



UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCOS

FACULTAD DE MEDICINA HUMANA

UNIDAD DE POST GRADO

Dislipidemia durante la terapia antirretroviral en pacientes con infección por VIH/SIDA atendidos en el HNERM, 2000 – 2003.

Capítulo 4. Discusión de los Resultados

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN

Para optar el Título de Especialidad en Medicina de Enfermedades Infecciosas y
Tropicales

AUTOR

**Miguel Villegas Chiroque
Jorge Eduardo Mezarina Valverde**

LIMA – PERÚ
2004

IV. DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS

Analizamos el perfil de lípidos (antes y después) en una muestra de 240 PVVIH/S atendidos en el HNERM: 38 sin TARGA y 202 en TARGA (43 con EFV, 51 con NFV, 79 con IDV y 29 con SQV/r). Los pacientes son de ambos sexos, pero principalmente varones (61,7%), con edad promedio de 39,5 años e IMC de 21,5 Kg./m² en promedio. Estos datos referidos a sus características biológicas son comparables entre los grupos en estudio y semejantes a otras investigaciones realizadas.^{9,14,22}

Los pacientes integrantes del estudio se clasifican en estadios avanzados de enfermedad por VIH/Sida. Más del 90% presentaban síntomas B o C y tenían cifras de Linfocitos CD₄ de 142 células /mm³ en promedio. Aunque el nivel promedio de Linfocitos CD₄ en el grupo control (sin TARGA) fue de 165 células /mm³, cifra mayor al promedio, no fue estadísticamente significativo. Por tanto, los grupos son también comparables respecto al estadio clínico e inmunológico de los pacientes.

En la evolución natural de la infección por VIH/Sida se presentan anomalías metabólicas y nutricionales, pérdida de masa corporal magra, hipercatabolismo y dislipidemia. El aumento de triglicéridos y disminución del colesterol son las alteraciones más comunes. Se observa también disminución de HDL-colesterol, LDL-colesterol, ácidos grasos y lípidos totales, con elevación de metabolitos del ácido araquidónico y ácidos grasos poli-insaturados.^{19,20}

El modelo de alteración de lípidos en la infección natural por VIH/Sida es semejante al reportado en otras infecciones crónicas, estos cambios están asociados a procesos inmunológicos como proliferación y diferenciación linfomonocitaria inducida por toxinas, liberación de citoquinas (IL-6, FNT- α) y maduración de células T, reflejando la homeostasis del metabolismo de lípidos sobre la función inmunológica y viceversa.^{19,20}

Con el uso de los ARV en la terapia contra la infección VIH/Sida han surgido cambios en el metabolismo de lípidos, sobretodo en los esquemas TARGA con IP, y se describen alteraciones sustanciales de los lípidos séricos debido a interacciones farmacológicas, exacerbaciones preexistentes o por reconstitución inmune, con posible impacto a largo plazo sobre la morbilidad y mortalidad de los PVVIH/S en TARGA.⁶⁻¹¹

En el HNERM de la seguridad social, a mediados de los 90' se usó AZT como monoterapia, luego en biterapia asociado a 3TC, después en 1998 se paso a terapia triple con IP (TARGA), y recién en el 2002 ingresaron los INNTR, como EFV (NVP se dispone en forma limitada). Estos acontecimientos reflejan lo ocurrido en el ámbito mundial y en nuestro país, pero con mucho retraso.

Los hechos antes señalados, explican las diferencias en la duración de TARGA en los PVVIH/S según esquemas con o sin IP. La duración media de TARGA con esquemas con INNTR fue corta (EFV =6,3 meses), por que son fármacos de uso más reciente; mientras que en esquemas con IP-inicial las duraciones fueron mayores (NFV =15,4 e IDV =15,7 meses), y con IP-rescate mucho más (SQV/r =20,1 meses) por que se trata de medicamentos más antiguo en uso.

Nosotros hallamos el 46,5% de frecuencia global de dislipidemia en los PVVIH/S en TARGA de la muestra, cifra semejante al 47% reportado por el National Colesterol Education Programan (NCEP)¹¹ para PVVIH/S en TARGA de los EEUU. Cuando el esquema TARGA incluye IP hallamos 53,4% de dislipidemia global, cifra mayor al promedio general; sin embargo, este porcentaje es bajo comparado a cifras alrededor del 70% reportado por otros investigadores ^{12, 13, 22}.

MAUSS *et al*³⁴ en una serie de 184 pacientes HIV positivos (32 sin TARGA y 152 con TARGA: 64 con IP, 68 con INNTR y 20 solo con INTR), encontraron 61% de frecuencia global de dislipidemia, 55% de hipertrigliceridemia (>200 mg%) y 45% de hipercolesterolemia (>200 mg%). Se trata de PVVIH/S caucásicos, varones (92%) que promedian 39,6 años, IMC medio de 22,6 Kg/m², estadios clínicos A y B (73%) y cifras CD₄ de 548 células /mm³ en promedio.

En nuestro estudio encontramos 41,7% de dislipidemia global, 29,6% de hipertrigliceridemia (>200 mg%) y 27,9% de hipercolesterolemia (>200 mg%). Estas discrepancias entre los porcentajes de dislipidemia encontrado por nosotros y la serie anterior refleja las diferencias entre ambas poblaciones: sexo masculino (62 vs 92%), IMC (21,5 vs 22,6 Kg/m²), estadio clínico preponderante (B y C vs A y B), niveles de CD₄ (142 vs 548 células /mm³), entre otros factores no medidos como la predisposición genética.

PERIARD *et al*¹⁴ comparan 28 pacientes VIH-positivos sin TARGA versus 93 con TARGA-IP (RTV =46, NFV = 21 e IDV =26). Son PVVIH/S de 38,5 años, IMC promedio 22,3 Kg/m², nivel CD₄ de 370 células /mm³ promedio, 15 meses de duración media de TARGA y pertenecen al Swiss HIV Cohort Study.

Los autores describen incremento de la hipercolesterolemia (>240 mg%) del 8 al 39 % en el grupo IP comparado grupo sin IP que pasó del 11 al 14%. Los incrementos promedios de colesterol total fueron significativos en los grupos IP de 77 (RTV), 42 (NFV) y 31 mg% (IDV), pero los triglicéridos sólo aumentaron significativamente con RTV (159 mg%). Hubo aumento significativo de LDL-colesterol en los grupos IP, excepto en IDV, pero el HDL-colesterol no presentó cambios¹⁴.

Los incrementos medios de colesterol total para NFV e IDV que nosotros encontramos fueron de 34,4 y 28,3 mg% respectivamente, cifras muy semejantes a lo reportado en estudio anterior. En nuestra investigación también reportamos aumento significativo de triglicéridos para NFV (47,6 mg%) e IDV (49,1mg %). El LDL y VLDL-colesterol aumentaron significativamente con NFV e IDV, mientras que el HDL-colesterol presenta comportamiento heterogéneo.

STEIN *et al*³⁵ en un estudio transversal con PVVIH/S de 42 años promedio, varones >75%, 23 Kg/m² IMC, 410 CD₄ promedio; comparan: TARGA con IP (22 casos) versus TARGA sin IP (15 casos). Encuentran cifras promedio más elevadas en el grupo con IP que en el grupo sin IP tanto en colesterol total (219 vs 171 mg%) como de triglicéridos (384 vs 172 mg%).

Los valores de colesterol y triglicéridos antes señalados son semejantes a los encontrados en nuestra investigación. Los valores finales alcanzadas en los grupos TARGA con IP comparado al grupo TARGA con EFV de colesterol total fueron de 184-201 vs 166 mg% y para triglicéridos fueron de 179-206 vs 174 mg%.

También nosotros encontramos niveles de VLDL y LDL-colesterol con incrementos alto significativo en los grupos IP-inicial comparado con los grupos con INNTR y sin TARGA. Sumado a los cambios del colesterol total y triglicéridos, el perfil de lípidos tiene fenotipo aterogénico. Estos hallazgos son semejantes a los reportados por otros investigadores.^{12-17, 24,35-38}

Son diversos los mecanismos propuestos en la patogenia de la dislipidemia relacionada a IP. CARR *et al*²⁴ plantean que los IP inhiben las aspartil proteasas humanas, estructuralmente homólogas a la proteasa viral, e incrementan la lipogénesis mediada por la Proteína de Unión del Elemento Regulador de Esteroles (SERBP), con producción final de VLDL circulante, que transporta triglicéridos y genera LDL-colesterol.^{36,37} Además, hay disminución de la depuración de VLDL por inhibición de la Proteína Relacionada al Receptor de LDL (LRP) o por degradación restringida de la Apo B-100^{12,13}.

Las investigaciones de LENHARD *et al*³⁸ demostraron aumento de la síntesis lipídica en hepatocitos HepG₂ de cultivos celulares expuestos a IP, y en ratones AKR /J tratados con IP, describen incremento postprandrial de los triglicéridos, pero no de colesterol, con aumento de síntesis hepática de novo de ácidos grasos y triglicéridos.

La dislipidemia secundaria a IP puede asociarse o no a otras alteraciones metabólicas como lipodistrofia, resistencia a la insulina e intolerancia a la glucosa, y es potencialmente aterogénica. Todo esto hace estimar un incremento teórico del riesgo cardiovascular, pero se necesitan estudios a largo plazo para determinar el verdadero impacto de los IP sobre la enfermedad cardiovascular¹²⁻¹⁸.

De otro lado, MAUSS *et al*³⁴ plantean que la hiperlipidemia por IP no correlaciona con el aumento de riesgo cardiovascular. Describen los autores que su comportamiento fenotípico es semejante a la hipertrigliceridemia familiar, es decir triglicéridos aumentados, Apo B normal, VLDL normal con tamaño de partícula grande. Esta enfermedad congénita no se asocia al aumento eventos cardiovasculares. Además, encuentran aumento de HDL, un factor protector de enfermedad cardiovascular.

La TARGA sin IP es menos proclive a desarrollar alteraciones lipídicas, pero puede estimularla dependiendo de factores adicionales, y en ningún caso queda exento de riesgo potencial^{12,13,39}. En nuestro estudio, el grupo TARGA con EFV presentó incremento significativo menos pronunciado de triglicéridos (24,4 mg%), colesterol (16,5mg %) y VLDL-colesterol (4,6 mg%) . En otro estudio³⁴ asociaron el uso de INNTR con incremento de HDL, LDL, colesterol total y Apo A₁ , pero no de triglicéridos.

Se produce reversión variable de la dislipidemia relacionada a IP cuando se cambia a INNTR (EFV o NVP), Abacavir (INTR) o Atazanavir (IP)²⁶⁻²⁸ . NEGREDO *et al* ²⁷ estudiaron 34 PVVIH/S en TARGA con IP que desarrollaron lipodistrofia con dislipidemia, y randomizaron por cambio a NVP (16 casos) o continuación con IP (18 casos). A las 24 semanas encontraron disminución de triglicéridos, colesterol total y LDL-colesterol, y aumento de HDL-colesterol.

Entre los INNTR se considera a NVP menos lipogénico que EFV; además, el uso de INNTR se asocia al incremento del HDL-colesterol, considerado como un factor protector de riesgo de enfermedad cardiovascular ^{26-28,34} . Nosotros, también hallamos elevación significativa del HDL-colesterol (3,7 mg%) en con el uso de EFV.