias diferentes a las producidas por la infección en sí misma.
- El agregado de IP se asoció con alteraciones lipídicas más severas.

Bibliografía

1. Vacarezza M, Vazquez R, Savio E. Alteraciones del metabolismo lipídico en pacientes infectados por VIH. *Revista Medica Uruguay* 2003;19: 45-52.
2. Informe de la situación nacional VIH/SIDA. Cátedra de Enfermedades Infecciosas. Julio 2012. Montevideo.
3. Neumann T, Woiwod T, Neumann A et al. Cardiovascular Risk Factors and Probability for Cardiovascular Events in HIV- Infected Patients. *European Journal of Medical Research* 2004; 9: 267-272.
4. Dronda, F . Riesgo vascular e infección por el virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1. *MED. CLIN.* 01/2004;122(8):301-303.
5. Holmberg SD, Moorman AC, Williamson JM, Tong TC, Ward DJ, Wood KC, et al. Protease inhibitors and cardiovascular outcomes in patients with HIV-1. *Lancet* 2002;360:1747-8.
6. Behrens G, Dejam A, Schmidt H, Balks HJ, Brabant G, Korner T, Stoll M, Schmidt RE (1999). Impaired glucose tolerance and beta cell function and lipid metabolism in HIV patients under treatment with protease inhibitors. *AIDS* 13: F63-F70.
7. Detels R, Tarwater P, Phair JP, Margolick J, Riddler SA, Minoz A (2001) Effectiveness of potent antiretroviral therapies on the incidence of opportunistic infections before and after AIDS diagnosis. *AIDS* 15 :347- 355
8. Friis-Moller N, Weber R, D'Arminio Monforte A, El Sadr W, Reiss P, Dabis F, et al. Exposure to HAART is associated with an increased risk of myocardial infarction: the DAD study. En: *Programs and Abstracts of the 10th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections*; 2003,February; Boston 2003 [abstract 130]
9. Gotto A, Assmann G, Carmena R, Davignon J, Fernandez Cruz A, Paoletti R. *Manual ILIB sobre lipidos para la practica clinica.* Buenos Aires: Waberly Hispanica, 1998; 130-6.
10. Summary of the Second Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and treatment of High Blood Cholesterol in Adults (ATP-II). *JAMA* 1993; 269: 3015 -23.

11. Estrada V, Portilla J. Dyslipidemia Related to Antiretroviral Therapy. *AIDS Rev.* 2011; 13: 49-56
12. Oh J, Hegele R. HIV-associated dyslipidaemia: pathogenesis and treatment. *Lancet Infect Dis.* 2007; 7:787-96.
13. Christeff N, Lortholary O, Casassus P, Thobie N, Dalle MT, Veyssier P, et al. Serum lipid concentration with reference to the clinical and immunological status of HIV infected men. *Ann Med Interne (Paris)* 1995; 146(7): 490-5.
14. Ducobu J, Payen MC. Lipids and AIDS. *Rev Med Brux* 2000; 21(1): 11-7.
15. Carr A, Samaras K, Thorisdottir A, Kaufmann GR, Chiismo 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(9170): 2093-9
16. Kotler DP. Update on metabolic and morphologic abnormalities in HIV. *Medscape HIV/AIDS: 1999 Annual Update.* ([www.medscape.com/Medscape/HIV/Treatment Update/1999](http://www.medscape.com/Medscape/HIV/TreatmentUpdate/1999)).
17. Crook MA, Mir N. Abnormal lipids and the acquired immunodeficiency syndrome: is there a problem and what should we do about it? *Int J STD AIDS* 1999; 10(6): 353-6.
18. Tsiodras S, Mantzoros C, Hammer S, Samore M. Effects of Protease Inhibitors on Hyperglycemia, hyperlipidemia and lipodystrophy: a 5 year cohort study. *Arch Intern Med* 2000;160(13): 2050-6.
19. Carr A, Chuah J, Hudson J, French M, Hoy J, Law M, et al. A randomised, open label comparison of three highly active antiretroviral therapy regimens including two nucleoside analogues and indinavir for previously untreated HIV-Infection: the OzCombo1 study. *AIDS* 2000; 14(9): 1171-80.
20. Carpentier A, Patterson B, Uffelman K, Salit I, Lewis G. Mechanism of highly active antiretroviral therapy-induced hyperlipidemia in HIV-infected individuals. *Atherosclerosis.* 2005;178:165-72.
21. Lenhard J, Croom DK, Weiel J, Winegar D. HIV protease inhibitors stimulate hepatic triglyceride synthesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2000; 20:2625-9.